Instituto de Salud Pública
Ministerio de Salud

Gobierno de Chile

Nº Ref.:MT558882/14

GZR/AAC/shl

RESOLUCIÓN EXENTA RW N° 20288/14

Santiago, 2 de octubre de 2014

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. Claudia Andrea Mejías González, Responsable Técnico y D. FRANCISCO JAVIER GONZÁLEZ ARONES, Representante Legal de Boehringer Ingelheim Ltda., ingresada bajo la referencia Nº MT558882, de fecha de 3 de junio de 2014, mediante la cual solicita modificación del folleto de información al profesional para el producto farmacéutico DULCOLAX SOLUCIÓN PARA GOTAS ORALES (PICOSULFATO DE SODIO MONOHIDRATO), Registro Sanitario N° F-2469/14;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: que, mediante la presentación de fecha 3 de junio de 2014, se solicitó modificación del texto del folleto de información al profesional para el registro sanitario N° F-2469/14 del producto farmacéutico DULCOLAX SOLUCIÓN PARA GOTAS ORALES (PICOSULFATO DE SODIO MONOHIDRATO).

SEGUNDO: que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 1190079, emitido por Instituto de Salud Pública con fecha 3 de junio de 2014; y

TENIENDO PRESENTE: lo dispuesto de los artículos 94º y 102º del Código Sanitario, del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010, del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b) del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1º, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 292 de 12 de febrero de 2014 del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- AUTORÍZASE el texto de folleto de información al profesional para el producto farmacéutico **DULCOLAX SOLUCIÓN PARA GOTAS ORALES (PICOSULFATO DE SODIO MONOHIDRATO)**, registro sanitario Nº F-2469/14, concedido a Boehringer Ingelheim Ltda., el cual debe conformar al anexo timbrado de la presente resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento.

2.- DÉJASE ESTABLECIDO que la información evaluada en la solicitud para la aprobación de esta modificación al registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos que adjunta, conforme a lo dispuesto en el Art.210° del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria, para su verificación, cuando ésta lo requiera.

3.- DÉJASE ESTABLECIDO que el titular del registro tendrá un plazo de 6 meses a contar de la fecha de la presente resolución para actualizar la información en los anexos del registro que así lo requieran, sin necesidad de solicitar expresamente esta modificación al Instituto.

JEFA SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE

DRA. Q.F. HELEN ROSENBLUTH LÓPEZ
JEFA SUBDEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN:
INTERESADO
UCD

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE
MINISTRO DE FE
Transcrito Fielmente
Ministro de Fe

Av. Marathon 1.000, Ñuñoa, Santiago
Casilla 48, Correo 21 - Código Postal 7780050
Mesa Central: (56 2) 2575 51 01
Informaciones: (56 2) 2575 52 01
www.ispch.cl

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DULCOLAX SOLUCIÓN PARA GOTAS ORALES

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
OFICINA MODIFICACIONES
02 OCT. 2014
N° Ref.: MT558882/14
N° Registro: F-2469/14
Firma Profesional:

DULCOLAX
Laxante
Boehringer Ingelheim

Composición
Cada comprimido contiene:
Picosulfato de sodio 5 mg
Excipientes (de acuerdo a última fórmula autorizada en el registro sanitario)

Cada 1 ml (= 15 gotas) de la solución para gotas orales contiene:
Picosulfato de sodio 7,5 mg
Excipientes (de acuerdo a última fórmula autorizada en el registro sanitario)

Cada Perla/cápsula blanda contiene:
Picosulfato de sodio 2,5 mg
Excipientes (de acuerdo a última fórmula autorizada en el registro sanitario)

Indicaciones
Indicado para el tratamiento del estreñimiento y para facilitar la evacuación intestinal [1-11,57-62,72].

Dosis y administración
Las posologías recomendadas son las que se indican a continuación, y deben tomarse por la noche para producir la evacuación a la mañana siguiente:

Se recomienda comenzar con la dosis más baja. La dosis puede ajustarse hasta llegar a la dosis máxima recomendada para lograr deposiciones regulares.
No debe excederse la dosis diaria máxima recomendada.

Comprimidos *de 5 mg* [6,7, 58, 59]

Adultos	1 - 2 comprimidos (5 - 10 mg) al día
Población pediátrica	
Niños > 10 años de edad:	1 - 2 comprimidos (5 - 10 mg) al día
Niños de 4 a 10 años de edad:	½ - 1 comprimido (2,5 - 5 mg) al día

Esta formulación no es apta para niños < 4 años de edad. Las gotas es la formulación más apta para la administración del medicamento en este grupo etario.

Los comprimidos deben tragarse con una cantidad adecuada de líquido.

CCDS 0094-08

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DULCOLAX SOLUCIÓN PARA GOTAS ORALES

Gotas de 7,5 mg/1 mL (= 15 gotas) [1, 3, 4, 5, 8, 10, 11, 60]

Adultos	10 - 20 gotas (5 - 10 mg) al día
Población pediátrica	
Niños > 10 años de edad:	10 - 20 gotas (5 - 10 mg) al día
Niños de 4 a 10 años de edad:	5 - 10 gotas (2,5 - 5 mg) al día

Para los niños de < 4 años de edad, la posología recomendada es 0,25 mg por kilogramo de peso corporal por día (1 gota de DULCOLAX® Gotas contiene 0,5 mg de picosulfato de sodio).

Cápsulas blandas *de 2,5 mg* [1,3-8, 10, 11, 55] (Perlas)

Adultos	2 - 4 cápsulas (5 - 10 mg) al día
Población pediátrica	
Niños > 10 años de edad:	2 - 4 cápsulas (5 - 10 mg) al día
Niños de 4 a 10 años de edad:	1 - 2 cápsulas (2,5 - 5 mg) al día

Esta formulación no es apta para niños < 4 años de edad. Las gotas es la formulación más apta para la administración del medicamento en este grupo etario.

Las cápsulas deben tragarse con una cantidad adecuada de líquido.

Contraindicaciones

DULCOLAX está contraindicado en pacientes con

- Íleo o u obstrucción intestinal,
- Afecciones abdominales agudas con un cuadro severo de dolor y/o febrícula (p. ej., apendicitis) potencialmente asociadas con náuseas y vómitos [73]
- enfermedades inflamatorias intestinales agudas
- deshidratación severa
- hipersensibilidad conocida al picosulfato de sodio o algún otro componente del producto.

Trastornos hereditarios raros que podrían ser incompatibles con algún excipiente del producto (consultar las "advertencias y precauciones especiales

Advertencias y precauciones especiales[12]

AI igual que con todos los laxantes, DULCOLAX no se debe tomar permanentemente en forma diaria o por periodos prolongados sin investigar la causa de la constipación. EI uso excesivo o prolongado podría producir desequilibrio hídrico y electrolítico e hipocalemia. [66]

Se ha informado mareo y/o sincope en pacientes que toman DULCOLAX. La información disponible para estos casos indica que los eventos podrían ser consistentes con síncope

CCDS 0094-08

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

defecacional (o síncope atribuible a esfuerzo al defecar), o con una respuesta vasovagal al dolor abdominal relacionado con la constipación, y no necesariamente con la administración del picosulfato de sodio en sí. [70]

Los niños no deben tomar DULCOLAX® si no es por indicación médica.

Excipientes

Gotas 7,5 mg/1 mL

1 mL de gotas contiene 0.45 g de sorbitol, que se traduce en 0.6 g de sorbitol por dosis diaria máxima recomendada para el tratamiento de adultos y niños mayores de 10 años de edad. Los pacientes con la afección hereditaria rara de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Comprimidos 5 mg

Un comprimido de 5 mg contiene 67,5 mg de lactosa, que se traduce en 135,0 mg de lactosa por dosis diaria máxima recomendada para el tratamiento de adultos y niños mayores de 10 años de edad. Los pacientes con afecciones hereditarias raras de intolerancia a la galactosa (como la galactosemia) no deben tomar este medicamento.

Interacciones [13]
EI uso concomitante de diuréticos o adrenocorticoides podría elevar el riesgo de desequilibrio electrolítico al tomar dosis excesivas de DULCOLAX.
EI desequilibrio electrolítico podrían causar una mayor sensibilidad a los glicósidos cardiacos.
La administración concomitante de antibióticos podría disminuir al efecto laxante de DULCOLAX. [67]

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen estudios suficientes y bien controlados en mujeres embarazadas. La experiencia prolongada no indica la evidencia de efectos indeseables o perjudiciales durante el embarazo. [65]

Sin embargo, al igual que con todos los fármacos, DULCOLAX sólo se debe tomar durante el embarazo según indicación médica.

Lactancia

La información clínica muestra que ni el grupo activo del picosulfato de sodio BHPM (di (p-hidroxifenil)-piridil-2-metano) ni sus glucurónidos son excretados a la leche materna de mujeres en periodo de lactancia [69].
Por lo tanto, DULCOLAX se puede utilizar durante la lactancia.

CCDS0094-08

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DULCOLAX SOLUCIÓN PARA GOTAS ORALES

Fertilidad

No se han realizado estudios sobre el efecto en la fertilidad humana. Estudios no clínicos no revelaron ningún efecto en la fertilidad (consultar "toxicología"). [71]

Efectos en la capacidad para conducir y utilizar maquinaria
No se han efectuado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

Sin embargo, se debe advertir a los pacientes que debido a una respuesta vasovagal (por ejemplo, espasmo abdominal), podrían experimentar mareo *y/o* síncope. Si el paciente experimenta espasmo abdominal, debe evitar tareas potencialmente riesgosas como conducir u operar maquinaria. [71]

Efectos secundarios

Trastornos del sistema inmune
Hipersensibilidad [13] .

Trastornos del sistema nervioso
Mareo, síncope.
EI mareo y síncope que ocurren después de tomar picosulfato de sodio parece ser consistente con una respuesta vasovagal (por ejemplo, espasmo abdominal, defecación). [71]

Trastornos gastrointestinales
Calambres abdominales [55,65], dolor abdominal [54,65], diarrea [54,65], vómito, nausea [68], malestar abdominal [54,65].

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Reacciones cutáneas, tales como angioedema [65], erupción debida al fármaco [73], exantema (rash) [73], prurito [73].

Sobredosis

Síntomas
Si se toman dosis elevadas, se pueden producir deposiciones acuosas (diarrea), calambres abdominales y una perdida clínicamente significativa de líquido, potasio y otros electrolitos. [16,71]

Además se han informado casos de isquemia mucosal colónica en relación con dosis de DULCOLAX considerablemente mayores a la dosis recomendada para el manejo habitual de la constipación. [15]
AI igual que con otros laxantes, DULCOLAX puede causar diarrea crónica, dolor abdominal, hipocalemia, hiperaldosteronismo secundario y cálculos renales con sobredosis crónicas. También se ha descrito daño tubular renal, alcalosis metabólica y debilidad muscular secundaria a hipocalemia en relación con el abuso crónico de laxantes. [17-19]

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

CCDS 0094-08

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DULCOLAX SOLUCIÓN PARA GOTAS ORALES

Terapia
Después de la ingesta de DULCOLAX, su absorción puede ser minimizada o impedida induciendo el vómito o mediante lavado gástrico. Podría ser necesario el reemplazo de líquidos y la corrección del desequilibrio electrolítico. Esto es especialmente importante en niños y adultos mayores.
La administración de antiespasmódicos podría ser de algún valor.

Propiedades farmacológicas [21,60,63,64]

Grupo farmacoterapéutico: Laxante

Código ATC: A06AB08

EI picosulfato de sodio, el ingrediente activo de DULCOLAX, es un laxante de acción local proveniente del grupo triarilmetano, el cual, después de descomposición bacteriana en el colon, estimula la mucosa del intestino grueso causando la peristalsis colónica y promueve la acumulación de agua y por lo tanto de electrolitos en el lumen del colon.
Esto produce la estimulación de la defecación, disminución del tiempo de transito y ablandamiento de las deposiciones.

Por ser un laxante que actúa sobre el colon, el picosulfato de sodio estimula específicamente el proceso de evacuación natural en la porción inferior del aparato gastrointestinal. Por lo tanto, el picosulfato de sodio no altera de manera alguna la digestión ni la absorción de calorías o nutrientes esenciales en el intestino delgado [73].

Farmacocinética

Absorción y distribución

Después de su ingesta oral, el picosulfato de sodio alcanza el colon sin ninguna absorción apreciable. Por lo tanto, se evita la circulación enterohepatica. [56,20]

Biotransformación

El picosulfato de sodio se convierte en eI compuesto laxante activo, el di-(p-hidroxifenil)-piridil-2-metano (BHPM), mediante escisión bacteriana en el segmento distal del intestino[21,63,56].

Eliminación

Tras la conversión, el BHMP se absorbe solamente en pequeñas cantidades y se conjuga casi por completo en la pared intestinal y en el hígado con la consecuente formación del glucurónido inactivo BHPM. Tras la administración oral de 10 mg de picosulfato de sodio, el 10,4 % de la dosis total se excreta como glucurónido de BHPM en la orina luego de 48 horas. [74]
En general, la excreción urinaria se reduce conforme mayor es la dosis de picosulfato de sodio que se está administrando [55].

CCDS 0094-08

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DULCOLAX SOLUCIÓN PARA GOTAS ORALES

Relaciones de farmacocinética/farmacodinamia

En consecuencia, el inicio de acción del preparado se da habitualmente entre 6 - 12 horas, lo cual está determinado por la liberación del ingrediente activo (BHPM) [55,75].

No existe relación directa ni inversa entre el efecto laxante y los niveles plasmáticos del grupo activo [55].

Toxicología [53]
EI picosulfato de sodio mostro una baja toxicidad aguda en animales de laboratorio. Los valores orales LD50 fueron >17 g/kg (ratón), >16 g/kg (rata) y >6 g/kg (conejo. perro), respectivamente. Los principales signos de toxicidad fueron polidipsia, piloerección, diarrea y vómitos, respectivamente [22-31].
Estudios de toxicidad crónica y subcrónica de hasta 6 meses en ratas (hasta 100 mg/kg) y perros (hasta 1000 mg/kg) con picosulfato de sodio indujeron diarrea y disminución del peso corporal al administrar niveles de dosis superiores a 500 y 5000 veces la dosis terapéutica en el hombre (en base a 50 kg). Después de la exposición a un nivel elevado, ocurrió atrofia singular de la mucosa gastrointestinal. Los cambios relacionados con el tratamiento fueron causados por la irritación intestinal crónica asociada a caquexia. Todos los efectos tóxicos fueron reversibles. EI picosulfato de sodio no tuvo efectos adversos sobre la frecuencia cardiaca, presión arterial y respiración en animales conscientes y anestesiados [28,32-37].

EI picosulfato de sodio estuvo libre de cualquier potencial genotóxico en bacterias y células de mamífero bajo condiciones in vitro e in vivo [38-41]. No se dispone de bioensayos crónicos convencionales para carcinogenicidad en ratas y ratones.

Se investigó la teratogenicidad del picosulfato de sodio (Segmento II) en ratas (1, 10, 1000 y 10.000 mg/kg) y conejos (1, 10 y 1000 mg/kg) posterior a la dosificación oral. Niveles de dosis toxicas maternas causantes de diarrea severa se asociaron a embriotoxicidad (aumento de resorciones tempranas) sin ningún efecto teratogénico o efectos adversos en el comportamiento reproductivo de la descendencia [42-49]. La fertilidad y el desarrollo embrionario general (Segmento I) así como el desarrollo pre y postnatal (Segmento III) de ratas no se vieron alterados por dosis orales de 1, 10 Y 100 mg/kg [50-52].

En resumen , debido a la baja biodisponibilidad posterior a exposición oral, la toxicidad aguda y crónica del picosulfato de sodio es baja [53].

Presentaciones
Envases con 10 comprimidos.
Frasco gotario con 15 ml.
Frasco con 30 cápsulas blandas.

Guardar en un lugar seguro fuera del alcance de los niños

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

CCDS 0094-08

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DULCOLAX SOLUCIÓN PARA GOTAS ORALES

Referencias

1. Williamson J, Coll M, Connolly M. A Comparative Trial of a New Laxative. Nurs Times 1975;71:1705-1707. (P85-15850)
2. Schulz-Merkel D. Problem: Constipation. A study of the use of sodiumpicosulphate in hospitalized patients. Inf Arzt 1978;6(4):68-73. (P83-0586)
3. MacLennan WJ, Pooler AFWM. A Comparison of Sodium Picosulphate ('Laxoberal') with Standard Senna ('Senokot') in Geriatric Patients. Curr Med Res Opin 1975;2:641-647. (P85-15849)
4. Chamma Neto M, Marques Teixeira R. Clinical Study of the Therapeutic Action of a New Contact Laxative in Pragnant Women. Rev Bras Med 1972 ;29(5) (P85-15791)
5. Mertens H. Estimation of a New Laxative (Laxoberal) after a Multicenter Study. Therapiewoche 1972;22:2956-2960. (P85-15784)
6. Barbi G, Fici F. Controlled clinical investigations of a new synthetic laxative: sodium-picosulphate (2nd communication). Settim Med (Roma) 1967;55:997-1004. (P67-0297)
7. Padua Vilela M. Clinical Study of the Effect of a New Contact Laxative. Rev Bras Med 1967;24(4) (P85-15790)
8. Galligani L. Use of Sodium Picosulphate in Pediatrics. Clin Eur 1976; 15:208-215. (P85-15853)
9. Kokubu Y, Kagetsu Y, Yamaguchi S, Sen K. An Experience of the Use of DA 1773 to the Pediatric Patients with Constipation. Jpn J Pediatr 1972;25:821-824. (P85-15786)
10. Vix JM, Hajor AK, Reed V, Bender K. Comparative safety and efficacy of bisacodyl versus sodium picosulfate in the long-term treatment of chronic constipation. (U98-0131)
11. Hiller V, Frase B, Hoexter G. A randomised, multicentre, placebo-controlled phase IV double-blind study in parallel group design to investigate the efficacy and safety of Laxoberal drops (1 x 10 mg daily, p.o.) in patients with chronic constipation. (U98-0134)
12. Dukes MNG, editor. Chapter 28: Laxatives. In: Meyler's Side Effects of Drugs. 11th ed.Amsterdam: Excerpta Medica 1988:788 (R95-0171)
13. Ammon HP, editor. Elektrolythaushalt. In: Arzneimittelneben- und Wechselwirkungen. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH 1981:381-382 (R95-0172)
14. ~~Weist FR. Drug levels of a new laxative in human milk. Med Monatsschr 1972;26:534-535. (P85-15788)~~
15. Rischke R, Richardson WN. Periodic Safety Update: Laxoberon, Sodium picosulphate (Laxoberon drops 7.5 mg/ml, Laxoberon liquid 1 mg/ml, Laxoberon tablets 5 mg and 2.5 mg, Laxoberon capsules 2.5 mg) (period covered: 01.01.1993 to 01.01.1998). (U98-0113)
16. Purgative abuse. In: Weatherall DJ, Ledingham JGG, Warrell DA, editors.Oxford Textbook of Medicine.Oxford: Oxford Medical Publications 1987 (R95-0173)
17. Wu WJ, Huang CH, Chiang CP, Huang CN, Wang CN. Urolithiasis related to laxative abuse. J Formosan Med Assoc 1993;92(11):1004-1006. (P94-81968)
18. Laxative abuse. Pharmacology 1992;44(Suppl 1):36-40. (P93-74063)
19. Mueller-Lissner SA. Adverse Effects of Laxatives: Fact and Fiction. Pharmacology 1993;47(1):138-145. (P94-83150)
20. Jauch R, Hammer R, Busch U, Kopitar Z, Ohnuma N, Niki T. Pharmacokinetics and Metabolism of Sodium Picosulfate in the Rat. Arzneimittelforschung 1977;27:1045-1050. (P85-15855)

OCDS 0094-08

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DULCOLAX SOLUCIÓN PARA GOTAS ORALES

21. Jauch R, Hankwitz K, Beschke K, Pelzer H. Bis-(p-hydroxyphenyl)- pyridyl-2-methane: the common laxative principle of bisacodyl and sodium picosulphate. Arzneimittelforschung 1975;25:1796-1800. (P75-0652)
22. Leuschner F, Leuschner A, Schwerdtfeger W. The acute toxicity of Picosulfol after oral administration to Mongrel dogs. (U69-0332)
23. Leuschner F, Leuschner A, Schwerdtfeger W. The acute toxicology of Picoslfol after intravenous administration to mongrel dogs. (U70-0503)
24. Woodard MW, Woodard G, Howard DJ. Guttalax: acute oral toxicity to rats. (U70-0504)
25. Howard DJ, Woodard MW, Woodard G. Guttalax: acute oral toxicity to mice. (U70-0505)
26. Howard DJ, Johnston CD. Guttalax: acute oral toxicity to rabbits. (U70-0507)
27. Eckenfels. DA 1773 - picosulfol/acute toxicity. (U70-0509)
28. Schmitt HL. Acute and chronic toxicology studies with the product DA 1773 (Laxoberal). (U73-0411)
29. Nishikawa J, Tsunenari Y, Kast A. Acute toxicity of DA 1773 (Guttalax) in rats, mice and rabbits. (U74-0405)
30. Kast A, Nishikawa J, Tsunenari Y. Acute toxicity of DA 1773 (Guttalax) and isacen on rats and rabbits. (U75-0494)
31. Friedmann JC. Expert report on the acute toxicology of Laxoberal drops, final dosage form. (U79-0484)
32. Leuschner F, Leuschner A, Schwerdtfeger W, Dontenwill W. 6 month toxicity studies of Picosulfol in beagles using oral administration. (U70-0506)
33. Howard DJ, Woodard G, Woodard MW. Guttalax: safety evaluation by dietary feeding to rats for 13 weeks. (U70-0510)
34. Kast A. Chronic toxicity with compound da 1773 (Guttalax) on rats, oral administration per feed. (U74-0408)
35. Kast A. Subacute toxicity with compound da 1773 (Guttalax) on rats, oral administration. (U74-0410)
36. Schmitt H. Toxicological expertise on the chronic toxicology of DA 1773 in rats for 6 months. (U84-0761)
37. Leuschner A, Schwerdtfeger W, Dontenwill W, Leuschner F. 6 Month toxicity of picosulfon, charge 399832/30906 H (picosulfon) in beagle dog, administered by gavage. (U75-0493)
38. Baumeister M, Ueberberg H. Mutagenicity tests with Laxoberon in the Ames test. (U79-0485)
39. Marzin D. Study on the genotoxic activity of sodium picosulphate to investigate chromosomal aberrations with the metaphase analysis in human lymphocytes. (U86-0934)
40. Marzin D. Study on the genotoxic activity of sodium picosulphate with the micronucleus test in mice. (U86-1005)
41. Marzin D. Mutagenicity study with sodium picosulphate to investigate the mutation of the HPRT locus of V79 cells of chinese hamster. (U86-1006)
42. Johnston CD, Durloo RS. Guttalax: teratological study in the rat. (U70-0512)
43. Johnston CD, Durloo RS. Guttalax: safety evaluation by teratological study in rabbits. (U70-0513)
44. Lehmann H. Testing of the substance Guttalax for teratogenicity in rabbits. (U71-0281)
45. Lehmann H. Testing of the substance guttalax for teratogenicity in rats. (U71-0282)

CCDS 0094-08

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

46. Fournier PE. Teratological expertise on the product DA 1773, Laxoberal, in rabbits. (U73-0414)
47. Fournier PE. Teratological expertise on the product DA 1773, Laxoberal, in rats. (U73-0415)
48. Kast A. Teratological testing with the compound da 1773 (Guttalax) on rats, oral administration. (U74-0409)
49. Kast A. Teratological testing with compound da 1773 (Guttalax) on rabbits, oral administration. (U75-0495)
50. Smith JM. A segment I rat fertility study Laxoberon (DA 1773). (U74-0402)
51. Nishimura M. Reproduction studies with the compound natriumpicosulphate on rats, oral administration before and during early period of gestation (Segment I). (U76-0402)
52. Nishimura M. Reproduction studies with the compound natriumpicosulphate (Da 1773) on rats, oral administration through perinatal and postnatal period (Segment III). (U76-0403)
53. Gaetani M, Reichlt KD. Expert report on the Pharmaco-Toxicological Documentation on the Specialty "GUTTALAX". (U93-0471)
54. Rutschow S, Weismantel S. Periodic Safety Update Report: Laxoberal (sodium picosulfate) drops 7.5 mg / 1 ml, syrup 5 mg/ 5 ml, tablets 5 mg, capsules 2.5 mg, effervescent tablets 2.5 mg, unit dose vial 75 mg/ 10 ml (period covered: 02 January 1998 to 31 December 2002). (U03-0027)
55. Mielenz H, Sigmund R, Brickl R. Efficacy, tolerance and kinetics of sodium picosulfate monohydrate drops following (single) oral intake of 5, 10 and 15 mg in healthy volunteers in a randomized, placebo-controlled, double blind crossover study. (U96-2558)
56. Sund RB, Roland M, Kristiansen S, Salvesen B. Biliary excretion of bisacodyl and picosulphate in man: studies in gallstone patients after biliary tract surgery. Acta Pharmacol Toxicol 1982;50:50-57. (P82-0619)
57. Twycross RG, McNamara P, Schuijt C, Kamm MA, Jordan C. Sodium picosulfate in opioid-induced constipation: results of an open-label, prospective, dose-ranging study. Palliative Med 2006;20:419-423. (P06-06682)
58. Dolan GP. Study to establish an effective tolerated dose of Laxoberon tablets (single dose) as compared to Dulcolax tablets. Boehringer Ingelheim internal report 1980 (U79-0387)
59. Hino S, Ishii M, et al. Clinical results of sodium picosulfate by double blind test (double blind, double dummy, parallel groups, comparison sodium picosulfate and bisacodyl; treatment period maximum 3 days). Boehringer Ingelheim internal report 1973 (U73-0278)
60. Bruch HP, Wolter J, Schmidt E, Trenkel K. Natriumpicosulfat in der Stomatherapie. Fortschr Med 1986;104(30):585-588. (P86-23671)
61. Herve J. Short-term clinical expert report Laxoberon (double blind, double dummy, parallel group, randomised comparison sodium picosulfate and bisacodyl; treatment duration 14 days). Boehringer Ingelheim internal report 1981 (U84-0759)
62. Validaire J. Clinical Expert report Laxoberon (double blind, cross-over comparison sodium picosulfate and bisacodyl; treatment period each 7 day). Boehringer Ingelheim internal report, 1982 (U84-0757)
63. Kim DH, Hyun SH, Shim SB, Kobashi K. The role of intestinal bacteria in the transformation of sodium picosulfate. Jpn J Pharmacol 1992;59(1):1-5. (P93-74858)

CCDS 0094-08

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

64. Schroeder H. The pharmacology of chemically defined laxatives. Pharm Unserer Zeit 1994;23(4):218-222 (P94-83986)
65. Alt M, Hinkel U, Siedler H, Weismantel S. Periodic Safety Update Report: Laxoberal (Sodium picosulfate) effervescent tablets 2.5 mg; tablets 5 mg; capsules 1.5 mg / 2.5. mg drops 7.5 mg/ 1 ml; liquid 5 mg / 5 ml - Update period: 01 Jan 2005 to 31 Dec 2007.
(U08-0023-01)
66. Hinkel U. Absence of Rebound Constipation after use of sodium picosulfate.
(U08-0113-01)

67. Siedler H. Laxoberon: Evaluation of the safety signal 'Interaction between Laxoberon and antibiotics'. (U08-0247-01)
68. Siedler H. Laxoberon: Evaluation of the safety signal 'Nausea' and 'Vomiting'.
(U08-0259-01)
69. Iersel van T, Friederich C, Richter E, Kruif de S. Investigation of the pharmacokinetics of 10 mg bisacodyl or 10 mg sodium picosulfate. (U09-1080-01)
70. Siedler H. Clinical Expert Statement: LAXOBERON; Dizziness and syncope in patients treated with LAXOBERON and inclusion of chapter; Effects on ability to drive and use machines. (U09-0088-01)
71. Gessner U. COS Laxoberal on the Update of the CCDS 0094-07 of Laxoberal WITHOUT Frequency. (U11-1287-01)
72. Koehler U, Richter E, Mueller-Lissner S. A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to assess the efficacy and safety of 4 weeks treatment with sodium picosulfate [Dulcolax, Laxoberal] drops 10 mg administered orally, once daily, in patients with functional constipation. (U09-1609-02)
73. Niedermeier S. Clinical Overview Statement. Update on the Company Core Data Sheet for LAXOBERAL® (CCDS 0094-08). *(c02416689)*
74. Friedrich C, Richter E, Trommeshauser D, Kruif S de, Iersel T van, Mandel K, Gessner U. Absence of excretion of the active moiety of bisacodyl and sodium picosulfate into human breast milk: an open-label, parallel-group, multiple-dose study in healthy lactating women. Drug Metab Pharmacokinet 2011. 26(5):458-464. (P11-13059)
75. Rider JA. Treatment of acute and chronic constipation with bisoxatin acetate and bisacodyl: double-blind cross-over study. Curr Ther Res 1971. 13:386-392. (P71-0480)

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

CCDS 0094-08