

## **SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

### **1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

PHLOGENZYM

### **2. SLOŽENÍ KVALITATIVNÍ I KVANTITATIVNÍ**

1 potahovaná tableta obsahuje:

Bromelaina 90 mg (odpovídá 450 F.I.P.-j.)

Trypsinum 48 mg (odpovídá 24 · kat)

Rutosidum trihydricum 100 mg

### **3. LÉKOVÁ FORMA**

Potahované tablety

Popis přípravku: kulaté, zelenožluté potahované tablety bez označení.

### **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

#### **4.1. Terapeutické indikace**

*Jako alternativa k dosud užívaným léčebným postupům je Phlogenzym možno použít u těchto stavů:*

Pouřazové a pooperační otoky

*Jako podpůrná léčba je Phlogenzym vhodný při těchto stavech:*

Zánětlivá onemocnění např. v oblasti urogenitálního a žilního systému

Zánětlivá revmatická onemocnění: revmatoidní artritida, revmatismus měkkých tkání,

zánětlivá aktivace degenerativních onemocnění kloubů a páteře.

Přípravek je určen k léčbě dospělých a dětí od 6 let.

#### **4.2. Dávkování a způsob podání**

Dospělí: doporučuje se užívat 6 tablet denně (3x2 nebo 2x3). Ve zvláštních případech (těžký průběh onemocnění, počátek akutního zánětu, pouřazové a pooperační stavy, kde je třeba rychlé vstřebání otoku, krevních podlitin a výronů), může být dočasně podáváno až 12 tablet denně (3x4 nebo 4x3).

Doporučené dávkování pro děti od 6 let: 1 tableta na 10 kg tělesné hmotnosti a den. Tato dávka se rozdělí do 2-4 dílčích dávek.

Tablety je nutné užívat nalačno (tj. nejméně 30 min. před jídlem a alespoň 2 hod. po jídle) a nerozkousané je zapít větším množstvím tekutiny (nejméně 1/4 litru).

#### **4.3. Kontraindikace**

Phlogenzym se nesmí užívat při známé přecitlivělosti na léčivé nebo pomocné látky.

Přípravek nesmějí užívat pacienti s vážnými vrozenými nebo získanými poruchami krevní srážlivosti (např. hemofilie, těžké poškození jater, dialyzovaní pacienti).

#### **4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Příležitostně může při chronických onemocněních po začátku léčby Phlogenzymem nastat zhoršení příznaků. V tomto případě by neměl být lék vysazen, ale může se zvážit přechodné snížení dosavadního dávkování. Před operacemi je třeba vzít v úvahu mírný fibrinolytický efekt přípravku.

Tento lék nenahrazuje antibiotickou léčbu infekčního zánětu, zvyšuje však její účinnost.

Sacharidy obsažené v 1 tabletě odpovídají 4,65 Kcal = 19,5 kJ.

#### **4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Nežádoucí interakce Phlogenzymu s jinými současně podávanými léky nejsou známy. Existují poznatky o zvýšení hladin některých antibiotik a chemoterapeutik v krvi při současném podávání Phlogenzymu.

#### **4.6. Těhotenství a kojení**

Vzhledem k tomu, že není dostatek údajů o použití přípravku v době těhotenství a kojení, měl by být přípravek v době těhotenství a kojení užíván jen po pečlivém zvážení poměru rizika pro plod či kojenice k prospěchu léčby pro matku.

#### **4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Užívání Phlogenzymu neovlivňuje pozornost při řízení motorových vozidel a obsluze strojů.

#### **4.8. Nežádoucí účinky**

Phlogenzym je obvykle dobře snášen, ani při dlouhodobém podávání vysokých dávek nebyly ve většině případů pozorovány nežádoucí účinky. Ojedinele se může objevit nevýrazná změna konzistence, barvy a zápachu stolice. Vzácnými nežádoucími účinky jsou: bolest hlavy, pocity hladu a zvýšená potivost. Při užívání vyšších jednorázových dávek byly pozorovány pocity plnosti, nadýmání, ojedinele nevolnost. Těmto pocitům se dá zamezit rozdělením celkové dávky v průběhu dne. Zřídka se objevující alergické reakce (kožní vyrážka) odeznívají po vysazení léku.

#### **4.9. Předávkování**

Ani v případě dlouhodobého užívání vyšších dávek se neobjevily žádné toxické účinky, vyjma možného lehkého průjmu, který po přerušení užívání přípravku zmizí samovolně.

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1. Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: varium, enzymový přípravek

*Antiflogistický a antiedematózní účinek*

Phlogenzym resp. enzymy v něm obsažené bromelain a trypsin redukují jak edémy zánětlivého původu, tak otoky doprovázející traumata či operační výkony. Enzymy napomáhají odbourávat fibrin a další makromolekulární látky a mediátory zánětu (jako např. bradykinin), které při akutním zánětu vznikají nebo pronikají z krve do intersticia. Vzhledem k tomu, že je současně obnovována porušená mikrocirkulace a zlepšeny reologické vlastnosti krve, je zaručeno odtransportování degradačních produktů krevním a lymfatickým systémem.

*Fibrinolytický a trombolýtický účinek, vliv na reologické vlastnosti krve*

Phlogenzym resp. enzymy v něm obsažené vyvolávají aktivaci fibrinolýzy cestou aktivace plazminogenu, depolymerizace a změny kvality fibrinové sítě. Rozpouštějí mikrotromby a snižují viskozitu krve (zlepšení reologických vlastností krve, zlepšení prokrvení). Snižují agregaci trombocytů a zvyšují flexibilitu erytrocytů.

*Imunomodulační účinek*

Četné experimenty prokazují schopnost enzymů obsažených ve Phlogenzymu příznivě modulovat funkce některých imunocytů (makrofágů, granulocytů, NK buněk, T lymfocytů). Zvyšují např. fagocytární a cytolytickou aktivitu, indukují produkci některých cytokinů (TNF alfa, IL1 beta, IL6) a kyslíkových radikálů (in vitro, ex vivo).

Při nefyziologicky zvýšených hladinách některých cytokinů (např. TNF alfa, TGF beta) se enzymy obsažené ve Phlogenzymu podílejí na snížení jejich hladin a omezení jejich nežádoucích účinků (prozánětlivého, kachektizujícího, fibrotizačního).

Enzymy obsažené ve Phlogenzymu rovněž selektivně ovlivňují expresi některých povrchových adhezních molekul různých buněk (např. CD4, CD44, B7-1).

V řadě imunopatologických procesů hrají stěžejní roli patogenní imunokomplexy. Vysoké koncentrace imunokomplexů vedou mj. k zablokování funkce fagocytů. Kombinované

enzymové přípravky dokáží zlepšovat clearance imunokomplexů zvýšením hydrolytické aktivity séra a stimulací výkonnosti fagocytózy. Při pokusech bylo prokázáno, že proteinázy odbourávají cirkulující, shluklé i tkáňově fixované imunokomplexy a také brzdí novotvorbu patogenních imunokomplexů.

#### *Sekundární analgetický účinek*

Protože enzymy obsažené ve Phlogenzymu působí na kauzální faktory bolesti vyvolané akutní zánětlivou reakcí, lze jimi dosáhnout analgetického účinku. Degradují mediátory bolesti, snižují onkotický tlak a tkáňové napětí, zlepšují reologické vlastnosti krve. Tím přispívají ke zlepšenému prokrvení, odtransportování toxických produktů metabolismu a lepšímu zásobení tkání kyslíkem.

Výše uvedené účinky proteináz doplňuje a potencuje rutin. Jsou prokázány jeho protizánětlivé účinky i snižování permeability kapilár, omezující extravazaci. Uplatňuje se také jako silný lapač volných radikálů.

### **5.2. Farmakokinetické vlastnosti**

Aplikační forma Phlogenzymu je upravena tak, aby odolávala žaludeční šťávě a byla rozpustná až v tenkém střevě. Enzymy obsažené ve Phlogenzymu stejně jako jiné vysokomolekulární látky jsou resorbovány v distálních partiích tenkého střeva. Kinetika jednotlivých enzymů ukazuje, že při opakovaném podávání jejich koncentrace narůstají a dosahují maxima po 24-48 hodinách. Při pokračujícím podávání se dosažené koncentrace udržují na stejné hladině a po vysazení léčby se vracejí k původním hodnotám po zhruba 48 hodinách.

Už v průběhu vstřebávání se enzymy vážou na přirozené specifické antiproteinázy např.  $\alpha_1$ -proteinázový inhibitor ( $\alpha_1$ -antitrypsin), či obecné antiproteinázy typu  $\alpha_2$ -makroglobulinu, schopné vázat všechny třídy proteináz.

V komplexu proteináza-antiproteináza jsou enzymy chráněny před rozpoznáním humorálními i buněčnými složkami imunity, takže i při dlouhodobém podávání se neprojevují jejich antigenní ani alergogenní vlastnosti. Navíc mají schopnost soustřeďovat se do ložisek traumatu a zánětu (kde jejich vstup umožňuje zvýšená propustnost drobných cév). Zde dochází vlivem odlišných fyzikálních a chemických parametrů k rozštěpení částí komplexů a uvolněné proteinázy mohou uplatnit svoji aktivitu.

Resorbované enzymy jsou vychytávány buňkami mononukleárního fagocytárního systému, vylučují se převážně játry. Neresorbované účinné látky se odbourávají trávením ve střevech nebo se vylučují stolicí.

### **5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku**

Akutní střední letální dávka po perorálním podání je příliš vysoká, nelze ji podat.

120-denní studie toxicity na potkanech a psech:

Při hematologickém, biochemickém a oftalmologickém vyšetření nebyly prokázány žádné toxické účinky. Analýza moči neprokázala žádná poškození související s lékem. Ve všech případech byl potkanům a psům podáván Phlogenzym v dávkách 40, 200 a 800 mg/kg denně po dobu 120 dní (bylo podáváno přibližně ekvivalentní množství lidské terapeutické dávce, resp. 5-násobná, resp. 20-násobná dávka).

Chronická toxicita Phlogenzymu byla stanovována na 48 psech (Šimerda, 1996) po dobu 52 týdnů. 14 psů a 14 fen dostávalo Phlogenzym a dalších 10 psů a 10 fen dostávalo placebo. Bylo podáváno 1, 7 a 30 tablet Phlogenzymu/zvíře/den nebo 1 a 30 tablet placebo/zvíře/den. V průběhu studie neuhynulo žádné zvíře. Nebyly pozorovány žádné s lékem spojené změny chování nebo celkového zdravotního stavu. Příjem potravy zůstal beze změny, stejně jako tělesná hmotnost. Nebyly objeveny žádné nepříznivé účinky na koagulační systém ani na ostatní hematologické parametry. Ani biochemické vyšetření séra a detekce tuků v jaterní tkáni nepotvrdily vliv Phlogenzymu na sledované parametry metabolismu. Analýza moči, včetně močového sedimentu, neukázala žádné patologické změny.

Oftalmologická, EKG a neurologická vyšetření rovněž nevykazovala žádné patologické změny.

Nebyly zjištěny žádné účinky Phlogenzymu na hmotnost orgánů. Histopatologické, mikroskopické a makroskopické vyšetření neprokázalo známky hepatotoxicity ani renální toxicity preparátu. Podávání Phlogenzymu nevyvolalo žádné změny na sliznici gastrointestinálního traktu. Malé množství nálezů, které se vyskytly jak v kontrolní, tak také ve Phlogenzymové skupině nebylo považováno za spojené s podáváním léku.

Chromosomální analýzy in vivo:

V porovnání s kontrolní skupinou nebyly zjištěny žádné statisticky významné zvýšení četnosti strukturních chromosomálních aberací v buňkách kostní dřeně. V této studii byl Phlogenzym podáván perorálně v jednotlivých dávkách 40, 200 a 800 mg/kg s měřením po 24 hodinách. Test embryotoxicity, teratogenity a vlivu na průběh těhotenství:

Nebyly dokumentovány žádné odchylky od normálního průběhu těhotenství, nedošlo ke zvýšení počtu intauterinních resorbcí nebo úmrtí plodu a rovněž nebyla pozorována žádná malformace. Nedošlo ke změnám ve vývoji orgánů a průběhu osifikace. Nedošlo k žádným neočekávaným změnám v zastoupení jednotlivých pohlaví či hmotnosti plodů.

Amesův test genotoxicity:

Test byl prováděn za použití histidin- auxotrofních kmenů salmonela typhimurium TA 1535, TA 1538, TA 97, TA 88 a TA 100 s nebo bez mikrosomální metabolické aktivace ve dvou oddělených stanoveních s dávkami 1, 10, 100, 250 a 500 · g/plotnu. Za těchto podmínek nebylo pozorováno žádné působení Phlogenzymu na bakteriální mutagenitu.

Celkovou toxicitu rutosidu lze považovat za zanedbatelnou. Zkrmení 0,2-0,5 g rutosidu/kg tělesné hmotnosti potkanů nebo myší nedávalo žádný důkaz akutní nebo chronické toxicity. Kancerogenita nebo teratogenita jsou při perorálním podání rutosidu rovněž zanedbatelné.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1. Seznam všech pomocných látek**

monohydrát laktózy, magnesium-stearát, kyselina stearová 95%, mastek, triethyl-citrát, kopolymer MA/MMA 1:1, makrogol 6000, vanilin, čištěná voda, kukuřičný škrob, koloidní bezvodý oxid křemičitý.

### **6.2. Inkompatibilita**

Inkompatibilita Phlogenzymu s žádnými jinými léky není známa.

### **6.3. Doba použitelnosti**

2 roky

### **6.4. Uchovávání**

Při teplotě do 25°C, v dobře uzavřeném původním vnitřním obalu.

### **6.5. Druh obalu a velikost balení**

Al/PVC/PVDC nebo Al/PVC/PE/PVDC blistr, krabička.

Velikost balení: 40, 100 a 200 potahovaných tablet

Lahvička z plastické hmoty krytá Al folií se šroubovacím uzávěrem z plastické hmoty.

Velikost balení: 800 potahovaných tablet /klinické balení/

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

MUCOS Pharma GmbH · Co.KG

D-13509 Berlín

Německo

## **8. REGISTRÁČNÍ ČÍSLO**

87/084/95-C

**9. DATUM REGISTRACE / DATUM PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**  
8.2.1995 / 25.2. 2009

**10. DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU**  
19.1.2016