

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Phlogenzym
Filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 filmom obalená tableta obsahuje: Bromelaín 90 mg
Trypsín 48 mg
Rutozid trihydrát 100 mg

Pomocná látka so známym účinkom: laktóza

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalené tablety
Zelenožlté filmom obalené tablety, okrúhleho tvaru, bez označenia.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikácie

Phlogenzym možno použiť ako alternatívu k doposiaľ zaužívaným liečebným postupom u týchto stavov: po traumatické (poúrazové) a pooperačné opuchy.

Phlogenzym sa používa tiež ako podporná liečba pri týchto stavoch: zápal v oblasti ústnej dutiny, horných a dolných dýchacích ciest, močových a pohlavných orgánov, tiež v kombinácii s antibiotikami, vrede predkolenia, tromboflebitída (zápal povrchových žíl), potrombotický syndróm (stav po opakovaných zápaloch žíl), reumatické ochorenia - reumatizmus mäkkých tkanív (napr. svalový reumatizmus, tenisový lakeť, zápal šľachovej pošvy, bolesti v ramenách a pleciach), reumatoidná artritída (autoimunitné zápalové ochorenie kĺbov), zápalová aktivácia artrózy (degeneratívnych ochorení kĺbov a chrbtice), ako aj podporná liečba roztrúsenej sklerózy.

4.2. Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka pre dospelých je 2 tablety 3-krát denne alebo 3 tablety 2-krát denne.

V osobitných prípadoch (ťažký priebeh ochorenia, akútny zápal, poúrazové a pooperačné stavy) sa môže dávka zvýšiť až na 4 tablety 3-krát alebo 3 tablety 4-krát denne.

Pediatrická populácia

Odporúčaná dávka u detí vo veku od 6 rokov je 1 tableta na 10 kg hmotnosti na deň. Túto dávku možno rozdeliť do dvoch až štyroch jednotlivých dávok.

Spôsob podávania

Tablety sa užívajú nalačno, najmenej 30 minút pred jedlom alebo minimálne 2 hodiny po jedle. Tablety sa užívajú nerozhryzené a zapíjajú sa väčším množstvom tekutiny (najmenej 0,25 litra tekutiny).

4.3. Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Ťažké vrodené alebo získané poruchy zrážanlivosti krvi (napr. pri hemofilii, ťažkých poškodeniach pečene, u dialyzovaných pacientov).

4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Príležitostne môže pri chronických ochoreniach na začiatku liečby Phlogenzymom nastať zhoršenie príznakov. V tomto prípade nemusí byť liek vysadený, ale možno zvážiť prechodné zníženie doterajšieho dávkovania. Ak sa Phlogenzym užíva pred operáciou, treba vziať do úvahy mierny fibrinolytický účinok lieku.

Sacharidy obsiahnuté v 1 tablete zodpovedajú 4,65 kcal = 19,5 kJ.

Pediatrická populácia

Phlogenzym sa nemá podávať deťom do veku 6 rokov.

Phlogenzym obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými poruchami: intoleranciou galaktózy, laponskou deficienciou laktázy alebo s poruchou absorpcie glukózy a galaktózy, nemajú tento liek užívať.

4.5. Liekové a iné interakcie

Nežiaduce interakcie Phlogenzymu s inými súčasne podávanými liekmi nie sú známe. Pri súčasnom podávaní Phlogenzymu a antibiotík sa zvyšuje koncentrácia antibiotík v sére a tkanive.

4.6. Fertilita, gravidita a laktácia

Počas gravidity a laktácie treba užívanie Phlogenzymu osobitne zvážiť.

4.7. Ovplyvnenie schopností viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Phlogenzym nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8. Nežiaduce účinky

Phlogenzym je obvykle dobre znášaný, ani pri dlhodobom užívaní vysokých dávok neboli pozorované závažné nežiaduce účinky.

Frekvencie nežiaducich reakcií sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Pôsobením enzýmov môžu nastať neškodné zmeny farby, pachu a konzistencie stolice. Počas užívania vyšších jednorazových dávok sa môžu objaviť pocity plnosti, nafukovania a výnimočne pocit nevoľnosti. Tomu sa dá zabrániť rozdelením dávky na viacero dávok v priebehu dňa. Ak tieto príznaky aj po znížení dávky pretrvávajú, je treba užívanie prerušiť alebo znížiť dávku.

Zriedkavo boli pozorované alergické reakcie (kožná vyrážka), ktoré odoznejú po vysadení lieku. Veľmi zriedkavými nežiaducimi účinkami bola bolesť hlavy, pocit hladu a zvýšené potenie.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9. Predávkovanie

Ani v prípade dlhodobého užívania vyšších dávok lieku sa neobjavili žiadne toxické účinky. Môže sa vyskytnúť len ľahká hnačka, ktorá po prerušení liečby vymizne bez ďalšej potrebnej liečby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Varium, enzýmový prípravok.
ATC kód: M09AB52

** Antiflogistický a antiedematózný účinok*

Phlogenzym resp. enzýmy, ktoré obsahuje, bromelaín a trypsín redukujú edémy zápalového pôvodu ako aj opuchy spôsobené traumou či operačnými výkonmi. Enzýmy pomáhajú odbúravať fibrín, ďalšie makromolekulárne látky a mediátory zápalu (napr. bradykinín, ktoré vznikajú pri akútnom zápale alebo prenikajú z krvi do interstícia). Vzhľadom na to, že je obnovovaná porušená mikrocirkulácia a sú zlepšené reologické vlastnosti krvi, je zabezpečený aj transport degradačných produktov krvným a lymfatickým systémom.

** Fibrinolytický a trombolytický účinok, vplyv na reologické vlastnosti krvi*

Phlogenzym resp. enzýmy, ktoré obsahuje vyvolávajú aktiváciu fibrinolýzy cestou aktivácie plazminogénu, depolymerizáciu a zmeny kvality fibrínovej siete. Rozpúšťajú mikrotromby a znižujú viskozitu krvi (zlepšenie reologických vlastností krvi, zlepšenie prekrvenia). Enzýmy znižujú agregáciu trombocytov a erytrocytov a zlepšujú flexibilitu erytrocytov.

** Imunomodulačný účinok*

Mnohé experimenty dokazujú schopnosť enzýmov, ktoré obsahuje Phlogenzym, priaznivo modulovať funkcie niektorých imunocytov (makrofágov, granulocytov, NK buniek, T lymfocytov). Zvyšujú napr. fagocytárnu a cytolytickú aktivitu, indukujú expresiu niektorých cytokínov (TNF alfa, IL1 beta, IL6) a produkciu kyslíkových radikálov (*in vitro, ex vivo*).

Pri nefyziologickom zvýšení hladín niektorých cytokínov (napr. TNF alfa, TGF beta) sa enzýmy, ktoré obsahuje Phlogenzym, zúčastňujú na znižovaní hladín týchto cytokínov a obmedzujú ich nežiaduce účinky (zápalový, kachektizujúci, fibrotizačný).

Enzýmy, ktoré obsahuje Phlogenzym, selektívne ovplyvňujú aj expresiu niektorých povrchových adhezívnych molekúl rôznych buniek (napr. CD4, CD44, CD80).

Pri mnohých imunopatologických procesoch zohrávajú hlavnú úlohu patogénne imunokomplexy. Vysoké koncentrácie imunokomplexov blokujú funkciu fagocytov. Kombinované enzýmové prípravky dokážu zlepšovať *klirens* imunokomplexov zvýšením hydrolytickej aktivity séra a stimuláciou výkonnosti fagocytózy. Pri pokusoch sa dokázalo, že proteínázy odbúrávajú cirkulujúce, zoskupené i tkanivovo fixované imunokomplexy a obmedzujú novotvorbu patogénnych imunokomplexov.

** Sekundárny analgetický účinok*

Keďže enzýmy, ktoré obsahuje Phlogenzym, pôsobia na kauzálne faktory bolesti vyvolané akútnou zápalovou reakciou, možno pomocou nich dosiahnuť analgetický účinok. Enzýmy degradujú mediátory bolesti, znižujú onkotický tlak a tkanivové napätie, zlepšujú reologické vlastnosti krvi. Tak prispievajú k zlepšeniu prekrvenia, odtransportovaniu toxických produktov metabolizmu a lepšiemu zásobovaniu tkanív kyslíkom.

Horeuvedené účinky proteínáz dopĺňa a potencuje rutin. Dokázané sú jeho protizápalové účinky a schopnosť znižovať permeabilitu kapilár obmedzujúcu extravazáciu. Uplatňuje sa aj ako silný „lapač“ voľných radikálov.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Aplikačná forma Phlogenzymu je upravená tak, aby odolávala žalúdočnej šťave a bola rozpustná až v tenkom čreve. Enzýmy, ktoré obsahuje Phlogenzym rovnako ako iné vysokomolekulové látky sú rezorbované v distálnych partiách tenkého čreva. Kinetika jednotlivých enzýmov ukazuje, že pri opakovanom podávaní ich koncentrácie rastú a dosahujú maximum po 24 - 48 hodinách. Pri trvajúcom podávaní sa udržiavajú dosiahnuté koncentrácie na rovnakej hladine a po vysadení liečby sa vracajú na pôvodné hodnoty zhruba po 48 hodinách.

Už počas vstrebávania sa enzýmy viažu na prirodzené špecifické antiproteínázy α 1-proteínázový inhibítor (α 1-antitrypsín), či bežné antiproteínázy typu α 2-makroglobulínu, schopné viazať všetky triedy proteínáz.

V komplexe proteínáza - antiproteínáza sú enzýmy chránené pred rozpoznaním humorálnymi aj bunkovými zložkami imunitného systému, takže ani pri dlhodobom podávaní sa neprejavujú ich antigénne a alergogénne vlastnosti. Okrem toho majú schopnosť koncentrovať sa v poranených a zápalových ložiskách (ich vstup je umožnený zvýšenou priepustnosťou drobných ciev). Tu dochádza vplyvom rôznych fyzikálnych a chemických parametrov k štiepeniu komplexov a uvoľnené proteínázy tak môžu uplatniť svoju aktivitu.

Rezorbované enzýmy sú vychytávané bunkami mononukleárového fagocytárneho systému, vylučujú sa prevažne pečeňou. Nerezorbované účinné látky sa odbúravajú trávením v črevách alebo sa vylučujú stolicou.

5.3. Predklinické údaje o bezpečnosti

Experimenty na pokusných zvieratách (potkanoch a psoch) nepreukázali letálnu dávku Phlogenzymu po jeho perorálnej aplikácii. Jednorazové, opakované a dlhodobé užívanie lieku nevyvoláva žiadne zjavné prejavy toxicity. Účinné látky nemajú tiež žiadne teratogénne, mutagénne alebo karcinogénne vlastnosti.

120 – dňová štúdia toxicity na potkanoch a psoch:

pri hematologickom, biochemickom a oftalmologickom vyšetrení neboli preukázané žiadne toxické účinky. Analýza moču nepreukázala žiadne poškodenie súvisiace s liekom. Vo všetkých prípadoch bol potkanom a psom podávaný Phlogenzym v dávkach 40, 200 a 800 mg/kg denne po dobu 120 dní (bolo podávané približne ekvivalentné množstvo ľudskej terapeutickú dávky resp. 5 násobná, resp. 20 násobná dávka).

Chronická toxicita Phlogenzymu bola stanovená na 48 psoch (Simerda 1996) po dobu 52 týždňov. 14 psov a 14 fen dostávalo Phlogenzym a ďalších 10 psov a 10 fen dostávalo placebo. Bolo podávaných 1,7 a 30 tabliet Phlogenzymu/zviera/deň alebo 1 a 30 tabliet placebo/zviera/deň. V priebehu štúdie neuhynulo žiadne zviera. Neboli pozorované žiadne s liekom spojené zmeny chovania alebo celkového zdravotného stavu. Príjem potravy zostal bez zmeny, rovnako ako telesná hmotnosť. Neboli objavené žiadne nepriaznivé účinky na koagulačný systém ani na ostatné hematologické parametre. Ani biochemické vyšetrenie séra a detekcia tukov v pečenevom tkanive nepotvrdili vplyv Phlogenzymu na sledované parametre metabolizmu. Analýza moču vrátane močového sedimentu neukázala žiadne patologické zmeny.

Oftalmologické, EKG a neurologické vyšetrenia taktiež nevykazovali žiadne patologické zmeny. Neboli zistené žiadne účinky Phlogenzymu na hmotnosť orgánov.

Histopatologické, mikrobiologické a makroskopické vyšetrenia nepreukázali známky hepatotoxicity ani renálnej toxicity preparátu. Podávanie Phlogenzymu nevyvolalo žiadne zmeny na sliznici gastrointestinálneho traktu. Malé množstvo nálezov, ktoré sa vyskytli ako v kontrolnej, tak aj vo Phlogenzymovej skupine, nebolo považované za spojené s podávaním lieku.

Chromozomálne analýzy *in vivo*: v porovnaní s kontrolnou skupinou neboli zistené žiadne štatisticky významné zvýšenia početnosti štrukturálnych chromozomálnych aberácií v bunkách kostnej drene.

V tejto štúdií bol Phlogenzym podávaný perorálne v jednotlivých dávkach 40, 200, a 800 mg/kg s meraním po 24 hodinách.

Test embryotoxicity, teratogenity a vplyv na priebeh tehotenstva nedokumentoval žiadne odchýlky od normálneho priebehu tehotenstva, nedošlo k zvýšeniu počtu intrauterinných rezorpcií alebo úmrtia plodu a rovnako nebola pozorovaná žiadna malformácia.

Nedošlo ku zmenám vo vývoji orgánov v priebehu osifikácie. Nedošlo k žiadnym neočakávaným zmenám v zastúpení jednotlivých pohlaví či hmotnosti plodov.

Amesov test genotoxicity:

Test bol vykonávaný za použitia histidín auxotrofných kmeňov *Salmonella typhimurium* TA 1535, TA 1538, TA 97, TA 88 a TA 100 s alebo bez mikrozomálnej metabolickej aktivácie vo dvoch oddelených stanoveniach s dávkami 1, 10, 100, 250 a 500 µg/plaťňa.

Za týchto podmienok neboli pozorované žiadne pôsobenia Phlogenzymu na bakteriálnu mutagenitu.

Celkovú toxicitu rutozidu možno považovať za zanedbateľnú. Skrímenie 0,2 – 0,5 g rutozidu/kg telesnej hmotnosti potkanov alebo myší nedávalo žiadny dôkaz akútnej alebo chronickej toxicity.

Karcinogenita alebo teratogenita sú pri perorálnom podaní rutozidu rovnako zanedbateľné.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1. Zoznam pomocných látok

Monohydrát laktózy,
magnéziumstearát,
kyselina stearová,
mastenec,
trietylitrát,
metakrylátový kopolymér typ L,
makrogol 6000,
vanilín,
čistená voda,
kukuričný škrob,
koloidný bezvodý oxid kremičitý.

6.2. Inkompatibilita

Neaplikovateľné.

6.3. Čas použiteľnosti

2 roky

6.4. Špeciálne upozornenie na uchovávanie

Liek uchovávať pri teplote do 25 °C.

6.5. Druh obalu a obsah balenia

Balenia: 40, 100 a 200 filmom obalených tablet – Al/PVC alebo Al/PVC/PE blister, písomná informácia pre používateľa, papierová škatuľka.

Balenie: 800 filmom obalených tabliet - liekovka z plastickej hmoty pokrytá Al fóliou so šraubovacím uzáverom z plastickej hmoty, písomná informácia pre používateľa.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6. Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MUCOS Pharma GmbH & Co.KG
Mirastrasse 17
D-13509 Berlín, Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

87/0580/96-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16.07.1996

Dátu posledného predĺženia registrácie: 15.12.2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Február 2016