

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	AETHOXYSKLEROL® 0,5% (Lauromacrogol 400)
Forma farmacéutica:	Solución para inyección IV
Fortaleza:	10 mg/ 2 mL
Presentación:	Estuche por 5 ampolletas de vidrio incoloro con 2 mL cada una.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	CHEMISCHE FABRIK KREUSSLER & CO. GMBH, Wiesbaden, Alemania.
Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):	1. SIEGFRIED HAMELN GMBH, Hameln, Alemania. Producto terminado y empacador primario. CHEMISCHE FABRIK KREUSSLER & CO. GMBH, 2. Wiesbaden, Alemania. Empacador secundario.
Número de Registro Sanitario:	M-12-100-C05
Fecha de Inscripción:	19 de julio de 2012
Composición:	
Cada ampolleta contiene:	
Lauromacrogol 400 (Polidocanol)	10,0 mg
Etanol 96%	84,00 mg
Agua para inyecciones	
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30°C. No refrigerar. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Se requieren diferentes concentraciones de Aethoxysklerol dependiendo del tamaño de las varices a ser tratadas. Para el tratamiento de enfermedad hemorroidal se utiliza Aethoxysklerol 3 %.

Las siguientes gradaciones de indicaciones son aplicables:

Modo de administración	Aethoxysklerol-concentración				
	0,25%	0,5%	1 %	2 %	3%
Varices estrelladas	•	•			Líquida
					Espuma
Varices centrales y estrelladas	•	•	•		Líquida
					Espuma
Varices Reticular			•		Líquida
					Espuma
Varices Pequeña			•		Líquida
			•		Espuma
Varices de tamaño medio				•	•Líquida
				•	•Espuma
Varices grandes					•Líquida
					•Espuma
Enfermedades hemorroidales (1ro y 2do grado)					•Líquida
					Espuma

Si varias concentraciones son establecidas para el tratamiento, el diámetro de la vena y la situación individual del paciente deben ser tomadas en consideración. En caso de duda, se debe escoger la concentración más baja.

Para escleroterapia endoscópica en sangrado agudo por varices esofágico:

Cf. SPC Aethoxysklerol 1 % F.

Contraindicaciones:

Escleroterapia en varices

Alergia conocida al lauromacrogol 400 o cualquiera de los otros ingredientes del Aethoxysklerol.

Enfermedades sistémicas agudas severas (especialmente si están sin tratar).

Inmovilidad.

Enfermedad oclusiva arterial severa (Fontaine estado III y IV).

Enfermedades tromboembólicas.

Alto riesgo de trombosis (ej: trombofilia hereditaria conocida o pacientes con múltiples factores de riesgo tales como el uso de anticonceptivos hormonales o terapia hormonal sustitutiva, obesidad, fumar y largos periodos de inmovilidad).

Además, las siguientes contraindicaciones absolutas se aplican a la escleroterapia de espuma:

Paciente con fosa oval permeable sintomático conocido.

Dependiendo de la severidad, la escleroterapia de varices puede estar relativamente contraindicada en:

Estados febriles.

Asma bronquial o fuerte predisposición conocida a las alergias.

Salud general muy deteriorada.

Enfermedad arterial oclusiva (Fontaine estado II) al tratar arañas vasculares.

Edema en la pierna (si no puede ser influenciado por compresión).

Enfermedad inflamatoria de la piel en el área del tratamiento.

Síntomas de microangiopatía o neuropatía.

Movilidad reducida.

Además, las siguientes contraindicaciones relativas se aplican a la escleroterapia de espuma:

Paciente con fosa oval permeable asintomático conocido.

Síntomas visuales, psíquicos, o neurológicos después una escleroterapia de espuma previa.

Escleroterapia en enfermedad hemorroidal

La escleroterapia en enfermedad hemorroidal está contraindicada absolutamente en:

Alergia conocida al lauromacrogol 400 o a cualquiera de los otros ingredientes del Aethoxysklerol

Enfermedad sistémica aguda severa (especialmente si está sin tratar).

Inflamación en la región anal.

Dependiendo en la severidad, la escleroterapia en enfermedad hemorroidal puede estar relativamente contraindicada en:

Estados febriles.

Asma bronquial o predisposición conocida a las alergias.

Salud general muy deteriorada.

Enfermedad intestinal inflamatoria crónica (ej: Enfermedad de Crohn).

Hipercoagulabilidad conocida.

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Especiales para el uso

Todos los productos de Aethoxysklerol contienen un 5 % (v/v) de alcohol. Esto debe ser tomado en cuenta en pacientes con alcoholismo previo.

Los productos de Aethoxysklerol contienen potasio, pero menos de 1 mmol (39 mg) de potasio por ampula.

Los productos con Aethoxysklerol contienen sodio, pero menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por ampola.

Escleroterapia de varices

Los esclerosantes nunca deben ser inyectados intra-arterialmente ya que esto puede causar necrosis severa, lo cual puede necesitar de amputación ¡Un cirujano vascular debe ser llamado inmediatamente si semejante incidente ocurre (ver sección Sobredosis)

Una indicación en el área facial debe ser evaluada estrictamente para todos los esclerosantes ya que la inyección intravascular puede llevar a retorno de presión en las arterias y por tanto a afecciones visuales irreversibles (ceguera).

En ciertas regiones del cuerpo tales como el pie o la región maleolar, el riesgo de una inyección intraarterial inadvertida puede incrementarse. Por tanto, solo pequeñas cantidades deben ser usadas en bajas concentraciones con cuidado particular durante el tratamiento.

El volumen medio recomendado de espuma esclerosante por sesión es de 2 a 8 ml;

El máximo volumen de espuma esclerosante por sesión (para una o más inyecciones) es de 10 ml.

Al tratar venas troncales, la inyección de espuma se pone a una distancia mínima de 8 a 10 cm de la articulación safenofemoral. Si el monitoreo de ecografía revela un bolo de espuma en el sistema de venas profundo, activación muscular como, ej: la flexión dorsal de la articulación del tobillo, debe ser realizada por el paciente.

Escleroterapia de enfermedad hemorroidal

Al tratar la enfermedad hemorroidal, se debe tener cuidado de no dañar el esfínter anal interior para evitar problemas de incontinencia.

Al tratar una hemorroide en la posición de las 11 en punto en hombres, la cantidad inyectada no debe exceder 0.5 ml de Aethoxysklerol 3 % debido a la proximidad a otras estructuras (uretra y próstata).

Efectos indeseables:

Las reacciones adversas que se presentan en una lista debajo han sido reportadas en asociación con el uso mundial del laurmacrogol 400. En algunos casos, estas reacciones fueron problemáticas, pero solo de manera temporal en la mayoría de los casos. Ya que estos fueron frecuentemente informes espontáneos, sin ninguna referencia a un grupo de pacientes definido y sin ningún grupo de control, no es posible calcular las frecuencias exactamente o establecer una relación causal definitiva a la exposición de la droga en cada caso. Sin embargo, un estimado firme sobre la base de la experiencia a largo plazo es posible.

Escleroterapia en varices

Reacciones adversas locales (ej: necrosis), especialmente de la piel y del tejido subyacente (y, en casos raros, de los nervios) fueron observadas al tratar venas varicosas en la pierna después de inyección no intencionada en el tejido adyacente (inyección paravascular). El riesgo incrementa con el incremento de las concentraciones y volúmenes del Aethoxysklerol.

Además, las reacciones adversas siguientes fueron observadas con las frecuencias que se aprecian debajo (información dada según *MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias)*):

Muy comunes (≥ 10 %);

comunes (≥ 1 % - < 10 %);

poco comunes (≥ 0.1 % - < 1 %);

rara ($\geq 0.01\%$ - $< 0.1\%$);

muy raras, incluyendo casos aislados ($< 0.01\%$).

Afecciones del sistema inmune

Muy raras: shock anafiláctico, angioedema, urticaria (generalizada), asma (ataque asmático)

Afecciones del sistema nervioso

Muy raras: accidente cerebrovascular, dolor de cabeza, migraña (con frecuencia 'rara' al usar espuma esclerosante), parestesia (local), pérdida de conciencia, estado de confusión, mareo, afasia, ataxia, hemiparesia, hipoanestesia oral.

Afecciones oculares

Muy raras ('rara' al usar espuma esclerosante): problemas visuales

(perturbaciones visuales)

Afecciones cardíacas

Muy raras: paro cardíaco, cardiomiopatía por estrés, palpitaciones, ritmo cardíaco anormal.

Afecciones vasculares

Comunes: neovascularización, hematoma

Poco comunes: tromboflebitis superficial, flebitis.

Raras: trombosis venosa (debida posiblemente a enfermedad subyacente).

Muy raras: embolismo pulmonar, síncope vasovagal, colapso circulatorio, vasculitis.

Afecciones respiratorias, torácicas y mediastinales.

Muy raras: disnea, incomodidad en el pecho (sensación de presión en el pecho), tos

Afecciones gastrointestinales

Muy raras: Disgeusia, náusea, vómito

Afecciones de la piel y del tejido subcutáneo

Comunes: hiperpigmentación de la piel, equimosis

Poco comunes: dermatitis alérgica, urticaria al contacto, reacción en la piel, eritema

Muy raras: hipertrichosis (en el área de la escleroterapia)

Afecciones en los músculos esqueléticos y el tejido conectivo

Raro: dolor en la extremidad

Afecciones generales y condiciones del lugar de la administración

Comunes: dolor en el lugar de la inyección (corto plazo), trombosis en el lugar de la inyección (coágulos de sangre intravariados locales)

Poco comunes: necrosis, induración, hinchazón.

Muy raras: pirexia, sofoco, astenia, malestar

Investigaciones

Muy raras: presión sanguínea anormal

Complicaciones de heridas, envenenamiento y procedimentales.

Poco común: herida en el nervio

Escleroterapia en enfermedad hemorroidal

Al tratar hemorroides, se observaron reacciones adversas locales como ardencia, dolor, molestia, y sensación de presión durante y después de la inyección, especialmente en la posición de 11 en punto en hombres (región de la próstata). Estas reacciones son de naturaleza temporal y pueden durar de 2 a 3 días en casos raros. La escleroterapia en enfermedad hemorroidal es indolora si se utiliza la técnica apropiada ya que no hay fibras nerviosas sensibles en el lugar de la inyección.

Además, las siguientes reacciones adversas fueron observadas con frecuencias que se ven a continuación (información dada según MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias)):

Muy comunes ($\geq 10\%$);

comunes ($\geq 1\% - < 10\%$);

poco comunes ($\geq 0.1\% - < 1\%$);

raros ($\geq 0.01\% - < 0.1\%$);

muy raros, incluyendo casos aislados ($< 0.01\%$).

Afecciones del sistema inmune

Muy raras: shock anafiláctico, angioedema, urticaria (generalizada), asma (ataque asmático)

Afecciones del sistema nervioso

Muy raras: pérdida de la conciencia, estado de confusión, mareo

Afecciones cardíacas

Muy rara: palpitaciones

Afecciones vasculares

Muy raras: síncope vasovagal, colapso circulatorio

Afecciones gastrointestinales

Poco comunes: proctitis, prurito anal

Muy rara: náusea

Afecciones de la piel y el tejido subcutáneo

Poco comunes: dermatitis alérgica, urticaria al contacto, reacción en la piel.

Afecciones del sistema reproductivo y mamario

Muy rara: Disfunción eréctil

Afecciones generales y condiciones del lugar de la inyección

Comunes: sensación de ardencia en la mucosa, dolor en el lugar de la inyección, molestia, sensación de presión. Poco común: induración

Raras: necrosis (local, raramente con extensión hacia el tejido adyacente), hemorragia en el lugar de la inyección, trombosis en el lugar de la inyección (intrahemorroidal)

Muy rara: pirexia

Investigaciones

Muy rara: presión sanguínea anormal

Posología y modo de administración:

Dosificación con dosis única y diaria

Generalmente, la dosis de 2 mg de lauromacrogol 400 por kg de peso corporal por día no debe ser excedida. Para un paciente que pese 70 kg, un total de hasta 140 mg de lauromacrogol 400 puede ser inyectado (excepción: cf. dosis para enfermedad hemorroidal).

140 mg de lauromacrogol 400 están contenidos en:

Aethoxysklerol 0.25 % 56 ml solución para inyección

Aethoxysklerol 0.5 % 28 ml solución para inyección

Aethoxysklerol 1 % 14 ml solución para inyección

Aethoxysklerol 2 % 7 ml solución para inyección

Aethoxysklerol 3 % 4.6 ml solución para inyección

El Aethoxysklerol puede ser usado para escleroterapia de espuma (vea sección , propiedades farmacológicas).

Para la preparación de una espuma estandarizada, homogénea, de burbujas pequeñas, y viscosa, por favor consulte las instrucciones de los sistemas individuales.

Al aplicar como espuma esclerosante, la dosis total de 10 ml de espuma por sesión y día – independientemente del peso corporal del paciente– no debe ser excedida.

La varicosis extensa siempre debe ser tratada en varias sesiones.

Al tratar a un paciente con varices y predisposición a reacciones de hipersensibilidad por primera vez, no se debe administrar más de una inyección. Dependiendo de la respuesta, varias inyecciones pueden ser administradas en sesiones de tratamiento posteriores, siempre que no se exceda la dosis máxima.

Escleroterapia en arañas vasculares

Dependiendo del tamaño del área a ser tratada, de 0.1 a 0.2 ml de Aethoxysklerol 0.25 % o 0.5 % son inyectados intravascularmente.

Escleroterapia en las venas centrales de las arañas vasculares

Dependiendo del tamaño del área a ser tratada, de 0.1 a 0.2 ml de Aethoxysklerol 0.25 % a 1 % son inyectados intravascularmente.

Escleroterapia en varices reticulares

Dependiendo del tamaño del área a ser tratada, de 0.1 a 0.3 ml de Aethoxysklerol 1 % son inyectados intravascularmente.

Escleroterapia en varices pequeñas

Dependiendo del tamaño de la varice a ser tratada, de 0.1 a 0.3 ml de Aethoxysklerol líquido al 1 % son inyectados intravascularmente.

Al usar espuma de Aethoxysklerol 1 %, ej: para el tratamiento de varices colaterales, se inyectan hasta 4 ml (max. 6 ml) por pinchazo. Al tratar venas perforantes, se inyectan hasta 2 ml (max. 4 ml) por pinchazo. La dosis total diaria no debe ser excedida.

Escleroterapia en varices medianas

Dependiendo del diámetro de las varices a ser tratadas, Aethoxysklerol del 2 % al 3 % es usado en forma líquida. En el primer tratamiento, solo se debe administrar una inyección de 0.5 a 1 ml de Aethoxy-sklerol del 2 % al 3 %. Dependiendo del resultado y la longitud del segmento a ser tratado, varias inyecciones con hasta 2 ml por inyección pueden ser administradas en sesiones de tratamiento posteriores, siempre que la dosis máxima no sea excedida.

Al usar espuma de Aethoxysklerol 2 %, ej: para el tratamiento de venas perforantes, se inyecta hasta 2 ml de espuma por pinchazo, y hasta 4 ml por pinchazo para el tratamiento de las venas safenas grandes y venas safenas pequeñas (6 ml max. para las venas safenas grandes). La dosis diaria total no debe ser excedida.

Al usar Aethoxysklerol 3 % en espuma, ej: para el tratamiento de venas safenas grandes y pequeñas, se inyectan hasta 4 ml (6 ml max. para las venas safenas grandes) por pinchazo.

La dosis diaria total no debe ser excedida.

Escleroterapia en varices grandes

En el primer tratamiento, solo se debe administrar una inyección de 1 ml de Aethoxysklerol 3 % líquido. Dependiendo del resultado y la longitud del segmento a ser tratado, varias inyecciones (de 2 a 3) con hasta 2 ml por inyección pueden ser administradas en sesiones de tratamiento posteriores, siempre que la dosis máxima no sea excedida.

Al usar Aethoxysklerol 3 % en espuma, ej: para el tratamiento de las venas safenas grandes y pequeñas, se inyectan hasta 4 ml (6 ml max. para las venas safenas grandes) por pinchazo. La dosis diaria total no debe ser excedida.

Concentraciones de espuma esclerosante en dependencia de las indicaciones

Aethoxysklerol Ejemplos De indicación	1 %	2 %	3 %
Venas safenas grandes		+	+
Venas safenas pequeñas		+	+
Varices colaterales	+		
venas perforantes	+	+	

Nota: Las concentraciones en la lista hacen referencia al Aethoxysklerol líquido para la preparación de espuma esclerosante.

Escleroterapia en enfermedad hemorroidal

Durante una sesión de tratamiento, no se debe exceder el total de 3 ml de Aethoxysklerol 3 %. Dependiendo del resultado, un máximo de 1.0 ml por hemorroide se administra en una inyección estrictamente submucosa. Al tratar una hemorroide en la posición de las 11 en punto en hombres, la cantidad inyectada no debe exceder los 0.5 ml.

Método y duración de la administración

Escleroterapia en arañas vasculares. Escleroterapia en venas centrales de arañas vasculares

Escleroterapia de varices reticulares Escleroterapia de varices pequeñas

Las inyecciones solo deben ser realizadas en una pierna orientada horizontalmente o elevada approx. de 30 a 45° sobre la horizontal. Todas las inyecciones deben ser puestas intravenosamente, incluyendo aquellas en arañas vasculares.

Se usan agujas muy finas (ej: agujas de insulina) y jeringuillas de movimiento suave. El pinchazo se realiza tangencialmente y la inyección es puesta lentamente con la aguja en posición intravenosa.

Al usar espuma esclerosante, la aguja no debe ser menor a 25G.

Escleroterapia de varices medianas y grandes.

Independientemente del modo de venopunción – en un paciente de pie con la cánula solamente o en un paciente sentado con una jeringuilla lista para inyectar – las inyecciones solo deben realizarse en una pierna orientada horizontalmente o elevada de 30 a 45° sobre la horizontal.

¡Las inyecciones deben ser estrictamente intravenosas!

Al realizar escleroterapia de espuma, los pinchazos directos y las inyecciones en venas troncales no visibles, venas perforantes y varices en la región inguinal o la fosa poplítea deben ser guiadas por ecografía (preferiblemente con dúplex). Al tratar otras varices no visibles, se recomienda guiar el pinchazo y la inyección por ecografía.

Notas:

Dependiendo del grado y la extensión de las varices, puede que se requieran varios tratamientos repetidos.

Los trombos, los cuales ocasionalmente se desarrollan, son eliminados por incisión punzante y expresión de trombos.

Tratamiento de compresión después de inyección de Aethoxysklerol líquido

Una vez se cubra el lugar de la inyección, un vendaje de compresión apretado o media elástica debe ser aplicada. Después, el paciente debe caminar por 30 minutos, preferiblemente dentro del alcance de la práctica.

Tratamiento de compresión después de inyección de espuma esclerosante de Aethoxysklerol.

Después de cubrir el sitio de la inyección, la pierna del paciente es inmovilizada por de 2 a 5 minutos. La maniobra de Valsalva y la activación muscular deben evitarse en el paciente; se debe abstener también de compresión inmediata del área de la inyección. La compresión se aplica después de aproximadamente 10 minutos al tratar las venas safenas grandes y pequeñas, después de aproximadamente 5 minutos al tratar varices, varices recurrentes o venas perforantes.

Duración de la compresión

La compresión debe ser aplicada por de 2 a 3 días después de la escleroterapia de arañas vasculares, de lo contrario por de 5 a 7 días.

La compresión debe ser aplicada por de 3 a 5 semanas después de la escleroterapia de venas varicosas medianas y grandes. Para varicosis extensa, se recomienda tratamiento de compresión con vendajes de tracción corta por varios meses.

Para asegurarse de que el vendaje no se resbale, especialmente en el muslo y extremidades cónicas, se recomienda un vendaje de espuma soportado bajo el mismo vendaje de compresión.

El éxito de la escleroterapia yace en el preciso y cuidadoso seguimiento al tratamiento de compresión.

Escleroterapia en enfermedad hemorroidal

La inyección debe ser estrictamente submucosa y debe ser puesta directamente en la hemorroide o encima (craneal a) de este en el tejido adyacente a los vasos de alimentación.

Se debe tener cuidado especial en la región del musculo interno anal del esfínter debido al riesgo de daño y problemas de incontinencia posteriores. Al tratar una hemorroide en la posición de las 11 en punto en hombres, la cantidad inyectada no debe exceder 0.5 ml de Aethoxysklerol 3 % debido a la proximidad con la uretra y la próstata.

Dependiendo del grado de la enfermedad hemorroidal, varios tratamientos repetidos pueden ser requeridos.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Lauromacrogol 400 es un anestésico local. Al combinarse con otros anestésicos, hay un riesgo de un efecto aditivo de estos en el sistema cardiovascular.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

No hay información adecuada para el uso del Aethoxysklerol en mujeres embarazadas. Estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva, pero sin potencial teratógeno (ver Datos de Seguridad Preclínicos).

Por tanto, el Aethoxysklerol no debe ser usado durante el embarazo a no ser que sea absolutamente necesario.

Lactancia

Investigaciones sobre la posible excreción del lauromacrogol 400 en la leche materna no han sido realizadas en humanos. Si la escleroterapia es necesaria durante la lactancia, se aconseja que se suspenda la lactancia por de 2 a 3 días.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No se conocen efectos negativos del Aethoxysklerol sobre la habilidad para conducir y usar maquinas.

Sobredosis:

Medidas de emergencia y antídotos Reacciones anafilácticas

Las reacciones anafilácticas son raras, pero son potencialmente situaciones de riesgo para la vida.

El doctor a cargo debe estar preparado para tomar medidas de emergencia y tener un kit de emergencia adecuado disponible.

Tratamiento de intoxicación local después de administración inadecuada al tratar varices en las piernas a) Inyección intraarterial

Dejar la cánula en el lugar; si ya se quitó, mover el lugar del pinchazo.

Inyectar de 5 a 10 ml de un anestésico local, sin la adición de adrenalina. 3. Inyectar 10,000 IU de heparina

Envolver compactamente la pierna isquémica en guata y bajarla

Hospitalizar al paciente como precaución (cirugía vascular)

Inyección paravenosa

Dependiendo de la cantidad y concentración de Aethoxysklerol inyectado de forma paravenosa, inyecte de 5 a 10 ml de suero fisiológico, si es posible, combinado con hialuronidasa en el lugar de la aplicación. Si el paciente sufre de dolor severo, puede inyectarse un anestésico local (sin adrenalina).

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: C05BB02

Grupo farmacoterapéutico: Sistema cardiovascular; Vasoprotectores: Terapia antivaricosa; Agentes esclerosantes para inyección local

Lauromacrogol 400 tiene un efecto dañino sobre el endotelio de los vasos sanguíneos.

La aplicación de vendaje de compresión seguido a la escleroterapia de varices comprime las paredes de las venas dañadas para que se prevenga la excesiva formación de trombos y la recanalización de los trombos parietales formados inicialmente. Esto da lugar a que se dé la transformación deseada a tejido fibroso y, por tanto, a esclerosis.

Además, el lauromacrogol 400 tiene un efecto anestésico local y suprime local y reversiblemente la excitabilidad de las terminales de los órganos sensoriales (receptores) al igual que la capacidad de conducción de las fibras nerviosas sensoriales.

Estudios clínicos

Escleroterapia en varices

Extensos descubrimientos están disponibles para el Aethoxysklerol en diferentes concentraciones, sin embargo, no se conoce ningún resultado a largo plazo de estudios clínicos controlados.

Aethoxysklerol 0.25%

Estudio controlado por placebo

Hay un resultado de un estudio que comparó Aethoxysklerol 0.25 % con suero fisiológico como placebo en 22 y 23 pacientes, respectivamente. Se tomaron fotografías del área de la pierna con arañas vasculares antes del tratamiento y de la misma área 4 semanas después de una única sesión de escleroterapia. Estas fotografías fueron enviadas a dos flebólogos independientes para ser evaluadas. El éxito del tratamiento fue evaluado con una escala VAS de 0-100 mm ("0" significaba el fallo del tratamiento, ej: ninguna desaparición de arañas vasculares, y "100" significaba que el 100% de las arañas vasculares desaparecieron en el área de tratamiento marcada). Ambos expertos estimaron la eficacia del Aethoxysklerol 0.25 % (puntuación media de 31 y 30, respectivamente) – independientemente de cada una – para ser significativamente mejor que aquella del placebo (puntuación media de 15.3 y 16.3, respectivamente).

Como criterios secundarios, se determinaron la satisfacción del paciente y la evaluación del investigador, igualmente a ciegas, sobre el éxito del tratamiento (0 = ningún cambio / no satisfecho, se requiere más tratamiento urgentemente, 1 = ligera mejoría / poco satisfecho, se recomienda más tratamiento, 2 = mejoría marcada / satisfecho, puede ser necesario más tratamiento, 3 = muy buena mejoría / muy satisfecho, no se requiere más tratamiento).

El investigador (media para la sustancia activa 1.41, media para el placebo 0.22) y los pacientes (media para sustancia activa

2.09, media para placebo 0.91) consideraron que el éxito del tratamiento fue marcadamente mayor después de una sola sesión. Ambos preparados fueron muy bien tolerados. Aethoxysklerol 0.5%

Comparación con tetradecil sulfato de sodio

Para el Aethoxysklerol 0.5 %, están disponibles los resultados de dos estudios similares de los EUA, en los cuales el Aethoxysklerol 0.5 % fue comparado con tetradecil sulfato de sodio en un total de 51 pacientes. No se apreció ninguna diferencia significativa respecto a la desaparición de varices pequeñas (< 1 mm) en los dos grupos de tratamiento. El Aethoxysklerol 0.5 % obtuvo una puntuación de efectividad de 4.51 (estándar de desviación 0.47) en un estudio y 3.96 (desviación estándar 0.83) en el otro, 4 meses después del tratamiento (1 = peor que antes del tratamiento, 2 = igual que antes, 3 = la minoría de las varices desaparecieron, 4 = la mayoría de las varices desaparecieron, 5 = todas las varices desaparecieron).

Estudio controlado por placebo

En un estudio controlado por placebo, el Aethoxy-sklerol 0.5 % (13 pacientes) mostro significativamente mejores resultados que el grupo placebo (14 pacientes) al tratar varices pequeñas (diámetro en el paciente de pie < 1 mm). La variable de eficacia primaria fue el nivel de desaparición de las varices. Se distinguió entre "empeorado",

"inefectivo", "ligeramente efectivo", "efectivo" y "claramente efectivo". La satisfacción del paciente, también determinada por una escala de 5 puntos ("no satisfecho", "ligeramente insatisfecho", "ni satisfecho ni insatisfecho", "satisfecho en general", "satisfecho"), también mostró una superioridad del Aethoxysklerol 0.5 % estadísticamente mayor.

Estudio EASI

En un estudio multicéntrico, aleatorio, estudio doble ciego (estudio EASI), un total de 338 pacientes fueron tratados con Aethoxysklerol 0.5 % (arañas vasculares (n = 94)), con Aethoxysklerol 1 % (varices reticulares (n = 86)), con el agente esclerosante tetradecil sulfato de sodio 1 %, el cual está registrado en los EUA para ambos tipos de varices (n = 105), o con solución salina isotónica como placebo (usado también para ambos tipos de varices (n = 53)).

Para la evaluación del parámetro primario, se tomaron imagines digitales 10x10 cm² del área de tratamiento de acuerdo a un procedimiento estandarizado. El doctor a cargo y dos especialistas médicos experimentados a ciegas compararon las imagines digitales del área de tratamiento 12 semanas después de las tres últimas sesiones de tratamiento posibles con aquellas tomadas inmediatamente previas al tratamiento. La eficacia fue evaluada basada en imágenes digitales con 1 = peor que antes, 2 = igual que antes, 3 = mejoría moderada, 4 = buena mejoría o 5 = completo éxito del tratamiento. La evaluación de la eficacia del

Aethoxysklerol fue de 4.52 ± 0.65 . El placebo fue significativamente peor con 2.19 ± 0.41 ($p < 0.0001$). La evaluación de tetradecil sulfato de sodio 1 % (4.47 ± 0.74) fue similar al Aethoxysklerol. Un tratamiento exitoso, definido como una puntuación de 4 o 5, fue alcanzada en un 95 % de los pacientes tratados con Aethoxysklerol, en el 92 % de los pacientes tratados con tetradecil sulfato de sodio 1 %, pero solo en el 8 % de los pacientes tratados con el placebo (diferencia al placebo ($p < 0.0001$)).

Después de 12 a 26 semanas, los pacientes evaluaron su grado de satisfacción (1 = muy insatisfecho, 2 = insatisfecho, 3 = moderadamente satisfecho, 4 = satisfecho and 5 = muy satisfecho). Un número estadística y significativamente mayor de pacientes ($p < 0.0001$; 88 %, 84 %) estuvieron satisfechos o muy satisfechos con el Aethoxysklerol comparado con el tetradecil sulfato de sodio 1 % (64 %, 63 %) o el placebo (13 %, 11 %).

La incidencia de síntomas locales, ej: irritación, hiperpigmentación y hematomas, fue significativamente mayor en pacientes tratados con tetradecil sulfato de sodio 1 %. Esto también puede explicar la baja satisfacción de aquellos pacientes. *Aethoxysklerol 1 %*

Comparación con el tetradecil sulfato de sodio

Para el Aethoxysklerol 1 %, los resultados de dos estudios similares de los EUA están disponibles, en los cuales el

Aethoxysklerol 1 % fue comparado con el tetradecil sulfato de sodio en un total de 50 pacientes. No se apreció ninguna diferencia significativa respecto a la desaparición de varices pequeñas (1 a 3 mm) entre los dos grupos de tratamiento.

El Aethoxysklerol 1 % tuvo una puntuación de eficacia de 4.31

(desviación estándar 0.62) en un estudio y 4.28 (desviación estándar 0.89) en el otro estudio 4 meses después del tratamiento (1 = peor que antes del tratamiento, 2 = igual que antes, 3 = una minoría de varices desaparecieron, 4 = la mayoría de las varices desaparecieron, 5 = todas las varices desaparecieron).

Estudio controlado por placebo

En un estudio controlado por placebo (varices medianas, diámetro en paciente de pie de 1 a 3 mm), mismo diseño de prueba al descrito para el Aethoxysklerol 0.5 %, Aethoxysklerol 1 % (15 pacientes) fue significativamente mejor (desaparición de varices como es evaluado por una escala de 5 puntos) que el placebo (11 pacientes). El Aethoxysklerol 1 % fue también significativamente mayor en la evaluación de los pacientes (escala de 5 puntos).

Estudio EASI

El Aethoxysklerol 1 % fue investigado en un estudio multicéntrico, aleatorio, doble ciego (estudio EASI) junto con el Aethoxysklerol 0.5 %. El resumen de los resultados del estudio pueden, por tanto, encontrarse en la sección sobre el Aethoxysklerol 0.5 %.

Aethoxysklerol 2 %

Estudio controlado por placebo y concentración

El Aethoxysklerol 2 % y 3 % fueron comparados con tandas de suero fisiológico como placebo en un estudio clínico prospectivo en un total de 15 pacientes con varices colaterales. Doce semanas después de la escleroterapia, los descubrimientos de la sonografía dúplex (oclusión detectable, ecos internos, ausencia de flujo retrogrado de sangre patológico) fueron significativamente diferentes a los del grupo placebo. El VAFI (índice de flujo veno-arterial) medida para los pacientes tratados con Aethoxysklerol cayó significativamente de un valor de línea base de 1.49 a 1.06 mientras que ninguna reducción significativa fue vista en el grupo placebo. No se hizo ninguna estratificación de los resultados según las concentraciones de lauromacrogol 400. La mayoría de los pacientes en el grupo de tratamiento activo (10 de 15) recibieron Aethoxysklerol 2 %.

Aethoxysklerol 3 %

Comparación con el tetradecil sulfato de sodio

Para el Aethoxysklerol 3 %, los resultados de dos estudios similares de los EUA están disponibles, en los cuales el Aethoxysklerol 3 % fue comparado con el tetradecil sulfato de sodio en un total de 52 pacientes. No se apreció ninguna diferencia significativa en la desaparición de varices medianas y grandes (de 3 a 6 mm) entre los dos grupos de tratamiento.

El Aethoxysklerol 3 % tuvo una puntuación de eficacia de 4.56

(desviación estándar 0.45) en un estudio y 4.51 (desviación estándar 0.46) en el otro 4 meses después del tratamiento (1 = peor que antes del tratamiento, 2 = igual que antes, 3 = una minoría de varices desaparecieron, 4 = la mayoría de las varices desaparecieron, 5 = todas las varices desaparecieron).

Estudio controlado por placebo

En un estudio controlado por placebo, el Aethoxy-sklerol 3 % (14 pacientes) mostró significativamente mejores resultados que el grupo placebo (11 pacientes) al tratar varices

grandes (diámetro en paciente de pie ≥ 3 mm). El parámetro de eficacia primario fue el grado de desaparición de varices como es evaluado por una escala de 5 puntos (“empeorado”, “inefectivo”,

“ligeramente efectivo”, “efectivo” y “claramente efectivo”). La satisfacción del paciente, también determinada por una escala de 5 puntos, (“no satisfecho”, “ligeramente insatisfecho”, “ni satisfecho ni insatisfecho”, “satisfecho en general”, “satisfecho”) también mostró una superioridad estadísticamente superior del Aethoxysklerol 3 %.

Comparación con espuma esclerosante

En un estudio multicéntrico y aleatorio (ESAF study), 106 pacientes con venas safenas incompetentes grandes fueron tratados ya sea con espuma de Aethoxysklerol (preparado con Aethoxysklerol 3 % usando el kit de espuma (EasyFoam®)) o con Aethoxysklerol 3 % líquido. El parámetro primario fue la eliminación de reflujo (< 0.5 seg), siendo medido por ecografía dúplex 3 cm debajo de la unión safenofemoral 3 meses después de la última inyección.

Después de la inyección de espuma de Aethoxysklerol estandarizada, el objetivo del tratamiento fue alcanzado en un número significativamente mayor de pacientes (69%) que en el grupo de control (27%). Los parámetros secundarios de oclusión de la vena, tiempo de reflujo, tiempo de rellenado y satisfacción del paciente mejoraron a un alcance significativamente mayor con espuma de Aethoxysklerol también. El número medio de días de tratamiento requeridos para un tratamiento exitoso fue 1.3, en el grupo de espuma de Aethoxysklerol fue menor que el del grupo de control. El número de efectos secundarios fue bajo y ninguna diferencia se observó en los dos grupos.

En otro estudio clínico (un total de 95 pacientes) de Francia la espuma esclerosante de Aethoxysklerol estandarizada (DSS), preparada con Aethoxysklerol 3%, fue comparada con el Aethoxysklerol 3% líquido. Después de 3 semanas, el tratamiento fue exitoso (eliminación de reflujo) en un 85 % de los pacientes tratados con espuma de Aethoxysklerol en una sola inyección (el régimen provisto en protocolo de estudio). Después de tratamiento clásico con Aethoxysklerol líquido, este valor fue de un 35 %. Dos años después de la última inyección, a los pacientes se les pidió una visita de seguimiento. Cinco pacientes no regresaron para la visita de seguimiento. Estas fueron definidas formalmente como errores de tratamiento. Así, el índice de éxito total (espuma esclerosante) se redujo al 53 % después de dos años, después de una sola aplicación de 2.5 ml de espuma de Aethoxysklerol.

Datos de dosis, estudios con varias concentraciones de polidocanol

Los Aethoxysklerol 0.25 %, 0.5 %, 1 %, 2 % y 3 % fueron investigados en estudios controlados por concentración para ver la eficacia (evaluación resumen de desaparición de varices, evaluación macroscópica y evaluación de paciente) en varios tipos de varices según una escala de 5 puntos. Se distinguió entre “empeorado”, “inefectivo”, “ligeramente efectivo”, “efectivo” and “claramente efectivo”.

Varices pequeñas

Comparación del Aethoxysklerol 0.5 % (18 pacientes) y 1 % (18 pacientes):

Ninguna diferencia estadísticamente

significativa

Comparación del Aethoxysklerol 0.25 % (18 pacientes) y 0.5 % (19 pacientes):

Superioridad estadísticamente significativa del Aethoxysklerol 0.5 %.

Varices medianas

Comparación del Aethoxysklerol 0.5 % (26 pacientes) y 1 % (28 pacientes):

Superioridad estadísticamente significativa del Aethoxysklerol 1 %.

Comparación del Aethoxysklerol 1 % (23 pacientes) y 2 % (24 pacientes):

Ninguna diferencia estadísticamente significativa.

Varices grandes

Comparación del Aethoxysklerol 2 % (30 pacientes) y 3 % (26 pacientes):

Superioridad estadísticamente significativa del Aethoxysklerol 3 %.

Escleroterapia en enfermedad hemorroidal

Los resultados de un estudio están disponibles, en el cual se comparó la eficacia y tolerabilidad del Aethoxysklerol 3 % (112 pacientes) con aquellas de 5% de fenol en aceite (108 paciente) en el tratamiento de enfermedad hemorroidal de 1er y 2do grado. Después de 2 sesiones, un total de 97% de los pacientes han sido exitosamente tratados. Las diferencias entre los síntomas antes y después del tratamiento fueron estadísticamente significativas ($p < 0.001$) en ambos grupos. No hubo diferencias significativas entre el grupo del Aethoxysklerol y el grupo del fenol en aceite.

Sin embargo, en este estudio el Aethoxysklerol mostro menos reacciones farmacológicas adversas que el fenol en aceite: Después de la inyección, el dolor temporal se mostró significativamente más frecuente en el grupo del fenol en aceite que en el grupo del Aethoxysklerol (24 pacientes en el grupo del fenol en aceite, 11 pacientes en el grupo del Aethoxysklerol, $p < 0.01$). Las necrosis y úlceras solo fueron vistas en el grupo del fenol en aceite (4 necrosis, 8 úlceras).

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Seis sujetos sanos recibieron una inyección de 37 mg de ¹⁴C-lauromacrogol 400 en una solución fuertemente diluida en la vena safena grande. El curso concentración-tiempo del lauromacrogol 400 en el plasma fue bifásico – con una eliminación terminal de media vida del lauromacrogol 400 y de sus metabolitos clasificados de 4.09 h. El AUC_{∞} fue de

3.16 $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$ y el total de eliminación de 11.68 l/h. 89 % de la dosis administrada fue eliminada de la sangre en las primeras 12 horas.

En otro estudio, las concentraciones de plasma de las moléculas de lauromacrogol 400 matrices fueron determinadas en 6 pacientes con varices

(diámetro > 3 mm) después del tratamiento con Aethoxysklerol 3 %. La media vida del plasma fue de 0.94-27 h y el AUC_{∞} fue 6.19-10.90 $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$. La eliminación media total fue de 12.4 l/h y el volumen de distribución de 17.9 l.

Datos de seguridad preclínicos

En experimentos en animales, el Aethoxysklerol tiene una relativamente baja toxicidad aguda. Estudios farmacológicos de seguridad mostraron efectos cronotrópicos, inotrópicos y dromotrópicos negativos, con una caída de la presión sanguínea. Efectos proarrítmicos adicionales se vieron cuando se dieron anestésicos locales concomitantemente. Después de administración repetida de

Aethoxysklerol, algunos animales de todas las especies investigadas mostraron alteraciones histológicas en el intestino, la glándula adrenal y el hígado, y los conejos también en los riñones.

El Lauromacrogol 400 causó hematuria en todas las especies investigadas. En dosis de 4 mg/kg de peso / día y mayor, las ratas macho mostraron un incremento en el peso del hígado después de la aplicación diaria en 7 días consecutivos y un incremento en la actividad ALAT / GPT y ASAT / GOT en dosis de 14 mg/kg/day y mayores.

Mutagenicidad

El Lauromacrogol 400 fue probado extensivamente *in vitro* e *in vivo*. Todas las pruebas fueron negativas, excepto una prueba *in vitro* en la cual el lauromacrogol 400 indujo poliploides en células de mamíferos. Sin embargo, si el producto medicinal se usa de acuerdo a las instrucciones, no se espera ninguna relevante genotoxicidad clínica potencial.

Toxicidad reproductiva

La administración intravenosa diaria de lauromacrogol 400 a lo largo de varias semanas o durante la organogénesis no tiene ninguna influencia sobre la fertilidad masculina o femenina o sobre el desarrollo temprano del embrión en ratas o induce efectos teratogénicos en ratas o conejos; sin embargo, efectos embriotóxicos y fetotóxicos (incremento de la mortalidad de embrional y fetal, reducción de peso fetal) fueron vistos en rangos de dosis tóxicos maternas. Cuando la administración fue restringida a intervalos de 4 días consecutivos durante la organogénesis. No ocurrieron efectos tóxicos maternas ni embriotóxicos / fetotóxicos (conejos). El desarrollo, comportamiento y reproducción peri y posnatal no fue perjudicado en ratas cuyas madres recibieron lauromacrogol 400 intravenoso un día sí y otro no, durante la gestación tardía y en el periodo de lactancia. El lauromacrogol 400 cruza la barrera placentar en ratas.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de enero de 2023.