

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Aethoxysklerol 5 mg/ml injekční roztok
Aethoxysklerol 10 mg/ml injekční roztok
Aethoxysklerol 20 mg/ml injekční roztok
Aethoxysklerol 30 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivá látka: lauromacrogolum 400 (polidocanolum)

Aethoxysklerol je sklerotizační přípravek na bázi lauromakrogolu 400 a obsahuje v 1 ml tato množství léčivé látky:

Aethoxysklerol	5 mg/ml	10 mg/ml	20 mg/ml	30 mg/ml
Lauromacrogolum 400 (mg)	5	10	20	30

Pomocné látky se známým účinkem:

Jeden ml roztoku obsahuje 42 mg ethanolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

Popis: čirý, bezbarvý až žlutozelený roztok, neobsahující cizí částice

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

A) Sklerotizace varixů

Podle typu a velikosti varixů, které mají být sklerotizovány, je třeba zvolit různé koncentrace Aethoxysklerolu. Platí následující odstupňování koncentrací pro jednotlivé indikace:

Indikace	Koncentrace Aethoxysklerolu (mg/ml)			
	5	10	20	30
Metličkové varixy	x			

Centrální žíly metličkových varixů	x	x		
Retikulární varixy		x		
Malé varixy		x		
Středně velké varixy			x	x
Velké varixy				x

Pokud je pro léčbu uvedeno několik koncentrací, je třeba vzít v úvahu průměr žíly a individuální stav pacienta. V případě pochyb se zvolí nižší koncentrace.

B) Skleroterapie hemoroidů

K léčbě hemoroidů se používá Aethoxysklerol 30 mg/ml.

C) Endoskopická sklerotizace jícnových varixů při akutním krvácení z jícnových varixů

Pro tuto terapeutickou indikaci se používá Aethoxysklerol 10 mg/ml.

4.2. Dávkování a způsob podání

A) Sklerotizace varixů

Dávkování v jednotlivých a denních dávkách

Všeobecně nemá být překročena dávka 2 mg lauromakrogolu 400 na kg tělesné hmotnosti a den. Pacientovi s tělesnou hmotností 70 kg lze injekčně celkem podat až 140 mg lauromakrogolu 400 (výjimka: viz dávkování při hemoroidech).

140 mg lauromakrogolu 400 je obsaženo v:

- 28 ml injekčního roztoku Aethoxysklerol 5 mg/ml
- 14 ml injekčního roztoku Aethoxysklerol 10 mg/ml
- 7 ml injekčního roztoku Aethoxysklerol 20 mg/ml
- 4,6 ml injekčního roztoku Aethoxysklerol 30 mg/ml

Běžně se ale podává výrazně menší množství než udané maximální množství. Rozsáhlá varikóza má být vždy léčena ve více sezeních.

Při prvním ošetření varixů nemá být u pacientů se sklonem k hypersenzitivním reakcím, podávána více než jedna injekce. Podle reakce je při následujících ošetřeních možno podávat více injekcí při dodržení maximální dávky.

Sklerotizace metličkových varixů

Podle velikosti ošetřované oblasti se v jedné injekci aplikuje 0,1 - 0,2 ml Aethoxysklerolu 5 mg/ml intravenózně.

Sklerotizace centrálních žil u metliček

Podle velikosti ošetřované oblasti se v jedné injekci aplikuje 0,1-0,2 ml Aethoxysklerolu 5 mg/ml nebo 10 mg/ml intravenózně.

Sklerotizace retikulárních varixů

Podle velikosti ošetřovaného varixu se v jedné injekci aplikuje 0,1-0,3 ml Aethoxysklerolu 10 mg/ml intravenózně.

Sklerotizace malých varixů

Podle velikosti ošetřovaného varixu se v jedné injekci aplikuje 0,1-0,3 ml Aethoxysklerolu 10 mg/ml intravenózně.

Sklerotizace středně velkých varixů

Podle průměru varixů, které mají být sklerotizovány, se aplikuje Aethoxysklerol 20 mg/ml nebo 30 mg/ml. Při prvním ošetření má být podána injekce s jen 0,5 – 1 ml Aethoxysklerolu 20 mg/ml nebo 30 mg/ml. Dle výsledků léčby a délky úseku, který má být sklerotizován, lze při následných aplikacích podávat více injekcí s až 2 ml na injekci, ovšem při dodržení maximální dávky.

Sklerotizace velkých varixů

Během první aplikace se podává jen jedna injekce s 1 ml Aethoxysklerolu 30 mg/ml. Dle výsledků léčby a délky úseku, který má být sklerotizován, lze při následných aplikacích podávat více (2-3) injekcí s až 2 ml na injekci, ovšem při dodržení maximální dávky.

Pediatrická populace

Pro pediatrickou populaci neexistuje relevantní použití přípravku Aethoxysklerol v indikaci varixů na dolních končetinách.

Způsob a doba použití

Sklerotizace metličkových varixů Sklerotizace centrálních žil metliček Sklerotizace retikulárních varixů Sklerotizace malých varixů

Obvykle se injekce aplikují do nohy v horizontální poloze nebo nadzvednuté o 30–45° nad podložku. Všechny injekce, i u metliček, musí být aplikovány intravenózně!

Používají se nejjemnější kanyly (např. insulinové kanyly) a snadno vpichovatelné stříkačky. Vpich je proveden tangenciálně, aplikace probíhá pomalu a s intravenózním umístěním kanyly.

Sklerotizace středních a velkých varixů

Nezávisle na způsobu vpichu (na stojícím pacientovi pouze s kanylou nebo na sedícím pacientovi s injekční stříkačkou připravenou k injekci) se injekce obvykle aplikuje do nohy v horizontální poloze nebo nadzvednuté o 30–45° nad podložku.

Injekce musí být provedeny přísně intravenózně!

Pozn.:

Podle stupně a rozsahu varixů může být nutné opakovat léčbu vícekrát.

Intravarikózní tromby, které příležitostně vznikají v místě vpichu, se odstraňují pomocí vpichové incize a vytlačení trombu.

Kompresní ošetření po injekci Aethoxysklerolu

Po zakrytí místa vpichu se přiloží pevný kompresní obvaz nebo punčocha. Poté má pacient 30 minut chodit, pokud možno v dosahu ordinace.

Doba komprese

Po sklerotizaci metliček má pacient nosit kompresní pomůcky 2–3 dny, jinak 5–7 dnů.

Po sklerotizaci středně velkých a velkých varixů má pacient nosit kompresní pomůcky 3–5 týdnů. U rozsáhlé varikózy se doporučuje kompresní ošetření pomocí obinadel po dobu více měsíců.

K zajištění neklouzavé polohy obvazu, obzvláště na stehně a při konických končetinách, se doporučuje aplikace pěnového obvazu pod vlastním kompresním obvazem.

Úspěch sklerotizační terapie se výrazně odvíjí od důsledného a pečlivého kompresního doléčení.

B) Sklerotizace hemoroidů

Dávkování jednorázové a denní dávky

Injekce se aplikuje přísně submukózně přímo do hemoroidálního uzlu nebo nad něj (kraniálně) do okolí vyživujících cév.

Během jednoho ošetření nemá být překročena celková dávka 2 ml Aethoxysklerolu 30 mg/ml. V závislosti na konkrétním nálezu se na každý uzel aplikuje až maximálně 1,0 ml formou přísně submukózní injekce. Výjimku tvoří uzel, který v klasickém schématu leží u mužů u čísla 11. Zde se nemá aplikovat víc než 0,5 ml.

Pediatrická populace

Pro pediatrickou populaci neexistuje relevantní použití přípravku Aethoxysklerol v indikaci hemoroidů.

Způsob a délka podávání

Injekce se aplikuje přísně submukózně přímo do hemoroidálního uzlu nebo nad něj (kraniálně) do okolí vyživujících cév.

Obzvláště opatrně musíme postupovat v oblasti M. sphincter ani internus kvůli možnému poškození a následujících problémů s inkontinencí. Při ošetření uzlu, který v klasickém schématu leží u mužů u čísla 11 by injikované množství Aethoxysklerolu 30 mg/ml kvůli blízkosti urethry a prostaty nemělo přesahovat 0,5 ml.

Podle stupně hemoroidů může být zapotřebí více ošetření.

Pro použití Aethoxysklerolu k pěnové sklerotizaci z důvodu nedostatečných dat nelze ještě sestavit pozitivní hodnocení prospěchu a rizik či dávkovací doporučení.

C) Endoskopická sklerotizace jícnových varixů při akutním krvácení z jícnových varixů.

Dávkování s uvedením jednotlivé a denní dávky

Celková dávka lauromakrogolu 400 (polidokanolu) odpovídající 4 mg / kg tělesné hmotnosti (ekvivalentní 28 ml Aethoxysklerolu 10 mg/ml u pacienta s tělesnou hmotností 70 kg) může být pouze nepatrně překročena pouze ve zdůvodněných výjimečných případech.

Doporučuje se následující dávkování: 5-15 ml v dílčích dávkách po 1 ml až do zástavy krvácení.

Pediatrická populace

Pro pediatrickou populaci neexistuje relevantní použití přípravku Aethoxysklerol v indikaci jícnových varixů.

Způsob a délka podávání

Aethoxysklerol 10 mg/ml se podává intravenózně, subepiteliálně a submukózně.

Injekce se podávají především paravazálně (submukózně, subepiteliálně) v dolní třetině jícnu počínaje kardií. Podle zkušeností a preferencí terapeuta je možné provést endoskopické podání injekce intravazálně, popř. kombinovaně intravazálně a paravazálně. Při kombinovaném postupu se nejprve provádějí paravazální, submukózní infiltrace u velkých varixů, při nichž se podá maximálně 5 ml přípravku Aethoxysklerol 10 mg/ml, aby došlo ke stlačení cév. Následné intravazální injekce, každá s podáním 1-2 ml přípravku Aethoxysklerol 10 mg/ml, vedou k poranění intimy žádoucimu z léčebného hlediska, s cílem dosáhnout časné trombotizace. K odstranění varixů jícnu s nebezpečím krvácení zpravidla postačuje cirkulární sklerotizace přímo v místě přechodu k žaludku.

Druhé sezení se většinou provádí po cca 7 dnech. Je však také možné tento časový interval zkrátit nebo prodloužit o 1-2 dny (podle stavu pacienta a zkušeností terapeuta).

Používají se především flexibilní endoskopy s kanylami s velkým lumenem. Přístup do jícnu se při perzistujícím krvácení udržuje volný výplachy bioptickým kanálem přístroje. Při intravazální injekci sklerotizačního prostředku je možno zabránit odtékání sklerotizační látky do systémového krevního řečiště, nebo jej alespoň omezit na minimum, pomocí balonku upevněného na nástroji.

4.3. Kontraindikace

A) Sklerotizace varixů

- Hypersenzitivita na lauromakrogol 400 nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Akutní těžká systémová onemocnění (obzvláště neléčená)
- Imobilita
- Těžká ischemická choroba (stupeň III a IV dle Fontaina)
- Tromboembolická onemocnění
- U pacientů s vysokým rizikem trombózy (např. pacienti se známou dědičnou trombofilií nebo pacienti s více rizikovými faktory, jako jsou užívání hormonální antikoncepce nebo náhradní hormonální terapie, obezita, kouření nebo déletrvající období imobility).

B) Sklerotizace hemoroidů

- Hypersenzitivita na lauromakrogol 400 nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Akutní těžká systémová onemocnění (obzvláště neléčená)
- Akutní záněty v oblasti anu.

C) Sklerotizace jícnových varixů

Použití je absolutně kontraindikováno u pacientů v akutním šokovém stavu a při známé alergii na některou látku obsaženou v přípravku.

Vzhledem k tomu, že krvácející jícnové varixy představují život ohrožující situaci, není třeba brát ohled na další kontraindikace.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

A) Sklerotizace varixů

Sklerotizační prostředky nikdy nesmí být aplikovány intraarteriálně, protože by přitom mohlo dojít k těžkým nekrotizacím, které by mohly vést k nutnosti amputace. U takových nehod musí být okamžitě povolán cévní chirurg (viz bod 4.9 Předávkování)!

Pro všechny sklerotizační prostředky platí přísné zvážení indikace v oblasti obličeje, protože intravenózní injekcí může dojít k obrácení intraarteriálního tlaku, a tím pádem k ireverzibilní poruše vidění (oslepnutí).

V určitých oblastech těla, např. na chodidle nebo v okolí kotníku, může být zvýšené nebezpečí nechtěné intraarteriální injekce. Proto má být během terapie používáno jen malé množství Aethoxysklerolu v nízké koncentraci a je třeba zvýšené opatrnosti.

Podle závažnosti stavu může být skleroterapie varixů relativně kontraindikována při:

- horečnatých stavech
- bronchiálním astmatu nebo známém silném sklonu k alergiím
- velmi špatném celkovém stavu
- ischemické chorobě (stupeň II dle Fontaina), jestliže mají být obliterovány metličky • edémech nohou (jestliže je nelze ovlivnit kompresí)
- zánětlivých kožních onemocněních v ošetřované oblasti • symptomech mikroangiopatie či neuropatie
- omezené mobility.

B) Sklerotizace hemoroidů

Při sklerotizaci hemoroidů nesmí být poškozen m. sphincter ani internus, jinak hrozí potíže s inkontinencí.

U mužů se v okolí uzlu, který v klasickém schématu leží u mužů u čísla 11, nemá podávat víc než 0,5 ml Aethoxysklerolu 30 mg/ml, a to z důvodu blízkosti k jiným strukturám (prostata a uretra).

Podle závažnosti stavu může být skleroterapie varixů relativně kontraindikována při:

- horečnatých stavech
- bronchiálním astmatu nebo známém silném sklonu k alergiím
- velmi špatném celkovém stavu
- chronických zánětlivých onemocněních střev (např. morbus Crohn)
- známé hyperkoagulability.

C) Sklerotizace jícnových varixů

- V žádném případě nesmí být varixy jícnu sklerotizovány vyššími koncentracemi laurmakrogolu 400 (Aethoxysklerol 20 mg/ml nebo 30 mg/ml). Tento postup vyvolává vznik těžkých nekrotizací a jejich následků, včetně vzniku ruptur.

Neodkladná opatření, příznaky a antidota

Jako nejzávažnější komplikace se může ve velmi vzácných případech vyskytnout anafylaktický šok. Pro tento případ musí být připraveno odpovídající instrumentarium pro urgentní situace.

Alkohol (ethanol)

Tento léčivý přípravek obsahuje 84 mg alkoholu (ethanolu) v jedné ampuli, což odpovídá 5 % obj. Množství alkoholu v jedné ampuli tohoto léčivého přípravku odpovídá méně než 2 ml piva nebo 0,8 ml vína. Takto malé množství alkoholu v tomto léčivém přípravku nemá žádné znatelné účinky.

Draslík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (39 mg) draslíku v jedné ampuli, tj. v podstatě je „bez draslíku“.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné ampuli, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Lauromakrogol 400 je lokální anestetikum. Při současném podání jiných anestetik hrozí nebezpečí aditivního účinku těchto anestetik na oběhový systém.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici dostatečné zkušenosti s použitím Aethoxysklerolu u těhotných žen. Studie na zvířatech ukázaly reprodukční toxicitu, ale žádný teratogenní potenciál (viz bod 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti).

Proto smí být Aethoxysklerol v těhotenství používán jen při nutných indikacích.

Kojení

Studie o možném přechodu lauromakrogolu 400 do mateřského mléka nejsou pro humánní oblast k dispozici. V případě, že by bylo nutné sklerotizační ošetření během doby kojení, doporučujeme přerušit kojení na 2 – 3 dny.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Aethoxysklerol nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řízení motorových vozidel a obsluhování strojů.

4.8. Nežádoucí účinky

A) Sklerotizace varixů

Níže uvedené nežádoucí účinky byly hlášeny během celosvětového používání lauromakrogolu 400. V některých případech byly tyto reakce nepříjemné, ale většinou byly pouze přechodné. Jelikož se často jednalo o spontánní hlášení, bez uvedení definované skupiny pacientů a bez kontrolní skupiny, není možno přesně spočítat četnosti výskytu nebo určit jasnou příčinnou souvislost s expozicí léku v jednotlivých případech. Možné je však četnost odhadnout na základě dlouhodobých zkušeností.

Při sklerotizaci varixů na nohou byly pozorovány nežádoucí lokální reakce (např. nekrózy), hlavně reakce kůže a tkání nacházejících se pod ní (vzácně i nervy), jestliže byl přípravek omylem injikovat do okolní tkáně (paravazální injekce). Riziko stoupá s rostoucí koncentrací a s rostoucím objemem Aethoxysklerolu.

Kromě toho byly s různou četností pozorovány tyto nežádoucí účinky (údaje dle MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) rozdělené podle frekvence výskytu a seřazené podle tříd orgánových systémů na: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit) V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Poruchy imunitního systému

Velmi vzácné: anafylaktický šok, angioedém, urtikarie (generalizovaná), astma (záchvat astmatu).

Poruchy nervového systému

Velmi vzácné: cévní mozková příhoda, bolesti hlavy, parestezie (lokální), ztráta vědomí, zmatenost, závratě, afázie, ataxie, hemiparéza, orální hypestezie.

Poruchy oka

Velmi vzácné: zhoršení zraku (ireverzibilní porucha vidění).

Srdeční poruchy

Velmi vzácné: zástava srdce, palpitace

Není známo: stresová kardiomyopatie

Cévní poruchy

Časté: neovaskularizace, hematom

Méně časté: povrchová tromboflebitida, flebitida

Vzácné: hluboká žilní trombóza (možná způsobena již existujícím onemocněním)

Velmi vzácné: plicní embolie, vazovagální synkopa, oběhový kolaps, vaskulitida

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Velmi vzácné: dyspnoe, diskomfort v oblasti hrudi, kašel

Gastrointestinální poruchy

Velmi vzácné: poruchy chuti, nauzea, zvracení

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Časté: hyperpigmentace kůže, ekchymóza

Méně časté: alergická dermatitida, kontaktní urtikarie, kožní reakce, erytém

Velmi vzácné: hypertrichóza (v oblasti sklerotizace)

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

Vzácné: bolest v jedné končetině

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté: bolesti v místě injekce (krátkodobé), trombóza v místě injekce (lokální intravazikální sraženiny krve)

Méně časté: nekróza, indurace, otok

Velmi vzácné: horečka, návaly horka, astenie, malátnost

Vyšetření

Velmi vzácně: abnormální krevní tlak

Poranění, otravy a procedurální komplikace

Méně časté: zranění nervů.

B) Sklerotizace hemoroidů

Při sklerotizaci hemoroidů byly pozorovány nežádoucí lokální reakce jako pálení, bolesti, nepříjemnost a pocit tlaku během injekce, hlavně u mužů v oblasti uzlu na 11 hodinách (oblast prostaty). Tyto reakce jsou přechodné a mohou ve vzácných případech přetrvat 2 až 3 dny. Při odborném provedení injekce je sklerotizace hemoroidů bezbolestná, protože se v injekční oblasti nenacházejí žádná citlivá nervová vlákna.

Krom toho byly s různou četností pozorovány tyto nežádoucí účinky (údaje dle MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) rozdělené podle frekvence výskytu a seřazené podle tříd orgánových systémů na:

Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit) V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Poruchy imunitního systému

Velmi vzácné: anafylaktický šok, angioedém, urtikarie, (generalizovaná), astma (záchvat astmatu).

Poruchy nervového systému

Velmi vzácné: ztráta vědomí, zmatenost, závratě.

Srdeční poruchy

Velmi vzácné: palpitace.

Cévní poruchy

Velmi vzácné: vazovagální synkopa, oběhový kolaps

Gastrointestinální poruchy

Méně časté: proktitida, anální svědění

Velmi vzácné: nauzea

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Méně časté: alergická dermatitida, kontaktní urtikarie, kožní reakce

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Velmi vzácné: erektilní dysfunkce

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté: pocit pálení sliznice, bolesti v místě injekce, diskomfort či pocit tlaku

Méně časté: indurace

Vzácné: nekróza (lokální, vzácně rozšířená i do okolní tkáně), krvácení v místě injekce, trombóza v místě injekce (intraheparoidální)

Velmi vzácné: horečka

Vyšetření

Velmi vzácně: abnormální krevní tlak

C) Sklerotizace jícnových varixů

Při sklerotizační terapii jícnových varixů přípravkem Aethoxysklerol 10 mg/ml se nežádoucí účinky vyskytují velmi často. Závažnost a četnost jednotlivých nežádoucích účinků však závisí na závažnosti základního onemocnění a na terapeutické situaci (např. pokračující nebo zastavené krvácení).

Rozlišení, které nežádoucí účinky jsou vyvolány léčebnými postupem (= manipulací s nástroji) a které přípravkem Aethoxysklerol 10 mg/ml je v mnoha případech možné pouze nedostatečně.

V klinických studiích byly při sklerotizační terapii přípravkem Aethoxysklerol 10 mg/ml pozorovány následující nežádoucí účinky:

velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Infekce a infestace

Méně časté: bakteriémie.

Poruchy imunitního systému

Velmi vzácné: anafylaktická reakce, astma, angioedém, generalizovaná urtikarie.

Poruchy nervového systému

Velmi vzácné: závratě, parestezie.

Poruchy oka

Velmi vzácné: poruchy vidění.

Srdeční poruchy

Velmi vzácné: bradykardie, srdeční zástava.

Cévní poruchy

Vzácné: plicní embolie.

Velmi vzácné: oběhový kolaps, šok.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Velmi časté: bolesti na hrudi

Časté: pleurální výpotek, mediastinitida, pneumonie, dušnost.

Méně časté: pneumotorax.

Velmi vzácné: akutní syndrom respirační tísně, chylotorax, plicní edém.

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: krvácení z jícnu, dysfagie, stenóza jícnu.

Časté: perforace jícnu.

Vzácné: ezofagobronchiální píštěle, dyskineze jícnu.

Velmi vzácné: poruchy vnímání chuti, nauzea, nepravý divertikl.

Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)

Velmi vzácné: spinocelulární karcinom jícnu (nejasná příčina, možná podmíněno základním onemocněním).

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: vřed v místě injekce, nekróza, horečka.

Vyšetření

Velmi vzácné: abnormální krevní tlak

4.9. Předávkování

Terapie lokální intoxikace po chybné aplikaci při sklerotizaci varixů na nohou

a) intraarteriální injekce

1. nechat kanylu na místě – jestli již byla vytažena, znovu vyhledat kanál vpichu
2. přidat 5-10 ml lokálního anestetika bez přídavku adrenalinu
3. injekčně aplikovat heparin 10 000 m.j.
4. zabalit ischemickou nohu do vaty a položit do snížené polohy
5. preventivně hospitalizovat pacienta (cévní chirurgie)

b) paravenózní injekce

Podle množství a koncentrace paravenózně injikovaného Aethoxysklerolu injekčně aplikovat 5 až 10 ml fyziologického roztoku chloridu sodného do místa sklerotizace, pokud možno s hyaluronidázou. V případě silné bolesti lze injekčně podat lokální anestetikum (bez adrenalinu).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivarikózní terapie, sklerotizující látky k lokální injekci
ATC kód: C05BB02

Mechanismus účinku

Lauromakrogol 400 poškozuje v závislosti na koncentraci a množství endotel cév.

Farmakodynamické účinky

Pomocí kompresního obvazu, který se přikládá po sklerotizaci varixů, jsou poškozené cévní stěny přitisknuty k sobě, čímž se zabrání nadměrné tvorbě trombů a rekanalizaci trombu původně vytvořeného na cévní stěně.

Tím pádem dojde k požadované přeměně na fibrózní tkáň a ke sklerotizaci.

Lauromakrogol 400 má navíc lokálně anestetický efekt a na ohraničeném místě reversibilně narušuje dráždivost receptorů a vodivost citlivých nervových vláken.

Klinická účinnost a bezpečnost

A) Sklerotizace varixů

Pro Aethoxysklerol v různých koncentracích jsou k dispozici rozsáhlé poznatky, ale nejsou známy dlouhodobé výsledky z kontrolovaných klinických studií.

Aethoxysklerol 5 mg/ml

Srovnání s natrium-tetradecyl-sulfátem.

Pro Aethoxysklerol 5 mg/ml jsou k dispozici výsledky dvou podobných studií z USA, kde byl Aethoxysklerol 5 mg/ml testován ve srovnání s natrium-tetradecyl-sulfátem na celkem 51 pacientech. Co se týče zmizení malých varixů (<1 mm) nebyl prokázán signifikantní rozdíl mezi oběma léčenými skupinami. Pro Aethoxysklerol vyšlo 4 měsíce po terapii účinnostní skóre 4,51 (standardní odchylka 0,47) v jedné studii a 3,96 (standardní odchylka 0,83) v druhé studii („1“ = horší než před terapií, „2“ = stejné jako předtím, „3“ = menší část varixů zmizela, „4“ = většina varixů zmizela, „5“ = všechny varixy zmizely).

Placebem kontrolovaná studie

V placebem kontrolované studii vykazoval Aethoxysklerol 5 mg/ml (13 pacientů) statisticky signifikantně lepší výsledky při terapii malých varixů (průměr ve stoje <1 mm) než u skupiny s placebem (14 pacientů). Primárním kritériem účinnosti byla míra zmizení varixů. Rozlišovalo se mezi stupni „zhoršení“, „neúčinný“, „slabě účinný“, „účinný“ a „výrazně účinný“.

Spokojenost pacientů, která byla rovněž posuzována pomocí pětistupňové škály („nespokojený“, „mírně nespokojený“, „neutrální“, „celkem spokojený“ a „spokojený“), rovněž statisticky signifikantně upřednostňovala Aethoxysklerol 5 mg/ml.

EASI-studie

V multicentrické, randomizované, dvojité slepé studii (EASI) bylo ošetřeno celkem 338 pacientů Aethoxysklerolem 5 mg/ml (metličkové varixy, n=94), Aethoxysklerolem 10 mg/ml (retikulární varixy, n=86), sklerotizačním přípravkem povoleným v USA natrium-tetradecyl-sulfát 1 % (dle registrace v USA používáno

pro oba typy varixů, n=105) a izotonickým roztokem chloridu sodného sloužícím jako placebo (rovněž pro oba typy varixů, n=53).

Pro vyhodnocení primárního cílového kritéria srovnávali ošetřující lékař a dva zkušení, odborní lékaři, kteří nebyli ošetřujícími lékaři pacienta, pomocí standardizovaného postupu digitální obrázky ošetřované plochy velikosti 10 x10 cm, vyfotografované těsně před vyšetřením, s obrázky stejné plochy po 12 týdnech po dokončení třetího možného terapeutického sezení. Pomocí digitálních obrázků byla účinnost hodnocena jako 1 = horší než předtím, 2 = stejné jak předtím, 3 = mírné zlepšení, 4 = výrazné zlepšení a 5 = kompletní terapeutický úspěch. Hodnocení účinnosti Aethoxysklerolu vyšlo na $4,52 \pm 0,65$. Placebo bylo s výsledkem $2,19 \pm 0,41$ statisticky signifikantně ($p < 0,0001$) horší. Natrium-tetradecyl-sulfát 1 % ($4,47 \pm 0,74$) byl hodnocen podobně jako Aethoxysklerol. Terapeutický úspěch stupně hodnocení 4 nebo 5 byl dosažen u 95 % pacientů léčených Aethoxysklerolem, u 92 % léčených natrium-tetradecyl-sulfátem 1 %, ale jen u 8 % pacientů s placebem (rozdíl oproti léčivým preparátům $p < 0,0001$).

Po 12 až 16 týdnech hodnotili pacienti stupeň své spokojenosti (1=velmi nespokojený, 2=nespokojený, 3=mírně spokojený, 4=spokojený a 5=velmi spokojený). Statisticky signifikantně ($p < 0,0001$) víc pacientů bylo spokojeno nebo velmi spokojeno s Aethoxysklerolem (88 %, 84 %) než u natrium-tetradecyl-sulfátu 1 % (64 %, 63 %) nebo u placeba (13 %, 11 %).

Výskyt lokálních symptomů, např. iritace, hyperpigmentace či hematoma byl statisticky signifikantně vyšší u pacientů léčených natrium-tetradecyl-sulfátem 1 %. To vysvětluje i nižší spokojenost těchto pacientů.

Aethoxysklerol 10 mg/ml

Srovnání s natrium tetradecyl sulfátem

Pro Aethoxysklerol 10 mg/ml jsou k dispozici výsledky dvou podobných studií z USA, kde byl Aethoxysklerol 10 mg/ml testován ve srovnání se natrium-tetradecyl-sulfátem na celkem 50 pacientech. Co se týče zmizení malých varixů (1-3 mm) nebyl prokázán signifikantní rozdíl mezi oběma léčenými skupinami. Pro Aethoxysklerol 10 mg/ml vyšlo 4 měsíce po terapii účinnostní skóre 4,31 (standardní odchylka 0,62) v jedné studii a 4,28 (standardní odchylka 0,89) v druhé studii („1“ = horší než před terapií, „2“ = stejné jako předtím, „3“ = menší část varixů zmizela, „4“ = většina varixů zmizela, „5“ = všechny varixy zmizely).

Placebem kontrolovaná studie

Ve studii kontrolované placebem (středně velké varixy, průměr ve stoje 1-3 mm, stejný design studie jako u již popsaného Aethoxysklerolu 5 mg/ml) vykazoval Aethoxysklerol 10 mg/ml (15 pacientů) statisticky signifikantně lepší výsledky než u skupiny s placebem (11 pacientů) (zmizení varixů bylo měřeno pomocí pětistupňové škály). I v rámci hodnocení pacientů (pětistupňová škála) dopadl Aethoxysklerol statisticky signifikantně lépe.

EASI-studie

Aethoxysklerol 10 mg/ml byl v multicentrické, randomizované, dvojitě slepé studii (EASI) zkoumán zároveň s Aethoxysklerolem 5 mg/ml. Shrnutí výsledků studie najdete v kapitole o Aethoxysklerolu 5 mg/ml.

Aethoxysklerol 20 mg/ml

Studie kontrolovaná placebem a koncentrací

Aethoxysklerol 20 mg/ml a 30 mg/ml byly v rámci prospektivní klinické studie zkoumány na celkem 15 pacientech s varikózou boční větve, a to ve srovnání s fyziologickým roztokem chloridu sodného, který sloužil jako placebo. Duplex-sonograficky pořízený nález po 12 týdnech (prokazatelné uzavření, homogenní echo a nepřítomnost patologického, retrográdního toku krve) se signifikantně lišil od kontrolní skupiny s placebem. Veno-arteriální flow-index pacientů léčených Aethoxysklerolem statisticky signifikantně klesl z počáteční hodnoty 1,49 na 1,06, ve skupině s placebem nebylo dosaženo

signifikantní redukce. Přitom nebyla provedena stratifikace výsledků dle koncentrací lauromakrogolu. Většina pacientů ve skupině užívající verum (10 z 15) užívala Aethoxysklerol 20 mg/ml.

Aethoxysklerol 30 mg/ml

Srovnání s natrium-tetradecyl-sulfátem

Pro Aethoxysklerol 30 mg/ml jsou k dispozici výsledky dvou podobných studií z USA, kde byl Aethoxysklerol 30 mg/ml testován ve srovnání se natrium-tetradecyl-sulfátem na celkem 52 pacientech. Co se týče zmizení středních až velkých varixů (3 až 6 mm) nebyl prokázán signifikantní rozdíl mezi oběma léčebnými skupinami. Pro Aethoxysklerol vyšlo 4 měsíce po terapii účinnostní skóre 4,56 (standardní odchylka 0,45) v jedné studii a 4,51 (standardní odchylka 0,46) v druhé studii („1“ = horší než před terapií, „2“ = stejné jako předtím, „3“ = menší část varixů zmizela, „4“ = většina varixů zmizela, „5“ = všechny varixy zmizely).

Placebem kontrolovaná studie

V placebem kontrolované studii vykazoval Aethoxysklerol 30 mg/ml (14 pacientů) statisticky signifikantně lepší výsledky při terapii velkých varixů (průměr ve stoje 3 mm a více) než u skupiny s placebem (11 pacientů).

Primárním kritériem účinnosti byla míra zmizení varixů, a to pomocí pětistupňové škály „zhoršení“, „neúčinný“, „slabě účinný“, „účinný“ a „výrazně účinný“. Spokojenost pacientů, která byla rovněž posuzována pomocí pětistupňové škály („nespokojený“, „mírně nespokojený“, „neutrální“, „celkem spokojený“ a „spokojený“), rovněž statisticky signifikantně upřednostňovala Aethoxysklerol 30 mg/ml.

Srovnání se sklerotizační pěnou

V multicentrické, randomizované studii (ESAF-studii) bylo ošetřeno 106 pacientů se změněnou Vena saphena magna, a to buď pěnou Aethoxysklerolu (vyrobena pomocí pěnové sady (EasyFoam) z Aethoxysklerolu 30 mg/ml) nebo tekutým Aethoxysklerolem 30 mg/ml. Primárním cílovým kritériem bylo odstranění refluxu (<0,5 sec), měřeno duplexním ultrazvukem 3 cm pod sapheno-femorálním ústím, a to 3 měsíce po poslední injekci.

Po injekci standardizované pěny Aethoxysklerolu bylo u signifikantně většího počtu pacientů (69 %) dosaženo terapeutického cíle než u srovnávací skupiny (27 %). Sekundární cílová kritéria okluze žíly, doba refluxu, doba opětovného naplnění a spokojenost pacientů se též zlepšily signifikantně lépe při použití pěny Aethoxysklerolu. Počet potřebných dní terapie až do dosažení terapeutického úspěchu obnášel průměrně 1,3 ve skupině s pěnou Aethoxysklerolu a byl tak nižší než u srovnávací skupiny. V malém počtu nežádoucích účinků, které byly pozorovány, nebyl žádný rozdíl mezi oběma skupinami.

V další klinické studii (celkem 95 pacientů) z Francie byla rovněž srovnávána standardizovaná sklerotizační pěna (DSS) z Aethoxysklerolu 30 mg/ml s tekutým Aethoxysklerolem 30 mg/ml. Po 3 týdnech byla léčba u pacientů, kteří byli léčeni jednorázovou injekcí (z důvodu studie) pěny Aethoxysklerolu 30 mg/ml, u 85 % úspěšná (eliminace refluxu). Po klasické terapii s tekutým Aethoxysklerolem tato hodnota obnášela 35 %. Pacienti byli dva roky po poslední injekci opět pozváni. Pět pacientů se nedostavilo k prohlídce. Tito pacienti byli formálně zařazeni jako chyby v ošetření. Tím pádem klesl poměr úspěšných ošetření (sklerotizační pěna) na 53 % za dva roky, a to po jednorázové aplikaci 2,5 ml pěny Aethoxysklerolu.

Údaje o dávkování, studie s různými koncentracemi lauromakrogolu 400 (polidokanolu)

Ve studiích kontrolovaných z hlediska koncentrace byl Aethoxysklerol 5 mg/ml, 10 mg/ml, 20 mg/ml a 30 mg/ml hodnocen na účinnost u různých typů varixů (celkové hodnocení se sestávalo ze zmizení varixů, makroskopického hodnocení a hodnocení pacientů), a to pomocí pětistupňové škály. Zde bylo rozlišováno mezi „zhoršení“, „neúčinný“, „slabě účinný“, „účinný“ a „výrazně účinný“.

Malé varixy

Srovnání Aethoxysklerolu 5 mg/ml (18 pacientů) a 10 mg/ml (18 pacientů): žádné statisticky signifikantní rozdíly.

Středně velké varixy

Srovnání Aethoxysklerolu 5 mg/ml (26 pacientů) a 10 mg/ml (28 pacientů):

Aethoxysklerol 10 mg/ml byl statisticky signifikantně lepší.

Srovnání Aethoxysklerolu 10 mg/ml (23 pacientů) a 20 mg/ml (24 pacientů):

žádné statisticky signifikantní rozdíly.

Velké varixy

Srovnání Aethoxysklerolu 20 mg/ml (30 pacientů) a 30 mg/ml (26 pacientů):

Aethoxysklerol 30 mg/ml byl statisticky signifikantně lepší.

B) Sklerotizace hemoroidů

Jsou k dispozici výsledky studie, která srovnává účinnost a snášení Aethoxysklerolu 30 mg/ml (112 pacientů) s fenolem 5 % v oleji (108 pacientů) při terapii hemoroidálních onemocnění 1. a 2. stupně. Po 2 sezeních bylo celkem 97 % pacientů úspěšně ošetřeno. Rozdíly symptomů před a po léčení byly u obou skupin statisticky signifikantní ($p < 0,001$). Nebyl žádný signifikantní rozdíl mezi skupinou s Aethoxysklerolem a skupinou s fenolem v oleji.

Aethoxysklerol v této studii ale způsoboval méně nežádoucích účinků než fenol v oleji: po injekci byly ve skupině s fenolem v oleji signifikantně častější přechodné bolesti než ve skupině s Aethoxysklerolem (u 24 pacientů ve skupině s fenolem v oleji, u 11 pacientů ve skupině s Aethoxysklerolem, $p < 0,01$). Nekrózy a ulcerace byly zaznamenány jen ve skupině s fenolem v oleji (4 nekrózy, 8 ulcerace).

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Šest zdravých probandů dostalo 37 mg ^{14}C -lauromakrogolu 400 v silně zředěném roztoku do Vena saphena magna. Koncentračně-časový průběh lauromakrogolu 400 v plasmě byl dvoufázový – s terminálním poločasem eliminace lauromakrogolu 400 a jeho označených metabolitů v délce 4,09 h. Hodnota AUC_{∞} obnášela 3,16 $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$, celková „clearance“ byla 11,68 l/h. 89 % podané dávky bylo odstraněno z krve během prvních 12 hodin.

V další studii byla u 6 pacientů s varixy (průměr > 3 mm) po proběhlé terapii s Aethoxysklerolem 30 mg/ml určována koncentrace nemetabolizovaných molekul lauromakrogolu 400. Poločas v plasmě obnášel 0,94 – 1,27 h, hodnota AUC_{∞} obnášela 6,19 – 10,90 $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$. Celková „clearance“ byla průměrně 12,4 l/h a distribuční objem byl 17,9 l.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Aethoxysklerol má v pokusech na zvířatech poměrně malou akutní toxicitu. Farmakologické studie týkající se bezpečnosti prokázaly negativně chronotropní, inotropní a dromotropní účinek, přičemž docházelo k poklesu krevního tlaku. Při současném podání jiných lokálních anestetik došlo navíc k proarytmickým efektům. Při opakovaném podání Aethoxysklerolu došlo u některých zvířat všech testovaných druhů k histologickým změnám ve střevech, nadledvinách a játrech, u králíka navíc i v ledvinách.

Lauromakrogol 400 způsobil u všech testovaných druhů hematurii. Od dávky 4 mg/kg tělesné hmotnosti/den podávané denně během 7 dní docházelo u samčích potkanů k nárůstu hmotnosti jater a od 14 mg/kg/den k nárůstu aktivity ALT/GPT a AST/GOT.

Mutagenita

Lauromakrogol 400 byl důkladně testován *in vitro* a *in vivo*. Všechny testy byly negativní, jen v jednom testu *in vitro* indukoval lauromakrogol 400 polyploidie v savčích buňkách. Nejednalo se však o klinicky relevantní genotoxický potenciál.

Reprodukční toxicita

Denní aplikace lauromakrogolu 400 i.v. během několika týdnů, resp. během organogeneze neměla u potkanů vliv ani na samčí či samičí fertilitu ani na raný embryonální vývoj, neindukovala teratogenní efekty u potkanů ani u králíků, ale indukovala embryo- a fetotoxické efekty v maternálně toxické oblasti dávkování (zvýšená embryo fetální mortalita, snížené hmotnosti fetů). Při omezení doby podání na intervaly vždy 4 následujících dní během organogeneze nedošlo k maternálně toxickým ani k embryo-/fetotoxickým efektům (králík). Peri- a postnatální vývoj, chování a reprodukce potkanů, jejichž matky během pozdní gestace a během laktčního období dostávaly každý 2. den lauromakrogol 400 i.v., nebyly ovlivněny. Lauromakrogol 400 prochází u potkanů placentou.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Ethanol 96 % (V/V)

Dihydrogenfosforečnan draselný

Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného

Voda pro injekci

6.2. Inkompatibility

Nejsou známy.

6.3. Doba použitelnosti

3 roky.

Doba použitelnosti po první otevření

Aethoxysklerol je určen k jednorázovému použití. Veškeré nespotřebované množství musí být zlikvidováno.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.

6.5. Druh obalu a obsah balení

Skleněná odlamovací ampulka, vložka s přepážkami, krabička pro 5x2 ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Ampulka je určena k jednorázovému použití.

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Chemische Fabrik Kreussler & Co. GmbH
Rheingaustraße 87-93
65203 Wiesbaden
Německo
Telefon: +49 611/9271-0
Telefax: +49 611/9271-111,
E-mail: info@kreussler.com

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Aethoxysklerol 5 mg/ml 85/032/70-A/C
Aethoxysklerol 10 mg/ml 85/032/70-B/C
Aethoxysklerol 20 mg/ml 85/032/70-C/C
Aethoxysklerol 30 mg/ml 85/032/70-D/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27.7.1971
Datum prodloužení registrace: 29.10.2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 4. 2021