LAXOBERON

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Laxoberon 7,5 mg/ml druppels voor oraal gebruik, oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Natriumpicosulfaat monohydraat 7,5 mg/1 ml.

Hulpstof met bekend effect:
Laxoberon bevat 0,45 g *sorbitol* per ml (E420).
Laxoberon bevat 2 mg natriumbenzoaat per ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Druppels voor oraal gebruik, oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van constipatie.
Door de dosis geleidelijk te verlagen en door de innamen meer en meer te spreiden, lukt men erin de intestinale functie opnieuw te normaliseren.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
– **volwassenen**: 10 tot 20 druppels (= 5 tot 10 mg) per dag in één inname.

Pediatrische patiënten
– **kinderen ouder dan 10 jaar***:* 10 tot 20 druppels (= 5 mg tot 10 mg) per dag in één inname.
– **kinderen van 4 tot 10 jaar***:* 5 tot 10 druppels (= 2,5 mg tot 5 mg) per dag in één inname.
– **kinderen jonger dan 4 jaar***:* 0,25 mg per kg lichaamsgewicht per dag in één inname (1 druppel LAXOBERON bevat 0,5 mg natriumpicosulfaat).

Het wordt aangeraden te beginnen met de laagste inname. De inname kan worden aangepast tot de maximum aanbevolen inname voor een regelmatige stoelgang. De maximale dagelijkse inname mag niet overschreden worden.

Wijze van toediening
Oraal gebruik.
De druppels kunnen gemengd worden met water, melk of fruitsap.
Om 's ochtends een effect te bereiken, moet LAXOBERON bij het slapengaan worden ingenomen (latentietijd: 6 à 12 uur).
De druppelvorm laat toe de dosering aan te passen en de dosis geleidelijk te verlagen.
Vooraleer zijn toevlucht te nemen tot laxativa moet men bij chronische constipatie eerst een oplossing zoeken door de voeding aan te passen en de leefgewoonten te veranderen. Chronisch gebruik van laxativa is af te raden.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof (picosulfaat) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ileus of intestinale obstructie.
- Ernstige inflammatoire aandoeningen van het colon.
- Acute abdominale aandoeningen met hevige pijn en/of koorts (bijvoorbeeld appendicitis), eventueel gepaard gaand met misselijkheid en braken.
- Ernstige toestand van dehydratatie.
- Bij patiënten met een fructose-intolerantie (zeldzame erfelijke ziekte – zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Net als voor alle laxativa, moet langdurig gebruik zonder de oorzaken van de constipatie op te sporen, worden afgeraden. De medicamenteuze behandeling van constipatie is slechts een adjuvanstherapie ter ondersteuning van de geldende hygiëne- en dieetvoorschriften (verrijking van de voeding met plantaardige vezels en drank, aanbeveling van lichamelijke inspanning). Voorzichtigheid is nodig bij hartdecompensatie, nierinsufficiëntie, bij bejaarden, en ook bij gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die aanleiding kunnen geven tot “torsades de pointe”.
Er werden gevallen van duizeligheid en/of syncope gemeld bij patiënten die LAXOBERON hadden gekregen. Volgens de beschikbare gegevens gaat het in deze gevallen om een syncope die te wijten is aan de inspanning bij het stoelgang maken of aan een vasovagale reactie op de buikpijn verbonden met verstopping, en die niet noodzakelijk in verband staat met de toediening van het natriumpicosulfaat zelf.
Langdurig excessief gebruik kan aanleiding geven tot stoornissen in de vocht- en elektrolytenbalans en hypokaliëmie.
LAXOBERON mag niet aan kinderen worden gegeven tenzij op doktersadvies. Het voorschrijven van stimulerende laxativa bij kinderen moet uitzonderlijk blijven.

Eén ml van de oplossing bevat 0,45 g sorbitol, de maximum aanbevolen dosis voor volwassenen en kinderen ouder dan 10 jaar bevat dus 0,6 g sorbitol. Er moet rekening worden gehouden met het additieve effect van gelijktijdig toegediende producten die sorbitol (of fructose) bevatten en inname van sorbitol (of fructose) via de voeding. Patienten met erfelijke fructose-intolerantie mogen dit geneesmiddel niet innemen/toegediend krijgen.
Het gehalte aan sorbitol in geneesmiddelen voor oraal gebruik kan invloed hebben op de biologische beschikbaarheid van gelijktijdig toegediende andere geneesmiddelen voor oraal gebruik.

Er zijn meldingen van misbruik van het product, voornamelijk door patiënten met eetstoornissen, die het product gebruikten met de bedoeling om af te vallen. Net als andere stimulerende laxeermiddelen helpt dit product mensen niet om af te vallen. Bovendien ondervonden patiënten overdreven bijwerkingen zoals diarree, buikpijn en hypokaliëmie. Patiënten die risico lopen op misbruik moeten erop gewezen worden dat het product niet geschikt is om af te vallen.

Laxoberon 7,5 mg/ml druppels voor oraal gebruik, oplossing bevat minder dan 1 mmol natrium (23mg) per ml, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

Laxoberon 7,5 mg/ml druppels voor oraal gebruik, oplossing bevat 2 mg natriumbenzoaat per ml.
Stijging van bilirubine in het bloed na verdringing van albumine kan icterus neonatorum verergeren. Deze kan overgaan in kernicterus (ophopingen van ongeconjugeerd bilirubine in het hersenweefsel).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik van hoge dosissen LAXOBERON en diuretica of adrenocorticosteroïden kan het risico van een stoornis van het elektrolytenevenwicht doen toenemen, wat op zijn beurt de gevoeligheid voor cardiotone glycosiden kan verhogen.
Het effect van LAXOBERON kan worden verzwakt door gelijktijdige toediening van breedspectrum antibiotica.
Men moet rekening houden met een mogelijke interactie met digitalispreparaten; theoretisch zou zulke interactie ook mogelijk zijn met anti-aritmica.
Aangezien het risico van “torsades de pointe” toeneemt bij hypokaliëmie, is voorzichtigheid nodig bij patiënten die geneesmiddelen nemen die “torsades de pointe” kunnen uitlokken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er bestaan geen adequate gecontroleerde studies bij zwangere vrouwen. LAXOBERON werd reeds gebruikt door een beperkt aantal zwangere vrouwen en vrouwen op reproductieve leeftijd. Daarbij werden nooit toxische effecten vastgesteld op de moeder of op de foetus. Net als voor alle geneesmiddelen geldt ook hier dat LAXOBERON niet tijdens de zwangerschap mag worden gebruikt, tenzij op doktersadvies.

Borstvoeding
De klinische gegevens hebben aangetoond dat noch het actief derivaat van natriumpicosulfaat (bis-(p-hydroxyfenyl)-pyridyl-2-methaan of BHPM), noch zijn glucuronide-derivaten in de borstmelk van gezonde vrouwen worden afgescheiden. LAXOBERON kan dus veilig worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid
Er werden geen studies uitgevoerd op de invloed op de vruchtbaarheid bij de mens. Niet-klinische studies lieten geen enkel effect zien op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er werd geen enkele studie uitgevoerd betreffende de rijvaardigheid. Desalniettemin moeten patiënten worden verwittigd dat zij duizelig kunnen worden en/of kunnen flauwvallen tengevolge van een vasovagale reactie (bijvoorbeeld op buikkrampen). In geval van buikkrampen, moeten alle potentieel gevaarlijke activiteiten zoals het besturen van een voertuig of het bedienen van een machine vermeden worden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
De vaakst gemelde bijwerkingen tijdens de behandeling zijn diarree en abdominale pijn.

Samenvattende tabel van de bijwerkingen
De volgende bijwerkingen zijn gemeld tijdens het gebruik van LAXOBERON tijdens klinische studies of via spontane meldingen.

Bijwerkingen zijn geclassificeerd met de volgende frequenties:
Zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, <1/10); soms (≥ 1/1.000, < 1/100); zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Klassen van orgaansystemen	**Bijwerkingen**	**Frequentie**
Immuunsysteemaandoeningen	Allergische reacties	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	Vertigo	Soms
	Syncope	Niet bekend
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree met risico van dehydratie bij bejaarden	Zeer vaak
	Krampen, hinder en pijn in het abdomen	Vaak
	Nausea, braken	Soms
Huidaandoeningen en aandoeningen van onderhuids weefsel	Huidreacties, zoals angio-oedeem, geneesmiddeleneruptie, jeuk, huiduitslag	Niet bekend

Beschrijving van de geselecteerde bijwerkingen:
Vertigo en syncope die voorkomen na de inname van natriumpicosulfaat lijken overeen te komen met een vasovagale respons (bijvoorbeeld buikkrampen of ontlasting) (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

België: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten – www.fagg.be - Afdeling Vigilantie – Website: www.eenbijwerkingmelden.be – E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen:
Bij acute intoxicatie: diarree, abdominale krampen, dehydratatie, aanzienlijk elektrolyten- en vochtverlies, met inbegrip van hypokaliëmie die gepaard gaat met een risico op hartaritmie.
Gevallen van ischemie van de colonmucosa werden gerapporteerd bij gebruik van dosissen die aanzienlijk hoger waren dan de aanbevolen dosis van 10 mg voor volwassen personen.
Net als met andere laxerende middelen kan een chronische overdosering van LAXOBERON aanleiding geven tot chronische diarree, abdominale pijn, hypokaliëmie, secundair hyperaldosteronisme en nierstenen. Bij chronisch gebruik van laxativa werden ook nierletsels, metabole alkalose en secundaire spierzwakte veroorzaakt door hypokaliëmie gerapporteerd.

Behandeling:
Onmiddellijk na de inname van LAXOBERON kan de absorptie ervan sterk afnemen of zelfs worden verhinderd als gevolg van het uitlokken van braken of van een maagspoeling. In dit geval kan het nodig zijn de water- en elektrolytenbalans te herstellen, in het bijzonder bij oudere patiënten en bij kinderen. Toediening van een spasmolyticum kan nuttig zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: contactlaxans.
ATC-code: A06AB08

Werkingsmechanisme
Natriumpicosulfaat, een derivaat van difenylmethaan, is een contactlaxans.
Het wordt in het darmkanaal niet geresorbeerd, maar wordt door de intestinale flora gehydrolyseerd tot een actief derivaat dat de peristalsis van het colon stimuleert en de digestieve resorptie van water en elektrolyten afremt. Dit leidt tot stimulering van de stoelgang, een kortere transittijd en verzachting van de feces.

Farmacodynamische effecten
Als laxeermiddel dat inwerkt op de colon, stimuleert natriumpicosulfaat in het bijzonder het natuurlijke uitscheidingsproces in de onderste zone van het maagdarmstelsel. Natriumpicosulfaat is bijgevolg ondoeltreffend bij de wijziging van de vertering of de absorptie van calorieën of essentiële voedingsstoffen in de dunne darm.

Klinische werkzaamheid en veiligheid
In een studie waaraan 367 patiënten deelnamen die lijden aan chronische idiopathische constipatie hebben druppels (10 mg) natriumpicosulfaat (PSS) het aantal keren ontlasting significant verbeterd ten opzichte van placebo [P10-03187]. Het “gemiddeld wekelijks aantal keren volledige spontane ontlasting (SSC) gedurende 4 weken durende behandelingsperiode” is gestegen van 0,9±0,1 (gemiddelde±ET) tot 3,4±0,2 in de groep PSS en van 1,1±0,1 tot 1,7±0,1 in de placebogroep ($p<0,0001$). Het percentage patiënten dat een gemiddeld wekelijks aantal van ten minste drie SSC heeft bereikt gedurende de 4 weken durende behandelingsperiode bedroeg 51,1 % in de groep PSS ten opzichte van 18,0 % in de placebogroep ($p<0,0001$). Het gemiddeld wekelijks aantal volledige spontane ontlastingen lag tussen 6,7 en 7,7 in de groep PSS en tussen 3,5 en 4,3 in de placebogroep ($p<0,0001$). De behandeling heeft de levenskwaliteit (QoL) van de patiënten aanzienlijk verbeterd ten opzichte van placebo (vragenlijst over de constipatie Patient Assessment of Constipation (PAC)-QoL©; algemene score : $p<0,0001$, unieke scores onder $p<0,01$). De behandeling werd in het algemeen goed verdragen. Omwille van de mogelijkheid tot aanpassing van de individuele doses is het aantal patiënten met bijwerkingen gedaald na week 1 tot bijna hetzelfde lage niveau bij patiënten uit de placebogroep.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en distributie
Na de inname bereikt het natriumpicosulfaat het colon zonder te worden geabsorbeerd, waardoor enterohepatische circulatie wordt vermeden.

Biotransformatie
Natriumpicosulfaat wordt omgezet in het actieve bestanddeel (bis-(p-hydroxyfenyl)-pyridyl-2-methaan of BHPM) in het distale segment van de darm door bacteriële afbraak.

Eliminatie
Na de transformatie worden slechts kleine hoeveelheden BHPM geabsorbeerd en bijna volledig geconjugeerd in de darmwand en de lever om het inactieve glucuronide BHPM te vormen. Na orale toediening van 10 mg natriumpicosulfaat wordt 10,40% van de totale dosis uitgescheiden onder de vorm van glucuronide BHPM in de urine na 48 uur. De urine-uitscheiding vermindert in het algemeen wanneer hogere doses van natriumpicosulfaat worden toegediend.

Farmacokinetische/farmacodynamische relaties
De werking start 6 tot 12 uur na de inname en wordt bepaald door de vrijgave van de werkzame stof (BHPM). Er is geen rechtstreekse of onrechtstreekse correlatie tussen de plasmaconcentraties van actieve derivaten en de laxerende uitwerking.
Natriumpicosulfaat werkt als emolliens of als laxativum, afhankelijk van de toegediende dosis.
LAXOBERON oplossing is kleurloos, reukloos en smaakloos.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Natriumpicosulfaat heeft een lichte acute toxiciteit vertoond bij laboratoriumdieren. De waarden voor oraal LD_{50} waren respectievelijk >17 g/kg (muizen), >16 g/kg (ratten) en > 6 g/kg (konijnen, honden). Belangrijke tekenen van toxiciteit waren respectievelijk polydipsie, pilo-erectie, diarree en braken.

In onderzoeken naar subchronische toxiciteit die tot 6 maanden duurden bij ratten (max. 100 mg/kg) en honden (max. 1.000 mg/kg) traden diarree en gewichtsverlies op wanneer natriumpicosulfaat werd toegediend in hogere dosissen dan 500 en 5.000 maal de therapeutische dosis bij de mens (gebaseerd op 50 kg). Na blootstelling aan hoge dosissen, werd een geïsoleerde atrofie van de gastro-intestinale mucosa waargenomen. Veranderingen die verband hielden met de behandeling werden veroorzaakt door chronische darmirritatie geassocieerd met cachexie. Alles toxische effecten waren omkeerbaar. Natriumpicosulfaat heeft geen enkel ongewenst effect op de hartfrequentie, de bloeddruk of de ademhaling bij dieren, ongeacht of ze bij bewustzijn of verdoofd zijn.

Van natriumpicosulfaat is gebleken dat het geen genotoxiciteit veroorzaakt bij bacteriën en in de cellen van zoogdieren, noch *in vitro* noch *in vivo*. Men beschikt over geen enkele conventionele chronische biologische test voor onderzoek naar de cancerogeniciteit bij ratten en muizen.

Teratogeniciteit van natriumpicosulfaat (segment II) werd bestudeerd na orale toediening bij ratten
(1, 10, 1.000 en 10.000 mg/kg) en konijnen (1, 10 en 1.000 mg/kg). De toxische dosis die tot ernstige diarree leidt bij de moeder werd in verband gebracht met embryotoxiciteit (verhoogde voortijdige resorpties) zonder enig teratogeen effect of ongewenst effect op de voortplantingsmogelijkheden van de nakomelingen. Bij ratten werd de embryonale ontwikkeling in het algemeen (segment I) en ook de pre- en postnatale ontwikkeling (segment III) niet verstoord met de orale dosissen van 1, 10 en 100 mg/kg.

Samengevat: op grond van de zwakke biobeschikbaarheid na orale blootstelling, is de acute en chronische toxiciteit van natriumpicosulfaat zwak.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumbenzoaat - Sorbitol-oplossing (niet kristalliseerbaar) *(zie rubriek 2)* - Natriumcitraatdihydraat - Citroenzuur monohydraat - Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen gegevens beschikbaar.

6.3 Houdbaarheid

24 maanden

De afkorting "EXP." (vervaldatum) op de verpakking vermeldt de datum vanaf wanneer de validiteit van het product niet meer verzekerd is (de eerste twee cijfers geven de maand aan, de volgende het jaar - de vervaldatum is de laatste dag van de vermelde maand).

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C. .
Na eerste opening niet langer dan 1 jaar gebruiken.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Flesje (wit) van 15 ml met druppelteller (1 ml = 15 druppels).
Kliniekverpakking van 10 x 10 ml.
Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.
Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
1831 Diegem
Tel.: 02/710.54.00
e-mail : info.belgium@sanofi.com

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE021393

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

A. Datum van eerste verlening van de vergunning: 29.06.1972
B. Datum van laatste verlenging: 07.07.2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 02/2025