

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

1 ml injektionsvätska 5 mg/ml innehåller: Lauromakrogol 400, 5 mg
1 ml injektionsvätska 10 mg/ml innehåller: Lauromakrogol 400, 10 mg
1 ml injektionsvätska 30 mg/ml innehåller: Lauromakrogol 400, 30 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Sklerobehandling av teleangiektasier, varicer, restvaricer efter operativ behandling och hemorrojder. Sklerobehandling i kombination med samtidig ligaturbehandling av hemorrojder. Endoskopiskt diagnosticerad blödning från gastriska eller duodenal lesioner (ulcera, angiodysplasi, papillotomi). Endoskopiskt diagnosticerad blödning från esofagusvaricer och uppföljande behandling efter initial hemostas.

4.2 Dosering och administreringsätt

Teleangiektasier och varicer.

Dosering.

Generellt får inte dygnsdoseringen överskrida 2 mg/kg kroppsvikt. Vid användning av uppskummad lösning rekommenderas att inte överskrida 10 ml av skum per behandlingstillfälle och dag oavsett styrka av Aethoxysklerol och patientens vikt.

Injektionstekniker.

En kortfattad beskrivning av injektionstekniken vid de olika subindikationerna följer nedan. Emellertid rekommenderas att praktisk kunskap inhämtas om de olika injektionsteknikerna innan patientbehandling påbörjas.

Teleangiektasier (Aethoxysklerol 5 mg/ml).

Intravasalt injiceras till kärlavblekning, i regel <0,5 ml; totalt 2-4 ml per gång. *Perivasalt* injiceras 0,05-0,1 ml i dermis med 1 cm:s mellanrum; 3-4 injektioner om 0,05 ml vid första tillfället, därefter ca 10 injektioner om 0,05-0,1 ml vid normal tolerans. Lokal kompression av behandlat kärl rekommenderas för att underlätta läkning. Efter behandlingen blir kärlet rött, en tid därefter blått, för att från ca 3 veckor sakta försvinna.

Retikulära varicer (Aethoxysklerol 10 mg/ml).

Lösning.

Intravasalt injiceras 0,1-0,5 ml per punkt. Adekvat interaktion med vensegmentets endotel i punktionsområdet eftersträvas.

Små varicer (Aethoxysklerol 10 mg/ml).

Lösning.

Intravasalt injiceras 0,1-1,0 ml per punkt. Adekvat interaktion med vensegmentets endotel i punktionsområdet eftersträvas.

Skumberedning (se avsnitt 5.1).

Skumberedning av Aethoxysklerol 10 mg/ml är lämplig för behandling av t.ex. grenar till v. safena magna. För framställning av skumberedning se under *Mellanstora och stora varicer*. I regel punkteras vensegmentet distalt och injektionsvolymen bestäms av den mängd som är nödvändig för adekvat interaktion med endotelet. Den totala volymen per injektion bör inte överstiga 6 ml.

Mellanstora och stora varicer (Aethoxysklerol 30 mg/ml).

Lösning.

Varje varix injiceras med 0,2–2 ml. Flera varicer behandlas ofta vid samma tillfälle. För att bedöma individuell reaktion bör endast två varicer injiceras första gången och med högst 1 ml per varix.

Skumberedning (se avsnitt 5.1).

Skumberedningen är lämplig för behandling av stora varicer, t.ex. varicer på v. safena magna, v. safena parva och stora förgreningar till dessa. För framställning av ett standardiserat, homogent, finbubbligt och visköst mikroskum bör EasyFoam Kit användas (se avsnitt 6.6). Med EasyFoam Kit är förhållandet mellan sklerosant och luft 1 + 4,6. (1,6 ml Aethoxysklerol blandas med 7,4 ml luft). Den rekommenderade volymen av skumberedningen per behandlingstillfälle är 2-8 ml; den maximala volymen – oberoende av patientens vikt – per behandlingstillfälle (för en eller flera injektioner) är 10 ml. Administreringen av skum kan göras via injektionskanyl på ett eller flera ställen, eller via en kateter. Punktion görs vanligtvis distalt om det variköst ombildade vensegmentet men inte närmare v. safena magnas inträde i v. femoralis än 8-10 cm. Rekommenderade volymer per punktion är upp till 6 ml skum för v. safena magna och upp till 4 ml skum för v. safena parva; den totala injicerade volymen bestäms av den mängd som är nödvändig för att adekvat fylla det behandlade vensegmentet, fastställt med ultraljud. Den maximala dygnsdosen (2 mg/kg kroppsvikt) av Aethoxysklerol 30 mg/ml får dock inte överskridas. Skumskleroterapi av icke synliga vener bör utföras under ledning med ultraljud (företrädesvis av duplex typ). Korta, synliga segment av varikösa vener, kan injiceras utan ultraljud; injektionsvolymen bestäms av den mängd som är nödvändig för adekvat interaktion med endotelet. Vid injektion av skum, bör inte kanylen vara mindre än 25 G. Oavsett venpunktionsteknik, bör injektioner endast utföras på ett ben i horisontellt eller eleverat läge. Efter administreringen, för att understödja ett långsamt flöde av skum från det behandlade benet, rekommenderas att benet hålls eleverat i 5 min samt att patienten är helt stilla; Valsalvamanöver eller annan muskulär aktivitet bör också undvikas. Om det direkt efter behandlingen, vid ultraljudskontroll konstateras en skumansamling i det djupa vensystemet, bör muskelaktivering, t.ex. dorsalflexion med fotleden, utföras av patienten.

Allmänt vid skleroterapi av teleangiektasier/varicer.

Vid förekomst av flera områden med teleangiektasier eller varicer är det fördelaktigt att behandlingen utförs vid flera tillfällen för att få en god kontroll av behandlingseffekten vilket ger de bästa medicinska och estetiska resultaten. Kompression av behandlade områden ger

bättre läkning av kärlen samt mindre grad av oönskad flebit och hemosiderininlagring i huden i anslutning till behandlade kärl. Vid återbesök, kan det bli aktuellt med upprepad behandling och eventuella koagel, som ibland bildas, kan om nödvändigt avlägsnas, t.ex. genom incision och därefter expression. Dessa åtgärder minskar smärta och hudpigmentering.

Hemorroider (Aethoxysklerol 30 mg/ml).

Monoterapi: Initialt 0,5 ml per grad I och II hemorroid. Vid efterföljande behandling ges 0,5-1 ml per grad I hemorroid och 0,5-1,5 ml per grad II hemorroid. Maximal totaldos per behandlingstillfälle 2,5 ml. Injektionen läggs submuköst omedelbart ovan hemorroidens ursprung. Inom en vecka avklingar symptom av hemorroider (blödning, prolaps) och proktoskopi ska då visa tillbakabildade hemorroider. Kombinationsterapi med ligerering: Per ligerad hemorroid 0,3 ml. Maximal totaldos som ovan. Efter ligerering läggs injektionen proximalt om ligaturen och submuköst i hemorroidens bas. Behandlingskontroll som vid enbart ligerering.

Gastroduodenal lesion (Aethoxysklerol 10 mg/ml).

Injektioner om 0,5-2 ml i varje kvadrant kring blödande kärl, icke blödande kärl, sivande blödningsskälla eller koagulum. En injektion ska läggas nära blödningsskällan och åstadkomma svullnad av slemhinnan som komprimerar blödningsskällan. Intravasala injektationer ska inte göras p.g.a. nekrosrisk. Lokal maximal dos per behandling och 24 timmar är 15 ml. Maximal dygnsdos är 4 mg/kg kroppsvikt.

Esofagusvaricer (Aethoxysklerol 10 mg/ml).

2 eller flera injektationer om 0,5-1 ml paravariköst, vid behov följt av 3-5 ml intravariköst per varix *eller* endast 3-5 ml intravariköst per varix med användande av exempelvis s.k. yttre tub. Maximal dygnsdos är 4 mg/kg kroppsvikt. Minst 6 dagar bör passera mellan upprepade behandlingar. En behandlingsserie ska fortgå till dess att varicerna är täckta av fibrotisk vävnad eller oblitererade; i regel minst 3 behandlingar.

4.3 Kontraindikationer

Teleangiektasier. Varicer: Hudatrofi. Infektiösa eller septiska hudsjukdomar. Stasödem. Diabetes med angiopati. Övriga tillstånd med nedsatt arteriellt blodflöde. Sängliggande patienter. Tromboemboliska tillstånd eller ökad risk för tromboembolism. Efter ytliga tromboflebiter får varicer inte behandlas förrän minst en månad av symptomfrihet förflutit. Känd symptomatisk kardiell höger-vänster shunt (vid skumskleroterapi).

Hemorroider: Akut inflammation i analregionen.

Gastroduodenal lesion. Esofagusvaricer: Hjärtsvikt. EKG-förändringar indikerande AV-block.

Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne.

4.4 Varningar och försiktighet

Om Aethoxysklerol av misstag stänks i ögonen ska ögontvätt med vatten företas.

Teleangiektasier: Teleangiektasier i huvud-halsområdet ska endast behandlas om de är lokaliserade till hud och om onormal kommunikation till underliggande vävnader kan uteslutas.

Teleangiektasier. Varicer: Stor försiktighet tillrådes vid hjärtinsufficiens, uttalad ateroskleros med förhöjt blodtryck samt bronkialastma. Stor försiktighet tillrådes även vid lever- och njursjukdomar. Rätt behandlingsteknik är viktigt för att minimera risken för djup ventrombos. Varicer dorsalt om mediala malleolen bör i regel inte behandlas p.g.a. närheten till a. tibialis

posterior. Känd asymptomatisk kardiell höger-vänster shunt (vid skumskleroterapi). Patienter med känd asymptomatisk höger-vänster shunt ska hållas liggande i 8 till 30 min efter skumskleroterapi. Endast små skumvolym (2 ml) bör användas och Valsalvamanöver ska undvikas. Visuella, psykiska eller neurologiska symptom efter tidigare skumskleroterapi.

Hemorroider: Febertillstånd. Anterior hemorroid p.g.a. närhet till prostata och uretra.

Gastroduodenal lesion. Esofagusvaricer: Hjärtinsufficiens. Njursjukdom. Bronkialastma. Injektionsbehandling är inte lämplig vid blödning från större artärer i mag-tarmkanalen, t.ex. a. gastroduodenalis eller a. gastrica sinistra. Vid behandling av papillotomiblödning bör risken för obliterering av ductus pancreaticus beaktas. Försiktighet bör iaktas vid samtidig behandling med kardiovaskulära läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Varicer: Aethoxysklerol har en svagt antikoagulerande effekt. Patienter som står på antikoagulantia bör därför inte behandlas med detta läkemedel. Aethoxysklerol är ett lokalanestetikum. Vid kombination med andra anestetika, finns det risk för additiva effekter på det kardiovaskulära systemet.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet: Klinisk erfarenhet från gravida kvinnor är begränsad. Djurexperimentella data är ofullständiga.

Amning: Uppgift saknas om lauromakrogol 400 passerar över i modersmjölk.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga effekter har observerats.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna redovisas efter organsystem och frekvens: 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 ($< 1/10\ 000$), inte känd (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Teleangiektasier. Varicer.

<i>System/organklass</i>	<i>Frekvens</i>	<i>Biverkningar</i>
Immunsystemet	Mycket sällsynta (inklusive enstaka fall)	Anafylaktisk reaktion/chock. Angioödem. Astma (astmatisk attack). Urticaria (generell).
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket sällsynta (inklusive enstaka fall)	Cerebrovaskulära händelser Huvudvärk. Migrän ("sällsynt" vid skumskleroterapi). Konfusion. Parestesier (lokalt). Medvetandeförlust. Yrsel.
Ögon	Mycket sällsynta (inklusive enstaka fall)	Synpåverkan (kortvarig; "sällsynt" vid skumskleroterapi).

Hjärtat	Mycket sällsynta (inklusive enstaka fall)	Palpitationer.
	Inte känd	Stresskardiomyopati
Blodkärl	Vanliga	Hematom (lokalt). Blodkärlsnybildning (lokalt).
	Mindre vanliga	Tromboflebit, flebit (lokalt).
	Sällsynta	Djup ventrombos (möjligen relaterad till underliggande sjukdom).
	Mycket sällsynta (inklusive enstaka fall)	Lungemboli (orsakssamband har ej kunnat fastställas). Synkope (vasovagal). Vaskulit.
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket sällsynta (inklusive enstaka fall)	Dyspné. Obehag från bröstorg.
Magtarmkanalen	Mycket sällsynta (inklusive enstaka fall)	Dysgeusi. Nausea.
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Pigmentering (lokalt). Ekkymos (lokalt).
	Mindre vanliga	Urticaria (kontakt). Allergisk dermatit. Erytem. Hudreaktion (t.ex. utslag, blåsor, pruritus, eksem).
	Mycket sällsynta (inklusive enstaka fall)	Hypertrikos (lokalt).
Muskeloskeletala systemet och bindväv	Sällsynta	Smärta i extremitet.
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Vanliga	Smärta vid injektionsstället (kortvarig). Trombos vid injektionsstället (lokala intravaskulära koagel).
	Mindre vanliga	Nekros (lokalt). Induration (lokalt). Svullnad (lokalt).
	Mycket sällsynta (inklusive enstaka fall)	Feber. Rodnad. Asteni. Obehagskänsla.
Undersökningar	Mycket sällsynta (inklusive enstaka fall)	Blodtryck onormalt.
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Mindre vanliga	Nervskada (lokalt).

Tromboflebit och lokalt begränsad nekros läker vanligtvis utan kirurgiska åtgärder; vid tromboflebit som migrerar krävs dock i regel kirurgisk åtgärd. Hudpigmentering försvinner normalt inom några månader. Bestående fall (>1 år) kan excideras och sutureras i

lokalanestesi. Fall av anafylaktisk reaktion/chock har rapporterats. Symptomen har uppkommit omedelbart efter behandling.

Hemorroider.

<i>System/organklass</i>	<i>Frekvens</i>	<i>Biverkningar</i>
Magtarmkanalen	Vanliga	Lokalt tryck/smärta.
	Mindre vanliga	Lokal blödning. Lokal nekros.

Lokalt lätt tryck/smärta p.g.a. själva injektionen avklingar vanligen långsamt under timmar till några dygn. Lokal blödning från injektionsstället är liten och kortvarig. Lokal liten nekros på injektionsstället läker vanligen inom en vecka. Biverkningar vid kombinationsbehandling ligatur/injektion motsvarar de vid enbart ligatur undantaget efterblödning som reduceras.

Gastroduodenal lesion.

Höga doser kan medföra storleksökning av ulceræe innebärande något fördröjd läkning.

<i>System/organklass</i>	<i>Frekvens</i>	<i>Biverkningar</i>
Magtarmkanalen	Mindre vanliga	Storleksökning av befintligt ulcera.
Allmänna symptom och symptom vid administreringsstället	Inte känd	Nekros

Esofagusvaricer.

Frekvensen av allvarliga komplikationer är ca 5 %.

<i>System/organklass</i>	<i>Frekvens</i>	<i>Biverkningar</i>
Hjärtat	Inte känd	Hjärtsvikt (efter överdosering och aspirationspneumoni)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Pleural utgjutning.
Magtarmkanalen	Vanliga	Ulceration. Esofagusstriktur
	Mindre vanliga	Postskleroseringsblödning. Varixblödning. Esofagusperforation
Allmänna symptom och symptom vid administreringsstället	Vanliga	Feber.
	Inte känd	Nekros

Följs rekommenderade doser är behandlingstekniken avgörande för uppkomst av biverkningar.

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 via Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala; webbplats: www.lakemedelsverket.se.

4.9 Överdoser

-

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel för sklerosering.

ATC-kod C05B B02.

Den aktiva substansen i Aethoxysklerol, lauromakrogol 400 (tidigare INN polidokanol), är ett alifatiskt icke-joniserat kvävefritt ytanestetikum med molekylvikten ca 600.

Verkningsmekanismen av Aethoxysklerol är interaktionen mellan endotelcellernas membranfosfolipider i det behandlade kärlet och detergentegenskaperna hos den aktiva substansen. Interaktionen resulterar i ruptur av endotelceller vilket initierar den skleroserande processen i det behandlade kärlet. Om den aktiva substansen blandas med luft bildas det mikrobubblor och varje bubbla kan beskrivas som en micell med luft i centrum; den hydrofila änden av molekylerna är orienterad utåt och den hydrofoba änden mot centrum av micellen. Resultatet av bildningen av miceller, synliga som skum, är att vätskevolymen ökar. Som följd av den ökade volymen kan interaktionen förbättras jämfört med Aethoxysklerol i lösning. Uppskummat Aethoxysklerol når endotelcellerna i större omfattning än Aethoxysklerol i lösning och kan öka kontakttiden mellan den aktiva substansen och endotelcellerna och därigenom förstärka skleroseringseffekten. Att öka volymen av Aethoxysklerol lösning istället för att använda skum är ibland inte möjligt och i de flesta fall ett sämre alternativ.

Lauromakrogol 400s lokalanestetiska effekt innebär att injektioner sällan upplevs som smärtsamma.

Aethoxysklerol 5 mg/ml har vid kliniska studier visat sig vara särskilt lämpat för behandling av teleangiektasier. Medlet verkar selektivt skadande på kärlintiman, och även om intravasal injektion bör eftersträvas kan extravasal kvaddelsteknik tillämpas. Detta ger möjlighet att angripa även minimala kärlektasier.

Aethoxysklerol 10 och 30 mg/ml har vid kliniska studier visat sig ha en uttalad endotelskadande effekt på variköst omvandlade vensegment. Denna egenskap i förening med låg biverkningsfrekvens gör substansen till ett lämpligt skleroseringsmedel vid behandling av varicer. Aethoxysklerol 10 mg/ml används vid behandling av retikulära och små varicer och Aethoxysklerol 30 mg/ml används vid behandling av mellanstora och stora varicer.

Aethoxysklerol 30 mg/ml åstadkommer efter submukös injektion i basen av hemorrojd obliterering av blodkärl varvid hemorrojden tillbakabildas. Injektion av Aethoxysklerol 30 mg/ml i kombination med ligering av hemorrojd minskar risken för efterblödning. Aethoxysklerol 10 mg/ml oblitererar blodkärl i mag-tarmkanalen genom vävnadsexpansion som komprimerar kärlet i kombination med endoteldestruktion varefter kärlväggarna läker samman. Effekten av Aethoxysklerol 10 mg/ml förstärks genom förbehandling med adrenalinlösning p.g.a. vasokonstriktion vilket underlättar obliterering. Aethoxysklerol 10 mg/ml injiceras para- och intravariköst vid esofagusvaricer. Paravarikös administrering leder till vävnadsexpansion samt initierar inflammation med fibrosutveckling och intravarikös åstadkommer endoteldestruktion med efterföljande obliterering. Vid pågående varixblödning

utnyttjas vävnadsexpansion och endoteldestruktion samt vid profylax mot recidivblödning fibrosutveckling och obliterering.

Klinisk studie jämförande Aethoxysklerol 30 mg/ml skum (enligt Easy-Foam) med Aethoxysklerol 30 mg/ml lösning (Rabe et al. Eur J Vasc Endovasc Surg 2008;35(2):238-45.)

I en randomiserad multicenterstudie av 106 patienter med insufficiënt v. safena magna gavs behandling med Aethoxysklerol 30 mg/ml skum eller med Aethoxysklerol 30 mg/ml lösning. Vid varje behandlingstillfälle gavs en injektion med ultraljudsledd kateter. De maximala doserna per behandlingstillfälle var begränsade till 5 ml Aethoxysklerol 30 mg/ml skum och 4 ml lösning. Upp till tre behandlingar utfördes till dess att refluxtiden understeg 0,5 sek vid en punkt 3 cm nedom v. safena magnas inträde i v. femoralis. Vid kontroll av refluxtiden tre månader efter sista behandlingen uppvisade signifikant fler patienter lyckat behandlingsresultat efter injektion med skum (69 %) jämfört med patienter som behandlats med lösning (27 %).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

-

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

-

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Etanol 96%, dinatriumfosfatdihydrat, kaliumdivätefosfat, vatten.

6.2 Inkompatibiliteter

-

6.3 Hållbarhet

Ampull:

Obruten ampull: 3 år.

Bruten ampull: Omedelbar användning av läkemedlet.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

5 mg/ml injektionsvätska

Ampull (glas): 5x2 ml.

10 mg/ml injektionsvätska

Ampull (glas): 5x2 ml

30 mg/ml injektionsvätska

Ampull (glas): 5x2 ml

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

För framställning av ett standardiserat, homogent, finbubbligt och visköst mikroskum bör EasyFoam Kit användas. EasyFoam Kit innehåller två sprutor, en mindre i vilken 1,6 ml Aethoxysklerol dras upp, och en större förfylld med 7,4 ml steril luft. Hela innehållet i EasyFoam Kit pumpas från en spruta till den andra 20 ggr utan avbrott och inom ca 10 sek. Mikroskummet är av önskad kvalitet om det inte finns synliga bubblor och om det inte finns oblandad lösning och/eller luft.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Chemische Fabrik Kreussler & Co GmbH
Rheingaustr. 87-93
D-65203 Wiesbaden
Tyskland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9031, 9613, 11415.

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännande: 1975-03-14 (Aethoxysklerol 5 mg/ml, reg. nr 9031).
1981-03-13 (Aethoxysklerol 30 mg/ml, reg. nr 9613).
1991-08-30 (Aethoxysklerol 10 mg/ml, reg. nr 11415).
Förnyat godkännande: 2010-07-01 (Aethoxysklerol 5, 10 och 30 mg/ml).

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-11-10