

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ATOSSISCLEROL 0,25% soluzione iniettabile  
ATOSSISCLEROL 0,5% soluzione iniettabile  
ATOSSISCLEROL 1% soluzione iniettabile  
ATOSSISCLEROL 2% soluzione iniettabile  
ATOSSISCLEROL 3% soluzione iniettabile

### 2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

*ATOSSISCLEROL 0,25% soluzione iniettabile*

**Una fiala da 2 ml contiene:**

**Principio attivo: lauromacrogol 400.....5 mg**

*ATOSSISCLEROL 0,5% soluzione iniettabile*

**Una fiala da 2 ml contiene:**

**Principio attivo: lauromacrogol 400.....10 mg**

*ATOSSISCLEROL 1% soluzione iniettabile*

**Una fiala da 2 ml contiene:**

**Principio attivo: lauromacrogol 400.....20 mg**

*ATOSSISCLEROL 2% soluzione iniettabile*

**Una fiala da 2 ml contiene:**

**Principio attivo: lauromacrogol 400.....40 mg**

*ATOSSISCLEROL 3% soluzione iniettabile*

**Una fiala da 2 ml contiene:**

**Principio attivo: lauromacrogol 400.....60 mg**

Eccipienti con effetti noti:

- Ciascun ml di soluzione iniettabile contiene 42,00 mg di etanolo (84,00 mg di etanolo per una fiala da 2 ml di soluzione iniettabile)
- Ciascun ml di soluzione iniettabile contiene 1,240 mg di sodio (2,480 mg di sodio per una fiala da 2 ml di soluzione iniettabile)
- Ciascun ml di soluzione iniettabile contiene 0,494 mg di potassio (0,988 mg di potassio per una fiala da 2 ml di soluzione iniettabile)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3 FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile per uso endovenoso (varici), soluzione iniettabile per uso sottomucoso (emorroidi).

Soluzione trasparente, da incolore a giallo-verde chiaro.

### 4 INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

*ATOSSISCLEROL 0,25% e 0,5%*

Terapia sclerosante di piccole varici (varici reticolari) e di teleangectasie.

*ATOSSISCLEROL 1%*

Terapia sclerosante di piccole varici (varici reticolari) e del ramo centrale delle teleangectasie.

*ATOSSISCLEROL 2%*

Terapia sclerosante di varici di medio calibro.

*ATOSSISCLEROL 3%*

Come soluzione: Terapia sclerosante di varici di grosso calibro e di emorroidi (di primo e secondo grado).

Come schiuma: Terapia sclerosante in schiuma di vene grandi safene (VGS) con dimensioni di 4-8 mm.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Terapia sclerosante delle varici degli arti inferiori

*Posologia*

In base alla dimensione delle varici da trattare è necessario utilizzare concentrazioni differenti di ATOSSISCLEROL. ATOSSISCLEROL 3% può essere usato sia come soluzione che come microschiama viscosa, standardizzata, omogenea, a piccole bolle (vedere paragrafo 6.6).

Se per un trattamento specifico è possibile utilizzare diverse concentrazioni di ATOSSISCLEROL, deve essere preso in considerazione il diametro della vena da trattare e la situazione individuale del paziente. Deve essere scelta la concentrazione più bassa possibile.

#### *Dosi singole e giornaliere*

##### Adulti e anziani

In generale la dose di lauromacrogol 400 non dovrebbe eccedere 2 mg per kg di peso corporeo del paziente.

Si raccomanda un volume massimo di 10 ml di microschiama (il volume della microschiama è la somma dei componenti liquido e gas) per seduta nei casi di routine, indipendentemente dal peso corporeo del paziente. È possibile utilizzare volumi maggiori di microschiama, ma è necessaria una valutazione individuale del rapporto rischio-beneficio. I volumi di microschiama iniettati per ciascuna seduta sono di solito inferiori ai valori massimi (ad es. tra 2 e 8 ml).

Concentrazione	Volume della singola dose		Volume massimo totale da iniettare al giorno in un paziente di 70 kg	Volume massimo totale da iniettare per seduta (indipendentemente dal peso corporeo del paziente)
	Soluzione	Microschiama *	Soluzione	Microschiama*
ATOSSISCLEROL 0,25%	fino a 0,3 ml	-	56 ml	-
ATOSSISCLEROL 0,5%	fino a 0,3 ml	-	28 ml	-
ATOSSISCLEROL 1%	fino a 0,3 ml	-	14 ml	-
ATOSSISCLEROL 2%	fino a 1 ml	-	7 ml	-
ATOSSISCLEROL 3%	fino a 1 ml	fino a 6 ml	4,6 ml	10 ml**

\*Il volume è la somma dei componenti liquido e gas

\*\* Nei casi di routine

Durante il primo trattamento, ai pazienti inclini a reazioni allergiche è necessario somministrare un'unica dose. Successivamente, se non subentra nessuna forma allergica e a seconda della dimensione dell'area da sclerosare, si possono somministrare più dosi, senza superare il dosaggio massimo consigliato:

##### Teleangectasie

A seconda dell'area da sclerotizzare possono essere somministrate numerose dosi singole da 0,1-0,2 ml di ATOSSISCLEROL soluzione 0,25% - 0,5% - 1%.

##### Varici reticolari

A seconda della lunghezza del segmento da trattare, possono essere somministrate numerose dosi singole da 0,1-0,3 ml di ATOSSISCLEROL soluzione 0,5% o 1%.

##### Piccole varici

A seconda della lunghezza del segmento da trattare, possono essere somministrate numerose dosi singole da 0,1-0,3 ml di ATOSSISCLEROL soluzione 0,25% - 0,5% - 1%.

##### Varici di medio e grosso calibro

A seconda della lunghezza del segmento da trattare, possono essere somministrate numerose dosi singole da 0,5 - 1 ml di ATOSSISCLEROL soluzione 2% - 3%.

Quando si usa ATOSSISCLEROL 3% in forma di microschiama, vengono iniettati fino a 6 ml per iniezione per il trattamento della vena grande safena.

#### Emorroidi

Per la terapia sclerosante della patologia emorroidaria si usa ATOSSISCLEROL 3% soluzione.

Durante la seduta di trattamento, non si deve superare un totale di 3 ml di ATOSSISCLEROL 3%. A seconda della diagnosi, viene somministrato un massimo di 1,0 ml per emorroide rigorosamente come iniezione sottomucosa direttamente nell'emorroide o nelle sue adiacenze (craniale ad essa) all'interno del tessuto circostante i vasi sanguigni.

Quando si tratta una emorroide in corrispondenza delle ore 11 in un uomo, la quantità iniettata non deve superare 0,5 ml. A seconda del grado della patologia emorroidaria, potrebbero essere necessari diversi trattamenti ad intervalli di 1-2 settimane.

#### Popolazione pediatrica

Non esiste un uso significativo di ATOSSISCLEROL nella popolazione pediatrica.

#### **Modo di somministrazione**

Durante la manipolazione di ATOSSISCLEROL deve essere mantenuta una tecnica rigorosamente asettica.

Tutte le iniezioni devono essere somministrate per via endovenosa; si deve verificare la posizione dell'ago (ad es. tramite aspirazione di sangue).

Indipendentemente dalla modalità di somministrazione (nel paziente in piedi solo con cannula singola o nel paziente seduto con una siringa pronta per l'iniezione), le iniezioni sono di solito eseguite nell'arto in posizione orizzontale. Per la terapia sclerosante si raccomanda l'uso di siringhe monouso con stantuffo scorrevole e aghi di diversi diametri a seconda dell'indicazione. ATOSSISCLEROL deve essere somministrato per via endovenosa in piccole dosi in siti multipli lungo la vena da trattare sia come soluzione che come microschiama. Quando si trattano vene perforanti, si raccomanda di non iniettare direttamente nella vena di destinazione. L'obiettivo è di ottenere la distruzione ottimale della parete vasale con la concentrazione di sclerosante più bassa possibile per ottenere il risultato clinico. Se la concentrazione è troppo elevata può verificarsi necrosi o altri eventi avversi.

Quando si utilizza la microschiama, l'arto deve essere in posizione orizzontale o sollevato a circa 30-45° sull'asse orizzontale per l'iniezione. Si raccomanda di somministrare la microschiama con guida ecografica. La puntura e l'iniezione diretta in vene non visibili devono essere guidati da eco-doppler. L'ago non deve essere più piccolo di 25G.

La microschiama deve essere preparata immediatamente prima dell'uso e somministrata da un medico opportunamente addestrato alla corretta preparazione e somministrazione della microschiama. Per la preparazione della microschiama deve essere utilizzata la tecnica Tessari (descritta al paragrafo 6.6).

Poiché il volume da iniettare per seduta è limitato, a seconda del grado e dell'entità delle vene varicose, sono solitamente necessarie sedute ripetute (in media da 2 a 4). In media, per la terapia sclerosante con la schiuma è necessario un minor numero di sedute di trattamento rispetto alla terapia sclerosante in soluzione.

#### **Trattamento di compressione dopo l'iniezione di ATOSSISCLEROL**

Dopo la terapia sclerosante con ATOSSISCLEROL soluzione deve essere applicata una benda compressiva o una calza elastica.

Dopo la terapia sclerosante con la microschiama, l'arto del paziente viene inizialmente immobilizzato per 2-5 minuti. Durante questo periodo devono essere evitate la manovra di Valsalva e l'attivazione muscolare e deve essere applicata una compressione 5-10 minuti dopo l'iniezione piuttosto che immediatamente. In seguito, il paziente dovrà camminare per 30 minuti rimanendo nei pressi dell'ambulatorio prima di rientrare a casa.

La compressione deve essere applicata per qualche giorno fino a diverse settimane, a seconda dell'entità e della gravità delle vene varicose.

Occasionalmente possono svilupparsi trombi che vengono rimossi tramite incisione.

#### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Pazienti in trattamento con disulfiram a causa della presenza di etanolo tra gli eccipienti.

- Malattie sistemiche non controllate (come diabete di tipo 1, tireotossicosi, tubercolosi, asma, neoplasie, infezioni sistemiche, discrasia ematica, affezioni respiratorie acute o cutanee) o infezione grave generalizzata.
- Gravidanza.
- Allattamento (interrompere l'allattamento al seno per 2-3 giorni).
- Chirurgia recente.
- Neoplasia evolutiva.

**Inoltre nella scleroterapia delle varici degli arti inferiori, ATOSSISCLEROL è controindicato in:**

- Infiammazione cutanea/infezione locale nell'area da trattare.
- Pazienti non deambulanti.
- Patologie occlusive arteriose (stadio III e IV di Fontaine).
- Malattie tromboemboliche, ad esempio trombosi venosa profonda acuta o embolia polmonare.
- Anamnesi di episodio (o malattia) tromboembolica quali trombosi acuta superficiale, trombosi venosa profonda, embolia polmonare o accidente cerebrovascolare.
- Pazienti ad alto rischio di trombosi (ad es. pazienti con trombofilia ereditaria oppure pazienti che presentano molteplici fattori di rischio come ad esempio l'assunzione di contraccettivi ormonali oppure della terapia ormonale sostitutiva, obesità, fumo e lunghi periodi di immobilità).
- Varici indotte da una neoplasia pelvica o addominale (a meno che il tumore non sia stato rimosso).
- Incompetenza valvolare significativa a livello della rete venosa profonda.
- Presenza di vene superficiali di grosso calibro con comunicazione con la rete venosa profonda.
- Flebite migrante.

**Quando ATOSSISCLEROL è somministrato come microschiama è controindicato in:**

- Shunt destro-sinistro sintomatico noto (ad es. forame ovale pervio).

**Inoltre nella terapia sclerosante delle patologie emorroidarie, ATOSSISCLEROL è controindicato in:**

- Infiammazione acuta della regione anale.

**4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso**

**Le iniezioni di ATOSSISCLEROL devono essere eseguite da un medico esperto nella terapia sclerosante e nel trattamento delle sue possibili complicanze.**

**Il medico deve inoltre avere l'immediata disponibilità dei mezzi farmacologici e strumentali necessari ad un adeguato trattamento delle eventuali emergenze cliniche conseguenti alla somministrazione di ATOSSISCLEROL.**

Nelle seguenti condizioni il trattamento con ATOSSISCLEROL richiede un'accurata valutazione del rapporto rischio/beneficio su base individuale poiché, a seconda della gravità delle condizioni, esso potrebbe essere controindicato:

- Stati febbrili.
- Asma bronchiale o nota forte predisposizione alle allergie.
- Scarse condizioni generali.
- Disturbi cardiaci cronici e acuti (endocardite e miocardite).
- Ipercoagulabilità nota, se non stabilizzata da precedente trattamento.

L'insufficienza cardiaca, se stabilizzata da precedente trattamento, non è una controindicazione alla scleroterapia. Lo stesso vale per l'ipertensione arteriosa se è stata gestita in maniera adeguata da precedente trattamento.

**Terapia sclerosante delle varici**

La presenza di forame ovale pervio (FOP) può favorire l'insorgenza di gravi effetti indesiderati arteriosi, a causa della possibile circolazione di prodotto, bolle o particelle nella parte destra del cuore. Pertanto, la ricerca di un FOP è consigliata prima della scleroterapia delle vene varicose in pazienti con anamnesi di ipertensione arteriosa polmonare o emicrania con aura.

L'uso di ATOSSISCLEROL non è raccomandato nei pazienti con FOP noto ma asintomatico.

In caso di somministrazione devono essere utilizzati volumi inferiori e qualsiasi sforzo con una glottide chiusa (manovra di Valsalva) deve essere evitato nei minuti successivi all'iniezione. Nei pazienti con emicrania devono essere utilizzati volumi più bassi.

È stato dimostrato che i pazienti con FOP hanno maggiori probabilità di soffrire di effetti avversi neurologici temporanei, come disturbi visivi ed emicrania, specialmente dopo iniezioni con schiuma sclerosante. I pazienti con una storia di emicrania devono essere trattati con cautela.

Si raccomanda estrema cautela nei pazienti con patologie arteriose sottostanti, specialmente in caso di grave aterosclerosi periferica o tromboangiite obliterante (morbo di Buerger).

A causa del rischio di diffusione della trombosi nel sistema venoso profondo, è essenziale valutare attentamente la continenza della valvola prima di qualsiasi iniezione e iniettare lentamente piccole quantità di prodotto nella vena varicosa (non più di 2 mL). La pervietà delle vene profonde dovrebbe essere valutata con un metodo non invasivo come l'ecografia duplex.

La scleroterapia venosa non deve essere eseguita se viene rilevata un'incontinenza valvolare significativa o un'insufficienza venosa profonda, durante i test di Trendelenburg o Perthes o durante la venografia, ad esempio.

ATOSSISCLEROL non deve essere iniettato in arteria in quanto può causare gravi necrosi che potrebbero richiedere l'amputazione. Nel caso in cui si dovesse verificare un incidente simile consultare immediatamente un chirurgo vascolare.

In alcune regioni del corpo, come ad esempio i piedi oppure la regione malleolare, è più alto il rischio di iniezione intra-arteriosa accidentale. Conseguentemente durante il trattamento ne devono essere utilizzate solo piccole quantità a bassa concentrazione.

Quando si tratta la vena grande safena, l'iniezione di microschiama deve avvenire a una distanza minima di 8-10 cm dalla giunzione safeno-femorale. Se il monitoraggio ecografico rivela un bolo di schiuma nel sistema venoso profondo, deve essere eseguita, da parte del paziente, un'attivazione muscolare come ad esempio una flessione dorsale dell'articolazione della caviglia.

L'uso di qualsiasi tipo di sclerosante nell'area del viso deve essere valutata con attenzione in quanto le iniezioni intravascolari possono portare ad un'inversione di flusso nelle arterie e conseguentemente a perdita irreversibile della vista.

Nelle seguenti condizioni il trattamento delle varici degli arti inferiori con ATOSSISCLEROL richiede un'accurata valutazione del rapporto rischio/beneficio su base individuale poiché, a seconda della gravità delle condizioni, potrebbe essere controindicato:

- Trombosi venosa superficiale acuta.
- Malattia arteriosa occlusiva (stadio II di Fontaine) per il trattamento di teleangectasie.
- Edema da lieve a moderato degli arti inferiori (se non può essere influenzato dalla compressione).
- Sintomi di microangiopatia o neuropatia.
- Mobilità ridotta.

Inoltre, per la scleroterapia con microschiama, è necessaria particolare cautela nei casi di disturbi visivi, psichici o neurologici, compresa emicrania, verificatisi a seguito di precedente scleroterapia con microschiama. Si raccomanda che questi pazienti restino sdraiati per un periodo di tempo più lungo e di evitare la manovra di Valsalva nei minuti successivi all'iniezione. In questi pazienti utilizzare volumi minori.

### **Follow-up**

L'operatore sanitario deve rivedere il paziente nelle settimane successive al trattamento per eseguire una valutazione di efficacia clinica e sicurezza. I pazienti devono essere sottoposti a un follow-up di durata sufficiente a valutare lo sviluppo di trombosi venosa profonda. Un'adeguata compressione post-trattamento può ridurre l'incidenza di trombosi venosa profonda.

### **Terapia sclerosante delle patologie emorroidarie**

Nel trattamento delle patologie emorroidarie è necessario prestare particolare attenzione per non danneggiare il muscolo dello sfintere anale interno al fine di evitare l'insorgenza di problemi di incontinenza.

In pazienti di sesso maschile per il trattamento di emorroidi posizionate in corrispondenza delle ore 11 la quantità iniettata non deve superare 0,5 ml di ATOSSISCLEROL 3% a causa della prossimità dell'uretra e della prostata.

Nell'infiammazione cronica dell'intestino (ad es. malattia di Crohn) il trattamento con ATOSSISCLEROL richiede un'accurata valutazione del rapporto rischio/beneficio su base individuale poiché, a seconda della gravità, esso potrebbe essere controindicato.

**La terapia sclerosante ed il trattamento delle sue possibili complicanze sono affidati alla responsabilità del medico che somministra ATOSSISCLEROL. Le seguenti informazioni sono puramente esemplificative.**

*Trattamento in seguito ad iniezione intra-arteriosa accidentale*

1. Lasciare la cannula in posizione; se già rimossa, riposizionare il sito di accesso e aspirare il sangue e la soluzione sclerosante rimasta nella siringa;
2. Iniettare 5-10 ml di anestetico locale senza l'aggiunta di adrenalina;
3. Iniziare con l'anticoagulazione ad es. tramite iniezione di 5.000 UI di eparina o equivalenti (se possibile nell'arteria colpita; altrimenti per via endovenosa);
4. Avvolgere la gamba ischemica nell'ovatta e abbassarla;
5. Ricoverare il paziente in via precauzionale (chirurgia vascolare).

*Trattamento in seguito ad iniezione paravenosa accidentale*

In base alla quantità e concentrazione di ATOSSISCLEROL somministrato per via paravenosa, iniettare da 5 a 10 ml di soluzione fisiologica salina, se possibile associata a ialuronidasi, nel punto di applicazione. Nel caso in cui il paziente soffra di forti dolori, è possibile somministrare un anestetico locale (senza adrenalina).

*Trattamento di reazioni anafilattiche*

Le reazioni anafilattiche sono condizioni rare ma potenzialmente fatali. Il medico deve essere preparato ad applicare le misure di emergenza e deve avere a disposizione un kit emergenze adeguato. La terapia con beta bloccanti oppure ACE (enzima di conversione dell'angiotensina) inibitori possono influenzare le procedure di emergenza in caso di shock anafilattico a causa dei loro effetti cardiovascolari.

Informazioni importanti sugli eccipienti

ATOSSISCLEROL contiene alcool (etanolo) 5% vol; una fiala da 2 ml contiene 84,00 mg di etanolo. Questo dato deve essere preso in considerazione in pazienti con precedenti problemi di alcolismo o in trattamento con disulfiram (vedere paragrafo 4.3). L'etanolo può modificare oppure aumentare l'effetto di altri medicinali. La co-somministrazione con medicinali contenenti ad es. glicole propilenico o etanolo può portare all'accumulo di etanolo e indurre effetti avversi. Per ATOSSISCLEROL 0,25% la dose giornaliera massima possibile è da 56 ml. Questa dose somministrata a un adulto di 70 kg comporterebbe un'esposizione massima a 33,6 mg/kg di etanolo, che può causare un aumento della concentrazione di alcol nel sangue (BAC) di circa 5,6 mg/100 ml. Per confronto, per un adulto che beve un bicchiere di vino o 500 ml di birra, il BAC è probabile che sia di circa 50 mg/100 ml.

ATOSSISCLEROL contiene potassio in quantità inferiore a 1 mmol (39 mg) per fiala.

ATOSSISCLEROL contiene sodio in quantità inferiore a 1 mmol (23 mg) per fiala.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Lauromacrogol 400 possiede un'attività anestetica locale; se associato ad altri anestetici possono verificarsi effetti negativi sul sistema cardiovascolare, particolarmente per il possibile potenziamento dell'effetto batmotropo, dromotropo o cronotropo sul cuore.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

*Gravidanza*

Non sono disponibili dati sufficienti sull'uso di ATOSSISCLEROL nelle donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva ma nessun potenziale teratogeno (vedere la sezione 5.3). ATOSSISCLEROL non deve essere somministrato durante la gravidanza.

*Allattamento*

Non sono state effettuate ricerche su esseri umani sulla possibile escrezione di lauromacrogol 400 nel latte materno. In caso sia necessaria una terapia sclerosante durante il periodo di allattamento al seno, occorre decidere se sospendere l'allattamento o rimandare il trattamento.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi relativamente agli effetti di ATOSSISCLEROL sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari. Dopo il trattamento possono essere richieste bende e/o calze a compressione. Questo potrebbe influire sulla capacità di guidare.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Terapia sclerosante delle varici

Si sono osservate reazioni avverse locali (ad es. necrosi), in particolare della pelle e dei tessuti sottocutanei (e, in rari casi, dei nervi) nel trattamento delle varici degli arti inferiori in seguito ad una accidentale iniezione nei tessuti circostanti (iniezione paravenosa). Il rischio aumenta con l'aumento delle concentrazioni e del volume di ATOSSISCLEROL.

In aggiunta sono state osservate le seguenti reazioni avverse la cui frequenza d'insorgenza è specificata di seguito:

Molto comune ( $\geq 1/10$ ); Comune ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); Non comune ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); Raro ( $\geq 1/10000 - < 1/1000$ ); Molto raro ( $< 1/10000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

##### *Disturbi del sistema immunitario*

Molto raro: shock anafilattico, angioedema, orticaria (generalizzata), asma (attacco d'asma).

##### *Patologie del sistema nervoso*

Molto raro: accidente cerebrovascolare, emiparesi, cefalea, emicrania (con frequenza "rara" quando si utilizza la microschiama sclerosante), parestesia (locale), ipoestesia orale, perdita di coscienza, stato confusionale, afasia, atassia, capogiro.

Non nota: attacco ischemico transitorio (TIA).

##### *Patologie dell'occhio*

Molto raro ("raro" quando si utilizza la microschiama sclerosante): compromissione visiva (disturbo della vista).

##### *Patologie cardiache*

Molto raro: arresto cardiaco, cardiomiopatia da stress, palpitazioni, frequenza cardiaca anomala (tachicardia, bradicardia, aritmie).

##### *Patologie vascolari*

Comune: neovascolarizzazione, ematoma.

Non comune: tromboflebite superficiale, flebite.

Raro: trombosi venosa profonda (eziologia sconosciuta, probabilmente dovuta a una patologia sottostante).

Molto raro: embolia polmonare, sincope vasovagale, collasso circolatorio, vasculite.

##### *Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*

Molto raro: dispnea, fastidio al torace (sensazione di pressione sul torace), tosse.

##### *Patologie gastrointestinali*

Molto raro: disgeusia, nausea, vomito.

##### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

Comune: iperpigmentazione della cute, ecchimosi.

Non comune: dermatite allergica, orticaria da contatto, reazione della cute, eritema.

Molto raro: politricosi (nell'area di trattamento della terapia sclerosante).

##### *Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*

Raro: dolore agli arti.

##### *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Comune: dolore in sede di iniezione (breve periodo), trombosi in sede di iniezione (coaguli sanguigni intravaricosi locali).

Non comune: necrosi, indurimento, tumefazione.

Molto raro: piressia, vampata di calore, astenia, malessere.

#### *Esami diagnostici*

Molto raro: pressione arteriosa anormale.

#### *Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura*

Non comune: traumatismo di nervo.

#### Terapia sclerosante delle patologie emorroidarie

Nel trattamento delle patologie emorroidarie sono state osservate reazioni avverse locali come bruciore, dolore, disturbi e sensazione di pressione sia durante che dopo l'iniezione in particolare nei pazienti di sesso maschile con emorroidi posizionate in corrispondenza delle ore 11 (area prostatica). Tali reazioni sono temporanee e, in casi rari, possono durare per 2-3 giorni. In aggiunta sono state osservate le seguenti reazioni avverse la cui frequenza d'insorgenza è specificata di seguito:

Molto comune ( $\geq 1/10$ ); Comune ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); Non comune ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); Raro ( $\geq 1/10000 - < 1/1000$ ); Molto raro ( $< 1/10000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

#### *Disturbi del sistema immunitario*

Molto raro: shock anafilattico, angioedema, orticaria (generalizzata), asma (attacco d'asma).

#### *Patologie del sistema nervoso*

Molto raro: perdita di coscienza, stato confusionale, capogiro.

#### *Patologie cardiache*

Molto raro: palpitazioni.

#### *Patologie vascolari*

Molto raro: sincope vasovagale, collasso circolatorio.

#### *Patologie gastrointestinali*

Non comune: proctite, prurito anale.

Molto raro: nausea.

#### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

Non comune: dermatite allergica, orticaria da contatto, reazioni della cute.

#### *Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella*

Molto raro: disfunzione erettile.

#### *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Comune: sensazione di bruciore della mucosa, dolore al sito di iniezione, disagio, sensazione di pressione.

Non comune: indurimento.

Raro: necrosi (locale, raramente con estensione nei tessuti circostanti), emorragia al sito di iniezione, trombosi al sito di iniezione (intraemorroidaria).

Molto raro: piressia.

#### *Esami diagnostici*

Molto raro: pressione arteriosa anormale.

#### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

##### Terapia sclerosante delle varici

Il sovradosaggio (causato da un volume o concentrazione troppo elevati) può causare necrosi locale in particolare in seguito a un'iniezione paravenosa.

##### Terapia sclerosante delle patologie emorroidarie



Il sovradosaggio può provocare la necrosi dei tessuti locali con probabile estensione ai tessuti circostanti.

## **5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: vasoprotettori, sostanze sclerosanti per iniezioni locali - Codice ATC: C05BB02.

Il lauromacrogol 400 agisce come un anestetico di contatto e provoca una sclerosi efficace e durevole. La sclerosi di una varice si può ottenere attraverso la stimolazione e la lesione dell'intima - primi stadi di un processo artificialmente indotto che attraverso la tromboflebite e la proliferazione connettivale porterà alla cicatrizzazione - con sostanze irritanti agenti con meccanismo d'azione di tipo chimico ed osmotico o combinato. Il lauromacrogol 400 agisce per via prevalentemente chimica; il lauromacrogol 400 è infatti un tensioattivo ed il suo punto principale di attacco sono i lipidi della superficie cellulare, che caratterizzano anche il tipo di lesione che esso provoca all'intima della parete venosa. Dato l'alto peso molecolare (600) l'azione lesiva sulla intima è selettiva. A basse concentrazioni, il lauromacrogol 400 ha affinità solo per l'intima lesa mentre, a concentrazioni maggiori, agisce anche sull'intima integra. Il lauromacrogol 400 determina una sclerosi delle varici di ogni calibro, anche di quelle dell'esofago, di emangiomi ed emorroidi. Oltre all'effetto lesivo sull'endotelio, il lauromacrogol 400 ha un effetto anticoagulante dimostrato, che dipende dall'azione di denaturazione delle proteine; quest'azione fa sì che la formazione di trombi venga dapprima inibita; successivamente avviene una crescita regolare del trombo che dura 7 giorni. Mediante appropriati bendaggi le pareti venose vengono compresse fra loro, per cui è impedita la ricanalizzazione del trombo organizzato. In questo modo si verifica la trasformazione desiderata in tessuto fibroso e quindi la sclerosi.

Il lauromacrogol 400 ha inoltre proprietà anestetizzanti che lo avvicinano agli anestetici di superficie più noti (benzocaina, procaina).

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Un farmaco sclerosante deve presentare un'affinità specifica per la parete venosa, raggiungere già in piccole dosi un buon effetto di sclerosi, e per quanto possibile, non dare luogo, a reazioni allergiche o anafilattiche e soprattutto a necrosi. Il lauromacrogol 400 corrisponde a quanto richiesto ad una terapia sclerosante.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

La tossicità acuta di lauromacrogol 400 è stata valutata in topi, dei due sessi. La DL50 a 24 ore dopo la somministrazione è risultata di circa 0,6 g/kg. La DL50 dopo somministrazione per via intraperitoneale ha dato un valore di 0,2 g/kg dopo 2 ore. L'intossicazione acuta nel topo porta a morte l'animale per paralisi respiratoria, il quadro di intossicazione ha un tempo di latenza di 5'-10' dopo somministrazione sottocutanea; 3' per somministrazione intraperitoneale, ed assente per somministrazione intravenosa. Nel coniglio la DL50 per lauromacrogol 400, dato per via intravenosa, è risultata di 10 mg/kg. Nel cane il quadro di intossicazione acuta, simile a quello osservato nel topo e nel coniglio, si manifesta con un dosaggio di 50 mg/kg. Anche nel cane come nel topo e nel coniglio, la restituito ad integrum, dopo intossicazione acuta è completa. Le prove di tossicità cronica condotte nel coniglio (10-20 mg/kg di lauromacrogol 400 somministrato per via sottocutanea per 4 settimane) hanno segnalato, a livello istologico: - un'atrofia semplice di fegato, surreni e della muscolatura cardiaca e scheletrica (con 10 mg/kg); - un impoverimento dei grassi ed una aumentata siderosi, con un dosaggio di 20 mg/kg. Il lauromacrogol 400 ha sulla pressione arteriosa, dopo somministrazione endovenosa nel gatto intatto in narcosi, gli stessi effetti degli altri analgesici di confronto (Novocaina, Xilocaina) e cioè un transitorio abbassamento ed una normalizzazione entro 80'-120'. L'influenza sul respiro è molto modesta ed interessa solo la frequenza.

## **6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Etanolo 96%, sodio fosfato bibasico diidrato, potassio fosfato monobasico, acqua per preparazioni iniettabili.

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di incompatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni.

Dopo la prima apertura del contenitore, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente e la soluzione residua deve essere eliminata.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

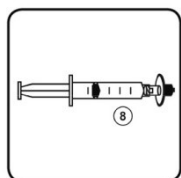
Fiale in vetro incolore di classe I contenenti ciascuna 2 ml di soluzione. Confezioni da 5 fiale per ciascun dosaggio.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

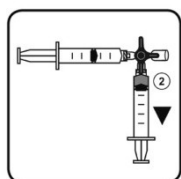
#### **Preparazione della microschiama (tecnica Tessari)**

La microschiama deve essere preparata immediatamente prima dell'uso e somministrata da un medico opportunamente addestrato alla corretta preparazione e somministrazione della microschiama.

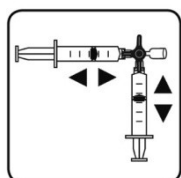
Durante la preparazione della microschiama deve essere mantenuta una tecnica rigorosamente asettica.



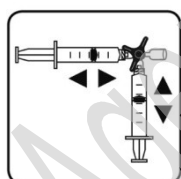
Aspirare 8 ml di aria sterile in una siringa sterile da 10 ml. L'aria viene aspirata attraverso un filtro da 0,2 µm per assicurarne la sterilità.



Collegare la siringa con un'altra siringa da 10 ml mediante un connettore/valvola a tre vie. Collegare una cannula sterile usa e getta all'uscita libera Luer Lock del connettore/valvola a tre vie ed utilizzarla per aspirare 2 ml di ATOSSISCLEROL nella siringa vuota.



Ruotare il connettore/valvola a tre vie in posizione tale da permettere alle due siringhe di comunicare. Generare la schiuma con 10 movimenti completi degli stantuffi delle due siringhe avanti e indietro. La fase di miscelazione dura 8-15 secondi.



Successivamente, ruotare il connettore/valvola a tre vie in posizione obliqua consentendo alle due siringhe di comunicare ma con un passaggio più stretto attraverso il connettore. Eseguire nuovamente 10 movimenti completi avanti e indietro. La fase di miscelazione dura 8-15 secondi.

Tirare indietro lo stantuffo di una delle siringhe fino alla tacca che indica i 10 ml. Poi rimuovere la siringa con la schiuma e iniettare.

La schiuma sclerosante deve essere utilizzata entro 60 secondi dalla preparazione. Dopo 60 secondi ogni residuo di schiuma deve essere eliminato. Se necessario, deve essere preparata altra schiuma. La qualità della schiuma deve essere controllata prima della somministrazione. Essa deve apparire omogenea, senza grosse bolle visibili ad occhio nudo.

La qualità della schiuma dipende dai seguenti criteri specifici:

1. Concentrazione di lauromacrogol 400: per ottenere una schiuma stabile e a piccole bolle, deve essere usata la concentrazione di 3%.
2. Proporzione di liquido e gas: la proporzione ottimale è di 1 volume di liquido per 4-5 volumi di gas.

3. Numero di passaggi tra le 2 siringhe e tempo totale di preparazione della schiuma: il medico deve seguire con precisione il numero di movimenti definiti (10 per ognuna delle due fasi di miscelazione) per un tempo pari a 8-15 secondi per ciascuna fase.
4. Consistenza macroscopica della schiuma: la qualità della schiuma deve essere controllata fuori della siringa prima della somministrazione. La schiuma deve essere omogenea, morbida e consistente, senza grandi bolle visibili. Se sono visibili grandi bolle, la schiuma deve essere gettata via e deve essere preparata una nuova schiuma.
5. Tempo massimo tra la preparazione e l'iniezione: la schiuma sclerosante deve essere utilizzata entro 60 secondi dalla preparazione. Dopo 60 secondi, ogni residuo di schiuma deve essere eliminato. Se necessario, deve essere preparata altra schiuma.

Materiale contenente informazioni importanti indirizzate ai medici che eseguono la terapia sclerosante delle vene varicose può essere scaricato da [www.schiuma-atossisclerol.it](http://www.schiuma-atossisclerol.it) o ordinato direttamente dal concessionario di vendita Gloria Med Pharma S.r.l., via Diaz 7, 22017 Menaggio (CO) Italy: Tel. 0344 30212, Fax: 0344 31713, e-mail: [info@gloria-med-pharma.com](mailto:info@gloria-med-pharma.com).

#### **7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Chemische Fabrik Kreussler & Co. GmbH - Rheingaustrasse 87-93 -65203 Wiesbaden (Germania)

tel.: +49 611 9271-0 fax: +49 611 9271-111

e-mail: [info@kreussler.com](mailto:info@kreussler.com)

#### **8 NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

ATOSSISCLEROL 0,25% soluzione iniettabile - 5 fiale da 2 ml

AIC n. 022199095

ATOSSISCLEROL 0,5% soluzione iniettabile - 5 fiale da 2 ml

AIC n. 022199018

ATOSSISCLEROL 1% soluzione iniettabile - 5 fiale da 2 ml

AIC n. 022199032

ATOSSISCLEROL 2% soluzione iniettabile - 5 fiale da 2 ml

AIC n. 022199057

ATOSSISCLEROL 3% soluzione iniettabile - 5 fiale da 2 ml

AIC n. 022199071

#### **9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

05.11.2001 / 01.06.2010

#### **10 DATA DELLA REVISIONE DEL TESTO**