

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Laxoberon 7,5 mg/ml solution buvable en gouttes

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Picosulphate de sodium monohydraté 7,5 mg/1 ml.

Excipient à effet notoire :

Laxoberon contient 0,45 g de sorbitol par ml (E420).

Laxoberon contient 2 mg de benzoate de sodium par ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable en gouttes.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique de la constipation.

En réduisant progressivement la dose et en espaçant les prises graduellement, on arrive à restaurer une hygiène intestinale normale.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

– **Adultes**: 10 à 20 gouttes (= 5 à 10 mg), par jour en une fois.

Population pédiatrique

– **Enfants de plus de 10 ans**: 10 à 20 gouttes (= 5 mg à 10 mg), par jour en une fois.

– **Enfants de 4 à 10 ans**: 5 à 10 gouttes (= 2,5 à 5 mg), par jour en une fois.

– **Enfants en-dessous de 4 ans**: 0,25 mg par kg de poids corporel par jour en une fois (1 goutte de LAXOBERON contient 0,5 mg de picosulphate de sodium).

Il est recommandé de commencer avec la prise la plus faible. La prise pourra être ajustée jusqu'à la prise maximale recommandée pour produire des selles régulières. La prise quotidienne maximale recommandée ne doit pas être dépassée.

Mode d'administration

Voie orale.

Les gouttes peuvent être mélangées à de l'eau, du lait ou des jus de fruits.

Pour obtenir un effet matinal, le LAXOBERON sera administré au coucher (latence de 6 à 12 heures).

La présentation sous forme de gouttes permet une adaptation posologique et une dégressivité des doses.

On s'efforcera, avant d'utiliser des laxatifs, de vaincre la constipation chronique en adaptant le régime alimentaire ainsi qu'en modifiant les habitudes de vie. L'usage chronique de laxatif doit être évité.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active (picosulphate) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Iléus ou occlusion intestinale
- Maladies inflammatoires sévères du côlon

- Affections abdominales aiguës avec douleurs sévères et/ou fièvre (par exemple l'appendicite) éventuellement accompagnées de nausées et vomissements
- État de déshydratation sévère.
- Chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare - voir section 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Comme pour tous les laxatifs, une utilisation prolongée sans rechercher la cause de la constipation doit être déconseillée. Le traitement médicamenteux de la constipation n'est qu'un adjuvant des règles hygiéno-diététiques (enrichissement de l'alimentation en fibres végétales et en boissons, conseil d'activité physique). Prudence en cas de décompensation cardiaque, d'insuffisance rénale, chez le sujet âgé, ainsi que lors de la prise concomitante de médicaments pouvant donner des torsades de pointe. Des cas d'étourdissement et/ou de syncope ont été rapportés chez des patients ayant pris LAXOBERON. D'après les éléments disponibles, ces cas correspondraient à une syncope due à l'effort lors de la défécation ou à une réponse vasovagale à la douleur abdominale liée à la constipation, et ne seraient pas nécessairement dus à l'administration du picosulphate de sodium en elle-même.

Une utilisation prolongée excessive peut induire l'apparition de troubles de l'équilibre hydro-électrolytique et d'hypokaliémie.

On n'administrera le LAXOBERON aux enfants que sur avis médical. La prescription de laxatifs stimulants chez l'enfant doit être exceptionnelle.

Un ml de solution contient 0,45 g de sorbitol, la dose maximale quotidienne recommandée pour les adultes et les enfants de plus de 10 ans contient donc 0,6 g de sorbitol. L'effet additif des produits administrés concomitamment contenant du sorbitol (ou du fructose) et l'apport alimentaire de sorbitol (ou de fructose) doit être pris en compte. Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas prendre/recevoir ce médicament.

La teneur en sorbitol dans les médicaments à usage oral peut affecter la biodisponibilité d'autres médicaments à usage oral administrés de façon concomitante.

Laxoberon 7,5 mg/ml solution buvable en gouttes contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par ml, c.à.d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Ce médicament contient 2 mg de benzoate de sodium par ml.

L'augmentation de la bilirubinémie suite à son déplacement grâce à l'albumine peut accroître le risque d'ictère néonatal pouvant se transformer en ictère nucléaire (dépôts de bilirubine non conjuguée dans le tissu cérébral).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'utilisation concomitante de hautes doses de LAXOBERON et de diurétiques ou d'adréno-corticostéroïdes peut accroître le risque d'un déséquilibre électrolytique, qui lui-même, peut augmenter la sensibilité aux glycosides cardiotoniques.

L'action du LAXOBERON peut être diminuée par l'administration simultanée d'antibiotiques à large spectre.

On tiendra compte d'une interaction possible avec les digitaliques ; théoriquement, cette interaction serait aussi possible avec les anti-arythmiques.

Étant donné que le risque de torsade de pointe est augmenté en cas d'hypokaliémie, la prudence s'impose chez les patients prenant des médicaments pouvant provoquer des torsades de pointe.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas d'étude contrôlée adéquate chez la femme enceinte. Le LAXOBERON a été utilisé chez un nombre limité de femmes enceintes ou en âge de procréer, sans qu'on n'ait jamais constaté d'effet toxique maternel ou fœtal. Comme pour tout médicament, le LAXOBERON ne sera utilisé pendant la grossesse que sur avis médical.

Allaitement

Les données cliniques ont montré que ni le dérivé actif du picosulphate de sodium (bis-(p-hydroxyphényl)-pyridyl-2-méthane ou BHPM) ni ses dérivés glucuronides ne sont excrétés dans le lait de femmes en bonne santé. Le LAXOBERON peut donc être utilisé sans danger pendant l'allaitement.

Fertilité

On n'a pas réalisé d'étude d'influence sur la fertilité chez l'homme. Les études non-cliniques n'ont révélé aucun effet sur la fécondité (voir section 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude n'a été réalisée sur l'aptitude à conduire des véhicules. Cependant, les patients doivent être avertis qu'en raison d'une réponse vasovagale (par exemple au spasme abdominal) ils peuvent présenter des vertiges et/ou une syncope. En cas de spasme abdominal, ils doivent éviter toute activité potentiellement dangereuse comme la conduite d'un véhicule ou l'utilisation d'une machine.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets désirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement sont la diarrhée et des douleurs abdominales.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors de l'utilisation du LAXOBERON dans des essais cliniques et via la notification spontanée.

Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur incidence en utilisant la classification suivante:

Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, <1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, <1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$) ; très rare ($<1/10.000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	Effet indésirables	Fréquence
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	Vertiges	Peu fréquent
	Syncope	Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales	Diarrhée avec risque de déshydratation chez le sujet âgé	Très fréquent
	Crampes, des douleurs et des gênes abdominales.	Fréquent
	Nausées, vomissements	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	réactions cutanées telles qu'angio-oedème, éruption médicamenteuse, prurit, rash	Fréquence indéterminée

Description d'effets indésirables sélectionnés :

Vertiges et syncope survenant après la prise du picosulphate de sodium semblent correspondre à une réponse vasovagale (par exemple au spasme abdominal ou à la défécation) (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration:

Belgique : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – 1000 Bruxelles Madou – Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be – E-mail : adr@afmps.be

Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Symptômes:

Lors d'une intoxication aiguë: diarrhée, crampes abdominales, déshydratation, perte significative d'électrolytes et de liquides, y compris hypokaliémie accompagnée de risque d'arythmie cardiaque.

Des cas d'ischémie de la muqueuse colique ont été rapportés lors de l'administration de doses nettement supérieures à la dose recommandée de 10 mg chez l'adulte.

Comme avec les autres laxatifs, un surdosage chronique en LAXOBERON peut provoquer une diarrhée chronique, des douleurs abdominales, une hypokaliémie, un hyperaldostéronisme secondaire, ainsi que des calculs rénaux. En cas d'utilisation chronique de laxatif, des lésions rénales, une alcalose métabolique et une faiblesse musculaire secondaire à une hypokaliémie ont également été décrits.

Traitement:

Juste après l'ingestion de LAXOBERON, son absorption peut être minimisée ou même empêchée par l'induction de vomissements ou un lavage d'estomac. La restauration hydrique et le rétablissement de la balance électrolytique peuvent s'avérer nécessaires, spécialement chez les patients âgés et chez les enfants. L'administration d'antispasmodique peut s'avérer utile.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: laxatif de contact.

Code ATC: A06AB08

Mécanisme d'action

Le picosulphate de sodium est un laxatif de contact, dérivé du diphenylméthane.

Il n'est pas résorbé au niveau du tractus intestinal ; il est hydrolysé par la flore intestinale en dérivé actif qui stimule le péristaltisme colique et freine la résorption digestive d'eau et d'électrolytes. Ceci entraîne une stimulation de la défécation, une diminution du temps de transit et un ramollissement des selles.

Effets pharmacodynamiques

En tant que laxatif qui agit sur le côlon, le picosulphate de sodium stimule particulièrement le processus d'évacuation naturel dans la zone inférieure de l'appareil gastro-intestinal. Par conséquent, le picosulphate de sodium est inefficace dans la modification de la digestion ou de l'absorption de calories ou de nutriments essentiels dans l'intestin grêle.

Efficacité et sécurité cliniques :

Dans une étude enrôlant 367 patients souffrant de constipation idiopathique chronique, des gouttes (10 mg) de picosulfate de sodium (PSS) ont significativement amélioré le nombre de selles par rapport au placebo [P10-03187]. Le « nombre hebdomadaire moyen de selles spontanées complètes (SSC) sur la période de traitement de 4 semaines » a augmenté pour passer de $0,9 \pm 0,1$ (moyenne \pm ET) à $3,4 \pm 0,2$ dans le groupe PSS et de $1,1 \pm 0,1$ à $1,7 \pm 0,1$ dans le groupe placebo ($p < 0,0001$). Le pourcentage de patients atteignant un nombre hebdomadaire moyen d'au moins trois SSC sur la période de traitement de 4 semaines était de 51,1 % dans le groupe PSS par rapport à 18,0 % dans le groupe placebo ($p < 0,0001$). Le nombre moyen hebdomadaire de selles spontanées complètes était compris entre 6,7 et 7,7 dans le groupe PSS et entre 3,5 et 4,3 dans le groupe placebo ($p < 0,0001$). Le traitement a considérablement amélioré la qualité de vie (QoL) des patients par rapport au placebo (questionnaire

sur la constipation Patient Assessment of Constipation (PAC)-QoL[®]; score général : $p < 0,0001$, scores uniques sous $p < 0,01$). Le traitement était généralement bien toléré. En raison de la possibilité d'ajustement des doses individuelles, le nombre de patients présentant des effets indésirables a diminué après la semaine 1 à pratiquement le même niveau faible relevé chez les patients du groupe placebo.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption et distribution

Après ingestion, le picosulphate de sodium atteint le colon sans être absorbé, évitant ainsi la circulation entérohépatique.

Biotransformation

Le picosulphate de sodium est transformé en composé actif (bis-(p-hydroxyphényl)-pyridyl-2-méthane ou BHPM) dans le segment distal de l'intestin par dégradation bactérienne.

Élimination

Après la transformation, seules de petites quantités de BHPM sont absorbées et presque complètement conjugués dans la paroi intestinale et dans le foie pour former le glucuronide BHPM inactif. Après administration orale de 10 mg de sodium picosulphate, 10,40 % de la dose totale a été excrétée sous forme de glucuronide BHPM dans l'urine après 48 h. En général, l'excrétion urinaire diminue lorsque des doses plus élevées de picosulphate de sodium sont administrées.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

L'entrée en action, qui est déterminée par la libération de la substance active (BHPM), intervient 6 à 12 heures après l'ingestion. Il n'y a pas de corrélation directe ou indirecte entre les taux plasmatiques de dérivé actif et l'effet laxatif.

Son action sera émoulliente ou laxative selon la dose administrée.

La solution de LAXOBERON est incolore, inodore et insipide.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le picosulphate de sodium a montré une faible toxicité aiguë chez les animaux de laboratoire. Les valeurs de DL_{50} orales étaient respectivement >17 g/kg (souris), >16 g/kg (rat) et >6 g/kg (lapin, chien). Les signes majeurs de toxicité étaient respectivement la polydipsie, la piloérection, la diarrhée et les vomissements.

Les études de toxicité subchronique et jusqu'à une durée de 6 mois chez le rat (max 100 mg/kg) et le chien (max 1000 mg/kg) ont induit une diarrhée et une perte de poids lorsque le picosulphate de sodium était administré à des doses supérieures à 500 et 5000 fois la dose thérapeutique chez l'être humain (sur une base de 50 kg). Après exposition à des doses élevées, une atrophie isolée de la muqueuse gastro-intestinale a été observée. Les modifications en rapport avec le traitement étaient causées par l'irritation intestinale chronique associée à une cachexie. Tous les effets toxiques étaient réversibles. Le picosulphate de sodium n'a eu aucun effet indésirable sur la fréquence cardiaque, la tension artérielle et la respiration chez les animaux conscients et anesthésiés.

Le picosulphate de sodium s'est montré dépourvu de potentiel génotoxique chez les bactéries et dans les cellules de mammifères dans des conditions *in vitro* et *in vivo*. On ne dispose d'aucun test biologique chronique conventionnel pour l'étude de la carcinogénicité chez le rat et la souris.

La tératogénicité du picosulphate de sodium (Segment II) a été étudiée après administration orale chez le rat (1, 10, 1000 et 10000 mg/kg) et le lapin (1, 10 et 1000 mg/kg). La dose toxique induisant des diarrhées sévères chez la mère a été associée à une embryotoxicité (augmentation des résorptions précoces) sans aucun effet tératogène ou effet indésirable sur la capacité reproductrice des descendants. Chez le rat, la fertilité et le développement embryonnaire général (Segment I) ainsi que le développement pré- et post-natal (Segment III) n'ont pas été perturbés par des doses orales de 1, 10 et 100 mg/kg.

En résumé, suite à la faible biodisponibilité après exposition orale, la toxicité aiguë et chronique du picosulphate de sodium est faible.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Benzoate de sodium - Sorbitol, liquide (non cristallisable) (*voir section 2*) - Citrate de sodium dihydraté - Acide citrique monohydraté - Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

Données non fournies.

6.3 Durée de conservation

3 ans

L'abréviation "EXP." (date d'expiration), reprise sur l'emballage, annonce la date à partir de laquelle la validité du produit n'est plus démontrée (les deux premiers chiffres indiquent le mois et les suivants l'année - la date d'expiration est le dernier jour du mois indiqué).

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
Ne pas utiliser plus de 1 an après la première ouverture.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons (blancs) compte-gouttes de 15 ml et de 30 ml (1 ml = 15 gouttes).
Conditionnement clinique de 10 x 10 ml.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE021393
LU : 2009100614 / 0064266 : 15 ml / 0525332 : 30 ml

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

- A. Date de première autorisation: 29.06.1972
- B. Date de dernier renouvellement: 07.07.2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 11/2023