

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aethoxysklerol 1 %-Ampullen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle zu 2 ml enthält 20 mg Lauromacrogol 400 (Synonym: Polidocanol).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 Ampulle zu 2 ml enthält 84 mg Ethanol 96%, 1,24 mg Natrium und 0,49 mg Kalium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Klare, farblose bis sehr schwach grünlich-gelbe Injektionslösung (pH 6,5-8,0)

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Aethoxysklerol 1% wird verwendet zur:

- 1) Verödung von Besenreiservarizen
- 2) Verödung von retikulären Varizen
- 3) Verödung von kleinen Varizen
- 4) Ösophagusvarizen

Aethoxysklerol 1 % wird bei Erwachsenen angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung zur Sklerosierung von Varizen:

Generell darf die Dosis von 2 mg Lauromacrogol 400 pro kg Körpergewicht und Tag nicht überschritten werden.

Für einen Patienten mit 70 kg Körpergewicht können insgesamt bis zu 140 mg Lauromacrogol 400 injiziert werden.

140 mg Lauromacrogol 400 sind in 14 ml Aethoxysklerol 1 % enthalten.

Üblicherweise werden jedoch die genannten Höchstmengen deutlich unterschritten.

Eine ausgedehnte Varikosis ist in der Regel in mehreren Sitzungen zu behandeln.

In der ersten Behandlung wird bei Patienten, die zu Überempfindlichkeitsreaktionen neigen, nicht mehr als 1 Injektion gegeben. Je nach Behandlungsergebnis und Ausmaß des zu verödemden Areals können

bei nachfolgenden Behandlungen unter Beachtung der Maximaldosis mehrere Injektionen gegeben werden.

Verödung von Besenreiservarizen:

Je nach Größe des zu verödenden Areals werden je Injektion 0,1 - 0,2 ml Aethoxysklerol 0,5% bzw. Aethoxysklerol 1% intravasal injiziert.

Verödung von retikulären Varizen:

Je nach Größe der zu verödenden Varize werden je Injektion 0,1 - 0,3 ml Aethoxysklerol 0,5% bzw. Aethoxysklerol 1% intravasal injiziert.

Verödung von kleinen Varizen:

Je nach Größe des zu verödenden Areals werden je Injektion 0,1-0,3 ml Aethoxysklerol 1 % intravasal injiziert.

Aethoxysklerol 1% kann für die Behandlung von kleinen Varizen auch als Schaum verwendet werden.

Bei der Verwendung von Aethoxysklerol als Sklerosierungsschaum, z. B. zur Behandlung von kleinen Varizen vom Seitenasttyp, werden bis zu 4 ml (maximal 6 ml) pro Injektion injiziert. Bei Perforansvenen (Verbindungsvenen zum tiefen Venensystem) werden bis zu 2 ml (maximal 4 ml) pro Injektion injiziert. Bei Applikation als Sklerosierungsschaum ist die Gesamtdosis von 10 ml Schaum pro Sitzung und Tag – unabhängig vom Körpergewicht – nicht zu überschreiten.

Zur Herstellung eines standardisierten, homogenen, feinblasig viskösen Mikro-Schaums beachten Sie bitte die Hinweise zu den entsprechenden Systemen.

Bei Verwendung von Sklerosierungsschaum muss der Kanülendurchmesser größer sein als der von 25G.

Aethoxysklerol ist auch in der Konzentration 0,5%, 2% und 3% erhältlich. Die folgende Tabelle zeigt die hierfür zugelassenen Indikationen bei der Verwendung als Flüssigkeit und als Schaum.

Art der Anwendung	Aethoxysklerol-Konzentration				
	0,5 %	1 %	2 %	3 %	
Besenreiservarizen	•	•			Flüssig
					Schaum
Retikuläre Varizen	•	•			Flüssig
					Schaum
Kleine Varizen		•			Flüssig
		•			Schaum
Mittelgroße Varizen			•	•	Flüssig
			•	•	Schaum
Große Varizen				•	Flüssig
				•	Schaum
Hämorrhoidalleiden Grad I und II				•	Flüssig
					Schaum
Ösophagusvarizen	•	•			Flüssig
					Schaum

Hinweise: Die angegebenen Konzentrationen in der Rubrik Schaum beziehen sich auf flüssiges Aethoxysklerol zur Herstellung von Sklerosierungsschaum.

Wenn mehrere Konzentrationen für einen Venentyp angegeben sind, muss der Venendurchmesser und die individuelle Situation des Patienten berücksichtigt werden. Im Zweifelsfall ist die niedrigere Konzentration zu wählen.

Dosierung zur Sklerosierung von Ösophagusvarizen:

Verödung oder Wandsklerosierung von endoskopisch diagnostizierten gastroösophagealen Varizen bei

- akuter Ösophagusvarizenblutung
- Zustand nach Ösophagusvarizenblutung
- Zustand nach einmaliger Sklerosierungstherapie
- kompletter Pfortaderthrombose
- Shuntthrombose bei intrahepatischem Block
- ausgeprägten Varizen (Grad III-IV) mit Sekundärgefäßen, Epithelverdünnungen und Druckwerten über 2,94 kPa.

Die Gesamtdosierung von Lauromacrogol 400 in Höhe von 4 mg pro kg Körpergewicht (dies entspricht bei einem Patienten mit 70 kg Körpergewicht 28 ml Aethoxysklerol 1 %) darf nur in begründeten Ausnahmefällen geringfügig überschritten werden.

Für die Wandsklerosierung der Speiseröhre (subepithelial, submukös) wird generell in der ersten Sitzung Aethoxysklerol 0,5% empfohlen. In nachfolgenden Behandlungen kommt Aethoxysklerol 1% zur Anwendung (außer beim Auftreten von Ulcera). Bei der intravasalen Injektion wird vorwiegend Aethoxysklerol 1% verwendet.

Für die einzelnen Konzentrationen von Aethoxysklerol gelten die folgenden Indikationsabstufungen für die Stadien von Ösophagusvarizen:

Aethoxysklerol 0,5%:

Wandsklerosierung (paravasal) der Speiseröhre:

- akut in der Blutung
- elektiv im blutungsfreien Intervall (Erstsklerosierung)
- prophylaktisch, vor einer Blutung (Erstsklerosierung)

Aethoxysklerol 1%

Wandsklerosierung (paravasal) der Speiseröhre:

- Folgesklerosierungen bei Akutsklerosierung, elektiver und prophylaktischer Injektion von Ösophagusvarizen (beim Fehlen von Ulcerationen, sonst Aethoxysklerol 0,5 %. Bei größeren Ulcera Abwarten für eine Woche.)

Intravasale Injektion

Kombinierte intra- und paravasale Injektion.

Je nach Indikation werden folgende Dosierungen empfohlen:

1. akut in der Blutung:
5-15, max. 30 ml Aethoxysklerol 0,5% in Portionen zu 1 ml bis zur Blutstillung;
2. elektiv im blutungsfreien Intervall:
 - a) Paravasal: Applikation von bis zu 40 ml Aethoxysklerol 0,5% in Portionen zu 1 ml im terminalen Ösophagus.
Intravasal: bis zu 20 ml in Portionen bis zu 2 ml.
 - b) nach 5-7 Tagen gleiches Vorgehen mit Aethoxysklerol 1% (bis max. 25 ml) beim Fehlen von Ulcerationen. Bei kleinen Ulcerationen bis zu 40 ml Aethoxysklerol 0,5% bzw. bis zu 20 ml Aethoxysklerol 1%, bei größeren Ulcerationen geringere Menge Aethoxysklerol 0,5% oder Abwarten für eine Woche
 - c) weitere 1-4 Sitzungen nach dem gleichen Schema, bis die Teleangiektasien verschwunden, das Epithel verdickt und die Varizen narbig umhüllt bzw. obliteriert sind
 - d) endoskopische Kontrolle nach 4 Monaten. Bei erneutem Auftreten von Teleangiektasien, Epithelverdünnungen und Zunahme des Ausprägungsgrades der Varizen Beginn der 2.

Sklerosierungsphase:

Paravasal: Applikation von Aethoxysklerol 0,5% in Portionen zu 0,5 ml oder 0,75 ml, max. 30 ml pro Sitzung.

Intravasal: bis zu 15 ml Aethoxysklerol 0,5% oder Aethoxysklerol 1% in 7-10 Portionen; sonst gleiches Vorgehen wie bei 2a-2c;

3. prophylaktisch vor einer Blutung:
gleiches Vorgehen wie bei 2.

Art der Anwendung

- 1. Zur intravenösen Anwendung (Varizen)
- 2. Zur intravenösen, subepithelialen oder submukösen Anwendung (Ösophagusvarizen)

1. Behandlung von Varizen:

Es wird in der Regel nur am horizontal gelagerten oder circa 30-45° über der Horizontallage angehobenen Bein injiziert. Alle Injektionen, auch bei Besenreisern, sind intravenös durchzuführen! Es werden möglichst feine Kanülen (bei Besenreisern z. B. Insulinkanülen) und leicht gängige Spritzen verwendet. Der Einstich erfolgt tangential, die Applikation langsam mit intravenösem Sitz der Kanüle.

Bei der Schaumsklerosierung sollen Direktpunktion und Injektion in nicht-sichtbare Stammvenen, Verbindungsvenen zum tiefen Venensystem (Perforansvenen) und Krampfadern (Varizen) in der Leiste oder Kniekehle durch ein Ultraschallbild (vorzugsweise mit Duplex) kontrolliert werden. Bei anderen nicht-sichtbaren Krampfadern (Varizen) wird eine Führung von Punktion und Injektion durch Ultraschall empfohlen.

Hinweis: Gelegentlich entstehende intravariköse Thromben werden durch Stichinzision und Thrombusexpression beseitigt.

Kompressionsbehandlung nach Injektion von Aethoxysklerol flüssig

Nach Abdecken der Injektionsstelle ist ein fester Kompressionsverband oder –strumpf anzulegen. Es wird empfohlen, dass danach der Patient 30 Minuten lang im Bereich der Praxis umhergeht.

Kompressionsbehandlung nach Injektion von Aethoxysklerol als Schaum

Nach Abdecken der Injektionsstelle wird das Bein des Patienten für 2-5 Minuten ruhig gestellt. Valsalva-Manöver und Muskelaktivierung beim Patienten in dieser Zeit wird vermieden, ebenso eine sofortige Kompression im Injektionsbereich. Die Kompression wird bei Vena saphena magna oder parva nach etwa 10 Minuten, bei Seitenastvarizen, Varizenrezidiven oder Perforansvenen nach etwa 5 Minuten angelegt. Es wird empfohlen, dass danach der Patient 30 Minuten lang im Bereich der Praxis umhergeht.

Kompressionsdauer

Die Kompression kann nach Sklerosierung von Besenreisern 2-3 Tage, nach Verödung von retikulären Varizen und kleinen Varizen mindestens 5-7 Tage getragen werden. Bei ausgedehnter Varikose ist auch eine längere Kompressionsbehandlung mit Kurzzugbinden empfehlenswert.

Zur Gewährleistung eines rutschsicheren Sitzes des Verbandes, insbesondere am Oberschenkel und bei konischen Gliedmaßen, ist das Anlegen einer Schaumstoffbinde unter dem eigentlichen Kompressionsverband zu empfehlen.

Der Erfolg einer Sklerosierungstherapie wird wesentlich durch konsequente und sorgfältige Kompressions-Nachbehandlung bestimmt.

Daher dürfen die Verbände nur bei hochgelagertem Bein abgenommen werden und müssen vor jedem auch noch so kurzfristigen Aufstehen wieder angelegt werden.

Je nach Grad und Ausdehnung der Varizen können mehrere Wiederholungsbehandlungen erforderlich sein.

2. Behandlung von Ösophagusvarizen:

Bei akuten gastrointestinalen Blutungen steht die Schockbekämpfung bzw. -prophylaxe im Vordergrund:

- zentraler Zugang
- Volumenssubstitution
- evtl. Einläufe, Magenentleerung und -spülungen
- Notfallendoskopie, evtl. Notsklerosierung
- Sondentherapie
- alternativ oder zusätzlich: Terlipressin-acetat evtl. in Kombination mit Nitropräparaten
- Neomycin (4 g/Tag) und Lactulose (100 g/Tag)
- bedarfsgerechte Substitution von Gerinnungsfaktoren
- adäquate Korrektur von Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt

Zur Sklerosierung von Ösophagusvarizen wird Aethoxysklerol intravenös, subepithelial und submukös verabreicht.

Der Oberkörper des Patienten wird um mindestens 45° angehoben und der Patient in Antischockposition gebracht.

Die Injektionen werden vorzugsweise paravasal (submukös, subepithelial) im unteren Speiseröhrendrittel von der Kardia an beginnend, vorgenommen. Je nach Erfahrung und Präferenz des Therapeuten ist auch die intravasale bzw. kombiniert intra- und paravasale endoskopische Injektion möglich. Bei der kombinierten Methode werden zuerst paravasale, submuköse Infiltrationen bei großen Varizen mit jeweils maximal 5 ml Aethoxysklerol 1% vorgenommen um die Gefäße zu komprimieren. Anschließende intravasale Injektionen mit jeweils 1-2 ml Aethoxysklerol 1% dienen zur therapeutisch gewünschten Intimaverletzung, damit eine frühzeitige Thrombosierung entsteht. In der Regel reicht die zirkuläre Sklerosierung unmittelbar am Übergang zum Magen aus, um die blutungsgefährdeten Varizen des Ösophagus zu beseitigen.

Die zweite Sitzung wird im Allgemeinen nach ca. 7 Tagen vorgenommen. Es ist aber auch möglich diesen Zeitraum um 1 - 2 Tage zu verkürzen oder zu verlängern (je nach Zustand des Patienten und Erfahrung des Therapeuten).

Verwendet werden vorzugsweise flexible Endoskope mit großlumigen Kanülen. Die Speiseröhre wird bei persistierender Blutung durch Spülung über den Biopsiekanal des Gerätes freigehalten.

Bei intravasaler Injektion des Sklerosierungsmittels kann das Abströmen der Sklerosierungssubstanz in den systemischen Kreislauf durch Verwendung von auf das Instrument montierten Ballons vermindert oder verhindert werden. Diese Zusatzmaßnahme erlaubt in Notfällen die Injektion größerer Mengen an Sklerosierungsmitteln.

Falls die genaue Lage der Injektionsnadel (para- oder intravasal) objektiviert werden soll, kann eine Vermischung des Sklerosierungs- oder Kontrastmittels unter Bildwandlerkontrolle vorgenommen werden. Dabei wird sowohl ein Abströmen des Kontrastmittels nach cranial (mittlerer und oberer Ösophagus) als auch caudal (mageneingangswärts) beobachtet. In der Langzeitbehandlung wird die Kontrollendoskopie und Resklerosierung zunächst nach 3-4 Monaten, später alle 6, 9 und 12 Monate durchgeführt.

4.3 Gegenanzeigen

Die Anwendung von Aethoxysklerol ist absolut kontraindiziert bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

- akuten schweren Systemerkrankungen (insbesondere wenn unbehandelt).

Die Sklerosierung von Varizen ist absolut kontraindiziert bei:

- Immobilität
- schwerer arterieller Verschlusskrankheit (Grad III und IV nach Fontaine)
- Patienten mit thrombembolischen Erkrankungen

- Patienten mit hohem Thromboserisiko (z. B. Patienten mit bekannter hereditärer Thrombophilie oder Patienten mit mehreren Risikofaktoren, wie Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva oder hormonaler Ersatztherapie, Adipositas, Rauchen, länger andauernden Phasen von Immobilität)

Ferner gilt bei Schaumsklerosierung:

- bei bekanntem symptomatischen offenen Foramen ovale.

Die Sklerotherapie von Ösophagusvarizen ist absolut kontraindiziert bei:

- Patienten im akuten Schockzustand

Da blutende Ösophagusvarizen eine lebensbedrohliche Situation darstellen, sind weitere Gegenanzeigen nicht zu berücksichtigen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Je nach Schweregrad kann eine Sklerosierung von Varizen relativ kontraindiziert sein bei:

- bei Besenreisern: arterielle Verschlusskrankheit (Grad II nach Fontaine)
- Beinödemen (wenn nicht durch Kompression beeinflussbar)
- fieberhaften Zuständen
- entzündlichen Hauterkrankungen im Behandlungsareal
- Symptomen einer Mikroangiopathie oder Neuropathie
- eingeschränkter Mobilität
- sehr schlechtem Allgemeinzustand
- Bronchialasthma oder bekannter starker Neigung zu Allergien.

Ferner gilt bei Schaumsklerosierung:

- bei bekanntem asymptomatischen offenen Foramen ovale
- bei visuellen, psychischen oder neurologischen Symptomen nach vorangegangener Schaumsklerosierung.

- Aethoxysklerol 1 % enthält 5 Vol-% Ethanol (Alkohol), d.h. bis zu 0,56 g pro Dosis (bei Anwendung von 7 Ampullen), entsprechend etwa 14 ml Bier, 8 ml Wein pro dieser Dosis. Gesundheitliches Risiko für Patienten, die unter Alkoholismus leiden. Ist bei Schwangeren bzw. Stillenden sowie bei Kindern und Patienten mit erhöhtem Risiko auf Grund einer Lebererkrankung oder Epilepsie zu berücksichtigen.
- Aethoxysklerol 1 % enthält Kalium, aber weniger als 1 mmol (39 mg) Kalium pro Ampulle bzw. pro Dosis mit bis zu 14 ml, d.h. es ist nahezu „kaliumfrei“.
- Aethoxysklerol 1 % enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle bzw. pro Dosis mit bis zu 14 ml, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Behandlung von Varizen

Sklerosierungsmittel dürfen nie intraarteriell injiziert werden, da es hierbei zu schweren Nekrosen kommen kann, die zu einer Amputation zwingen können. Bei derartigen Zwischenfällen sofort einen Gefäßchirurgen hinzuziehen (siehe [Abschnitt 4.9](#))!

Für alle Sklerosierungsmittel gilt eine strenge Indikationsstellung im Gesichtsbereich, da es durch eine intravasale Injektion zu einer Druckumkehr in den Arterien und damit zu einer irreversiblen Sehstörung (Erblindung) kommen kann.

In bestimmten Körperregionen, wie etwa am Fuß oder in der Knöchelgegend, ist die Gefahr einer versehentlichen intraarteriellen Injektion erhöht. Daher sollten dort nur geringe Mengen in niedriger Konzentration mit besonderer Sorgfalt während der Therapie angewendet werden.

Anaphylaktische Reaktionen:

Das medizinische Personal soll auf anaphylaktische Notfälle vorbereitet sein. Eine geeignete Notfallmedikation und Ausrüstung soll verfügbar sein.

Behandlung von Ösophagusvarizen

Auf keinen Fall dürfen Varizen der Speiseröhre mit höheren Lauromacrogol 400-Konzentrationen (Aethoxysklerol 2% oder 3%) verödet werden. Ein solches Vorgehen provoziert das Entstehen schwerster Nekrosen und deren Folgeerscheinungen bis hin zu Rupturen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Lauromacrogol 400 ist ein Lokalanästhetikum. Bei gleichzeitiger Gabe von anderen Anästhetika innerhalb eines Tages besteht die Gefahr der additiven Wirkung dieser Anästhetika auf das Herz-Kreislaufsystem.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Erfahrungen mit einer Anwendung von Aethoxysklerol an schwangeren Frauen vor. Tierstudien haben eine Reproduktionstoxizität, jedoch kein teratogenes Potential gezeigt (siehe 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit).

Aethoxysklerol darf daher in der Schwangerschaft nur bei zwingender Indikation angewendet werden.

Stillzeit

Untersuchungen über den möglichen Übergang von Lauromacrogol 400 in die Muttermilch liegen für den Humanbereich nicht vor. Ist eine Sklerosierungsbehandlung während der Stillzeit erforderlich, so wird empfohlen, das Stillen für 2-3 Tage zu unterbrechen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Aethoxysklerol hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Sklerosierung von Varizen

Bei der Sklerosierung von Varizen wurden unerwünschte lokale Reaktionen (z. B. Nekrosen), insbesondere der Haut und des darunterliegenden Gewebes (selten auch von Nerven), nach versehentlicher Injektion in das umgebende Gewebe (paravasale Injektion) beobachtet. Das Risiko erhöht sich durch steigende Aethoxysklerol-Konzentrationen und -Volumina.

Ansonsten wurden folgende Nebenwirkungen mit unterschiedlicher Häufigkeit beobachtet:

Sehr häufig ($\geq 10\%$); *Häufig* ($\geq 1\% - < 10\%$); *Gelegentlich* ($\geq 0,1\% - < 1\%$); *Selten* ($\geq 0,01\% - < 0,1\%$); *Sehr selten* ($< 0,01\%$).

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: anaphylaktischer Schock, Quincke-Ödem, generalisierte Urtikaria, Asthma

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr selten: Apoplexie, Kopfschmerzen, Migräne (bei Sklerosierungsschaum mit Häufigkeit: selten), Parästhesie (lokal), Bewusstlosigkeit, Verwirrung, Schwindel, Aphasie, Ataxie, Hemiparese, orale Hypästhesie

Augenerkrankungen

Sehr selten: (bei Sklerosierungsschaum selten): Sehverschlechterung (reversible Sehstörung)

Herzerkrankungen

Sehr selten: Herzstillstand, Herzklopfen, Stress-Kardiomyopathie, Anomale Herzfrequenz (Tachykardie, Bradykardie)

Gefäßerkrankungen

Häufig: Neovaskularisation, Hämatome

Gelegentlich: Thrombophlebitis superficialis, Phlebitis

Selten: tiefe Venenthrombose (unklarer Ursache, möglicherweise bedingt durch die Grunderkrankung)

Sehr selten: Lungenembolie, vasovagale Synkope, Kreislaufkollaps, Vaskulitis

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: Dyspnoe, Druckgefühl in der Brust, Husten

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr selten: Geschmacksstörungen, Übelkeit, Erbrechen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Hyperpigmentierungen, Ekchymose

Gelegentlich: allergische Dermatitis, Kontakturtikaria, Hautreaktionen, Erythema

Sehr selten: Hypertrichose im Bereich der Sklerosierung

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Selten: Schmerzen in den Extremitäten

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Schmerzen (kurzzeitig, lokal am Injektionsort), Thrombosen am Injektionsort (lokale intravariöse Blutgerinnsel)

Gelegentlich: Nekrosen, Indurationen, Schwellungen

Sehr selten: Fieber, Hitzegefühl, Asthenie, Unwohlsein

Untersuchungen

Sehr selten: Blutdruckabfall

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Gelegentlich: Nervenverletzungen.

Sklerosierung von Ösophagusvarizen

Bei der endoskopischen Sklerosierungstherapie von akuten blutenden Ösophagusvarizen mit Aethoxysklerol treten Nebenwirkungen sehr häufig auf. Schwere und Häufigkeit der einzelnen Nebenwirkungen sind hierbei jedoch abhängig von der Schwere der Grunderkrankung und der therapeutischen Situation (z.B. fortgesetzte oder sistierende Blutung). Eine Unterscheidung, welche Nebenwirkungen methodisch bedingt sind (= durch die instrumentelle Manipulation) und welche durch Aethoxysklerol hervorgerufen werden, ist in vielen Fällen nur unzureichend möglich.

Folgende Nebenwirkungen wurden bei der Sklerosierungstherapie mit Aethoxysklerol unter anderem in klinischen Studien mit folgenden Häufigkeiten beobachtet:

Sehr häufig ($\geq 10\%$); *Häufig* ($\geq 1\% - < 10\%$); *Gelegentlich* ($\geq 0,1\% - < 1\%$); *Selten* ($\geq 0,01\% - < 0,1\%$); *Sehr selten* ($< 0,01\%$).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Gelegentlich: Bakteriämie

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: anaphylaktischer Schock, Asthma, Quincke-Ödem, generalisierte Urtikaria,

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr selten: Schwindel, Parästhesie

Augenerkrankungen

Sehr selten: Sehstörungen

Herzerkrankungen

Sehr selten: Bradykardie, Herzstillstand

Gefäßerkrankungen

Selten: Lungenembolie

Sehr selten: kardiovaskuläre Störungen, Kreislaufkollaps, Schock

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr häufig: Brustschmerzen

Häufig: Pleuraerguss, Mediastinitis, Pneumonie, Dyspnoe

Gelegentlich: Pneumothorax

Sehr selten: akutes Lungenversagen, Chylothorax, Lungenödem

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Blutungen des Ösophagus, Dysphagie, Ösophagusstenose

Häufig: Ösophagusperforation

Selten: Bronchoösophageale Fistel, Dyskinesie des Ösophagus

Sehr selten: Geschmacksstörungen, Übelkeit, Pseudodivertikulose

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Sehr selten: Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (unklarer Ursache, möglicherweise bedingt durch die Grunderkrankung)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Ulzerationen, Nekrose, Fieber

Untersuchungen

Sehr selten: Blutdruckabfall

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Trasengasse 5

AT-1200 WIEN

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Es muss mit einer Verstärkung der lokalen und systemischen Reaktionen gerechnet werden.

Überdosierung bei der Sklerosierung von Varizen (durch zu hohe Dosis oder Konzentration) kann lokale Nekrosen bewirken, besonders bei paravenöser Injektion.

Notfallmaßnahmen und Gegenmittel

Anaphylaktische Reaktionen

Anaphylaktische Reaktionen stellen zwar insgesamt seltene, aber potenziell akut lebensbedrohliche Situationen dar.

Der behandelnde Arzt sollte auf Notfallmaßnahmen vorbereitet sein und einen geeigneten Notfallkoffer zur Verfügung haben.

Therapie der lokalen Intoxikation nach Fehlapplikation bei der Sklerosierung von Varizen

a) Intraarterielle Injektion

1. Kanüle liegen lassen – wenn bereits entfernt, den Einstichkanal wieder aufsuchen
2. 5-10 ml eines Lokalanästhetikums ohne Adrenalinzusatz nachspritzen
3. Heparin 10 000 i.E. injizieren
4. Ischämisches Bein in Watte packen und tief lagern
5. Patienten vorsorglich hospitalisieren (Gefäßchirurgie)

b) Paravenöse Injektion

Je nach Menge und Konzentration des paravenös injizierten Aethoxysklerol 5 bis 10 ml physiologische Kochsalzlösung, möglichst zusammen mit Hyaluronidase am Applikationsort der Sklerosierung injizieren. In Fällen von starkem Schmerz kann ein Lokalanästhetikum (ohne Adrenalin) injiziert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivarikosa, sklerosierende Mittel zur lokalen Injektion

ATC-Code: C05BB02

Lauromacrogol 400 schädigt konzentrations- und mengenabhängig das Endothel von Blutgefäßen, in dessen Folge die Umwandlung in fibröses Gewebe erfolgt.

Bei paravasaler Applikation führt die lokale Ödembildung zur Kompression der Varizen und narbigen Verfestigung der Speiseröhrenwand (Sklerosierung von Ösophagusvarizen).

Lauromacrogol 400 hat außerdem einen lokalanästhetischen und einen in vitro nachweisbaren schwachen antikoagulatorischen Effekt.

Infolge der Schädigung des Endothels nach Injektion von Lauromacrogol 400 kommt es zur Thrombozytenaggregation und Anlagerung von Plättchen an die Gefäßwand. Dies führt zu einer lokal begrenzten vorübergehenden Thrombusbildung und somit zum Gefäßverschluss.

Durch den nach der Sklerosierung von Varizen anzulegenden Kompressionsverband werden die geschädigten Venenwände aneinander gepresst, wodurch eine übermäßige Thrombusbildung und eine Rekanalisation des initial gebildeten wandadhärenten Thrombus verhindert wird. Damit erfolgt dann die erwünschte Umwandlung in fibröses Gewebe und somit die Sklerosierung. Das Ausmaß der Verödung eines Gefäßes korreliert direkt mit dem Ausmaß der Schädigung des Endothels.

Lauromacrogol 400 hebt örtlich begrenzt sowohl die Erregbarkeit der sensiblen Endorgane (Rezeptoren) als auch das Leitungsvermögen der sensiblen Nervenfasern reversibel auf.

Das pharmakologische Profil von Lauromacrogol 400 ist durch seine lokalen Effekte auf Zellmembranen und die damit verbundene lokal begrenzte Gewebeschädigung charakterisiert. Dies resultiert bei korrekter Anwendung in der erwünschten sklerosierenden Wirkung, kann aber auch unerwünschte Gewebeschäden und Nebenwirkungen hervorrufen, wenn die Anwendungsempfehlungen nicht befolgt oder die Konzentration nicht sorgfältig gewählt werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Sechs gesunde Probanden erhielten 37 mg ¹⁴C- Lauromacrogol 400 in stark verdünnter Lösung in die Vena saphena magna. Der Konzentrations-Zeit-Verlauf von Lauromacrogol 400 im Plasma war biphasisch – mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von Lauromacrogol 400 und seinen markierten Metaboliten von 4,09 h. Die AUC_∞ lag bei 3,16 µg x h/ml, die Gesamt-Clearance bei 11,68 l/h. 89 % der verabreichten Dosis wurden innerhalb der ersten 12 Stunden aus dem Blut entfernt.

In einer weiteren Studie wurden bei 6 Patienten mit Varizen (> 3 mm Durchmesser) nach der Therapie mit Aethoxysklerol 3 % die Plasmakonzentrationen von unmetabolisierten Lauromacrogol 400-

Molekülen bestimmt. Die Plasma-Halbwertszeit betrug 0,94 - 1,27 h, die AUC_{∞} 6,19-10,90 $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$. Die Gesamt-Clearance betrug im Durchschnitt 12,41 l/h und das Verteilvolumen war 17,9 l.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Aethoxysklerol besitzt im Tierversuch eine vergleichsweise geringe akute Toxizität. Sicherheitspharmakologische Untersuchungen ergaben negativ chronotrope, inotrope und dromotrope Wirkungen, wobei es zum Blutdruckabfall kam. Bei gleichzeitiger Gabe anderer Lokalanästhetika traten zusätzlich proarrhythmische Effekte auf. Bei wiederholter Gabe von Aethoxysklerol kam es bei einigen Tieren zu histologischen Veränderungen in Darm, Nebennieren und Leber in allen untersuchten Spezies, beim Kaninchen zusätzlich auch in der Niere.

Lauromacrogol 400 verursachte bei allen untersuchten Arten Hämaturie. Ab 4 mg / kg Körpergewicht / Tag kam es bei männlichen Ratten nach täglicher Applikation an 7 aufeinander folgenden Tagen zu einem Anstieg des Lebergewichtes und ab 14 mg / kg / Tag zu einem Anstieg der ALAT / GPT- und der ASAT / GOT-Aktivität.

Mutagenität

Lauromacrogol 400 wurde ausführlich in vitro und in vivo getestet. Alle Tests verliefen negativ, nur in einem in-vitro-Test induzierte Lauromacrogol 400 Polyploidien in Säugerzellen. Bei bestimmungsgemäßer Anwendung ist jedoch nicht von einem klinisch relevanten genotoxischen Potential auszugehen.

Reproduktionstoxizität

Die tägliche i.v.-Applikation von Lauromacrogol 400 über mehrere Wochen bzw. während der Organogenese hatte bei Ratten weder einen Einfluss auf die männliche und weibliche Fertilität noch auf die frühe Embryonalentwicklung und induzierte weder bei Ratten noch bei Kaninchen teratogene Effekte, jedoch embryo- und fetotoxische Effekte (erhöhte embryo / fetale Mortalität, erniedrigte Fetengewichte) im maternal toxischen Dosisbereich.

Bei einer Beschränkung der Anwendungsdauer während der Organogenese auf Intervalle mit jeweils 4 aufeinander folgende Tage traten weder maternal toxische noch embryo / fetotoxische Effekte auf (Kaninchen). Die Peri- und Postnatalentwicklung, das Verhalten sowie die Reproduktion wurden bei Ratten, deren Mütter während der späten Gestation und der Laktationsperiode Lauromacrogol 400 an jedem 2. Tag i.v. erhielten, nicht beeinträchtigt. Lauromacrogol 400 ist bei Ratten plazentagängig.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ethanol 96%
Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat
Kaliumdihydrogenphosphat
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Die Ampullen sind zur einmaligen Anwendung vorgesehen, Restmengen sind zu verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 Stück farblose OPC-Glasampullen (hydrolytische Klasse I) zu je 2 ml

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Chemische Fabrik Kreussler & Co. GmbH
Rheingaustraße 87-93
D - 65203 Wiesbaden
Tel: +49 611 9271-0 Fax: +49 611 9271-111
E-Mail: info@kreussler.com

Vertrieb durch:
ERWO Pharma GmbH
Europaring F08/101
A-2345 Brunn am Gebirge
Tel: +43 2236 320255
E-Mail: office@erwo-pharma.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr: 13.906

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22.08.1968
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02.12.2010

10. STAND DER INFORMATION

Jänner 2019

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.