

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Oxovasin® Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

5 ml Lösung enthalten:

Reaktionsprodukt $6,9 \times 10^6$ E*

hergestellt aus 10,28 mg Natriumchlorit, 1,38 mg Natriumhypochlorit, 0,75 mg Schwefelsäure 69 %, 0,6 µg Kaliumchlorat, 0,37 mg Natriumcarbonat-Wasserstoffperoxid (2:3), 1,09 mg Natriumperoxid

* 1 E. = 1 pmol Ethylen, freigesetzt aus Aminocyclopropan-carbonsäure in Anwesenheit des Aktivators Hämin bei der Gehaltsbestimmung

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Oxovasin ist eine klare und farblose wässrige Lösung zur äußerlichen Anwendung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von Wunden und Wundheilungsstörungen durch Verbesserung der Wundreinigung, der Neubildung von Wundgewebe und des Wundverschlusses wie z.B.:

- Posttraumatische Wundheilungsstörungen, auch mit Osteitis;
- Postoperative Wundheilungsstörungen, auch mit begleitenden Fisteln und Wundhöhlen;
- Ulcera cruris bei venöser Insuffizienz;
- Wunden bei arteriellen Durchblutungsstörungen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung:

Soweit nicht anders verordnet, soll Oxovasin zweimal täglich auf die Wunde aufgetragen oder in Wundhöhlen eingebracht werden. Bei sichtbar fortschreitender Wundheilung kann die Dosierung auf eine einmal tägliche Anwendung reduziert werden, wobei das Prinzip der Wundfeuchtbehandlung nicht verlassen werden sollte (evtl. Ersatz der zweiten Behandlung durch physiologische Kochsalzlösung).

Die anzuwendende Menge richtet sich nach der Größe der Wundfläche. 5 ml Oxovasin sind für eine Wundfläche von 10 x 10 cm, die man mit einer zusammengefalteten sterilen Baumwollkompressen gleicher Größe abdecken kann, ausreichend. Die Gesamtmenge der notwendigen Lösung richtet sich nach der Größe der Wunde, die sich von einer entsprechenden Anzahl Baumwollkompressen belegen lässt. Bei großen Wundtaschen und tiefen Wundhöhlen wird die Menge Oxovasin über die Anzahl der locker in die Wundregion eingelegten Baumwollkompressen bestimmt.

Oxovasin kann in der Menge von 5 bis 10 ml auch zum Einbringen in Fistelsysteme oder in tiefe Wundhöhlen und -taschen benutzt werden.

Art der Anwendung

Vor der Behandlung ist die Umgebung der Wunde von alten Salben- und Medikamentenresten zu reinigen. Auf der Wunde können diese Reste mit physiologischer Kochsalzlösung vorsichtig abgewaschen oder mit normalem Leitungswasser abgeduscht werden. Große Nekrosebezirke sollten chirurgisch behandelt werden.

Die Behandlung erfolgt in der Regel durch Auftragen mit Baumwollkompressen, die vorher mit Oxovasin befeuchtet worden sind. Synthetische Wundabdeckungen können ebenfalls benutzt werden. Auch die Anwendung im Okklusivverband ist möglich, ohne die Nachteile eines solchen Verbandes (Anaerobierbesiedlung) in Kauf nehmen zu müssen.

Oxovasin ist mit allen wirkstofffreien Abdeckmaterialien (z.B.: Baumwoll-kompressen, synthetische Wundabdeckungen, Schaumstoffkompressen etc.) kombinierbar.

Sollte aufgrund der Wundsituation ein einmaliger Verbandwechsel pro Tag ausreichend sein, kann die Wunde auch über den liegenden Verband mit Oxovasin benässt werden.

Bei tiefen **Wundtaschen** oder **Decubitalulcera** soll eine mit Oxovasin befeuchtete Baumwollkomresse locker in die Wundtasche eingelegt werden. So wird sichergestellt, dass Oxovasin bis an tiefere Wundregionen gelangt. Um die aufschießende Granulation nicht zu behindern, ist jeder Druck zu vermeiden.

Bei **stark sezernierenden** Wunden sollte der Verband zweimal täglich gewechselt werden, um die verflüssigten Nekrosen besser zu entfernen. Die übermäßige Sekretion dieser Wunden normalisiert sich unter der Behandlung mit Oxovasin.

Sollte ein Aufbringen von Oxovasin auf die Wundfläche über Verbandmaterial nicht möglich sein, kann die Lösung auch über liegende Drainagen in **Wundhöhlen** oder **Wundtaschen** eingebracht werden. Auch das Einbringen in **Fistelsysteme** ist möglich. Bei dieser Art der Anwendung empfiehlt sich das vorherige mechanische Ausspülen mit physiologischer Kochsalzlösung. Anschließend werden je nach Größe der Wundhöhle oder des Fistelsystems 5 bis 10 ml Oxovasin instilliert.

Bei **längeren Verbandsintervallen** (z.B. Ulcus cruris) ist Oxovasin auch über einen in den Verband eingelegten Plastikschlauch applizierbar.

Die **Behandlungsdauer** richtet sich nach dem festgelegten Behandlungsziel. Diese kann je nach Behandlungsziel drei Wochen (z.B. Wundheilungsstörungen) bis maximal einige Monate (z.B. Ulcera cruris) betragen.

4.3 Gegenanzeigen

Oxovasin Lösung darf nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeit gegen Oxovasin oder einem der sonstigen Bestandteile von Oxovasin Lösung.

In der Schwangerschaft und bei Säuglingen darf Oxovasin Lösung nur bei lebensbedrohlichen Zuständen eingesetzt werden, da Beobachtungen am Menschen nicht vorliegen. Experimentelle Studien haben keinen Hinweis auf fruchtschädigende Einflüsse gegeben.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Oxovasin Lösung ist aufgrund seines Wirkmechanismus als Monotherapieum einzusetzen. Die Anwendung zusätzlicher Lokalthérapeutika auf der Wunde ist in jedem Fall zu vermeiden, da neben der Möglichkeit einer chemischen Interaktion die meisten Desinfektionsmittel und Farbstoffe der granulationsfördernden Wirkung von Oxovasin entgegenwirken.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Oxovasin soll nicht in Verbindung mit anderen Lokalthérapeutika oder Farbstoffen wie z.B. Brillantgrün, Gentianaviolett, Fuchsin und Malachitgrün auf die Wunde gebracht werden, da diese zu einem Wirkstoffverlust führen können.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

In der Schwangerschaft und Stillzeit darf Oxovasin Lösung nur bei lebensbedrohlichen Zuständen eingesetzt werden, da keine klinischen Daten zur Anwendung von Oxovasin in Schwangerschaft und Stillzeit vorliegen. Tierexperimentelle Studien haben keinerlei schädlichen Einfluss von Oxovasin auf Schwangerschaft, Entwicklung der Föten, Geburtenrate oder die nachgeburtliche Entwicklung gezeigt (siehe 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen erforderlich.

4.8 Nebenwirkungen

In seltenen Fällen sind unter Anwendung von Oxovasin Lösung Überempfindlichkeitsreaktionen (allergisches Kontaktekzem) beobachtet worden, die durch den Wirkstoff ausgelöst wurden.

Im Wundgebiet können gelegentlich bei Beginn der Behandlung Hautrötung, Jucken oder brennende Missempfindungen, in seltenen Fällen auch leichte Schmerzen auftreten.

In der folgenden Tabelle sind die Nebenwirkungen nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) und sehr selten (< 1 von 10.000).

MedDRA	Nebenwirkungen (Häufigkeit)	
Systemorganklasse	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeitsreaktionen (allergisches Kontaktekzem)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautrötung, Rötung des Wundrandes*	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Ort der Verabreichung	Jucken oder brennende Missempfindung*	leichte Schmerzen*, Wundsekretion*, Wundvergrößerung*, Spontanblutung*

*Mögliche Begleiterscheinungen, die im Rahmen des Wundheilungsprozesses auftreten können.

Begleiterscheinungen können durch die einer reparativen Phase der Wundheilung vorangehende Exsudation bedingt sein. Im Laufe der weiteren Behandlung normalisieren sich diese vorwiegend bei venösen Ulcera am Unterschenkel auftretenden Begleiterscheinungen.

Im Folgenden sind die Begleiterscheinungen näher erläutert.

Rötung des Wundrandes:

Eine Rötung der nahen Wundumgebung bei Beginn der Behandlung ist ein Zeichen der beginnenden besseren Wunddurchblutung (hyperämische Reaktion).

Jucken oder brennende Missempfindungen, leichte Schmerzen:

Gelegentlich juckende oder brennende Missempfindungen am Anfang der Behandlung deuten auf eine beginnende Wundheilung hin. In diesem Fall kann die Wunde mit physiologischer Kochsalzlösung nachgefeuchtet werden. Durch Anschwellen der Wundumgebung kann es auch zu leichten Schmerzen kommen. Auch sie sind Zeichen einer beginnenden Wundheilung (exsudativer Druck auf die Nervenendfasern).

Wundsekretion bei Ulcus cruris und Dekubitus:

In der Anfangsphase der Wundheilung kann es als Zeichen einer beginnenden Exsudation und Steigerung der Phagozytoseaktivität zu einer vermehrten Sezernierung kommen. Dies kann einen mehrfachen Verbandwechsel pro Tag notwendig machen. Tritt nach anfänglicher Wundreinigung im Verlauf der weiteren Behandlung eine vermehrte Wundschmierung sowie eine stärkere Sekretion und Verfärbung des Granulationsgewebes auf, so muss eine Überdosierung angenommen werden. Reduziert man die Oxovasin - Menge, so nimmt die Wunde schnell ein gesundes Aussehen an. Das Prinzip der Wundfeuchtbehandlung sollte aber auf keinen Fall verlassen werden (evtl. alternierender Einsatz Oxovasin/physiologische Kochsalzlösung).

Spontanblutung:

Kommt es bei Kontakt mit dem neu gebildeten Granulationsgewebe zu einer spontanen Blutung, so ist dies ein positives Zeichen für eine beginnende Kapillarsprossung und bedarf keiner zusätzlichen Therapiemaßnahmen.

Vergrößerung der Wunde:

Eine scheinbare Vergrößerung der Wunde kann durch phagozytotische Andauung nicht mehr regenerierbaren Gewebes bedingt sein. Unter Therapie mit Oxovasin kommt es zu einer raschen Demarkierung zwischen totem und gesundem Gewebe.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Toxische Anzeichen von Überdosierung oder Intoxikationen sind mit Oxovasin nicht berichtet worden. Sie sind aufgrund der akuten Toxikologie und des raschen Abbaus von Oxovasin im Blut auch nicht zu erwarten:

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 **Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Wundheilmittel, ATC-Code: D03AX

Wirkmechanismus

Für die Wundheilung sind Reparationsprozesse des Bindegewebes und der Epidermis entscheidend. Wundmakrophagen spielen nicht nur eine wichtige Rolle bei der Infektabwehr und der Beseitigung von Gewebstrümmern, sondern sie stimulieren darüber hinaus in aktiviertem Zustand die für die Geweberegeneration erforderlichen Fibroblasten - (Granulationsgewebe) und Endothelzellenvermehrung (Neoangiogenese), sowie sekundär die Kollagensynthese und die Epithelzellproliferation. Zur Förderung der Infiltration von mononukleären Wundphagozyten und für die Stimulation dieses Zelltyps bei seinen physiologischen Aufgaben in der Wundheilung spielt eine Reihe von physikalischen und biochemischen Faktoren eine Rolle, wobei dem Sauerstoffgehalt im Gewebe eine besondere Bedeutung zukommt.

Oxovasin ist die äußerlich anwendbare Darreichungsform der auf Chlorit basierenden Wirksubstanz OXO-K993 (in der Literatur auch als Tetrachlorodecaoxygen oder TCDO bezeichnet). Die Wirkungen von Oxovasin in der Wundheilung sind *in vitro* und *in vivo* untersucht worden.

Folgende pharmakologischen Eigenschaften der Wirksubstanz von Oxovasin konnten durch *in-vivo* - Wundheilungsstudien belegt werden:

- vermehrter Einstrom von Makrophagen und eosinophilen Zellen und Verstärkung der Phagozytose
- verstärkte Gefäßneubildung
- vermehrte Bildung von Kollagen
- erhöhter Sauerstoffpartialdruck im geschädigten Gewebe
- Reduzierung der Wundfläche

Weitere interessante *in vivo* Ergebnisse sind die Antagonisierung der durch Cortison bewirkten Inhibierung der Reißfestigkeit und Wundkontraktion durch den Wirkstoff OXO-K993 (TCDO). In der Knochenheilung führte WF10 (die intravenöse Zubereitung der Wirksubstanz) zu größerer Reißfestigkeit und Bruchlast als die Vergleichssubstanzen Kochsalzlösung oder Faktor XIII. In der experimentellen Infektion wurde gezeigt, dass der protektive Effekt von WF10 eher durch die Steigerung der immunologischen Abwehr als durch direkten antimikrobiellen Effekt zustande kommt. Auch die Heilung von Ulzera, die durch Bestrahlung hervorgerufen worden waren, konnte durch WF10 beschleunigt werden.

Der Wirkstoff von Oxovasin ist auch in *in vitro* Experimenten untersucht worden. Diese Untersuchungen belegen die folgenden pharmakodynamischen Eigenschaften von OXO-K993 (TCDO):

- vermehrte Phagozytose
- Sauerstofffreisetzung abhängig vom vorhandenen Hämoprotein
- dosisabhängige und Spezies-spezifische bakterizide oder bakteriostatische Eigenschaften gegen Aerobier und Anaerobier

- antimikrobieller Effekt, der in Anwesenheit eines Hämoproteins verstärkt wird.

Weitere zum Standard gehörende pharmakologische Tests haben gezeigt, dass die Wirksubstanz in der therapeutischen Dosis und dem Konzentrationsbereich von Oxovasin sicher ist.

Klinisch zeigt sich die Wirksamkeit von Oxovasin Lösung in einer schnellen Wundreinigung. Oxovasin beschleunigt die Bildung von Granulationsgewebe und führt über die Beeinflussung der Wundkontraktion sowie der schnelleren Epithelisierung zu einem signifikant schnelleren Wundverschluss

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorptionsort von Oxovasin ist das Wundgewebe. Technisch ist es nicht möglich, den auf Chlorit basierenden Wirkstoff OXO-K993 (TCDO) bzw. seine physiologischen Metabolite Sauerstoff, Wasser und Chlorid im therapeutischen Wirkspiegelbereich von Oxovasin ($<3 \text{ mL/kg}$) nachzuweisen, da Chlorit unmittelbar abgebaut wird und eine sehr kurze Halbwertszeit hat. Daher kann das aktive Prinzip nicht als unveränderte Substanz im Blut gemessen werden und radioaktive Substanzen können aus technischen Gründen nicht genommen werden.

Ergebnisse von *in vitro* Experimenten weisen darauf hin, dass:

- OXO-K993 zur Entfaltung seiner oxidativen und Sauerstoff freisetzenden Eigenschaften der Hämakтивierung durch Komplexbildung mit Hämoproteinen (wie Hämoglobin, Myoglobin, Cytochrome c und Peroxidase) bedarf.
- beim hämakтивierten Zerfall des aktiven Wirkprinzips Chlorit keine toxischen Metabolite wie Singuletsauerstoff, Hydroxylradikal, Superoxidradikal oder Peroxid entstehen. Auch die Bildung von Chlorat und Hypochlorit konnte nicht nachgewiesen werden.
- Ausmaß und Geschwindigkeit der Chlorid – Freisetzung von Art und Konzentration des Hämoproteins abhängen. Nimmt man die maximale Freisetzung von Chlorid als Maß für die komplette Metabolisierung des Wirkprinzips Chlorit, bekommt man in Gegenwart von 10^{-6} mol/L Hämoglobin eine Halbwertszeit von weniger als 5 Minuten.
- unter Berücksichtigung der Hämoprotein – Konzentration im Blut ($2.5 \times 10^{-3} \text{ mol/L}$) und der Beziehung zwischen Metabolismus und Bioaktivator ein kumulativer Effekt der aktiven Substanz ausgeschlossen werden kann.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Oxovasin weist bei bestimmungsgemäßem Gebrauch keine toxischen Eigenschaften auf, da sich aus dem Tierexperiment bei der dermalen Anwendung keinerlei Hinweise auf systemische toxische Effekte ergaben.

Eine LD50 bei lokaler Anwendung konnte nicht bestimmt werden. Bei der Untersuchung der lokalen dermalen Verträglichkeit von Oxovasin am Kaninchen wurden an der intakten Haut keine Veränderungen ausgelöst. In den Untersuchungen zur chronischen Toxizität wurde Oxovasin über 13 Wochen an Hunden und über 3 Wochen an Kaninchen auf lokale dermale Verträglichkeit untersucht. Es kam bei Verabreichung bis zu 12 ml/kg KG zu keinerlei lokal toxischen oder systemischen Veränderungen. Bei i.v. Gabe einer stärker konzentrierten Wirkstoff-Lösung wurde eine mittlere letale Dosis (LD50) festgestellt, die 56,5 ml Oxovasin/kg Körpergewicht intravenös gegeben entsprechen würde.

Oxovasin ist weder phototoxisch noch photosensibilisierend.

Oxovasin ist zur lokalen Anwendung am Menschen vorgesehen. Es liegen jedoch auch Untersuchungen bei oraler und parenteraler Applikation des Wirkstoffs vor. In diesen Untersuchungen erwies sich der Wirkstoff von Oxovasin bei einmaliger und wiederholter intravenöser Verabreichung als sehr gut verträglich. In den Teratogenitätsstudien zeigten sich keine embryotoxischen Eigenschaften.

In den Mutagenitätstesten erwies sich Oxovasin als nicht mutagen. Hinweise auf neoplastische bzw. carcinogene Eigenschaften fanden sich nicht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glycerol
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Oxovasin Lösung ist aufgrund seines Wirkmechanismus als Monotherapeutikum einzusetzen.

Die Anwendung zusätzlicher Lokaltherapeutika auf der Wunde ist in jedem Fall zu vermeiden, da sie zu einer chemischen Interaktion führen können (z.B. Farbstoffe wie Brillantgrün, Gentianaviolett, Fuchsin und Malachitgrün).

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Flasche:	50 ml Flasche:	4 Jahre
	100 ml Flasche:	5 Jahre
Nach Öffnen der Flasche:		14 Tage

Oxovasin Lösung darf nach Ablauf des auf der Packung aufgedruckten Verfalldatums nicht mehr verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

Oxovasin ist vor Licht geschützt im Umkarton aufzubewahren.

Die Flaschen zur Mehrfachentnahme sind nach Öffnen sofort wieder gut zu verschließen und dunkel aufzubewahren, da sonst die Wirksamkeit nachlassen kann. Ein Kontakt der Flaschenöffnung mit der Haut oder der Wunde ist zu vermeiden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Oxovasin ist abgefüllt in 50 ml und 100 ml Polyethylenflaschen (HDPE).

Packungsgrößen: 1 x 50 ml, 1 x 100 ml

Klinikpackungen (gebündelt):

10 , 50 und 100 Flaschen mit je 50 ml Lösung,

10 , 50 und 100 Flaschen mit je 100 ml Lösung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Oxovasin Flaschen sind luftdicht verschlossen. Eine weiße Schraubkappe auf der Flasche ist mit einem Innendorn versehen. Zum Öffnen der Flasche wird der Verschluss nach rechts über den Widerstand gedreht, dabei durchsticht der Innendorn das Polyethylen und öffnet so die Flasche.

Entsorgung:

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

OXO Translational Science GmbH

Vor dem Schlosstor 9

39164 Stadt Wanzleben – Börde

Deutschland

Tel. – Nr.: 0049 (0)39209 – 6939 0

Fax – Nr.: 0049 (0)39209 – 6939 29

Email: info@oxots.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

19052.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der ersten Zulassung: 30. Mai 1994

Datum der letzten Verlängerung: 18. Februar 2010

10. STAND DER INFORMATION

August 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig