

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Aethoxysklerol 5 mg/ml injektioneste, liuos
Aethoxysklerol 10 mg/ml injektioneste, liuos
Aethoxysklerol 30 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Vaikuttava aine: lauromakrogoli 400 (vaikuttavan aineen aikaisempi INN-nimi on ollut polidokanoli).

2 ml injektio-liuos sisältää lauromakrogoli 400:aa

Aethoxysklerol	Vaikuttavan aineen määrä
5 mg/ml	10 mg
10 mg/ml	20 mg
30 mg/ml	60 mg

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Kaikki Aethoxysklerol-valmisteet sisältävät 79 mg alkoholia (etanolia) per lasiampulli (2 ml), mikä vastaa 5 tilavuusprosenttia etanolia (alkoholia).

Täydellinen apuaineluettelo: ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Väritön, kirkas liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Alaraajan laskimolaajentumien kovetushoito

Alaraajan laskimolaajentumien kovetushoitoon käytetään valmisteen eri vahvuuksia riippuen kovetettavien laskimolaajentumien koosta.

Aethoxysklerol 5 mg/ml

Hämähäkkiluomien ja hämähäkkiluomien keskussuonien kovetushoito.

Aethoxysklerol 10 mg/ml

Hämähäkkiluomien keskussuonien, retikulaaristen laskimolaajentumien ja pienten laskimolaajentumien kovetushoito.

Aethoxysklerol 30 mg/ml

Keskikokoisten ja suurten laskimolaajentumien kovetushoito.

Ruokatorven laskimolaajentumien kovetushoito

Aethoxysklerol 10 mg/ml

Tähystyksessä todettujen ruokatorven laskimolaajentumien kovetushoito ruokatorven laskimolaajentumien akuuteissa vuotoissa.

4.2 Annostus ja antotapa

Koska vaahtoterapiasta ei ole saatavana riittävästi tietoa, ei Aethoxysklerol-valmisteiden käytölle vaahtoterapiassa voida vielä esittää positiivista riski-hyöty-arviota tai annostussuosituksia.

Alaraajan laskimolaajentumien kovetushoito

Kerta- ja päivittäisannokset

Annosta 2 mg lauromakrogoli 400:aa painokiloa kohti vuorokaudessa ei yleensä tulisi ylittää. Tämä tarkoittaa sitä, että 70 kg painavalle potilaalle voidaan antaa injektiona enintään 140 mg lauromakrogoli 400:aa.

140 mg lauromakrogoli 400:aa vastaa:

Aethoxysklerol 5 mg/ml -valmistetta	28 ml
Aethoxysklerol 10 mg/ml -valmistetta	14 ml
Aethoxysklerol 30 mg/ml -valmistetta	4,6 ml

Todellinen annostus on kuitenkin yleensä huomattavasti pienempi kuin yllä mainitut maksimiannokset.

Laajojen laskimolaajentumien hoidossa tulee aina olla useita hoitokertoja.

Hoidettaessa ensimmäistä kertaa potilaita, joilla on taipumusta yliherkkyysoireisiin, annetaan aluksi vain yksi injektio. Vasteesta riippuen seuraavilla hoitokerroilla voidaan antaa useita injektioita edellyttäen, että lauromakrogoli 400:n maksimiannosta ei ylitetä.

Aethoxysklerol 5 mg/ml ja 10 mg/ml

Hämähäkkiluomien kovetushoito

Hoidettavan alueen koosta riippuen injisoidaan suonensisäisesti 0,1–0,2 ml Aethoxysklerol 5 mg/ml -valmistetta.

Hämähäkkiluomien keskussuonien kovetushoito

Hoidettavan alueen koosta riippuen injisoidaan suonensisäisesti 0,1–0,2 ml Aethoxysklerol 5 mg/ml tai Aethoxysklerol 10 mg/ml -valmistetta.

Retikulaaristen laskimolaajentumien kovetushoito

Hoidettavien laskimolaajentumien koosta riippuen injisoidaan suonensisäisesti 0,1–0,3 ml Aethoxysklerol 10 mg/ml -valmistetta.

Pienten laskimolaajentumien kovetushoito.

Hoidettavien laskimolaajentumien koosta riippuen injisoidaan suonensisäisesti 0,1–0,3 ml Aethoxysklerol 10 mg/ml -valmistetta.

Aethoxysklerol 30 mg/ml

Keskikokoisten laskimolaajentumien kovetushoito.

Ensimmäisellä hoitokerralla annetaan vain yksi 0,5–1 ml injektio Aethoxysklerol 30 mg/ml -valmistetta. Hoitotuloksesta ja kovetettavan segmentin pituudesta riippuen seuraavilla hoitokerroilla voidaan antaa useita 2 ml:n injektioita edellyttäen, että lauromakrogoli 400:n maksimiannosta ei ylitetä.

Suurten laskimolaajentumien kovetushoito

Ensimmäisellä hoitokerralla annetaan vain yksi 1 ml:n injektio Aethoxysklerol 30 mg/ml -valmistetta. Hoitotuloksesta ja kovetettavan segmentin pituudesta riippuen seuraavilla hoitokerroilla voidaan antaa useita (2–3) 2 ml:n injektioita edellyttäen, että lauromakrogoli 400:n maksimiannosta ei ylitetä.

Antotapa ja hoidon kesto

Aethoxysklerol 5 mg/ml ja 10 mg/ml

Injektiot annetaan vain vaakatasossa olevaan jalkaan tai jalan ollessa kohotettuna noin 30–45° vaakatasosta. Kaikki injektiot, mukaan lukien hämähäkkiluomiin annettavat injektiot, tulee antaa laskimonsisäisesti.

Injektioihin käytetään hyvin pientä neulaa (esim. insuliinineulaa) ja tasaisesti toimivaa ruiskua. Punktio tulee tehdä tangentiaalisesti ja injektio annetaan hitaasti laskimoon.

Laskimolaajentumien laajuudesta riippuen hoito voidaan joutua toistamaan useampia kertoja 1–2 viikon välein.

Aethoxysklerol 30 mg/ml

Punktioitavasta riippumatta (joko käyttäen kanyyliä potilaan seistessä tai käyttäen valmista ruiskua potilaan istuessa) injektio annetaan vain vaakatasossa olevaan jalkaan tai jalan ollessa kohotettuna 30–45° vaakatasosta.

Injektiot annetaan vain laskimoon.

Laskimolaajentumien laajuudesta riippuen hoito voidaan joutua toistamaan useampia kertoja 1–2 viikon välein.

Huom.:

Silloin tällöin muodostuvat verihyytymät voidaan poistaa tekemällä terävä pisto ja puristamalla hyytymä ulos.

Puristushoito Aethoxysklerol-injektion jälkeen

Kun injektio kohta on peitetty, siihen laitetaan joko tiukka painepuristusside tai joustosukka. Tämän jälkeen potilaan tulisi kävellä 30 minuuttia, mieluiten klinikalla.

Hämähäkkiluomien kovetushoidon jälkeen painepuristussidettä tulee pitää 2–3 päivää, muuten 5–7 päivää (Aethoxysklerol 5 mg/ml tai 10 mg/ml). Laajoissa laskimolaajentumissa suositellaan pidempää kompressiohoitoa lyhytjousteisilla siteillä.

Aethoxysklerol 30 mg/ml -valmistetta käytettäessä painepuristussidettä tulee pitää 3–5 viikkoa. Laajoissa laskimolaajentumissa suositellaan useita kuukasia kestäväää kompressiohoitoa lyhytjousteisilla siteillä.

Painepuristussiteen alle suositellaan vaahtomuovitukea varsinkin reiden ja suippenevien raajojen ympärille, jotta side ei valu alas.

Kovetushoidon onnistuminen riippuu paljolti perusteellisesta ja huolellisesta kompressiojatkohoidosta.

Ruokatorven laskimolaajentumien kovetushoito

Kerta- ja päivittäisannokset

Lauromakrogoli 400:n kokonaisannostuksen 4 mg/kg (vastaa 70 kg painavalla potilaalla 28 ml Aethoxysklerol 10 mg/ml -valmistetta) saa ylittää vain poikkeustapauksissa mikäli se on perusteltua.

Ruokatorven seinämän kovetushoitoon suositellaan 5–15 ml Aethoxysklerol 10 mg/ml -valmistetta 1 ml:n annoksina, kunnes verenvuoto tyrehtyy.

Antotapa ja hoidon kesto

Aethoxysklerol 10 mg/ml -valmiste annetaan joko laskimonsisäisenä, epiteelinalaisena tai limakalvonalaisena injektiona. Injektiot tulee mieluiten antaa paravaskulaarisesti (limakalvonalaisena, epiteelinalaisena) ruokatorven alakolmannekseen mahansuusta alkaen. Lääkärin kokemuksesta ja harkinnasta riippuen myös intravaskulaariset tai yhdistetyt intravaskulaariset ja paravaskulaariset injektiot ovat mahdollisia. Tätä yhdistelmää käytettäessä infiltroidaan ensin limakalvonalaisesti paravaskulaarisesti suuriin laskimolaajentumiin enintään 5 ml Aethoxysklerol 10 mg/ml -valmistetta suonten kompressoimiseksi. Tämän jälkeen annetaan 1–2 ml Aethoxysklerol 10 mg/ml -valmistetta intravaskulaarisina injektioina, jotta saadaan aikaan haluttu verisuonen sisäinen vaurio terapeuttisessa tarkoituksessa varhaisen verihyytymän aikaansaamiseksi. Ruokatorven ympäröivä vaurio ruokatorven ja mahalaukun yhtymäkohdassa riittää yleensä eliminoimaan verenvuodolle alttiit ruokatorven laskimolaajentumat.

Toinen hoitokerta on yleensä noin 7 päivän kuluttua. Hoitokertojen väli voi olla 1–2 päivää lyhyempi tai pidempi (riippuen potilaan tilasta ja lääkärin kokemuksesta).

Hoidossa tulee mieluiten käyttää taipuisaa endoskooppia, jossa on isoluuminen kanyyli. Jos verenvuoto jatkuu, ruokatorvi pidetään avoimena huuhtelemalla sitä ko. instrumentin biopsiakanavan kautta.

Intravaskulaarista injeksiota käytettäessä kovettavan aineen joutuminen systeemiseen verenkiertoon voidaan estää tai sitä voidaan vähentää käyttämällä instrumentin palonkeja.

4.3 Vasta-aiheet

Alaraajan laskimolaajentumien kovetushoito

Alaraajan laskimolaajentumien kovetushoito on ehdottomasti vasta-aiheista:

- potilailla, jotka ovat yliherkkiä vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- potilailla, joilla on jokin akuutti vakava sairaus (erityisesti hoitamaton)
- liikuntarajoitteisilla potilailla
- potilailla, joilla on 3. tai 4. asteen valtimostenosi.
- potilailla, joilla on tromboembolia
- potilailla, joilla on kohonnut veritulppariski (esim. potilailla, joilla on perinnöllinen taipumus verihyytymien muodostumiseen tai potilailla, jotka käyttävät hormonaalista ehkäisyä tai joilla on hormonikorvaushoito, liikalihavuutta, jotka tupakoivat tai ovat tilapäisesti tai pysyvästi liikuntarajoitteisia)
- potilailla, joilla on tunnettu, oireellinen sulkeutumatta jäänyt soikea aukko (foramen ovale).

Tilan vakavuudesta riippuen alaraajan laskimolaajentumien kovetushoidon suhteellisia vasta-aiheita ovat:

- kuumetilat
- keuhkoastma tai vahva alttius allergioihin
- heikko yleiskunto

- hämähäkkiluomet: 2. asteen valtimostenooosi
- jalkojen turvotus (ellei siihen voida vaikuttaa painepuristussiteellä)
- ihotulehdukset hoidettavalla alueella
- mikroangiopatian tai neuropatian oireet
- heikentynyt liikuntakyky
- oireeton sulkeutumatta jäänyt soikea aukko (foramen ovale)
- näköön liittyvät, psyykkiset tai neurologiset oireet, jotka ovat ilmenneet edellisen kovetushoidon yhteydessä.

Ruokatorven laskimolaajentumien kovetushoito

Aethoxysklerol 10 mg/ml -valmisteen käyttö on ehdottomasti vasta-aiheista potilailla, joilla on akuutti sokki tai jotka ovat yliherkkiä vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Koska vuotava ruokatorven laskimolaajentuma on akuutti hengenvaarallinen tila, muita vasta-aiheita hoidolle ei ole.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Alaraajan laskimolaajentumien kovetushoito

Kovettavia aineita ei saa koskaan injisoida valtimoon, koska se voi aiheuttaa vaikean kuolion, jonka seurauksena raaja voidaan joutua amputoimaan. Verisuonikirurgi tulee kutsua välittömästi paikalle, jos näin on tapahtunut (ks. kohta 4.9).

Kaikkien kovettavien aineiden käyttöaiheet kasvojen alueella tulee arvioida huolellisesti, koska intravaskulaarinen injektio voi aiheuttaa käänteisen paineen valtimoissa ja siten pysyviä näköhäiriöitä (sokeuden).

Joissakin kehon osissa kuten jalkaterässä tai nilkan alueella tahattoman valtimonsisäisen injektion vaara saattaa kasvaa. Sen vuoksi näillä alueilla tulee käyttää vain pieniä määriä ja pitoisuuksia kovettavia aineita ja noudattaa erityistä varovaisuutta.

Ruokatorven laskimolaajentumien kovetushoito

Ruokatorven laskimolaajentumien kovetushoitoon ei tule koskaan käyttää lauromakrogoli 400:aa suurina pitoisuuksina (Aethoxysklerol 30 mg/ml). Tämä saattaa aiheuttaa vakavia kuolioita, jotka voivat johtaa pahimmillaan kudosten repeämiin.

Ensiapu ja antidootit

Vakavin komplikaatio on anafylaktinen sokki, joka esiintyy erittäin harvoin. Ensiapuvälineiden on oltava valmiina tällaisten tapausten varalta.

Apuaineet

Kaikki Aethoxysklerol-valmisteet sisältävät 79 mg alkoholia (etanolia) per lasiampulli (2 ml), mikä vastaa 5 tilavuusprosenttia etanolia (alkoholia). Alkoholimäärä 2 ml:ssa tätä lääkevalmistetta vastaa alle 3 ml:aa olutta tai 1 ml:aa viiniä.

Tässä lääkevalmisteen sisältämä pieni määrä alkoholia ei aiheuta havaittavia vaikutuksia.

Kaikki Aethoxysklerol-valmisteet sisältävät alle 1 mmol (39 mg) kaliumia per lasiampulli (2 ml) eli niiden voidaan sanoa olevan ”kaliumittomia”.

Kaikki Aethoxysklerol-valmisteet sisältävät alle 1 mmol (23 mg) natriumia per lasiampulli (2 ml) eli niiden voidaan sanoa olevan ”natriumittomia”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lauromakrogoli 400 on paikallispuudute. Sen samanaikainen käyttö muiden anestesteettien kanssa tai muiden anesteettien käyttö 24 tunnin kuluessa kovetushoidon jälkeen voi voimistaa niiden sydämeen ja verisuoniin kohdistuvia vaikutuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Riittävää tietoa Aethoxysklerol-valmisteiden käytöstä raskauden aikana ei ole saatavana. Eläinkokeet ovat osoittaneet lisääntymistoksisuutta, mutta eivät viitanneet teratogeeniseen riskiin (ks. kohta 5.3). Tämän vuoksi Aethoxysklerol-valmisteita ei tulisi käyttää raskauden aikana ellei käyttö ole täysin välttämätöntä. Kovetushoidon käytöstä injektioajankohtana tietämättään raskaana olevilla naisilla on raportoitu useita kertoja. Poikkeavuuksia ei ole raportoitu, joten kovetushoidon ei katsota olevan syy raskauden keskeytykseen.

Imetys

Lauromakrogoli 400:n imeytymistä äidinmaitoon ei ole tutkittu ihmisillä. Jos kovetushoito on välttämätöntä imetyksen aikana, imetys tulisi keskeyttää 2–3 päivän ajaksi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ei tunnettuja vaikutuksia ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Alla mainittuja haittavaikutuksia on raportoitu maailmanlaajuisesti liittyen lauromakrogoli 400:n käyttöön. Joissakin tapauksissa haittavaikutukset ovat olleet vaikeita, mutta pääosin tilapäisiä. Koska haittavaikutusilmoitukset ovat olleet useimmiten spontaaneja ilman referenssi- tai kontrolliryhmää, ei ole mahdollista laskea tarkkaa esiintyvyyttä tai muodostaa selkeää kausaalista yhteyttä lääkkeen käytön ja haittavaikutuksen välille. Pitkän kokemuksen perusteella voidaan kuitenkin esittää pätevä arvio haittavaikutusten yleisyydestä.

Haittavaikutukset on lueteltu yleisyyden ja elinjärjestelmäluokituksen mukaan. Haittavaikutusten yleisyys on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen, mukaan lukien yksittäistapaukset ($< 1/10\ 000$).

Alaraajan laskimolaajentumien kovetushoito

Paikallisia haittavaikutuksia (esim. kuolio) erityisesti iholla ja ihonalaisessa kudoksessa (harvoin hermokudoksessa) on havaittu hoidettaessa alaraajan laskimolaajentumia, jos injektio on vahingossa annettu ympäröivään kudokseen (paravenöösi injektio). Näiden haittavaikutusten riski kohoaa suuremmilla Aethoxysklerol-määrillä ja -pitoisuuksilla. Lisäksi on havaittu seuraavia haittavaikutuksia:

Immuunijärjestelmä

Hyvin harvinaiset: Anafylaktinen sokki, ihoturvotus, nokkosihottuma, astma.

Hermosto

Hyvin harvinaiset: Aivohalvaus, päänsärky, migreeni, (paikallinen) parestesia, tajuttomuus, sekavuus, heitehuimaus, afasia, ataksia, hemipareesi, suunseudun hypestesia.

Silmät

Hyvin harvinaiset: Näköhäiriöt.

Sydän

Hyvin harvinaiset: Sydämenpysähdys, sydämentykytys, epänormaali sydämen lyöntitiheys (takykardia, bradykardia), stressikardiomyopatia.

Verisuonisto

Yleiset: Neovaskularisaatio, hematooma.

Melko harvinaiset: Pinnallinen laskimotulehdus, laskimotulehdus.

Harvinaiset: Laskimoveritulppa (tuntematon etiologia, johtuu mahdollisesti taustalla olevasta sairaudesta).

Hyvin harvinaiset: Keuhkoveritulppa, vasovagaalinen tajunnan menetys, sokki, vaskuliitti.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Hyvin harvinaiset: Hengenahdistus, painon tunne rintakehässä, yskä.

Ruoansulatuselimistö

Hyvin harvinaiset: Makuhäiriöt, pahoinvointi, oksentelu.

Iho ja ihonalainen kudokset

Yleiset: Hyperpigmentaatio, ihonalainen verenkertymä.

Melko harvinaiset: Allerginen ihotulehdus, kosketusihottuma, ihoreaktiot, punoitus.

Hyvin harvinaiset: Läällinen karvankasvu kovettettavan alueen iholla.

Luusto, lihakset ja sidekudos

Harvinaiset: Raajakipu

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleiset: Kipu (lyhytaikainen, paikallinen injektiokohdassa), verihyytymät injektiokohdassa (paikalliset laskimolaajentuman sisäiset verihyytymät).

Melko harvinaiset: Kuolio, kovettuma, turvotus.

Hyvin harvinaiset: Kuume, lämmöntunne, huonovointisuus, voimattomuus.

Tutkimukset

Hyvin harvinaiset: Poikkeava verenpaine.

Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot

Melko harvinaiset: Hermoston vauriot

Ruokatorven laskimolaajentumien kovetushoito

Haittavaikutukset ovat hyvin tavallisia hoidettaessa ruokatorven laskimolaajentumia Aethoxysklerol 10 mg/ml -valmisteella. Yksittäisten haittavaikutusten vakavuus ja yleisyys riippuu kuitenkin taustalla olevasta sairaudesta ja potilaan tilasta (esim. jatkuva tai keskeytynyt verenvuoto).

Monissa tapauksissa ei voida selvästi yksilöidä, mitkä haittavaikutuksista johtuvat toimenpiteestä (instrumentin käytöstä) ja mitkä Aethoxysklerol 10 mg/ml -valmisteesta.

Seuraavien haittavaikutusten on mm. kliinisissä tutkimuksissa havaittu liittyvän Aethoxysklerol 10 mg/ml -valmisteella tehtyyn kovetushoitoon.

Infektiot

Melko harvinaiset: Bakteriemia.

Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)

Hyvin harvinaiset: Levyepiteelikarsinoma (tuntematon etiologia, johtuu mahdollisesti taustalla olevasta sairaudesta).

Immuunijärjestelmä

Hyvin harvinaiset: Systeemiset anafylaktiset reaktiot, joihin liittyy mm. astmaattisia reaktioita, ihoturvotusta, allergista nokkosihottumaa, keuhkoveritulppa tai sokki.

Hermosto

Hyvin harvinaiset: Heitehuimaus, paikalliset tuntoaistimushäiriöt.

Silmät

Hyvin harvinaiset: Näköhäiriöt.

Sydän

Hyvin harvinaiset: Bradykardia, sydänpysähdys.

Verisuonisto

Harvinaiset: Keuhkoveritulppa.

Hyvin harvinaiset: Kollapsi, shokki.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Hyvin yleiset: Rintakipu.

Yleiset: Keuhkopussin effuusio, mediastiniitti, keuhkokuume, hengitysvaikeudet.

Melko harvinaiset: Ilmarinta.

Hyvin harvinaiset: ARD-syndrooma, kylothorax, keuhkoödeema.

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleiset: Ruokatorven verenvuoto, nielemishäiriö, ruokatorven kuroumat (ahtaumat).

Yleiset: Ruokatorven puhkeamat.

Harvinaiset: Keuhko-ruokatorvi fistulat, epäspesifiset häiriöt ruokatorven liikkuvuudessa.

Hyvin harvinaiset: Makuhäiriöt (esim. metallin maku), pahoinvointi, pseudodivertikkelin muodostuminen.

Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleiset: Haavaumat/kuoliot (injektiokohdassa), kuume.

Tutkimukset

Hyvin harvinaiset: Epänormaali verenpaine.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Alaraajan laskimolääjenteiden kovetushoito

Ensiaputoimenpiteet ja antidootit

Anafylaktiset reaktiot

Anafylaktiset reaktiot ovat harvinaisia mutta mahdollisesti henkeä uhkaavia tilanteita. Hoitavan lääkärin tulee olla varautunut ensiaputoimenpiteisiin ja hänellä tulee olla asianmukainen ensiapuvälineistö saatavilla.

Laskimolaaajentumien hoidossa tapahtuneen virheellisen annostelun aiheuttaman paikallisen intoksikaation hoito

Valtimonsisäinen injektio

1. Jätä kanyyli paikalleen; jos se on jo poistettu, etsi injektio kohta uudelleen
2. Injisoi 5–10 ml paikallispuudutetta, ilman adrenaliinia
3. Injisoi 10 000 IU hepariinia
4. Kääri iskeeminen jalka pehmusteisiin ja laske sitä alas
5. Varotoimenpiteenä potilas tulee pitää sairaalassa (verisuonikirurgia)

Laskimonulkoisen injektio

Laskimon viereen injisoidun Aethoxysklerolin määrästä ja pitoisuudesta riippuen injisoi injektio kohtaan 5–10 ml fysiologista keittosuolaliuosta mahdollisuuksien mukaan yhdessä hyaluronidaasin kanssa. Jos potilaalla on kovia kipuja, voidaan injisoida paikallispuudutetta, joka ei sisällä adrenaliinia.

Ruokatorven laskimolaaajentumien kovetushoito

Paikallisten ja systeemisten reaktioiden esiintymiseen tulee varautua (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä, Suonikohjujen ja peräpukamien hoitoon tarkoitetut valmisteet, sklerosoivat lääkevalmisteet, ATC-koodi: C05BB02.

Lauromakrogoli 400:lla on käytetystä pitoisuudesta ja määrästä riippuva verisuonten endoteelia vaurioittava vaikutus. Lisäksi sillä on paikallisesti puuduttava vaikutus.

Puristussiteen asettaminen jalkaan laskimolaaajentumien kovetushoidon jälkeen puristaa vaurioitettuja laskimon seinämiä niin, että lisäveritulpan muodostuminen ja jo muodostuneen parietaalisen veritulpan rekanalisaatio estyy. Näin toivottu sidekudostunut arpi pääsee muodostumaan ja tapahtuu kovettuminen.

Lauromakrogoli 400:n paravaskulaarisen injektion aiheuttama paikallinen turvotus aiheuttaa laskimolaaajentumien puristumisen ja ruokatorven seinämän vahvistumisen arpikudoksella.

Lauromakrogoli 400 estää paikallisesti ja palautuvasti tuntohermopäätteiden (reseptorien) ärsytystä ja tuntohermosäikeiden ärsykkeiden johtamiskykyä.

Kliiniset tutkimukset:

Aethoxysklerolin käytöstä useilla eri pitoisuuksilla on raportoitu laajasti mutta kuitenkin tutkimustuloksia pitkäaikaisista kontrolloidusta kliinisistä tutkimuksista ei ole saatavana.

Aethoxysklerol 5 mg/ml, 10 mg/ml ja 30 mg/ml

Pienissä plasebokontrolloiduissa tutkimuksissa (n = 11–15/ryhmä) kaikilla Aethoxysklerol-vahvuuksilla on laskimolaajentumien häviäminen ollut merkitsevää vastaaviin plaseboryhmiin verrattuna. Pääasiallisin tehokkuusmuuttuja oli laskimolaajentumien häviämisaste, joka luokiteltiin termeillä ”huonontunut”, ”tehoton”, ”vähän tehokas”, ”tehokas” ja ”selvästi tehokas”. Myös potilastyytyväisyys on kaikissa plasebokontrolloiduissa tutkimuksissa ollut merkitsevästi parempaa Aethoxysklerol-ryhmissä. Potilastyytyvyyttä mitattiin 5-portaisella asteikolla ”ei tyytyväinen”, ”hieman tyytymätön”, ”ei tyytyväinen eikä tyytymätön”, ”yleisesti ottaen tyytyväinen”, ”tyytyväinen”.

Aethoxysklerol 5 mg/ml, 10 mg/ml ja 30 mg/ml -valmisteita on verrattu natriumtetradekyyli-sulfaattiin (Sotradecol®) yhteensä 51, 50 ja 52 potilaalla. Natriumtetradekyyli-sulfaatilla ja lauromakrogoli 400:lla hoidettujen ryhmien välillä ei havaittu merkitseviä eroja pienten laskimolaajentumien (< 1 mm, 5 mg/ml, 1–3 mm, 10 mg/ml) tai keskikokoisten ja suurten laskimolaajentumien (3–6 mm, 30 mg/ml) häviämisessä. Kaikissa tutkimuksissa lopputulos arvioitiin 4 kuukautta hoidon jälkeen 5-portaisella asteikolla (”1” = tilanne huonompi kuin ennen hoitoa, ”2” = tilanne sama kuin ennen hoitoa, ”3” = vähäinen määrä laskimolaajentumia hävinnyt, ”4” = suurin osa laskimolaajentumista hävinnyt, ”5” = kaikki laskimolaajentumat hävinneet). Aethoxysklerol-ryhmissä arvioksi saatiin 3,96–4,56.

Annostukseen liittyvät tutkimukset ja tutkimukset eri polidokanolipitoisuuksilla

Annos-vaste -tutkimuksissa (n = 18–30 /ryhmä) tulosta arvioitiin 5-portaisella asteikolla ja muuttujina käytettiin laskimolaajentumien häviämistä, makroskopiaa ja potilaiden arvioita. Pienten laskimolaajentumien hoidossa ei vaste Aethoxysklerol 10 mg/ml -valmisteelle eronnut vasteesta Aethoxysklerol 5 mg/ml -valmisteelle. Keskisuurten laskimolaajentumien hoidossa tulos oli Aethoxysklerol 10 mg/ml -ryhmässä parempi kuin Aethoxysklerol 5 mg/ml -ryhmässä. Suurten laskimolaajentumien hoidossa Aethoxysklerol 30 mg/ml -ryhmässä tulos oli parempi kuin Aethoxysklerol 20 mg/ml -ryhmässä.

5.2 Farmakokinetiikka

Kuudelle terveelle tutkimushenkilölle injisoitiin voimakkaasti laimennettuna 37 mg ¹⁴C-lauromakrogoli 400:aa suureen alaraajan iholaskimoon. Lauromakrogoli 400:n eliminoitumisaika plasmassa oli kaksifaasinen – lauromakrogoli 400:n ja sen leimatun metaboliitin terminaalinen puoliintumisaika oli 4,09 tuntia. AUC_∞ oli 3,16 µg x h/ml, kokonaispuhdistuma 11,68 l/h. 89 % annostellusta määrästä oli eliminoitunut verestä ensimmäisten 12 tunnin aikana.

Toisessa tutkimuksessa lauromakrogoli 400:n lähtömolekyylien plasmapitoisuudet mitattiin 6 laskimolaajentumapotilaalla (halkaisija > 3 mm) Aethoxysklerol 30 mg/ml -hoidon jälkeen. Puoliintumisaika plasmassa oli 0,94–1,27 tuntia, AUC_∞ 6,19–10,90 µg x h/ml. Kokonaispuhdistuman keskiarvo oli 12,41 l/h ja jakaantumistilavuus 17,9 l.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Lauromakrogoli 400:n akuutti toksisuus eläinkokeissa on suhteellisen alhainen. Farmakologiset turvallisuustutkimukset ovat osoittaneet sillä olevan negatiivisen kronotrooppisen, inotrooppisen ja dromotrooppisen vaikutuksen yhdessä verenpaineen alenemisen kanssa. Lisäproarytmisen vaikutus havaittiin, kun lauromakrogoli 400:n lisäksi annettiin toista paikallispuudutetta. Toistettujen Aethoxysklerol-annosten jälkeen joillakin eläimillä jokaisessa tutkituissa eläinryhmässä oli havaittavissa histologisia muutoksia suolessa, lisämunuaisessa ja maksassa sekä kaneilla lisäksi munuaisissa.

Lauromakrogoli 400 aiheutti veren esiintymistä virtsassa kaikilla tutkituilla eläinlajeilla. Annoksilla 4 mg/painokilo/vrk ja sen yli urosrotilla oli havaittavissa maksan painon nousua, kun valmistetta oli annettu päivittäin 7 peräkkäisenä päivänä sekä ALAT/GPT ja ASAT/GOT -arvojen nousua, kun valmistetta oli annettu 14 mg/kg/vrk ja sen yli.

Mutageenisuus

Lauromakrogoli 400:aa tutkittiin yksityiskohtaisesti *in vitro* ja *in vivo*. Kaikki muut tulokset olivat negatiivisia paitsi yksi *in vivo* -tutkimus, jossa lauromakrogoli 400:lla indusoitiin polyploideja rintarauhasen soluissa. Kuitenkin, jos valmistetta käytetään ohjeiden mukaisesti, kliinisesti merkityksellistä genotoksista potentiaalia ei ole odotettavissa.

Lisääntymiseen liittyvä toksisuus

Lauromakrogoli 400:n päivittäisellä useita viikkoja kestäneellä laskimonsisäisellä annostelulla tai organogeneesin aikaisella annostelulla ei todettu olevan mitään vaikutusta uros- eikä naarasrottien hedelmällisyyteen eikä varhaisen sikiöajan kehitykseen eikä sillä havaittu olevan teratogeenisiä vaikutuksia rotilla tai kaneilla; kuitenkin emolle toksisilla annoksilla oli havaittavissa alkiotoksisia ja sikiötoksisia vaikutuksia (alkio/sikiökuolleisuuden lisääntymistä). Kun annostelu rajoitettiin 4 peräkkäisen päivän jaksoihin organogeneesin aikana, ei lauromakrogoli 400:lla havaittu olevan toksisia vaikutuksia emoon, alkioon eikä sikiöön (kaneilla). Rotilla, joiden emot saivat lauromakrogoli 400:aa laskimonsisäisesti joka toinen päivä raskauden loppuvaiheessa ja imetyksen aikana, ei havaittu häiriöitä peri- tai postnataalisessa kehityksessä, käyttäytymisessä tai lisääntymiskyvyssä. Lauromakrogoli 400 läpäisee istukan rotilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

96 % etanoli, kaliumdivetyfosfaatti, dinatriumfosfaattidihydraatti, injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei tiedossa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysohjeita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Kaikki Aethoxysklerol-valmisteet ovat saatavana lasiampulleissa (hydrolyyttinen lasi, luokka 1) pakkauskoossa 5 x 2 ml.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsitte lyohjeet

Ampullit on tarkoitettu kertakäyttöisiksi. Jäljelle jäänyt liuos tulee hävittää.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Chemische Fabrik Kreussler & Co. GmbH
Rheingaustrasse 87-93
D-65203 Wiesbaden
Saksa
Puh: +49 611 9271-0

Faksi: +49 611 9271-111
www.kreussler.com
sähköposti: info@kreussler.com

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Valmiste	Myyntiluvan numero
Aethoxysklerol 5 mg/ml	7169
Aethoxysklerol 10 mg/ml	7170
Aethoxysklerol 30 mg/ml	7172

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22.12.1975
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 10.4.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9.11.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Aethoxysklerol 5 mg/ml injektionsvätska, lösning
Aethoxysklerol 10 mg/ml injektionsvätska, lösning
Aethoxysklerol 30 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Aktiv substans: lauromakrogol 400 (den aktiva substansens INN-namn var tidigare polidokanol).

2 ml injektionsvätska innehåller lauromakrogol 400

Aethoxysklerol	Mängden aktiv substans
5 mg/ml	10 mg
10 mg/ml	20 mg
30 mg/ml	60 mg

Hjälpämne med känd effekt

Alla Aethoxysklerol-preparat innehåller 79 mg alkohol (etanol) per glasampull (2 ml) motsvarande 5 volymprocent etanol (alkohol).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Färglös, klar lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Skleroterapi av varicer i nedre extremiteten

Vid skleroterapi av varicer i nedre extremiteten används olika koncentrationer av preparatet beroende på storleken på de varicer som ska behandlas.

Aethoxysklerol 5 mg/ml

Skleroterapi av spindelnevus och deras centralkärl.

Aethoxysklerol 10 mg/ml

Skleroterapi av spindelnevus centralkärl, retikulära varicer och små varicer.

Aethoxysklerol 30 mg/ml

Skleroterapi av medelstora till stora varicer.

Skleroterapi av esofagusvaricer

Aethoxysklerol 10 mg/ml

Endoskopisk skleroterapi av esofagusvaricer hos patienter med akut blödning från esofagusvaricer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Eftersom det inte finns tillräckligt med information om skumberedning, kan en positiv risk-nyttabedömning eller dosrekommendationer för användning av Aethoxysklerol vid skumberedning ännu inte ges.

Skleroterapi av varicer i nedre extremiteten

Engångs- och dagsdoser

Generellt får dygnsdosen för lauromakrogol 400 inte överskrida 2 mg/kg kroppsvikt. Detta betyder att man som mest kan ge 140 mg lauromakrogol 400 som en injektion åt en patient som väger 70 kg.

140 mg lauromakrogol 400 motsvarar:

Aethoxysklerol 5 mg/ml 28 ml

Aethoxysklerol 10 mg/ml 14 ml

Aethoxysklerol 30 mg/ml 4,6 ml

Den verkliga doseringen är dock vanligen mycket mindre än de ovannämnda maximala doserna. Behandling av stora varicer kräver alltid flera behandlingsgångar.

Vid behandling av patienter med benägenhet för överkänslighetsreaktioner för första gången ges enbart en injektion till början. Beroende på behandlingssvaret kan flera injektioner ges under de följande behandlingsgångarna förutsatt att maximala dosen av lauromakrogol 400 inte överskrids.

Aethoxysklerol 5 mg/ml och 10 mg/ml

Skleroterapi av spindelnevus

Intravenös injicering av 0,1–0,2 ml Aethoxysklerol 5 mg/ml beroende på storleken på det område som ska behandlas.

Skleroterapi av spindelnevus centralkärl

Intravenös injicering av 0,1–0,2 ml Aethoxysklerol 5 mg/ml eller Aethoxysklerol 10 mg/ml beroende på storleken på det område som ska behandlas.

Skleroterapi av retikulära varicer

Intravenös injicering av 0,1–0,3 ml Aethoxysklerol 10 mg/ml beroende på storleken av varicer som ska behandlas.

Skleroterapi av små varicer

Intravenös injicering av 0,1–0,3 ml Aethoxysklerol 10 mg/ml beroende på storleken på de varicer som ska behandlas.

Aethoxysklerol 30 mg/ml

Skleroterapi av medelstora varicer

Under den första behandlingsgången ges enbart en injektion med 0,5–1 ml Aethoxysklerol 30 mg/ml. Beroende på behandlingsresultatet och längden på segmentet som skleroseras kan flera 2 ml

injektioner ges under de följande behandlinggångerna, förutsatt att den maximala dosen av lauromakrogol 400 inte överskrids.

Skleroterapi av stora varicer

Under den första behandlingsgången ges enbart en injektion med 1 ml Aethoxysklerol 30 mg/ml. Beroende på behandlingsresultatet och längden på segmentet som skleroseras kan flera (2–3) 2 ml injektioner ges under de följande behandlinggångerna, förutsatt att den maximala dosen av lauromakrogol 400 inte överskrids.

Administreringssätt och behandlingstid

Aethoxysklerol 5 mg/ml och 10 mg/ml

Injektionerna ska endast ges i ett ben i horisontellt eller eleverat läge (30–45° från horisontellt läge). Alla injektioner, inklusive injektioner i spindelnevus, ska ges intravenöst.

Vid injektioner används en mycket liten nål (t.ex. en insulinnål) och en spruta med jämnt flöde. Punktionen ska göras tangentiellt och injektionen ges långsamt i en ven.

Beroende på varicernas storlek av kan behandlingen behöva upprepas flera gånger med 1–2 veckors mellanrum.

Aethoxysklerol 30 mg/ml

Oavsett punktionsteknik (antingen användning av kanyl när patienten står eller användning av spruta när patienten sitter) ges injektionen enbart i ett ben i horisontellt eller eleverat läge (30–45° från horisontellt läge).

Injektionerna ska endast ges i en ven.

Beroende på varicernas storlek av kan behandlingen behöva upprepas flera gånger med 1–2 veckors mellanrum.

Observera:

Blodkoagel som bildas då och då kan avlägsnas genom att göra en punktion och pressa ut koaglet.

Kompressionsbehandling efter Aethoxysklerol-injektion

När injektionsstället har täckts, läggs ett kompressionsförband eller -strumpa på det. Därefter bör patienten promenera i 30 minuter, helst vid kliniken.

Efter skleroterapi av spindelnevus ska patienten ha på kompressionsförbandet i 2–3 dagar, efter annan behandling i 5–7 dagar (Aethoxysklerol 5 mg/ml eller 10 mg/ml). Vid stora varicer rekommenderas längre kompressionsbehandling med lågelastiska förband.

Vid användning av Aethoxysklerol 30 mg/ml ska patienten ha på kompressionsförbandet i 3–5 veckor. Vid stora varicer rekommenderas ofta flera månaders kompressionsbehandling med lågelastiska bindor.

Under kompressionsförbandet rekommenderas ett skumplast stöd, särskilt runt låret och avsmalnande extremiteter för att förbandet inte ska glida ner.

Hur skleroterapi lyckas beror till stor del på grundlig och noggrann fortsatt kompressionsbehandling.

Skleroterapi av esofagusvaricer

Engångs- och dagsdoser

Den totala dosen om 4 mg/kg (motsvarande 28 ml Aethoxysklerol 10 mg/ml hos en patient som väger 70 kg) lauromakrogol 400 får endast överskridas i undantagsfall, om det är motiverat.

För skleroterapi av esofagusvaricer rekommenderas 5–15 ml Aethoxysklerol 10 mg/ml i 1 ml:s doser, tills blödningen upphör.

Administreringsätt och behandlingstid

Aethoxysklerol 10 mg/ml ges antingen som intravenös, subepitelial eller submukosal injektion. Injektionerna ska helst ges paravaskulärt (submukosalt, subepitelialt) i nedre tredjedelen av esofagus mätt från övre magmunnen. Beroende på läkarens erfarenhet och övervägande är även intravaskulära eller kombinerade intravaskulära och paravaskulära injektioner möjliga. Vid användning av denna kombination infiltreras först högst 5 ml Aethoxysklerol 10 mg/ml submukosalt paravaskulärt i stora varicer för kompression av venerna. Efter detta ges 1–2 ml Aethoxysklerol 10 mg/ml som intravaskulära injektioner för att orsaka en önskad skada inne i venen i terapeutiskt syfte och åstadkomma tidigt blodkoagel. Sklerosering runt esofagus i övergången mellan esofagus och magsäcken räcker vanligen till för att eliminera esofagusvaricer som är utsatta för blödning.

Den andra behandlingsgången görs vanligen efter cirka 7 dagar. Intervallet mellan behandlingarna kan vara 1–2 dagar kortare eller längre (beroende på patientens tillstånd och läkarens erfarenhet).

Ett böjligt endoskop med en kanyl med stort lumen bör användas vid behandlingen. Om blödningen fortsätter hålls esofagus öppen genom att skölja den via instrumentets biopsikanal.

Vid intravaskulär injektion kan man förhindra att det skleroserande ämnet hamnar i systemkretsloppet eller minska det genom att använda instrumentets ballonger.

4.3 Kontraindikationer

Skleroterapi av varicer i nedre extremiteten

Skleroterapi av varicer i nedre extremiteten är absolut kontraindicerat:

- hos patienter som är överkänsliga mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- hos patienter med en akut allvarlig sjukdom (särskilt obehandlad)
- hos rörelsehindrade patienter
- hos patienter med 3:e eller 4:e gradens artärstenos
- hos patienter med tromboemboli
- hos patienter med ökad risk för blodpropp (t.ex. patienter med ärftlig benägenhet för bildning av blodkoagel eller hos patienter som använder hormonell prevention eller som får hormonersättningsbehandling, feta patienter, patienter som röker eller är tillfälligt eller permanent rörelsehindrade)
- hos patienter med känd, symtomgivande öppetstående foramen ovale.

Beroende på allvarlighetsgraden av tillståndet är följande relativa kontraindikationer vid skleroterapi av varicer:

- febertillstånd
- lungastma eller stark benägenhet för allergier
- svag allmänskondition
- spindelnevus: 2:a gradens artärstenos
- svullnad i ben (om detta inte kan påverkas med kompressionsförband)
- hudinflammationer på det område som ska behandlas
- symtom på mikroangiopati eller neuropati
- nedsatt rörelseförmåga
- symptomfri, öppetstående foramen ovale

- synrelaterade psykiska eller neurologiska symtom som har uppträtt i samband med föregående skleroterapi.

Skleroterapi av esofagusvaricer

Användning av Aethoxysklerol 10 mg/ml är absolut kontraindicerat hos patienter med akut chock eller som är överkänsliga mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Eftersom en blödande esofagusvaricer är ett akut livshotande tillstånd finns det inga andra kontraindikationer för behandlingen.

4.4 Varningar och försiktighet

Skleroterapi av varicer i nedre extremiteten

Skleroserande ämnen får aldrig injiceras i en artär eftersom det kan orsaka en svår nekros som kan leda till amputation av extremiteten. En kärlkirurg ska omedelbart kallas på plats, om detta har skett (se avsnitt 4.9).

Indikationer för användning av alla skleroserande ämnen på ansiktsområdet ska bedömas noggrant, eftersom en intravaskulär injektion kan orsaka ett omvänt tryck i artärerna och således bestående synrubbingar (blindhet).

I vissa kroppsdelar, såsom i fotbladet eller vristområdet, kan risken för intraarteriell injektion öka. Därför ska enbart små mängder och koncentrationer av skleroserande ämnen användas i dessa områden och särskild noggrannhet iakttas.

Skleroterapi av esofagusvaricer

Vid skleroterapi av esofagusvaricer ska man aldrig använda stora koncentrationer av lauromakrogol 400 (Aethoxysklerol 30 mg/ml). Dessa kan orsaka allvarliga nekrosor som i värsta fall kan leda till vävnadsbristningar.

Första hjälpen och antidoter

Den allvarligaste komplikationen är anafylaktisk chock som förekommer mycket sällan. Första hjälpen-utrustning ska finnas i beredskap för sådana fall.

Hjälpämnen

Alla Aethoxysklerol-preparat innehåller 79 mg alkohol (etanol) per glasampull (2 ml) motsvarande 5 volymprocent etanol (alkohol). Mängden i 2 ml av detta läkemedel motsvarar mindre än 3 ml öl eller 1 ml vin.

Den låga mängden alkohol i detta läkemedel ger inga märkbara effekter.

Alla Aethoxysklerol-preparat innehåller mindre än 1 mmol (39 mg) kalium per glasampull (2 ml), d.v.s. är näst intill ”kaliumfria”.

Alla Aethoxysklerol-preparat innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per glasampull (2 ml), d.v.s. är näst intill ”natriumfria”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Lauromakrogol 400 är ett lokalbedövningsmedel. Samtidig användning av andra anestetika eller användning av andra anestetika inom 24 timmar efter skleroterapi kan öka deras effekter på hjärtat och blodkärlen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inte tillräckligt med information om användning av Aethoxysklerol under graviditet. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter, men de har inte tytt på teratogen risk (se avsnitt 5.3). Därför ska Aethoxysklerol endast användas under graviditet om det är absolut nödvändigt.

Användning av skleroterapi hos kvinnor som varit gravida vid injektionstidpunkten utan att veta om det har rapporterats flera gånger. Inga missbildningar har rapporterats, och därför anses skleroterapi inte vara en anledning till abort.

Amning

Absorption av lauromakrogol 400 i bröstmjolk har inte studerats hos människa. Om skleroterapi är nödvändig under amning, ska amningen avbrytas för 2–3 dagar.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ingen känd effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Nedannämnda biverkningar har rapporterats globalt vid användning av lauromakrogol 400. I vissa fall har biverkningarna varit svåra, men främst övergående. Eftersom biverkningsrapporterna oftast har varit spontana utan referens- eller kontrollgrupp, är det inte möjligt att beräkna en exakt frekvens eller fastställa ett kausalt samband mellan läkemedelsanvändningen och biverkningen. Utifrån lång erfarenhet kan man dock framställa en adekvat bedömning av frekvensen av biverkningarna.

Biverkningarna anges efter frekvens och organsystem. Frekvensen av biverkningarna har klassificerats enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta, inklusive enskilda fall ($< 1/10\ 000$).

Skleroterapi av varicer i nedre extremiteten

Lokala biverkningar (t.ex. nekros) särskilt på huden och i subkutan vävnad (sällan i nervvävnad) har observerats vid behandling av varicer i nedre extremiteten, om injektionen av misstag har getts i den omgivande vävnaden (paravenös injektion). Risken för dessa biverkningar ökar vid användning av större mängder och koncentrationer av Aethoxysklerol. Dessutom har följande biverkningar observerats:

Immunsystemet

Mycket sällsynta: Anafylaktisk chock, angioödem, urtikaria, astma.

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket sällsynta: Stroke, huvudvärk, migrän, (lokala) parestesier, medvetandeförlust, förvirring, konfusion, svindel, afasi, ataxi, hemipares, hypestesi i munregionen.

Ögon

Mycket sällsynta: Synrubbingar.

Hjärtat

Mycket sällsynta: Hjärtstillestånd, palpitationer, onormal hjärtfrekvens (takykardi, bradykardi), stresskardiomyopati.

Blodkärl

Vanliga: Neovaskularisering, hematom.

Mindre vanliga: Tromboflebit, flebit.

Sällsynta: Ventrombos (okänd etiologi, möjligen relaterad till underliggande sjukdom).

Mycket sällsynta: Lungemboli, vasovagal synkopé, chock, vaskulit.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mycket sällsynta: Dyspné, obehag från bröstorg, hosta.

Magtarmkanalen

Mycket sällsynta: Dysgeusi, illamående, kräkningar.

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: Hyperpigmentering, subkutan hematom.

Mindre vanliga: Allergisk dermatit, kontaktdermatit, hudreaktioner, erytem.

Mycket sällsynta: Hypertrikos på det område som skleroseras.

Muskuloskeletal systemet och bindväv

Sällsynta: Smärta i extremitet

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: Smärta (kortvarig, lokal vid injektionsstället), blodkoagel vid injektionsstället (lokala intravaskulära koagel).

Mindre vanliga: Nekros, induration, svullnad.

Mycket sällsynta: Feber, värmekänsla, illamående, asteni.

Undersökningar

Mycket sällsynta: Onormalt blodtryck.

Skador och förgiftnings- och behandlingskomplikationer

Mindre vanliga: Nervskada

Skleroterapi av esofagusvaricer

Biverkningar är mycket vanliga vid behandling av esofagusvaricer med Aethoxysklerol 10 mg/ml.

Allvarlighetsgraden och frekvensen av enstaka biverkningar beror dock på den underliggande sjukdomen och patientens tillstånd (t.ex. pågående eller avbruten blödning).

Det kan inte i flera fall klart specificeras vilka biverkningar som beror på åtgärden (användningen av instrumentet) och vilka som beror på Aethoxysklerol 10 mg/ml,

Följande biverkningar har förknippats med skleroterapi med Aethoxysklerol 10 mg/ml bland annat vid kliniska studier.

Infektioner och infestationer

Mindre vanliga: Bakteriemi.

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)

Mycket sällsynta: Skivepitelkarsinom (okänd etiologi, beror eventuellt på en underliggande sjukdom).

Immunsystemet

Mycket sällsynta: Systemiska anafylaktiska reaktioner som förknippas bland annat med astmatiska reaktioner, hudsvullnad, allergiska nässelutslag, lungemboli eller chock.

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket sällsynta: Svindel, lokala parestesier.

Ögon

Mycket sällsynta: Synrubbingar.

Hjärtat

Mycket sällsynta: Bradykardi, hjärtstillestånd.

Blodkärl

Sällsynta: Lungemboli.

Mycket sällsynta: Kollaps, chock.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mycket vanliga: Bröstsmärta.

Vanliga: Vätskeutgjutning i lungsäcken, mediastinit, pneumoni, andningssvårigheter.

Mindre vanliga: Pneumotorax.

Mycket sällsynta: ARD-syndrom, kylotorax, lungödem.

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: Blödning i esofagus, sväljstörning, esofagusstriktur (stenos).

Vanliga: Esofagusperforation.

Sällsynta: Bronkoesofageala fistlar, ospecifika störningar i esofagusmotilitet.

Mycket sällsynta: Dysgeusi (t.ex. metallsmak), illamående, bildning av pseudodivertiklar.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: Sår/nekros (vid injektionsstället), feber.

Undersökningar

Mycket sällsynta: Onormalt blodtryck.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Skleroterapi av varicer i nedre extremiteten

Första hjälpen-åtgärder och antidoter

Anafylaktiska reaktioner

Anafylaktiska reaktioner är sällsynta, men kan vara livshotande.

Den behandlande läkaren ska vara förberedd för första hjälpen-åtgärder och lämplig utrustning för första hjälpen ska vara tillgänglig.

Behandling av lokal intoxikation orsakad av felaktig administrering vid behandling av varicer

Intra-arteriell injektion

1. Lämna kanylen på plats; om kanylen redan har tagits bort, sök injektionsstället på nytt

2. Injicera 5–10 ml lokalbedövningsmedel, utan adrenalin
3. Injicera 10 000 IU heparin
4. Linda det ischemiska benet med vadd och sänk ner benet
5. Som försiktighetsåtgärd ska patienten hållas kvar på sjukhuset (kärlkirurgi)

Injektion utanför venen

Beroende på mängden och koncentrationen av Aethoxysklerol som injicerats bredvid venen injicera 5–10 ml fysiologisk koksaltlösning vid injektionsstället, om möjligt tillsammans med hyaluronidas. Om patienten har kraftiga smärtor, kan lokalbedövningsmedel, som inte innehåller adrenalin, injiceras.

Skleroterapi av esofagusvaricer

Man ska vara förberedd för lokala och systemiska reaktioner (se avsnitt 4.4 och 4.5).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel för varixbehandling, medel för sklerosering för lokal injektion, ATC-kod: C05BB02.

Lauromakrogol 400 har en skadande effekt på endotelet i blodkärlen beroende på den använda koncentrationen och mängden. Dessutom har den en lokalbedövande effekt.

Användning av kompressionsförband på benet efter skleroterapi av varicer trycker de skadade venväggarna så att bildning av ytterligare blodpropp och rekanalisering av redan existerande parietal blodpropp hämmas. På så sätt bildas ett önskat fibrotiserat ärr, och sklerosering sker.

Den lokala svullnaden orsakad av paravaskulär injektion av lauromakrogol 400 orsakar ett tryck i varicerna och en förstärkning av esofagusväggen med ärrvävnad.

Lauromakrogol 400 hämmar lokalt och reversibelt irritationen av känselnervändrar (receptorer) och känselnervträdarnas ledningsförmåga av stimuli.

Kliniska studier:

Det finns omfattande rapporter om användning av Aethoxysklerol med olika koncentrationer, men inga resultat från långvariga kontrollerade kliniska studier finns tillgängliga.

Aethoxysklerol 5 mg/ml, 10 mg/ml och 30 mg/ml

I små placebokontrollerade studier (n = 11–15/grupp) har varicer signifikant försvunnit med alla Aethoxysklerol-styrkor jämfört med motsvarande placebogrupper. Den primära effektivitetsvariabeln var graden av försvunna varicer som klassificerades med termer "sämre", "ingen effekt", "liten effekt", "effektiv" och "klart effektiv". Även patienttillfredsställelsen varit signifikant bättre i Aethoxysklerol-grupper i alla placebokontrollerade studier. Patienttillfredsställelsen mättes med en 5-gradig skala "missnöjd", "lite missnöjd", "varken nöjd eller missnöjd", "generellt nöjd", "nöjd".

Aethoxysklerol 5 mg/ml, 10 mg/ml och 30 mg/ml har jämförts med natriumtetradekylsulfat (Sotradecol®) hos sammanlagt 51, 50 och 52 patienter. Inga signifikanta skillnader observerades mellan grupper som behandlats med natriumtetradekylsulfat och lauromakrogol 400 när det gäller försvunna små varicer (< 1 mm, 5 mg/ml, 1–3 mm, 10 mg/ml) eller medelstora och stora varicer (3 – 6 mm, 30 mg/ml). I alla studier utvärderades slutresultatet 4 månader efter behandlingen med en 5-

gradig skala ("1" = situationen är sämre än före behandlingen, "2" = situationen är den samma som före behandlingen, "3" = en liten mängd varicer har försvunnit, "4" = största delen av varicerna har försvunnit, "5" = samtliga varicer har försvunnit). I Aethoxysklerol-grupperna var utvärderingen 3,96 – 4,56.

Studier om dosering och studier med olika polidokanolkoncentrationer

I dos-respons-studier (n = 18–30/grupp) utvärderades resultatet på en 5-gradig skala och variablerna var försvunna varicer, makroskopi och patienternas utvärderingar. Vid behandling av små varicer skiljde sig responsen på Aethoxysklerol 10 mg/ml från responsen på Aethoxysklerol 5 mg/ml. Vid behandling av medelstora varicer var resultatet bättre i Aethoxysklerol 10 mg/ml-gruppen än i Aethoxysklerol 5 mg/ml-gruppen. Vid behandling av stora varicer var resultatet bättre i Aethoxysklerol 30 mg/ml-gruppen än i Aethoxysklerol 20 mg/ml-gruppen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Sex friska försökspersoner fick en injektion av 37 mg kraftigt utspätt ¹⁴C-lauromakrogol 400 i en stor hudven i nedre extremitet. Elimineringstiden för lauromakrogol 400 i plasma var tvåfasig – den terminala halveringstiden för lauromakrogol 400 och den terminala halveringstiden för dess märkta metabolit var 4,09 timmar. AUC_∞ var 3,16 µg x h/ml, totalclearance 11,68 l/h. 89 % av den administrerade mängden hade eliminerats från blodet under de första 12 timmarna.

I en annan studie mättes plasmakoncentrationerna av utgångsmolekylerna för lauromakrogol 400 hos 6 patienter med varicer (diameter > 3 mm) efter behandling med Aethoxysklerol 30 mg/ml. Halveringstiden i plasma var 0,94–1,27 timmar, AUC_∞ 6,19–10,90 µg x h/ml. Genomsnittlig totalclearance var 12,41 l/h och distributionsvolym 17,9 l.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I djurstudier är den akuta toxiciteten av lauromakrogol 400 relativt låg. Farmakologiska säkerhetsstudier har visat att lauromakrogol 400 har negativ kronotropisk, inotropisk och dromotropisk effekt tillsammans med sänkning av blodtryck. En ytterligare proarytmisk effekt observerades när ett annat lokalbedövningsmedel gavs tillsammans med lauromakrogol 400. Efter upprepade Aethoxysklerol-doser observerades histologiska förändringar i tarmen, binjurarna och levern hos vissa djur, och i njurarna hos kaniner.

Lauromakrogol 400 orsakade förekomst av blod i urinen hos alla studerade djurarter. Vid doser om 4 mg/kg kroppsvikt/dag och mer observerades ökning av levervikten hos hanrättor, när läkemedlet hade getts dagligen 7 dagar i rad samt stigande ALAT/GPT och ASAT/GOT-värden, när läkemedlet hade getts 14 mg/kg/dag och mer.

Mutagenicitet

Lauromakrogol 400 studerades detaljerat *in vitro* och *in vivo*. Alla andra resultat var negativa förutom en *in vivo*-studie där polyploider i bröstkörtelns celler inducerades med lauromakrogol 400. Om läkemedlet används enligt anvisningarna, förväntas ingen kliniskt signifikant genotoxisk potential.

Reproduktionstoxicitet

Vid intravenös administrering av lauromakrogol 400 dagligen under flera veckor eller administrering under organogenes konstaterades ingen effekt på han- eller honrättors fertilitet eller tidig fosterutveckling eller inga teratogena effekter hos rättor och kaniner; dock med doser toxiska för honorna observerades embryotoxiska och fostertoxiska effekter (ökning av embryo/fosterdödlighet). När administreringen begränsades till perioder med 4 dagar i rad under organogenes, observerades inga toxiska effekter av lauromakrogol 400 på honorna, embryot eller fostret (hos kaniner). Hos rättor vars mödrar fick lauromakrogol 400 intravenöst varannan dag i slutet av dräktigheten och under laktationen observerades inga störningar i per- eller postnatal utveckling, beteende eller reproduktionsförmåga. Lauromakrogol 400 passerar placentan hos råttor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

96 % etanol, kaliumdivätefosfat, dinatriumfosfatdihydrat, vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Inte känt.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Alla Aethoxysklerol-beredningar tillhandahålls i glasampuller (hydrolytiskt glas, klass 1) i förpackningsstorlekar om 5 x 2 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ampullerna är avsedda för engångsanvändning. Överbliven lösning ska kasseras.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Chemische Fabrik Kreussler & Co. GmbH

Rheingaustrasse 87-93

D-65203 Wiesbaden

Tyskland

Tfn: +49 611 9271-0

Fax: +49 611 9271-111

www.kreussler.com

e-post: info@kreussler.com

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Produkt	Nummer på godkännande för försäljning
Aethoxysklerol 5 mg/ml	7169
Aethoxysklerol 10 mg/ml	7170
Aethoxysklerol 30 mg/ml	7172

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22.12.1975

Datum för den senaste förnyelsen: 10.4.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

9.11.2020