

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS****IRUXOL N**

Salbe

Zur Anwendung bei Erwachsenen

Aufgearbeitetes Filtrat von *Clostridium histolyticum*

mit Clostridiopeptidase A 1,2 I.E., andere Proteasen 0,24 I.E. pro g Salbe

Enzympräparation/ Dermatikum

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG****2.1 Arzneilich wirksame Bestandteile**

1 g Salbe enthält aufgearbeitetes Filtrat von *Clostridium histolyticum* 0,52 - 3,75 mg, enthaltend: Clostridiopeptidase A 1,2 I.E (Bestimmung dieser Kollagenase nach Grassmann und Nordwig), andere Proteasen 0,24 I.E. (Bestimmung mod. nach Kunitz).

**2.2 Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile:** siehe unter 6.1**3. DARREICHUNGSFORM**

Salbe

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

Zur enzymatischen Reinigung kutaner Ulzera von nekrotischem Gewebe.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Iruxol N, Salbe, wird 1 mal täglich, etwa 2 mm dick, gleichmäßig aufgetragen. Gelegentlich kann eine 2malige Applikation/Tag erforderlich sein. Hierdurch kann eine Steigerung der Wirkung erzielt werden. Ein 1maliger Verbandwechsel/Tag ist in der Regel ausreichend.

Um eine erfolgreiche enzymatische Wundbehandlung mit Iruxol N, Salbe, zu gewährleisten, muß während der Therapie immer genügend Feuchtigkeit im Wundgebiet vorhanden sein. Bei trockenen Wunden ist der Wundgrund daher mit physiologischer Kochsalzlösung (0,9 % NaCl), Ringerlösung oder anderen gewebsverträglichen Lösungen (z. B. Glucose) anzufeuchten. Verhärtete und trockene Beläge sollten zunächst durch geeignete Mittel aufgeweicht werden.

Die Behandlung von *Ulcus cruris venosum* mit Iruxol N, Salbe, kann durch einen Kompressionsverband und bei arteriellen Durchblutungsstörungen durch eine entsprechende medikamentöse Therapie sinnvoll ergänzt werden.

Bei vorliegender Wundinfektion ist eine entsprechende Antibiotikatherapie in Erwägung zu ziehen. Chloramphenicol, Neomycin, Framycetin, Bacitracin, Gentamicin, Polymyxin B und Makrolide (z. B. Erythromycin) sind kompatibel mit Iruxol N.

Iruxol N ist nur nach ärztlicher Verordnung anzuwenden. Die übliche Behandlungsdauer beträgt 1-3 Wochen. Der Arzt legt auch fest, wann die Behandlung mit Iruxol N beendet wird.

Falls nicht innerhalb von 14 Tagen nach Behandlungsbeginn mit Iruxol N ein Rückgang nekrotischen Gewebes festzustellen ist, ist die Behandlung mit Iruxol N abzubrechen und durch eine andere Behandlungsmethode zu ersetzen.

**Paediatrische Population:** Keine relevante Anwendung beim Anwendungsgebiet von Iruxol N für Kinder

**4.3 Gegenanzeigen**Absolute

Die Anwendung bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels ist kontraindiziert.

Relative

Iruxol N sollte bei Ulzera mit starken Infektionen nicht ohne eine begleitende systemische Antibiotikatherapie eingesetzt werden.

Bei Verbrennungen sollten ohne Konsultation eines Verbrennungsspezialisten nicht mehr als 10 % der Körperoberfläche behandelt werden.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Tyrothricin, Gramicidin und Tetracykline sollten nicht zusammen mit Iruxol N lokal angewendet werden. Der Kontakt mit den Augen und Schleimhäuten sollte vermieden werden.

Bei Diabetikern sollten trockene Gangrän zurückhaltend befeuchtet werden, um den Übergang zu feuchten Gangrän zu vermeiden.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Die zusätzliche Anwendung von Antiseptika, Schwermetallen, Badezusätzen und Seifen sollte vermieden werden, da der Wirkstoff dadurch unwirksam wird.

**4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

Obwohl es keine Belege für teratogene Wirkungen gibt, sollte Iruxol N während des ersten Trimenons der Schwangerschaft nur bei strenger Indikationsstellung angewendet werden. Da Kollagenase nicht in den Kreislauf gelangt, ist die Ausscheidung über die Muttermilch unwahrscheinlich.

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

Entfällt

**4.8 Nebenwirkungen**

Häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$  Patienten) können Hautreizungen oder Kontaktdermatitis auftreten.

Gelegentlich ( $\geq 1/1000$  bis  $< 1/100$  Patienten) können Schmerzen, Erytheme oder Brennen im Wundgebiet auftreten.

In schweren Fällen von Nebenwirkungen muss daher überlegt werden, ob die Behandlung abbrechen ist.

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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

##### Symptome der Intoxikation

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet. Vergiftungserscheinungen nach versehentlicher Einnahme sind nicht zu erwarten.

##### Therapie von Intoxikationen

Das Arzneimittel sollte aus dem Magen entfernt werden (Erbrechen, evtl. Magenspülung).

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Zubereitungen zur Behandlung von Wunden und Geschwüren,

Proteolytische Enzyme, **ATC-Code:** D 03BA 52

Der Wundheilungsprozeß wird begünstigt, wenn der Wundgrund von Nekrosen und entsprechenden Belägen gereinigt ist.

Es gibt verschiedene Methoden, Wunden zu säubern. Ein schonendes Verfahren ist die lokale Anwendung von hydrolytischen Enzymen. Allerdings konnte diese enzymatische Wundreinigung bisher nicht immer erfolgreich sein, weil die Wunde neben denaturiertem Kollagen auch natives Kollagen enthält. Die bisher verwendeten Proteasen (Chymotrypsin, Fibrinolytin [= Plasmin], Papain, Streptokinase, Trypsin) sind nicht in der Lage, natives Kollagen abzubauen, vermögen jedoch denaturiertes Kollagen in unterschiedlichem Maße abzubauen.

Gereinigtes Kulturfiltrat von *Clostridium histolyticum* enthält als Leitenzym die Kollagenase Clostridiopeptidase A und weitere Proteasen.

Kollagenase (Clostridiopeptidase A) wird zur Wundreinigung verwendet, weil nekrotisches Gewebe durch native Kollagenstränge an der Wundoberfläche festgehalten werden kann. Nekrotisches Gewebe stellt jedoch eine wichtige lokale Ursache für das Nichtheilen einer Wunde dar. Die alleinige Anwendung von Kollagenase in der Wundheilung würde indessen nicht ausreichen, weil Kollagenase wegen ihrer strengen Substratspezifität keine Wirkung auf fibröse oder globuläre Proteine hat. Die in dem Kulturfiltrat enthaltenen weiteren Proteasen vergrößern daher das Wirkungsspektrum erheblich.

Intaktes Epithel, Granulationsgewebe, Fettgewebe und Muskulatur werden durch Iruxol N nicht angegriffen; eine Schädigung des gesunden Gewebes tritt also nicht ein.

Stimulierende Effekte auf Zellen, die beim Wundheilungsprozess eine Rolle spielen, insbesondere auf Fibroblasten, Endothelzellen, Monocyten und Keratinocyten wurden in-vitro dadurch nachgewiesen, indem Iruxol N zum Zellwachstum auf Kollagenplatten eingesetzt wurde.

Insbesondere erweist sich, dass Iruxol N dosisabhängig die Reorganisation von Endothelzellen induziert, bei der dreidimensionale Kapillartubuli gebildet werden; diese gelten als Indiz für die erste Stufe der Angiogenese.

#### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Im Blut von Patienten mit Hautdefekten (Ulcus cruris venosum etc.), die mit Iruxol N, Salbe, bis zu 9 Wochen topisch behandelt worden waren, wurden weder Kollagenaseantikörper noch zirkulierende Kollagenase (Clostridiopeptidase A) nachgewiesen. Der Literatur zufolge kamen Untersucher, die Patienten mit einer Enzympräparation aus *Clostridium histolyticum* (Santyl, Salbe, mit 2,08 U/g; Hexapeptidtest) therapierten, zu demselben Ergebnis. Darüber hinaus fanden sie in einem 4wöchigen Tierversuch mit standardisiertem dermalem Trauma keine Hinweise auf eine Kollagenaseresorption und keine präzipitierenden Kollagenaseantikörper in den Serumproben der verwendeten Affen (*Macaca arctoides*). Demnach wird Kollagenase wahrscheinlich auch von entzündlich nekrotischer Haut nicht resorbiert; vielmehr scheint sie - wie auch die übrigen Bestandteile des Enzymgemisches - noch im Nekrosebereich inaktiviert und abgebaut zu werden. Es ist wahrscheinlich, daß die Abbauprodukte des in Iruxol N, Salbe, enthaltenen Enzymgemisches Bestandteil der endogenen Peptide und des Aminosäuren-pools werden.

#### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxikologisch erweist sich das Enzym Kollagenase (Clostridiopeptidase A) als gut verträglich; die akute Toxizität ist gering, gesunde Schleimhaut bzw. Haut wird nicht gereizt. Anzeichen eines allergisierenden Potentials sowie systemische Unverträglichkeitsreaktionen nach topischer Applikation auf intakter und skarifizierter Haut sind nicht zu beobachten.

Gemäß den Ergebnissen immunologischer Untersuchungen wird das Enzym offensichtlich weder durch intakte noch durch defekte Haut resorbiert. Aufgrund der langjährigen und umfassenden Erfahrungen mit dem Enzym in der Klinik sind zusätzliche tierexperimentelle Untersuchungen nicht erforderlich.

### 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

#### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dickflüssiges Paraffin, weißes Vaseline

#### 6.2 Inkompatibilitäten

Die in Iruxol N enthaltenen Enzyme sind in Anwesenheit von Wasser nicht über längere Zeit stabil.

#### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Iruxol N ist 3 Jahre haltbar.

#### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C aufbewahren.

#### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses <und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation>

Tuben in

Packung mit 15 g Salbe

Packung mit 30 g Salbe

Packung mit 60 g Salbe

Packung mit 90 g Salbe

Es werden möglicherweise nicht alle zugelassenen Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung <und sonstige Hinweise zur Handhabung>

Keine besonderen Hinweise.

#### 7. INHABER DER ZULASSUNG

kohlpharma GmbH

Im Holzhau

66663 Merzig

#### 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

51127.00.00

#### 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

13.06.01 / 05.03.09

#### 10. STAND DER INFORMATION

Juni 2022

#### 11. Verschreibungsstatus/ Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig