

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Etoxisclerol 5 mg/ml, solução injetável
Etoxisclerol 10 mg/ml, solução injetável
Etoxisclerol 20 mg/ml, solução injetável
Etoxisclerol 30 mg/ml, solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Etoxisclerol é um agente esclerosante à base de lauromacrogol 400. Além da sua atual Denominação Comum Internacional (DCI), a substância ativa é também conhecida por polidocanol (DCI anterior).

Cada ampola (2 ml) contém:

Etoxisclerol	Teor em substância ativa
5 mg/ml	10 mg
10 mg/ml	20 mg
20 mg/ml	40 mg
30 mg/ml	60 mg

Excipientes com efeito conhecido:

Etanol - 42 mg/ml

Potássio - 0,124 mg/ml (sob a forma de fosfato monopotássico)

Sódio - 0,310 mg/ml (sob a forma de fosfato dissódico di-hidratado)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável

Solução límpida, incolor a muito ligeiramente amarela esverdeada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Etoxisclerol está indicado para escleroterapia de veias varicosas e da doença hemorroidal.

4.2 Posologia e modo de administração

São necessárias diferentes concentrações de Etoxisclerol em função do tipo e da dimensão das veias varicosas a serem tratadas. No tratamento da doença hemorroidal, utiliza-se Etoxisclerol 30 mg/ml.

O produto pode ser usado quer sob a forma de líquido quer sob a forma de uma microespuma viscosa, com pequenas bolhas, homogénea, padronizada.

Caso sejam referidas várias concentrações para um determinado tipo de veia (ver tabela abaixo), deve ter-se em consideração o diâmetro da veia e a situação de cada doente. Em caso de dúvida, deverá seleccionar-se a concentração mais baixa.

Dependendo do grau e extensão das veias varicosas, poderão ser necessários vários tratamentos.

Escleroterapia de	Concentração de Etaxisclerol				
	5 mg/ml	10 mg/ml	20 mg/ml	30 mg/ml	
Telangiectasias (veias com forma de aranha)	•				Líquido
					Microespuma
Veias centrais de telangiectasias	•	•			Líquido
					Microespuma
Veias reticulares		•			Líquido
					Microespuma
Veias varicosas pequenas		•			Líquido
		•			Microespuma
Veias varicosas médias			•	•	Líquido
			•	•	Microespuma
Veias varicosas grandes				•	Líquido
				•	Microespuma
Doença hemorroidal (1º e 2º grau)				•	Líquido
					Microespuma

Posologia

Escleroterapia de veias varicosas

Não deve, geralmente, exceder-se a dose de 2 mg de lauromacrogol 400 por kg de peso corporal por dia.

Para um doente com 70 kg de peso, podem injetar-se, no total, até 140 mg de lauromacrogol 400. Os 140 mg de lauromacrogol 400 estão contidos em:

Etaxisclerol 5 mg/ml 28 ml

Etaxisclerol 10 mg/ml 14 ml

Etaxisclerol 20 mg/ml 7 ml

Etaxisclerol 30 mg/ml 4,6 ml

Quando se aplica a microespuma esclerosante, recomenda-se que não seja excedida a dose total de 10 ml de microespuma por sessão e por dia, independentemente do peso corporal do doente e da concentração de lauromacrogol 400. Volumes mais elevados de microespuma poderão ser aplicáveis em função da avaliação do risco-benefício para cada indivíduo.

Escleroterapia de telangiectasias

Dependendo da dimensão da zona a ser tratada, são administrados 0,1-0,2 ml de Etoxisclerol 5 mg/ml por cada injeção por via intravenosa.

Escleroterapia de telangiectasias de veias centrais

Dependendo da dimensão da zona a ser tratada, são administrados 0,1-0,2 ml de Etoxisclerol 5 mg/ml ou 10 mg/ml por cada injeção por via intravenosa.

Escleroterapia de veias reticulares

Dependendo do tamanho da veia varicosa a ser tratada, são administrados 0,1-0,3 ml de Etoxisclerol 10 mg/ml por cada injeção por via intravenosa.

Escleroterapia de veias varicosas pequenas

Dependendo do tamanho da veia varicosa a ser tratada, são administrados 0,1-0,3 ml de Etoxisclerol 10 mg/ml sob a forma de solução por cada injeção por via intravenosa.

Quando se utiliza Etoxisclerol 10 mg/ml sob a forma de microespuma como, por exemplo, para o tratamento de veias tributárias varicosas (varizes colaterais), administram-se até 4-6 ml por cada injeção. No tratamento de veias perfurantes com microespuma administram-se até 2-4 ml por cada injeção.

Escleroterapia de veias varicosas médias

Dependendo do diâmetro das veias varicosas a serem tratadas, utiliza-se Etoxisclerol 20 mg/ml ou 30 mg/ml. Dependendo da extensão do segmento a ser tratado, podem efetuar-se várias injeções de até 2 ml de solução por cada injeção.

Quando se utiliza Etoxisclerol 20 mg/ml sob a forma de microespuma como, por exemplo, para o tratamento de veias tributárias ou veias perfurantes varicosas, administram-se até 2 ml de microespuma por cada injeção. Quando se utiliza Etoxisclerol 20 mg/ml ou 30 mg/ml sob a forma de microespuma, administram-se até 4 ml por cada injeção para as pequenas safenas e até 6 ml para as grandes safenas.

Escleroterapia de veias varicosas grandes

Dependendo da extensão do segmento a ser tratado, podem efetuar-se várias injeções (2-3) de até 2 ml de Etoxisclerol 30 mg/ml sob a forma de solução por cada injeção.

Quando se utiliza Etoxisclerol 30 mg/ml sob a forma de microespuma como, por exemplo, para o tratamento de veias safenas, administram-se até 4 ml por cada injeção para as pequenas safenas e até 6 ml para as grandes safenas.

Escleroterapia da doença hemorroidal

Durante uma sessão de tratamento, não deve exceder-se um total de 3 ml de Etoxisclerol 30 mg/ml. Dependendo dos resultados, administra-se no máximo 1,0 ml por hemorroida estritamente por injeção submucosa. No tratamento de uma hemorroida com localização às 11 horas no homem, a quantidade injetada não deve exceder 0,5 ml de Etoxisclerol 30 mg/ml devido à proximidade da uretra e da próstata.

População pediátrica

Não existe uma utilização relevante de Etoxisclerol na população pediátrica.

Modo de administração

Escleroterapia de veias varicosas

Todas as injeções são efetuadas por via intravenosa; deve verificar-se a posição da agulha (por exemplo, através da aspiração de sangue).

Escleroterapia de telangiectasias

Escleroterapia de telangiectasias de veias centrais

Escleroterapia de veias reticulares

As injeções são geralmente efetuadas com a perna colocada na horizontal. São utilizadas seringas de deslizamento suave.

Para as telangiectasias são utilizadas agulhas muito finas (exemplo, agulhas para administração de insulina). A injeção é efetuada tangencialmente e dada lentamente.

Escleroterapia de varizes pequenas, médias e grandes

Independentemente da forma como se efetua a venopunção (no doente em pé apenas com a cânula ou no doente sentado com a seringa pronta para efetuar a injeção), as injeções são geralmente efetuadas com a perna colocada na horizontal.

Para a escleroterapia recomenda-se a utilização de seringas descartáveis de deslizamento suave, assim como agulhas com diferentes diâmetros, dependendo da indicação.

Quando se utiliza microespuma, a perna pode ser colocada na horizontal ou elevada cerca de 30 – 45° acima da horizontal para se efetuar a injeção. A venopunção direta e a injeção em veias não visíveis devem ser orientadas por ecografia duplex. A agulha não deve ser inferior a 25G.

Nota:

Os trombos que ocasionalmente se desenvolvem, são removidos por incisão e extração do trombo.

Tratamento de compressão após a injeção de Etoxisclerol

Após ser coberto o local da injeção, deve aplicar-se uma ligadura de forte compressão ou uma meia elástica. Em seguida, o doente deve andar durante 30 minutos, preferencialmente dentro dos seus limites de prática de exercício físico.

Após a escleroterapia com Etoxisclerol solução, a compressão é imediatamente aplicada.

Após a escleroterapia com microespuma a perna do doente é inicialmente imobilizada durante 2-5 minutos. Durante este período de tempo deve evitar-se a manobra de Valsalva e a ativação do músculo. A compressão não deve ser imediatamente aplicada mas apenas 5 a 10 minutos após a injeção.

Duração da compressão

A compressão deve ser aplicada durante alguns dias até várias semanas, dependendo da extensão e gravidade das varizes.

Para se certificar que a ligadura não desliza, especialmente na coxa e nos membros redondos, recomenda-se a colocação de uma faixa de espuma de suporte sob a ligadura de compressão.

Escleroterapia da doença hemorroidal

A injeção deve ser estritamente submucosa e aplicada diretamente na hemorroida ou acima desta no tecido circundante dos vasos que a irrigam.

Devem tomar-se precauções especiais na zona do músculo do esfíncter anal interno devido ao risco de lesões e problemas de incontinência subsequentes.

Poderão ser necessários vários tratamentos, dependendo do grau da doença hemorroidal.

4.3 Contraindicações

Escleroterapia de veias varicosas

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Doença sistémica aguda grave (especialmente se não tratada)
- Imobilização
- Doença arterial oclusiva grave (Fontaine estadios III e IV)
- Doenças tromboembólicas
- Elevado risco de trombose (como, por exemplo, conhecida trombofilia hereditária ou doentes com múltiplos fatores de risco, tais como uso de contraceptivos hormonais ou terapêutica hormonal de substituição, obesidade, tabaco e períodos alargados de imobilização).

Adicionalmente, a seguinte contraindicação absoluta aplica-se à escleroterapia com microespuma:

- Shunt direita-esquerda conhecido sintomático.

Escleroterapia da doença hemorroidal

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Doença sistémica aguda grave (especialmente se não tratada).
- Inflamações agudas na zona da injeção.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Escleroterapia de veias varicosas

Os agentes esclerosantes nunca devem ser injetados por via intra-arterial pois tal pode provocar necroses graves, as quais poderão necessitar de amputação. Caso ocorra um incidente deste tipo, deverá recorrer-se imediatamente a um cirurgião vascular.

Tal como acontece com todos os agentes esclerosantes, a sua indicação para utilização na zona da face deve ser estritamente avaliada pois uma injeção intravascular pode originar uma reversão da pressão nas artérias e, consequentemente uma perda de visão irreversível.

Em algumas zonas do corpo, como é o caso do pé ou da região do maléolo, o risco de uma injeção intra-arterial inadvertida pode ser mais elevado. Deste modo, nestas zonas devem ser usadas apenas pequenas quantidades em baixas concentrações e com particular cuidado.

Tratamento da intoxicação local após uma incorreta administração no tratamento de veias varicosas

a) Injeção intra-arterial

1. Mantenha a cânula no local; caso esta tenha sido já retirada, mude o local da punção e aspire sangue e o agente esclerosante remanescente de volta para a seringa
2. Injete 5-10 ml de um anestésico local, sem a adição de adrenalina
3. Inicie a anticoagulação, por exemplo, através da injeção de 5.000 UI de heparina ou equivalentes (se possível, na artéria afetada; senão por via i.v.)
4. Enfaixe a perna isquêmica e mantenha-a num plano inferior
5. Hospitalize o doente como medida de precaução (cirurgia vascular)

b) Injeção paravenosa

Dependendo da quantidade e da concentração de Etaxisclerol injetado por via paravenosa, injete 5 a 10 ml de soro fisiológico, se possível combinado com hialuronidase, no local de aplicação. Caso o doente tenha dores acentuadas, poderá ser injetado um anestésico local (sem adrenalina).

Escleroterapia da doença hemorroidal

No tratamento da doença hemorroidal, devem tomar-se precauções para não provocar lesões no músculo do esfíncter anal interno de forma a evitar problemas de incontinência.

No tratamento de uma hemorroida com localização às 11 horas no homem, a quantidade injetada não deve exceder 0,5 ml de Etaxisclerol 30 mg/ml devido à proximidade de outros órgãos (uretra e próstata).

Medidas de emergência e antídotos

Reações anafiláticas

Reações anafiláticas são muito raras, mas constituem situações que potencialmente colocam a vida em risco. O médico assistente deverá estar preparado para tomar medidas de emergência e ter à mão um estojo de emergência adequado. A terapêutica com bloqueadores beta ou inibidores da ECA (enzima de conversão da angiotensina) pode influenciar os procedimentos de emergência para o choque anafilático, devido aos seus efeitos cardiovasculares.

Dependendo da gravidade, a escleroterapia de veias varicosas pode ser relativamente contraindicada em:

- Estados febris
- Asma brônquica ou uma conhecida predisposição acentuada para alergias
- Estado de saúde geral muito débil
- Doença arterial oclusiva (estadio II de Fontaine) aquando do tratamento de telangiectasias
- Edema da perna (caso não seja influenciado pela compressão)
- Doença inflamatória cutânea na zona do tratamento
- Sintomas de microangiopatia ou neuropatia
- Mobilidade reduzida

A anticoagulação per si não constitui uma contraindicação para a escleroterapia.

Adicionalmente, as seguintes contraindicações relativas aplicam-se à escleroterapia com microespuma:

- Shunt direita-esquerda conhecido sintomático
- Sintomas visuais ou neurológicos após uma escleroterapia com microespuma anteriormente realizada

Dependendo da gravidade, a escleroterapia da doença hemorroidal pode ser relativamente contraindicada em doentes com:

- Estados febris
- Asma brônquica ou uma conhecida predisposição acentuada para alergias
- Estado de saúde geral muito débil
- Doença inflamatória crónica do intestino (ex: doença de Crohn)

Para o Etoxisclerol 5 mg/ml, a dose diária máxima possível é 28 ml. Esta dose administrada a um adulto que pese 70 kg iria resultar numa exposição de 16,8 mg/kg de etanol, o que pode causar um aumento na concentração de álcool no sangue de cerca de 2,8 mg/100 ml.

Para comparação, num adulto que beba um copo de vinho ou 500 ml de cerveja, a concentração de álcool no sangue será provavelmente cerca de 50 mg/100 ml.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (39 mg) de potássio por ampola, ou seja, é praticamente "isento de potássio".

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por ampola ou seja, é praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O lauromacrogol 400 é um anestésico local. Quando combinado com outros anestésicos, existe o risco de um efeito aditivo destes anestésicos no sistema cardiovascular.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Os estudos em animais não indicaram risco de toxicidade na reprodução (ver secção 5.3).

Não existem dados adequados relativos à utilização de Etoxisclerol em mulheres grávidas. Deste modo e como medida de precaução, o Etoxisclerol não deve ser usado durante a gravidez a menos que a sua utilização seja claramente necessária.

Amamentação

O lauromacrogol 400 e os seus metabolitos são excretados no leite materno de ratos com uma semivida de eliminação de 17 horas. Não foram realizadas investigações relativamente à possível excreção do lauromacrogol 400 no leite materno humano. Caso seja necessário efetuar uma escleroterapia durante a amamentação, é aconselhável suspender a amamentação durante 2-3 dias.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados sobre o efeito do lauromacrogol 400 na fertilidade humana. Em ratos machos e fêmeas, o lauromacrogol 400 não apresentou efeitos relacionados com a substância no desempenho em termos reprodutivos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não são conhecidos efeitos negativos do Etoxisclerol sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas listadas abaixo foram notificadas durante a utilização do lauromacrogol 400 a nível mundial. Nalguns casos, estas reações foram incomodativas, mas, na maioria dos casos apenas temporárias. Dado o facto de estas terem sido frequentemente notificações espontâneas, sem qualquer referência a um grupo de doentes definido e sem qualquer grupo controlo, não é possível calcular exactamente as suas frequências ou estabelecer definitivamente uma relação causal com a exposição ao fármaco em cada um dos casos. Contudo, é possível fazer uma boa estimativa com base na experiência a longo prazo.

Escleroterapia de veias varicosas

Foram observadas reações adversas locais (ex. necroses), especialmente na pele e no tecido subjacente (e, em casos raros, nos nervos), no tratamento de veias varicosas na perna após uma injeção dada inadvertidamente no tecido circundante (injeção paravenosa). O risco aumenta à medida que aumentam as concentrações e os volumes de Etoxisclerol.

Foram adicionalmente observadas as seguintes reações adversas nas frequências apresentadas em seguida (informação em conformidade com o MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities)):

Muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros, incluindo casos isolados ($< 1/10.000$); frequência desconhecida (não pode ser calculada com base nos dados disponíveis).

Doenças do sistema imunitário

Muito raros: choque anafilático, angioedema, urticária (generalizada), asma (crise asmática)

Doenças do sistema nervoso

Muito raros: acidente vascular cerebral, hemiparesia, cefaleias, enxaqueca (com frequência 'rara' quando se utiliza microesepuma esclerosante), parestesia (local), hipoestesia oral, perda de consciência, estado confusional, afasia, ataxia, tonturas

Afeções oculares

Muito raros (com frequência 'rara' quando se utiliza microesepuma esclerosante): diminuição da visão (perturbação da visão)

Cardiopatias

Muito raros: paragem cardíaca, cardiomiopatia de stress, palpitações

Vasculopatias

Frequentes: neovascularização, hematoma

Pouco frequentes: tromboflebite superficial, flebite

Raros: trombose venosa profunda (possivelmente devida a uma patologia subjacente)

Muito raros: embolismo pulmonar, síncope vasovagal, colapso circulatório, vasculite

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Muito raros: dispneia, desconforto no peito, tosse

Doenças gastrointestinais

Muito raros: disgeusia, náuseas, vômitos

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequentes: hiperpigmentação cutânea, equimose

Pouco frequentes: dermatite alérgica, urticária de contacto, reação cutânea, eritema

Muito raros: hipertricose (na zona da escleroterapia)

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Raros: dor nas extremidades

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Frequentes: dor no local da injeção (de curta duração), trombose no local da injeção (coágulos sanguíneos intravaricosos locais)

Pouco frequentes: necrose, tumefação, inchaço

Muito raros: pirexia, afrontamentos, astenia, desconforto generalizado

Exames complementares de diagnóstico

Muito raros: pressão arterial anómala, frequência cardíaca anómala (taquicardia, bradicardia)

Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações

Pouco frequentes: lesão no nervo

Escleroterapia da doença hemorroidal

Foram observadas reações adversas locais tais como queimadura, dor, desconforto e sensação de pressão no tratamento da doença hemorroidal durante e após a injeção, especialmente na posição às 11 horas no homem (zona da próstata). Estas reações são de natureza temporária e, em casos raros, podem durar 2-3 dias. A escleroterapia da doença hemorroidal é indolor se for utilizada uma técnica correta, pois não existem fibras nervosas sensoriais na zona da injeção.

Foram adicionalmente observadas as seguintes reações adversas nas frequências apresentadas em seguida (informação em conformidade com o MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities)):

Muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros, incluindo casos isolados ($< 1/10.000$); frequência desconhecida (não pode ser calculada com base nos dados disponíveis).

Doenças do sistema imunitário

Muito raros: choque anafilático, angioedema, urticária (generalizada), asma (crise asmática)

Doenças do sistema nervoso

Muito raros: perda de consciência, estado confusional, tonturas

Cardiopatias

Muito raros: palpitações

Vasculopatias

Muito raros: síncope vasovagal, colapso circulatório

Doenças gastrointestinais

Pouco frequentes: proctite, prurido anal

Muito raros: náuseas

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Pouco frequentes: dermatite alérgica, urticária de contacto, reação cutânea

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Muito raros: disfunção erétil

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Frequentes: sensação de queimadura na mucosa, dor no local da injeção, desconforto, sensação de pressão

Pouco frequentes: tumefação

Raros: necrose (local, raramente extensível ao tecido circundante), hemorragia no local da injeção, trombose no local da injeção (intrahemorroidária)

Muito raros: pirexia

Exames complementares de diagnóstico

Muito raros: pressão arterial anómala

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Escleroterapia de veias varicosas

A sobredosagem local (provocada pelo facto do volume injetado ou da concentração serem demasiado elevados) pode provocar necrose local, especialmente após uma injeção paravenosa.

Escleroterapia da doença hemorroidal

A sobredosagem local (provocada pelo facto do volume injetado ou da concentração serem demasiado elevados) pode provocar necrose tecidual local, possivelmente extensível ao tecido circundante.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo fármacoterapêutico: Grupo 3.6 – Aparelho cardiovascular. Venotrópicos, código ATC: C05BB02

O lauromacrogol 400 danifica o endotélio dos vasos sanguíneos e possivelmente outras camadas da parede das veias, sendo o seu efeito dependente da concentração e do volume. A longo prazo as veias afetadas transformam-se definitivamente num cordão fibroso. O resultado funcional da escleroterapia é equivalente ao da remoção cirúrgica de uma veia varicosa.

A aplicação de compressão após a escleroterapia de veias varicosas comprime as paredes das veias que apresentam lesões, de forma a evitar uma excessiva formação de trombos e a recanalização do trombo parietal inicialmente formado. Tal dá origem à desejada transformação em tecido fibroso e, conseqüentemente, à esclerose.

A escleroterapia da doença hemorroidal provoca uma reação inflamatória discreta do tecido em redor do local da injeção. Esta reação resulta numa esclerose localizada do tecido submucoso e conseqüentemente na fixação do tecido hemorroidal ao tecido subjacente, evitando assim o prolapso. Adicionalmente, a obliteração dos vasos

sanguíneos no nódulo hemorroidário e na sua proximidade origina uma diminuição do aporte sanguíneo ao nódulo hemorroidário e assim uma redução do volume da massa hemorroidária.

Adicionalmente, o lauromacrogol 400 possui um efeito anestésico local e suprime, a nível local e de forma reversível, a excitabilidade das terminações dos órgãos sensoriais (recetores) assim como a capacidade de condução das fibras nervosas sensoriais.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Seis indivíduos saudáveis receberam uma injeção de 37 mg de ^{14}C -lauromacrogol 400 numa solução fortemente diluída na grande veia safena. A curva de concentração-tempo do lauromacrogol 400 no plasma foi bifásica com uma semivida de eliminação terminal do lauromacrogol 400 e dos seus metabolitos radioativamente marcados de 4,09 h. A AUC_{∞} foi de 3,16 micrograma x h/ml e a depuração total foi de 11,68 l/h. 89% da dose administrada foi eliminada do sangue nas primeiras 12 horas.

Num outro estudo, as concentrações plasmáticas das moléculas mãe de lauromacrogol 400 foram determinadas em 6 doentes com veias varicosas (diâmetro > 3 mm) após um tratamento com Etoxisclerol 30 mg/ml. A semivida no plasma foi de 0,94-1,27 h e a AUC_{∞} foi de 6,19-10,90 micrograma x h/ml. A depuração total média foi de 12,41 l/h e o volume de distribuição foi de 17,9 l.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O lauromacrogol 400 é principalmente caracterizado pelo seu efeito esclerosante, o qual resulta numa lesão do tecido confinada ao local de aplicação. Os valores observados para a DL_{50} após injeção intravenosa em ratinhos e ratos foram cerca de 125 e 65 mg/kg, respetivamente. Os estudos de farmacologia de segurança revelaram efeitos cronotrópicos, inotrópicos e dromotrópicos negativos, com uma queda da pressão arterial.

Em animais, a administração repetida de lauromacrogol 400 na mesma veia causou as esperadas lesões locais, dependentes da concentração, no local da injeção. As alterações incluíram reações inflamatórias, lesões vasculares e perivasculares, hemorragia e edema. Em alguns casos, a inflamação provocou um aumento da contagem dos glóbulos brancos e uma alteração das frações proteicas séricas. Todas estas reações não foram consideradas toxicologicamente significativas pois resultaram do desejado efeito farmacológico primário do lauromacrogol 400 (esclerose venosa).

O lauromacrogol 400 é um detergente e pode dissolver a membrana celular dos glóbulos vermelhos. Em alguns animais dos grupos que receberam a dose mais elevada, a hemólise resultante provocou uma diminuição da contagem de glóbulos vermelhos, da hemoglobina e do hematócrito.

Num estudo em ratos, com administração intravenosa durante 7 dias consecutivos, alguns animais a receber uma dose elevada (14 mg/kg/dia) apresentaram ainda um aumento do peso do fígado, com infiltração gorda de hepatócitos e um aumento da atividade da ALAT/GPT e da ASAT/GOT.

Mutagenicidade

O lauromacrogol 400 foi extensivamente estudado in vitro e in vivo. Todos os testes foram negativos, com exceção de um teste in vitro no qual o lauromacrogol 400

induziu poliploidia em células de mamífero. Face aos resultados de todos os testes efetuados, considera-se que a observação de poliploidia num desses testes não representa um risco para os doentes.

Toxicidade na reprodução

Os estudos de toxicidade na reprodução e no desenvolvimento realizados em animais demonstraram que o lauromacrogol 400 não apresenta efeitos relacionados com a substância no desempenho na reprodução, não apresenta quaisquer efeitos teratogénicos nos embriões e nos fetos nem quaisquer efeitos no desenvolvimento de nados vivos com doses abaixo das que provocam toxicidade materna. A irritação local e as lesões no local da injeção devidas ao esperado efeito farmacológico do lauromacrogol 400, podem causar deterioração do estado geral e uma diminuição do peso corporal dos animais da geração F0 e, consequentemente também da geração F1, após várias injeções na mesma veia. O lauromacrogol 400 atravessa a barreira placentária no rato.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Etol 96%
Fosfato monopotássico
Fosfato dissódico dihidratado
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Não conhecidas.

6.3 Prazo de validade

3 anos

A ampola destina-se a uma única utilização. Qualquer quantidade que reste deve ser rejeitada.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Todas as apresentações de Etoxisclerol estão disponíveis sob a forma de uma solução injetável em embalagens contendo 5 ampolas (vidro da classe hidrolítica 1) de 2 ml cada.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Etoxisclerol deve ser administrado por um médico com experiência em técnicas de escleroterapia.

Na preparação de uma microespuma esclerosante padrão, devem ter-se em consideração as instruções dos sistemas apropriados.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Chemische Fabrik Kreussler & Co. GmbH
Rheingastrasse 87-93, 65203 Wiesbaden
Germany
Tel.: +49 611 9271-0
Fax: +49 611 9271-111
E-mail: info@kreussler.com

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 5639935 – 5 ampolas de 2 ml, solução injetável 5 mg/ml
Nº de registo: 5639943 – 5 ampolas de 2 ml, solução injetável 10 mg/ml
Nº de registo: 5639950 – 5 ampolas de 2 ml, solução injetável 20 mg/ml
Nº de registo: 5639968 – 5 ampolas de 2 ml, solução injetável 30 mg/ml

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 27 de Fevereiro de 2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO