

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Aethoxysklerol 1 % F

Wirkstoff: Macrogollaurylether (Ph.Eur.)
(Polidocanol)

2. Zusammensetzung des Arzneimittels

Aethoxysklerol 1 % F ist ein Sklerosierungsmittel auf der Basis von Macrogollaurylether (Polidocanol) und enthält 10 mg Macrogollaurylether (Polidocanol) pro g.

Weitere Bestandteile

Siehe Kapitel 6.1

3. Darreichungsform

Injektionslösung

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Zur endoskopischen Sklerosierung von Ösophagusvarizen bei akuter Ösophagusvarizenblutung

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Die Gesamtdosierung von Macrogollaurylether (Polidocanol) in Höhe von 4 mg/kg Körpergewicht (dies entspricht 28 ml bei einem Patienten mit 70 kg) sollte nur in begründeten Ausnahmefällen geringfügig überschritten werden.

Folgende Dosierung wird empfohlen:
5–15 ml in Portionen zu 1 ml bis zur Blutstillung.

Art und Dauer der Anwendung

Aethoxysklerol 1 % F wird intravenös, subepithelial und submukös verabreicht.

Die Injektionen werden vorzugsweise paravasal (submukös, subepithelial) im unteren Speiseröhrendrittel von der Kardial 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 % F vorgenommen, um die Gefäße zu komprimieren. Anschließende intravasale Injektionen mit jeweils 1–2 ml Aethoxysklerol 1 % F 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 circa 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 frei gehalten.

Bei intravasaler Injektion des Sklerosierungsmittels kann das Abströmen der Sklerosierungssubstanz in den systemischen Kreislauf durch Verwendung von auf das Instrument montierten Ballons verhindert oder zumindest vermindert werden.

4.3 Gegenanzeigen

Absolut kontraindiziert ist die Anwendung bei Patienten im akuten Schockzustand und bekannter Allergie gegen einen der Inhaltsstoffe.

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

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Auf keinen Fall dürfen Varizen der Speiseröhre mit höheren Macrogollaurylether (Polidocanol)-Konzentrationen (Aethoxysklerol 2 %, 3 %, 4 %) sklerosiert werden. Ein solches Vorgehen provoziert das Entstehen schwerer Nekrosen und deren Folgeerscheinungen bis hin zu Rupturen.

Aethoxysklerol 1 % F ist nicht für die Mehrfachentnahme über mehrere Tage geeignet, da es kein Konservierungsmittel enthält. Es besteht die Gefahr der mikrobiellen Kontamination.

Aethoxysklerol 1 % F enthält 5 Vol.-% Alkohol.

Aethoxysklerol 1 % F enthält Kalium, aber weniger als 1 mmol (39 mg) Kalium pro Durchstechflasche, d. h. nahezu Kaliumfrei.

Aethoxysklerol 1 % F enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Durchstechflasche, d. h. nahezu Natriumfrei.

Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Als wesentlichste Komplikation kann in sehr seltenen Fällen ein anaphylaktischer Schock auftreten. Für diesen Fall muss ein entsprechendes Notfallinstrumentarium bereitgehalten werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Macrogollaurylether (Polidocanol) ist ein Lokalanästhetikum. Bei gleichzeitiger Gabe von anderen Anästhetika innerhalb eines Tages besteht die Gefahr der Verstärkung der beabsichtigten oder unbeabsichtigten Wirkung dieser Anästhetika auf das Herz-Kreislaufsystem.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Erfahrungen mit einer Anwendung von Aethoxysklerol 1 % F an schwangeren Frauen vor. Tierstudien haben eine Reproduktionstoxizität, jedoch kein teratogenes Potential gezeigt (siehe 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit).

Aethoxysklerol 1 % F darf daher in der Schwangerschaft nur bei zwingender Indikation angewendet werden.

Stillzeit

Untersuchungen über den möglichen Übergang von Macrogollaurylether (Polidocanol) in die Muttermilch liegen nicht vor. Sollte eine

Sklerosierungsbehandlung während der Stillzeit erforderlich sein, so wird empfohlen, das Stillen für 2–3 Tage zu unterbrechen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Für Aethoxysklerol 1 % F sind keine negativen Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen bekannt.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen treten bei der Sklerosierungstherapie von Ösophagusvarizen mit Aethoxysklerol 1 % F 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 1 % F hervorgerufen werden, ist in vielen Fällen nur unzureichend möglich.

Folgende Nebenwirkungen wurden bei der Sklerosierungstherapie mit Aethoxysklerol 1 % F unter anderem in klinischen Studien beobachtet.

Sehr häufig (10 % und mehr)

- Ulzeration/Nekrosen
- Blutungen
- Dysphagie
- Strikturen (Stenosen)
- Brustschmerzen
- Fieber

Häufig (≥ 1 % – < 10 %)

- Pleuraerguss
- Perforationen
- Mediastinitis
- Pneumonie
- Atembeschwerden

Gelegentlich (≥ 0,1 % – < 1 %)

- Pneumothorax
- Bakteriämie

Selten (≥ 0,01 % – < 0,1 %)

- Bronchoösophageale Fisteln
- unspezifische Störungen der Ösophagusmotilität
- Lungenembolie

Sehr selten (< 0,01 %)

- Schwindel
- lokale Sensitivitätsstörungen
- Geschmacksstörungen (z. B. metallischer Geschmack)
- Übelkeit
- Sehstörungen
- ARD-Syndrom
- Chylothorax
- Entwicklung von Pseudodivertikula
- Kardiovaskuläre Probleme wie z. B. Blutdruckabfall, Kollaps, Bradykardie, Asystolie
- Systemische anaphylaktische Reaktionen mit Begleitsymptomen wie z. B. Asthmatische Reaktionen, Angio-Ödem, allergische Urtikaria, Lungenödem oder Schock

Aethoxysklerol® 1 % F

4.9 Überdosierung

Es muss mit einer Verstärkung der lokalen und systemischen Reaktionen gerechnet werden (siehe Kapitel 4.4 und 4.5).

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Macrogollaurylether (Polidocanol) 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. Macrogollaurylether (Polidocanol) hat außerdem einen lokalanästhetischen und einen in vitro nachweisbaren schwachen antikoagulatorischen Effekt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Sechs gesunde Probanden erhielten 37 mg ¹⁴C-Macrogollaurylether (Polidocanol) in stark verdünnter Lösung in die Vena saphena magna. Der Konzentrations-Zeit-Verlauf von Macrogollaurylether (Polidocanol) im Plasma war biphasisch — mit einer terminalen Verteilungshalbwertszeit von Macrogollaurylether (Polidocanol) und seinen markierten Metaboliten von 4,09 h. Die AUC_∞ lag bei 3,16 µg × 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 Macrogollaurylether (Polidocanol)-Molekülen bestimmt. Die Plasma-Halbwertszeit der unveränderten Komponenten betrug 0,94–1,27 h, die AUC_∞ 6,19–10,90 µg × h/ml.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Aethoxysklerol 1 % F 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 antiarrhythmische Effekte auf. Bei wiederholter Gabe von Aethoxysklerol 1 % F kam es zu signifikanten histologischen Veränderungen in Darm, Nebennieren und Leber in allen untersuchten Spezies, beim Kaninchen zusätzlich auch in der Niere.

Macrogollaurylether (Polidocanol) verursachte bei allen untersuchten Arten Hämaturie. Ab 4 mg/kg Körpergewicht/Tag kam es bei männlichen Ratten zu einem Anstieg des Lebergewichtes und ab 14 mg/kg/Tag zu einem Anstieg der ALAT/GPT- und der ASAT/GOT-Aktivität.

Mutagenität

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

Reproduktionstoxizität

Die tägliche i.v.-Applikation von Macrogollaurylether (Polidocanol) 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 Macrogollaurylether (Polidocanol) an jedem 2. Tag i.v. erhielten, nicht beeinträchtigt. Macrogollaurylether (Polidocanol) ist bei Ratten plazentagängig.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Hilfsstoffe

Ethanol 96 %, Kaliumdihydrogenphosphat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph. Eur.), Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Aethoxysklerol 1 % F ist im unversehrten Behältnis 18 Monate haltbar.

Das Arzneimittel ist nur zur einmaligen Anwendung vorgesehen; eine eventuelle Restmenge ist zu verwerfen.

6.4 Besondere Lagerhinweise

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aethoxysklerol 1 % F steht als Injektionslösung in Packungen mit einer Durchstechflasche zu 30 ml zur Verfügung.

6.6 Hinweise für die Handhabung

Es sind keine besonderen Hinweise erforderlich.

7. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

Chemische Fabrik
Kreussler & Co. GmbH
Rheingaustraße 87–93
D-65203 Wiesbaden
Telefon 0611/9271-0
Telefax 0611/9271-111
www.kreussler.com
E-Mail: info@kreussler.com

8. Zulassungsnummer

6460577.00.00

9. Datum der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Bescheid vom 18. 11. 2004

10. Stand der Information

Januar 2005

11. Verschreibungsstatus/ Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin