

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Aethoxysklerol® 0,25 %
Aethoxysklerol® 0,5 %
Aethoxysklerol® 1 %
Aethoxysklerol® 2 %
Aethoxysklerol® 3 %

Wirkstoff: Lauromacrogol 400 (Polidocanol)

2. Zusammensetzung der Arzneimittel

Aethoxysklerol ist ein Sklerosierungsmittel auf der Basis von Lauromacrogol 400 und enthält die folgenden Mengen an Wirkstoff:

Arzneilich wirksamer Bestandteil

2 ml enthalten:

Aethoxy-sklerol	0,25 %	0,5 %	1 %	2 %	3 %
Lauromacrogol 400	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	60 mg

Weitere Bestandteile

Siehe Kapitel 6.1

3. Darreichungsform

Lösung zur i.v.-Injektion (Varizen), Lösung zur submukösen Injektion (Hämorrhoidalleiden)

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Je nach Größe der zu sklerosierenden Varizen sind unterschiedliche Konzentrationen von Aethoxysklerol erforderlich. Für die Therapie des Hämorrhoidalleidens wird Aethoxysklerol 3 % verwendet. Es gelten die folgenden Indikationsabstufungen:

Siehe Tabelle unten

Wenn mehrere Konzentrationen für eine Behandlung angegeben werden, sollte der Venendurchmesser und die individuelle Situation des Patienten berücksichtigt werden. Im Zweifelsfall ist die niedrigere Konzentration zu wählen.

Endoskopische Sklerosierung von Ösophagusvarizen bei akuter Blutung:

Siehe Fachinformation Aethoxysklerol 1 % F

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Generell sollte 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 (Ausnahme siehe Dosierung bei Hämorrhoidalleiden).

140 mg Lauromacrogol 400 sind enthalten in:

Aethoxysklerol 0,25 % 56 ml
Injektionslösung

Aethoxysklerol 0,5 % 28 ml
Injektionslösung

Aethoxysklerol 1 % 14 ml
Injektionslösung

Aethoxysklerol 2 % 7 ml
Injektionslösung

Aethoxysklerol 3 % 4,6 ml
Injektionslösung

Aethoxysklerol kann zur Schaumsklerosierung verwendet werden (siehe 5.1, pharmakodynamische Eigenschaften).

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

Bei Applikation als Sklerosierungsschaum sollte die Gesamtdosis von 10 ml Schaum pro Sitzung und Tag – unabhängig vom Körpergewicht – nicht überschritten werden.

Eine ausgedehnte Varikosis sollte immer in mehreren Sitzungen behandelt werden.

Bei der ersten Sitzung zur Behandlung von Varizen sollte bei Patienten, die zu Überempfindlichkeitsreaktionen neigen, nicht mehr als eine Injektion gegeben werden. Je nach Reaktion können bei nachfolgenden Behandlungen unter Beachtung der

Maximaldosis mehrere Injektionen gegeben werden.

Sklerosierung von Besenreiservarizen

Je nach Größe des zu behandelnden Areals werden je Injektion 0,1 – 0,2 ml Aethoxysklerol 0,25 % oder 0,5 % intravasal injiziert.

Sklerosierung von Zentralvenen von Besenreisern

Je nach Größe des zu behandelnden Areals werden je Injektion 0,1 – 0,2 ml Aethoxysklerol 0,25 %-1 % intravasal injiziert.

Sklerosierung retikulärer Varizen

Je nach Größe der zu behandelnden Varize werden je Injektion 0,1 – 0,3 ml Aethoxysklerol 1 % intravasal injiziert.

Sklerosierung kleiner Varizen

Je nach Größe der zu behandelnden Varize werden je Injektion 0,1 – 0,3 ml Aethoxysklerol 1 % flüssig intravasal injiziert.

Bei der Verwendung von Aethoxysklerol 1 % als Sklerosierungsschaum, z.B. zur Therapie von Seitenastvarizen, werden pro Injektion bis zu 4 ml (maximal 6 ml) pro Punktion injiziert. Bei Perforansvenen werden bis zu 2 ml (maximal 4 ml) pro Punktion injiziert. Die Gesamttagesdosis ist zu beachten.

Sklerosierung mittelgroßer Varizen

Je nach Durchmesser der zu sklerosierenden Varizen wird Aethoxysklerol 2 % oder 3 % flüssig verwendet. In der ersten Sitzung soll nur eine Injektion zu 0,5 – 1 ml Aethoxysklerol 2 % oder 3 % gegeben werden. Je nach Behandlungsergebnis und Länge der zu sklerosierenden Strecke können bei nachfolgenden Sitzungen mehrere Injektionen mit bis zu 2 ml je Injektion unter Beachtung der Maximaldosis gegeben werden.

Bei der Verwendung von Aethoxysklerol 2 % als Sklerosierungsschaum, z.B. zur Therapie von Perforansvenen, werden bis zu 2 ml Schaum, zur Therapie von Vena saphena magna und parva werden bis zu 4 ml pro Punktion (Vena saphena magna maximal 6 ml) injiziert. Die Gesamttagesdosis ist zu beachten.

Bei der Verwendung von Aethoxysklerol 3 % als Sklerosierungsschaum, z.B. zur Therapie von Vena saphena magna und parva werden bis zu 4 ml pro Punktion (Vena saphena magna maximal 6 ml) injiziert. Die Gesamttagesdosis ist zu beachten.

Sklerosierung großer Varizen

In der ersten Sitzung wird nur eine Injektion zu 1 ml Aethoxysklerol 3 % flüssig gegeben. Je nach Behandlungsergebnis und Länge der zu sklerosierenden Strecke können bei nachfolgenden Behandlungen mehrere (2 – 3) Injektionen mit bis zu 2 ml je Injektion unter Beachtung der Maximaldosis gegeben werden.

Bei der Verwendung von Aethoxysklerol 3% als Sklerosierungsschaum, z.B. zur Therapie von Vena saphena magna und parva werden bis zu 4 ml pro Punktion (Vena saphena magna maximal 6 ml) injiziert. Die Gesamttagesdosis ist zu beachten.

Art der Anwendung	Aethoxysklerol-Konzentration					
	0,25 %	0,5 %	1 %	2 %	3 %	
Besenreiservarizen	•	•				Flüssig
						Schaum
Zentralvenen von Besenreisern	•	•	•			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

Sklerosierungsschaum-Konzentrationen nach Indikation

Aethoxy- sklerol	1 0/0	2 0/0	3 0/0
Indika- tionsbeispiele			
Vena saphena magna		+	+
Vena saphena parva		+	+
Seitenastvarizen	+		
Perforansvenen	+	+	

Hinweis: Die angegebenen Konzentrationen beziehen sich auf flüssiges Aethoxysklerol zur Herstellung von Sklerosierungsschaum.

Sklerosierung bei Hämorrhoidalleiden

Während einer Sitzung sollte die Gesamtmenge von 3 ml Aethoxysklerol 3 0/0 nicht überschritten werden. In Abhängigkeit vom Befund werden je Knoten bis maximal 1,0 ml als streng submuköse Injektion gegeben. Eine Ausnahme bildet der 11-Uhr-Knoten bei Männern. Hier sollte nicht mehr als 0,5 ml gespritzt werden.

Art und Dauer der Anwendung

Sklerosierung von Besenreisvarizen
Sklerosierung der Zentralvenen von Besenreisern

Sklerosierung retikulärer Varizen
Sklerosierung kleiner Varizen

Es wird üblicherweise nur am horizontal gelagerten oder circa 30–45° über der Horizontallage angehobenen Bein injiziert. Alle Injektionen, auch bei Besenreisern, sind intravenös durchzuführen!

Verwendet werden feinste Kanülen (z.B. Insulinkanülen) und leicht gängige Spritzen. Der Einstich erfolgt tangential, die Applikation langsam mit intravenösem Sitz der Kanüle.

Bei Verwendung von Sklerosierungsschaum darf die Kanüle nicht kleiner sein als 25G.

Sklerosierung mittelgroßer und großer Varizen

Unabhängig vom Einstichmodus – am stehenden Patienten nur mit Kanüle oder am sitzenden Patienten mit injektionsbereiter Spritze – wird üblicherweise am horizontal gelagerten oder circa 30–45° über der Horizontallage angehobenen Bein injiziert.

Die Injektionen sind streng intravenös durchzuführen!

Bei der Schaumsklerosierung sollten Direkt-punktion und Injektion in nicht-sichtbare Stammvenen, Perforansvenen und Varizen in der Leiste oder Kniekehle durch ein Ultraschallbild (vorzugsweise mit Duplex) kontrolliert werden. Bei anderen nicht-sichtbaren Varizen wird eine Führung von Punktion und Injektion durch Ultraschall empfohlen.

Hinweise:

Je nach Ausbildungsgrad und Ausmaß der Varizen können mehrere Wiederholungsbehandlungen erforderlich sein.

Gelegentlich an der Injektionsstelle 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. Danach sollte der Patient 30 Minuten lang gehen, möglichst im Bereich der Praxis.

Kompressionsbehandlung nach Injektion von Aethoxysklerol Sklerosierungsschaum

Nach Abdecken der Injektionsstelle wird das Bein des Patienten für 2–5 Minuten ruhig gestellt. Valsalva-Manöver und Muskelaktivierung beim Patienten sollten vermieden werden, 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.

Kompressionsdauer

Die Kompression sollte nach Sklerosierung von Besenreisern 2–3 Tage, sonst 5–7 Tage getragen werden.

Die Kompression sollte nach Sklerosierung mittelgroßer und großer Varizen 3–5 Wochen getragen werden. Bei ausgedehnter Varikose ist eine mehrmonatige 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.

Sklerosierung von Hämorrhoidalleiden

Es ist streng submukös direkt in den Hämorrhoidalknoten oder oberhalb (cranial) des Knotens in die Umgebung der versorgenden Gefäße zu injizieren.

Besondere Vorsicht ist angebracht im Bereich des M. sphincter ani internus wegen der Gefahr der Schädigung und nachfolgender Inkontinenzprobleme. Bei der Behandlung des 11-Uhr-Knotens bei Männern sollte wegen der Nähe von Urethra und Prostata die injizierte Menge von 0,5 ml Aethoxysklerol 3 0/0 nicht überschritten werden.

Je nach Ausbildungsgrad der Hämorrhoiden können mehrere Wiederholungsbehandlungen erforderlich sein.

4.3 Gegenanzeigen

Sklerosierung von Varizen

Die Sklerosierung von Varizen ist absolut kontraindiziert bei:

- Bekannter Allergie gegen Lauromacrogol 400 oder einen der anderen Inhaltsstoffe von Aethoxysklerol
- Akuten schweren Systemerkrankungen (insbesondere wenn unbehandelt)
- Immobilität

- Schwere arterielle Verschlusskrankheit (Grad III und IV nach Fontaine)
- Thrombembolischen Erkrankungen
- Hohem Thromboserisiko (z.B. bekannter hereditärer Thrombophilie oder Zusammentreffen mehrerer Risikofaktoren, wie Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva oder hormonaler Ersatztherapie, Adipositas, Rauchen, länger andauernden Phasen von Immobilität).

Ferner gilt bei Schaumsklerosierung:

- Bekanntem symptomatischen offenen Foramen ovale.

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

- Fieberhaften Zuständen
- Bronchialasthma oder bekannter starker Neigung zu Allergien
- Sehr schlechtem Allgemeinzustand
- Arterieller Verschlusskrankheit (Grad II nach Fontaine), wenn Besenreiser verödet werden sollen
- Beinödemen (wenn nicht durch Kompression beeinflussbar)
- Entzündlichen Hauterkrankungen im Behandlungsareal
- Symptomen einer Mikroangiopathie oder Neuropathie
- Eingeschränkter Mobilität

Ferner gilt bei Schaumsklerosierung:

- Bekanntem asymptomatischen offenen Foramen ovale
- Visuelle, psychische oder neurologische Symptome nach vorangegangener Schaumsklerosierung.

Sklerosierung von Hämorrhoidalleiden

Die Sklerosierung von Hämorrhoidalleiden ist absolut kontraindiziert bei:

- Bekannter Allergie gegen Lauromacrogol 400 oder einen der anderen Inhaltsstoffe von Aethoxysklerol
- Akuten schweren Systemerkrankungen (insbesondere wenn unbehandelt)
- Akuten Entzündungen im Analbereich.

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

- Fieberhaften Zuständen
- Bronchialasthma oder bekannter starker Neigung zu Allergien
- Sehr schlechtem Allgemeinzustand
- Chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (z. B. Morbus Crohn)
- Bekannter Hyperkoagulabilität.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Alle Aethoxysklerol-Präparate enthalten 5 Vol.-% Alkohol. Dies ist bei Patienten mit früherer Alkoholabhängigkeit zu berücksichtigen.

Aethoxysklerol-Präparate enthalten Kalium, aber weniger als 1 mmol (39 mg) Kalium pro Ampulle.

Aethoxysklerol-Präparate enthalten Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle.

Sklerosierung 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, kann die Gefahr einer versehentlichen intraarteriellen Injektion erhöht sein. Daher sollten dort nur geringe Mengen in niedriger Konzentration mit besonderer Sorgfalt während der Therapie angewendet werden.

Das empfohlene durchschnittliche Volumen Sklerosierungsschaum pro Sitzung beträgt 2 bis 8 ml, das maximale Volumen an Sklerosierungsschaum pro Sitzung (für eine oder mehrere Injektionen) beträgt 10 ml.

Bei der Behandlung von Stammvarizen erfolgt die Schauminjektion mit einem Mindestabstand von 8 bis 10 cm zu den Mündungsstellen. Wird durch Ultraschall-Überwachung ein Schaumbolus im tiefen Venensystem festgestellt, sollte eine Muskelaktivierung, wie z.B. eine Dorsalflexion des Fußgelenks, durch den Patienten vorgenommen werden.

Sklerosierung von Hämorrhoidalleiden

Bei der Sklerosierung von Hämorrhoiden muss darauf geachtet werden, den M. sphincter ani internus nicht zu schädigen, um Inkontinenzprobleme zu vermeiden.

Bei Männern sollte im Bereich des 11-Uhr-Knotens wegen der Nähe zu anderen Strukturen (Prostata und Urethra) nicht mehr als 0,5 ml Aethoxysklerol 3% gegeben werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

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

4.6 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. 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 sind keine negativen Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen bekannt.

4.8 Nebenwirkungen

Die nachfolgend aufgeführten Nebenwirkungen wurden im Zusammenhang mit der weltweiten Anwendung von Lauromacrogol 400 berichtet. In einigen Fällen waren diese Reaktionen beeinträchtigend, meist jedoch nur temporär. Da es sich oft um Spontanmeldungen handelte, ohne Bezug auf eine definierte Patientengruppe und ohne Kontrollgruppe, ist es nicht möglich, Häufigkeiten exakt zu berechnen oder stets einen definitiven Kausalzusammenhang zur Arzneimittelexposition nachzuweisen. Auf Basis der Langzeiterfahrung ist eine begründete Einschätzung aber möglich.

Sklerosierung von Varizen

Bei der Sklerosierung von Beinvarizen 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 (Angabe erfolgt gemäß MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities)):

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

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: anaphylaktischer Schock, Angioödem, Urtikaria (generalisiert), Asthma (Asthmaanfall)

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr selten: Apoplektischer Insult, Kopfschmerz, Migräne (bei Sklerosierungsschaum mit Häufigkeit: selten), Parästhesie (lokal), Verlust des Bewusstseins, Verwirrheitszustand, Schwindelgefühl, Aphasie, Ataxie, Hemiparese, Hypoästhesie oral

Augenerkrankungen

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

Herzkrankungen

Sehr selten: Herzstillstand, Palpitationen, Herzfrequenz anomal

Gefäßerkrankungen

Häufig: Neovaskularisierung, Hämatom

Gelegentlich: Thrombophlebitis oberflächlich, Phlebitis

Selten: tiefe Venenthrombose (möglicherweise bedingt durch die Grunderkrankung)

Sehr selten: Lungenembolie, Synkope (vasovagal), Kreislaufkollaps, Vasculitis

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: Dyspnoe, Brustkorbbeschwerden (Druckgefühl in der Brust), Husten

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr selten: Geschmacksstörung, Übelkeit, Erbrechen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Hauthyperpigmentierung, Ekchymose

Gelegentlich: Dermatitis allergisch, Kontakturtikaria, Hautreaktion, Erythem

Sehr selten: Hypertrichose (im Bereich der Sklerosierung)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Selten: Schmerz in einer Extremität

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Schmerzen an der Injektionsstelle (kurzfristig), Thrombose an der Injektionsstelle (lokale intravaskuläre Blutgerinnsel)

Gelegentlich: Nekrose, Induration, Schwellung

Sehr selten: Fieber, Hitzewallung, Asthenie, Unwohlsein

Untersuchungen

Sehr selten: Blutdruck anomal

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Gelegentlich: Nervenverletzung

Sklerosierung von Hämorrhoidalleiden

Bei der Sklerosierung von Hämorrhoiden wurden unerwünschte lokale Reaktionen wie Brennen, Schmerzen, Unbehagen und Druckgefühl während und nach der Injektion beobachtet, besonders bei Männern im Bereich des 11-Uhr-Knotens (Prostatabereich). Diese Reaktionen sind vorübergehender Natur und können in seltenen Fällen 2–3 Tage anhalten. Bei sachgemäßer Injektion ist die Sklerosierung von Hämorrhoiden schmerzfrei, da sich im Injektionsbereich keine sensiblen Nervenfasern befinden.

Ansonsten wurden folgende Nebenwirkungen mit unterschiedlicher Häufigkeit beobachtet (Angabe erfolgt gemäß MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities)):

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

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: anaphylaktischer Schock, Angioödem, Urtikaria (generalisiert), Asthma (Asthmaanfall)

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr selten: Verlust des Bewusstseins, Verwirrheitszustand, Schwindelgefühl

Herzkrankungen

Sehr selten: Palpitationen

Gefäßerkrankungen

Sehr selten: vasovagale Synkope, Kreislaufkollaps

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Proktitis, analer Juckreiz

Sehr selten: Übelkeit

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Dermatitis allergisch, Kontakt-urtikaria, Hautreaktion

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr selten: Erektionsstörung

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Schleimhautbrennen, Schmerzen an der Injektionsstelle, Unbehagen, Druckgefühl

Gelegentlich: Induration

Selten: Nekrose (lokal, selten mit Ausdehnung in das umliegende Gewebe), Blutung an der Injektionsstelle, Thrombose an der Injektionsstelle (intrahämorrhoidal)

Sehr selten: Fieber

Untersuchungen

Sehr selten: Blutdruck anormal

4.9 Überdosierung

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 Beinvarizen

a) Intraarterielle Injektion

1. Kanüle liegen lassen – wenn bereits entfernt, den Einstichkanal wieder aufsuchen
2. 5–10 ml eines Lokalanästhetikums, jeweils 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

ATC-Code: C05BB02

Lauromacrogol 400 schädigt konzentrations- und mengenabhängig das Endothel von Blutgefäßen.

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 werden. Damit erfolgt dann die erwünschte Umwandlung in

fibröses Gewebe und somit die Sklerosierung.

Lauromacrogol 400 hat außerdem einen lokalanästhetischen Effekt und hebt örtlich begrenzt sowohl die Erregbarkeit der sensiblen Endorgane (Rezeptoren) als auch das Leitungsvermögen der sensiblen Nervenfasern reversibel auf.

Klinische Studien

Sklerosierung von Varizen

Zu Aethoxysklerol liegt in den verschiedenen Konzentrationen umfangreiches Erkenntnismaterial vor, allerdings sind keine Langzeitergebnisse aus kontrollierten klinischen Untersuchungen bekannt.

Aethoxysklerol 0,25%

Placebokontrollierte Studie

Es liegt das Ergebnis einer Studie vor, bei der Aethoxysklerol 0,25 % im Vergleich zu einer als Placebo dienenden physiologischen Kochsalzlösung an 22 bzw. 23 Patienten getestet wurde. Es wurden Fotos von einem Beinareal mit Besenreisern vor Therapie und 4 Wochen nach einer einzigen Sklerosierungssitzung gemacht. Diese Fotos wurden an zwei unabhängige Phlebologen zur Bewertung verschickt. Mit Hilfe einer VAS-Skala von 0–100 mm („0“ bedeutete keinerlei Therapieerfolg, d.h. keine Besenreiser verschwunden, „100“ bedeutete, dass 100 % der Besenreiser im markierten Therapieareal verschwunden waren) wurde der Therapieerfolg bewertet. Beide Gutachter bewerteten die Wirksamkeit von Aethoxysklerol 0,25% (Mean Score von 31 bzw. 30) unabhängig voneinander statistisch signifikant besser als bei Placebo (Mean Score von 15,3 bzw. 16,3).

Als Nebenzielkriterien wurden zusätzlich die Zufriedenheit der Patienten und die Einschätzung des ebenfalls verblindeten Prüfartzes zum Erfolg der Therapie abgefragt (0 = keine Änderung/nicht zufrieden, Weiterbehandlung dringend notwendig, 1 = leichte Verbesserung/weniger zufrieden, Weiterbehandlung angebracht, 2 = bedeutende Verbesserung/zufrieden, Weiterbehandlung von Restbesenreisern ggf. notwendig, 3 = sehr gute Verbesserung/sehr zufrieden, keine Weiterbehandlung notwendig).

Auch für die Prüffärztin (Verum im Mittel 1,41, Placebo 0,22) und die Patienten (Verum im Mittel 2,09, Placebo 0,91) war der Therapieerfolg bereits nach einer Sitzung deutlich besser. Beide Präparate waren sehr gut verträglich.

Aethoxysklerol 0,5%

Vergleich mit Natriumtetradecylsulfat

Für Aethoxysklerol 0,5 % liegen die Ergebnisse zweier gleichartiger Studien aus den USA vor, bei denen Aethoxysklerol 0,5 % im Vergleich zu Natriumtetradecylsulfat an insgesamt 51 Patienten getestet wurde. Bezüglich des Verschwindens kleiner Varizen (< 1mm) ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen. Für Aethoxysklerol 0,5 % ergab sich ein Wirksamkeitsscore von 4,51 (Standardabweichung 0,47) in der einen Studie bzw. 3,96 (Standardabweichung 0,83) in der anderen Studie 4 Monate nach Behandlung

(„1“ = schlimmer als vor der Behandlung, „2“ = genauso wie vorher, „3“ = Minderheit der Varizen verschwunden, „4“ = Mehrheit der Varizen verschwunden, „5“ = alle Varizen verschwunden).

Placebokontrollierte Studie

In einer placebokontrollierten Studie zeigte Aethoxysklerol 0,5 % (13 Patienten) statistisch signifikant bessere Resultate bei der Behandlung von kleinen Varizen (Durchmesser im Stehen < 1mm) als die Placebogruppe (14 Patienten). Als primäres Wirksamkeitskriterium wurde das Ausmaß des Verschwindens der Varizen bestimmt. Unterschieden wurde zwischen „verschlechtert“, „unwirksam“, „schwach wirksam“, „wirksam“ und „deutlich wirksam“.

Die ebenfalls mit einer 5-stufigen Skala („unzufrieden“, „leicht unzufrieden“, „weder zufrieden noch unzufrieden“, „generell zufrieden“, „zufrieden“) ermittelte Patientenzufriedenheit fiel ebenfalls statistisch signifikant zugunsten von Aethoxysklerol 0,5 % aus.

EASI-Studie

In einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Studie (EASI-Studie) wurden insgesamt 338 Patienten mit Aethoxysklerol 0,5 % (Besenreiservarizen, (n = 94), mit Aethoxysklerol 1 % (retikuläre Varizen, (n = 86)), mit dem in den USA zugelassenen Sklerosierungsmittel Natriumtetradecylsulfat 1 % (gemäß der US-amerikanischen Zulassung für beide Varizentypen verwendet, (n = 105)) oder mit einer als Placebo dienenden isotonischen Kochsalzlösung (ebenfalls für beide Varizentypen (n = 53)) behandelt.

Für die Beurteilung des primären Zielkriteriums verglichen der behandelnde Arzt und zwei verblindete erfahrene Fachärzte nach einem standardisierten Verfahren aufgenommene Digitalbilder des 10 × 10 cm² großen Behandlungsareals 12 Wochen nach der letzten von drei möglichen Behandlungssitzungen mit den Bildern des gleichen Areals, aufgenommen direkt vor der Behandlung. Die Wirksamkeit wurde anhand von Digitalbildern bewertet mit 1 = schlechter als vorher, 2 = gleich wie vorher, 3 = moderate Verbesserung, 4 = gute Verbesserung oder 5 = kompletter Behandlungserfolg. Die Beurteilung der Wirksamkeit für Aethoxysklerol betrug 4,52 ± 0,65. Placebo war mit 2,19 ± 0,41 statistisch signifikant (p < 0,0001) schlechter. Natriumtetradecylsulfat 1 % (4,47 ± 0,74) wurde ähnlich wie Aethoxysklerol beurteilt. Ein Behandlungserfolg, definiert als Bewertungsgrad 4 oder 5, wurde bei 95 % der mit Aethoxysklerol, bei 92 % der mit Natriumtetradecylsulfat 1 %, aber nur bei 8 % der mit Placebo behandelten Patienten erreicht (Unterschied zu Placebo (p < 0,0001)).

Nach 12 und 26 Wochen beurteilten die Patienten ihren Grad der Zufriedenheit (1 = sehr unzufrieden, 2 = unzufrieden, 3 = mäßig zufrieden, 4 = zufrieden und 5 = sehr zufrieden). Statistisch signifikant (p < 0,0001) mehr Patienten (88 %, 84 %) waren mit Aethoxysklerol zufrieden oder sehr zufrieden im Vergleich zu Natriumtetradecylsulfat 1 % (64 %, 63 %) oder Placebo (13 %, 11 %).

Die Inzidenz lokaler Symptome, z.B. Irritation, Hyperpigmentierung und Hämatom war bei den mit Natriumtetradecylsulfat 1 % behandelten Patienten statistisch signifikant höher. Dies erklärt auch die geringere Zufriedenheit dieser Patienten.

Aethoxysklerol 1 %

Vergleich mit Natriumtetradecylsulfat

Für Aethoxysklerol 1 % liegen die Ergebnisse zweier gleichartiger Studien aus den USA vor, bei denen Aethoxysklerol 1 % im Vergleich zu Natriumtetradecylsulfat an insgesamt 50 Patienten getestet wurde. Bezüglich des Verschwindens kleiner Varizen (1–3 mm) ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen. Für Aethoxysklerol 1 % ergab sich ein Wirksamkeitsscore von 4,31 (Standardabweichung 0,62) in der einen Studie bzw. 4,28 (Standardabweichung 0,89) in der anderen Studie 4 Monate nach Behandlung („1“ = schlimmer als vor der Behandlung, „2“ = genauso wie vorher, „3“ = Minderheit der Varizen verschwunden, „4“ = Mehrheit der Varizen verschwunden, „5“ = alle Varizen verschwunden).

Placebokontrollierte Studie

In einer placebokontrollierten Studie (mittlergroße Varizen, Durchmesser im Stehen 1–3 mm, gleiches Prüfdesign wie bei Aethoxysklerol 0,5 % bereits beschrieben), war Aethoxysklerol 1 % (15 Patienten) statistisch signifikant besser (Verschwinden der Varizen gemessen anhand einer 5-stufigen Skala) als Placebo (11 Patienten). Auch bei der Patientenbewertung (5-stufige Skala) schnitt Aethoxysklerol 1 % statistisch signifikant besser ab.

EASI-Studie

Aethoxysklerol 1 % wurde in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Studie (EASI-Studie) zusammen mit Aethoxysklerol 0,5 % untersucht. Die Zusammenfassung der Studienergebnisse findet sich daher im Kapitel zu Aethoxysklerol 0,5 %.

Aethoxysklerol 2 %

Placebo- und konzentrationskontrollierte Studie

In einer prospektiven klinischen Studie wurden Aethoxysklerol 2 % und 3 % im Vergleich zu einer als Placebo dienenden physiologischen Kochsalzlösung an insgesamt 15 Patienten mit einer Seitenastvarikose geprüft. 12 Wochen nach Sklerosierung unterschied sich der duplexsonographisch erhobene Befund (nachweisbarer Verschluss, Binnenecho und Fehlen eines pathologischen retrograden Blutflusses) signifikant von der Placebogruppe. Der veno-arterielle Flow-Index der mit Aethoxysklerol behandelten Patienten sank vom Ausgangswert 1,49 statistisch signifikant auf 1,06, in der Placebogruppe wurde keine signifikante Reduktion erreicht. Eine Stratifizierung der Ergebnisse nach Polidocanol-Konzentrationen wurde dabei nicht vorgenommen. Die Mehrzahl der Patienten in der Verumgruppe (10 von 15) erhielt Aethoxysklerol 2 %.

Aethoxysklerol 3 %

Vergleich mit Natriumtetradecylsulfat

Für Aethoxysklerol 3 % liegen die Ergebnisse zweier gleichartiger Studien aus den USA vor, bei denen Aethoxysklerol 3 % im Ver-

gleich zu Natriumtetradecylsulfat an insgesamt 52 Patienten getestet wurde. Bezüglich des Verschwindens mittelgroßer bis großer Varizen (3 bis 6 mm) ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen. Für Aethoxysklerol 3 % ergab sich ein Wirksamkeitsscore von 4,56 (Standardabweichung 0,45) in der einen Studie bzw. 4,51 (Standardabweichung 0,46) in der anderen Studie 4 Monate nach Behandlung („1“ = schlimmer als vor der Behandlung, „2“ = genauso wie vorher, „3“ = Minderheit der Varizen verschwunden, „4“ = Mehrheit der Varizen verschwunden, „5“ = alle Varizen verschwunden).

Placebokontrollierte Studie

In einer placebokontrollierten Studie zeigte Aethoxysklerol 3 % (14 Patienten) statistisch signifikant bessere Resultate bei der Behandlung von großen Varizen (Durchmesser im Stehen 3 mm oder mehr) als die Placebogruppe (11 Patienten). Als primäres Wirksamkeitskriterium wurde das Ausmaß des Verschwindens der Varizen mittels einer 5-stufigen Skala („verschlechtert“, „unwirksam“, „schwach wirksam“, „wirksam“ und „deutlich wirksam“) bestimmt. Die auch mittels einer 5-stufigen Skala („unzufrieden“, „leicht unzufrieden“, „weder zufrieden noch unzufrieden“, „generell zufrieden“, „zufrieden“) abgefragte Patientenzufriedenheit fiel ebenfalls statistisch signifikant zugunsten von Aethoxysklerol 3 % aus.

Vergleich mit Sklerosierungsschaum

In einer multizentrischen, randomisierten Studie (ESAF-Studie) wurden 106 Patienten mit insuffizienter Vena saphena magna entweder mit Aethoxysklerol-Schaum (hergestellt mit Hilfe des Schaumkits (EasyFoam®) aus Aethoxysklerol 3 %) oder mit Aethoxysklerol 3 % flüssig behandelt. Das primäre Zielkriterium war die Beseitigung des Refluxes (<0,5 sec), gemessen durch Duplex-Ultraschall 3 cm unterhalb der sapheno-femorale Mündung 3 Monate nach der letzten Injektion.

Nach Injektion von standardisiertem Aethoxysklerol-Schaum wurde bei einer signifikant größeren Anzahl an Patienten (69 %) das Therapieziel erreicht im Vergleich zur Vergleichsgruppe (27 %). Die sekundären Zielkriterien Okklusion der Vene, Refluxzeit, Wiederauffüllzeit und Patientenzufriedenheit verbesserten sich ebenfalls unter Aethoxysklerol-Schaum signifikant besser. Die Anzahl der benötigten Behandlungstage bis zum Behandlungserfolg war im Mittel mit 1,3 in der Aethoxysklerol-Schaum-Gruppe geringer als in der Vergleichsgruppe. Bei der geringen Anzahl an beobachteten Nebenwirkungen wurden keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen beobachtet.

In einer weiteren klinischen Studie (insgesamt 95 Patienten) aus Frankreich wurde ebenfalls standardisierter Aethoxysklerol-Sklerosierungsschaum (DSS), hergestellt aus Aethoxysklerol 3 %, mit Aethoxysklerol 3 % flüssig verglichen. Nach 3 Wochen war bei 85 % der Patienten, die mit Aethoxysklerol-Schaum mittels studienbedingt einmaliger Injektion behandelt worden waren, die Behandlung erfolgreich (Elimination des Reflux). Nach klassischer Therapie mit Aethoxysklerol als Flüssigkeit lag dieser

Wert bei 35 %. Zwei Jahre nach letzter Injektion wurden die Patienten wieder einbestellt. Fünf Patienten erschienen nicht zur Nachuntersuchung. Diese wurden formal als Behandlungsfehler eingestuft. Insgesamt sank damit die Erfolgsrate (Sklerosierungsschaum) auf 53 % nach zwei Jahren, nach einmaliger Applikation von 2,5 ml Aethoxysklerol-Schaum.

Daten zur Dosierung, Studien mit unterschiedlichen Polidocanol-Konzentrationen

In Konzentrations-kontrollierten Studien wurden Aethoxysklerol 0,25 %, 0,5 %, 1 %, 2 % und 3 % auf ihre Wirksamkeit (zusammenfassende Bewertung aus Verschwinden der Varizen, makroskopischer Beurteilung und Patientenbewertung) gemäß einer 5-stufigen Skala bei verschiedenen Varizentypen untersucht. Hierbei wurde unterschieden zwischen „verschlechtert“, „unwirksam“, „schwach wirksam“, „wirksam“ und „deutlich wirksam“.

Kleine Varizen

Vergleich Aethoxysklerol 0,5 % (18 Patienten) und 1 % (18 Patienten):

Keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Vergleich Aethoxysklerol 0,25 % (18 Patienten) und 0,5 % (19 Patienten):

Aethoxysklerol 0,5 % statistisch signifikant besser.

Mittlergroße Varizen

Vergleich Aethoxysklerol 0,5 % (26 Patienten) und 1 % (28 Patienten):

Aethoxysklerol 1 % statistisch signifikant besser.

Vergleich Aethoxysklerol 1 % (23 Patienten) und 2 % (24 Patienten):

Keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Große Varizen

Vergleich Aethoxysklerol 2 % (30 Patienten) und 3 % (26 Patienten):

Aethoxysklerol 3 % statistisch signifikant besser.

Sklerosierung von Hämorrhoidalleiden

Es liegen die Ergebnisse einer Studie vor, in der die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Aethoxysklerol 3 % (112 Patienten) mit der von Phenol 5 % in Öl (108 Patienten) bei der Behandlung von Hämorrhoidalleiden 1. und 2. Grades verglichen wird. Nach 2 Sitzungen waren insgesamt 97 % der Patienten erfolgreich behandelt. Die Unterschiede bei den Symptomen vor und nach der Behandlung waren in beiden Gruppen statistisch signifikant ($p < 0,001$). Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen der Aethoxysklerol- und der Phenol-in-Öl-Gruppe.

Aethoxysklerol zeigte in dieser Studie aber weniger Nebenwirkungen als Phenol in Öl: Nach der Injektion fanden sich vorübergehende Schmerzen in der Phenol-in-Öl-Gruppe signifikant häufiger als in der Aethoxysklerol-Gruppe (bei 24 Patienten in der Phenol-in-Öl-Gruppe, bei 11 Patienten in der Aethoxysklerol-Gruppe, $p < 0,01$). Nekrosen und Ulzerationen wurden nur in der Phenol-in-Öl-Gruppe beobachtet (4 Nekrosen, 8 Ulzerationen).

AETHOXYSKLEROL 0,25 – 3%

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 × 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 µg × h/ml. Die Gesamt-Clearance betrug im Durchschnitt 12,4 l/h und das Verteilungsvolumen 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 Hilfsstoffe

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

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Aethoxysklerol 0,25 %, 0,5 %, 1 %, 2 % und 3 % sind 5 Jahre haltbar.

6.4 Besondere Lagerhinweise

Keine.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Alle Aethoxysklerol-Präparate stehen als Injektionslösung in Packungen mit 5 Ampullen (Glas der hydrolytischen Klasse 1) zu je 2 ml zur Verfügung.

6.6 Hinweise für die Handhabung

Die Ampulle ist zur einmaligen Anwendung vorgesehen. Eine Restmenge ist zu verworfen.

Zur Herstellung von standardisiertem Sklerosierungsschaum beachten Sie bitte die Hinweise zu entsprechenden Systemen.

7. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

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

8. Zulassungsnummern

Bezeichnung des Arzneimittels	Zul.-Nr.
Aethoxysklerol 0,25 %	6248007.00.00
Aethoxysklerol 0,25 %	3003385.01.00
Aethoxysklerol 0,5 %	6248007.01.00
Aethoxysklerol 1 %	6248007.02.00
Aethoxysklerol 1 %	3003385.00.00
Aethoxysklerol 2 %	6248007.03.00
Aethoxysklerol 3 %	6248007.04.00

9. Datum der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Die Zulassungen der Arzneimittel wurden alle letztmalig im November bzw. Dezember 2004 verlängert (20.11.2004, 23.11.2004, 13.12.2004).

10. Stand der Information

Februar 2012

11. Verschreibungsstatus/ Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin