ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Phlogenzym – Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 magensaftresistente Filmtablette enthält:

450 F.I.P.-Einheiten Bromelain
1440 F.I.P.-Einheiten Trypsin entspricht 24 µkat
100 mg Rutosid-Trihydrat

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: maximal 0,15 g Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente runde, bikonvexe, gelblich-grüne Filmtablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Unterstützende Enzymtherapie für Erwachsene bei:

- Schwellungen, Entzündungen oder Schmerzen als Folge von Operationen/ Eingriffen oder von akuten Verletzungen der Muskeln, Gelenke, Sehnen und Bänder (z. B. Kontusion, Distension, Distorsion, Hämatome)
- Schmerzhafter und aktivierter Arthrose
- Weichteilrheumatismus

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Kinder und Jugendliche
Es liegen keine Daten für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren in den genannten Indikationen vor.

Erwachsene
Die empfohlene Tagedosis beträgt 6 Tabletten, sofern vom behandelnden Arzt nicht anders verordnet wurde; die maximale Dosis von 12 Tabletten täglich soll nicht überschritten werden.

Spezielle Patientengruppen
Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Von Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leber- und Nierenfunktion darf Phlogenzym nicht eingenommen werden.

Dauer der Anwendung
Die Behandlung soll bis zum Verschwinden der Symptome durchgeführt werden. In der Gebrauchsinformation wird der Patient darauf hingewiesen, dass er ohne ärztlichen Rat das Präparat nicht länger als 14 Tage einnehmen soll.

Art der Anwendung
Es wird empfohlen, die Tabletten verteilt über den ganzen Tag (z. B. 3 mal 2 Tabletten) oder auch als Einzeldosis unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit mindestens 30 Minuten vor oder 90 Minuten nach einer Mahlzeit einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Das Arzneimittel darf nicht angewendet werden

- bei Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, Ananas oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- während der Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- bei Patienten mit angeborenen oder erworbenen Blutgerinnungsstörungen, z.B. Hämophilie
- bei Patienten mit schweren Leber- und/oder Nierenschäden
- bei Patienten unmittelbar vor einem chirurgischen Eingriff (siehe Abschnitt 4.4)
- bei gleichzeitiger Anwendung von Antikoagulanzien und/oder Thrombozytenaggregationshemmern (siehe Abschnitt 4.5)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kinder und Jugendliche
Es liegen keine Daten für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren in den genannten Indikationen vor.

Erwachsene
Vor einem chirurgischen Eingriff sollte die fibrinolytische Aktivität des Präparates berücksichtigt und der Patient entsprechend überwacht werden. Das Präparat sollte in jedem Fall 4 Tage vor der Operation abgesetzt werden.

Bei Auftreten allergischer Reaktionen ist die Therapie abzubrechen.

Das Arzneimittel enthält maximal 0,15 g Lactose-Monohydrat; der Laktosegehalt variiert aufgrund der Standardisierung des Enzymgehaltes. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosiereinheit, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“. 1 mmol Natrium (Na) = 23 mg Na = 58,4 mg Salz (NaCl).
Die Angaben beziehen sich auf einen Schwellenwert, der auf dem Gesamtgehalt Natrium im Arzneimittel basiert.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Antibiotika sind die Plasma- und Urinspiegel von Antibiotika, im Speziellen von Tetrazyklinen, Sulfonamiden und Amoxicillin erhöht.

Die gleichzeitige Anwendung von Phlogenzym und Antikoagulanzien und/oder Thrombozytenaggregationshemmern ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3) auf Grund einer möglichen Verstärkung des gerinnungshemmenden Effekts.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Rutosid-Trihydrat, Bromelain und Trypsin bei Schwangeren vor.
Phlogenzym darf daher bei Schwangeren und Stillenden nicht angewendet werden (siehe 4.3.).

Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Rutosid-Trihydrat, Bromelain und Trypsin und/oder deren Metabolite in die Muttermilch übergehen. Phlogenzym darf während der Stillzeit nicht angewendet werden.

In Tierversuchen mit Phlogenzym war die Fertilität der Tiere nicht beeinflusst.

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

Phlogenzym hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Kinder und Jugendliche
Es liegen keine Daten für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren in den genannten Indikationen vor.

Gastrointestinale Nebenwirkungen lassen sich in der Regel durch Verteilen der Dosis über den Tag sowie durch strikte Beachtung des Einnahmezeitpunktes vermeiden (mindestens 30 Minuten vor einer Mahlzeit oder 90 Minuten nach einer Mahlzeit).

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitskategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	*(≥1/10)*
Häufig	*(≥1/100 bis <1/10)*
Gelegentlich	*(≥1/1.000 bis <1/100)*
Selten	*(≥1/10.000 bis<1/1.000)*
Sehr selten	*(<1/10.000)*
Unbekannt	*(aus den vorliegenden Daten nicht zu ermitteln)*

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:
Unbekannt: Es werden Störungen des Gerinnungssystems im Sinne der Reduktion der Gerinnungsfähigkeit beschrieben.

Erkrankungen des Immunsystems:
Selten: allergische Reaktionen*

*In diesen Fällen ist die Therapie abzubrechen. Die allergischen Reaktionen klingen meist nach Absetzen der Medikation ab.

Erkrankungen des Nervensystems:
Sehr selten: Kopfschmerzen

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums:
Gelegentlich: asthmaähnliche Beschwerden

Erkankungen des Gastrointestinaltrakts:
Gelegentlich: Völlegefühl, Flatulenz, Veränderung des Stuhls in Beschaffenheit, Farbe und Geruch**.

Selten: Beschwerden im Magen-Darm Trakt, Magen- Darm-Krämpfe
Sehr selten: Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Hungergefühl

**Die Veränderung des Stuhles kann durch die spezifische Wirkung nicht resorbierter Enzyme erklärt werden.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:
Gelegentlich: Hautausschläge, Pruritus, Erythem
Sehr selten: Schwitzen

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN, ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Es konnten bisher keine toxischen Effekte am Menschen festgestellt werden mit Ausnahme von leichter Diarrhöe, die keiner zusätzlichen Behandlung bedarf und nach Absetzen des Präparates verschwindet. Bei Überdosierung könnten die beschriebenen Nebenwirkungen verstärkt auftreten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Trypsin, Kombinationen, ATC-Code: M09AB52

In verschiedenen tierexperimentellen Studien wurde für oral verabreichte Enzyme wie Bromelain und Trypsin eine hemmende Wirkung bei Ödemen entzündlichen und nicht entzündlichen Ursprungs nachgewiesen. Des Weiteren konnte in tierexperimentellen Modellen die entzündungshemmende Wirkung von oral verabreichtem Bromelain und Enzymkombinationen gezeigt werden. In in-vitro-Tests und verschiedenen tierexperimentellen Studien konnte für Bromelain eine Reduktion der Thrombozytenaggregation, eine Verlängerung der Prothrombin- und der Blutgerinnungszeit beobachtet werden. Von Trypsin ist bekannt, dass es natives Fibrin spaltet und Plasminogen aktiviert.

In-vitro- und in-vivo - Tests von Proteasen wie Bromelain oder Trypsin zeigten eine Hemmung der Bildung von (pathogenen) Immunkomplexen, eine Aktivierung der nicht-stimulierenden einkernigen Zellen und eine Reduktion der Expression von Adhäsionsmolekülen (z. B.: CD 44, CD 54 auch bezeichnet als ICAM - 1).

Die antiinflammatorischen Eigenschaften des Rutosids wurden in verschiedenen klinischen Studien beschrieben, wobei diese durch die Hemmung der Lipo- und Cyclooxygenase bewirkt werden. Die Blockierung der Thrombozytenaggregation wurde in tierexperimentellen Studien an Ratten nachgewiesen. Der Mechanismus der gefäßabdichtenden Wirkung von Rutosid ist nicht bekannt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
In den zu Wirksamkeit und Verträglichkeit durchgeführten Studien erwies sich das Arzneimittel als sicher. Die auftretenden Nebenwirkungen betrafen hauptsächlich den Gastrointestinaltrakt, was auf das

Wirkspektrum der eingesetzten Wirkstoffe zurückzuführen ist. Die klinische Wirksamkeit wurde in den genannten Indikationen (s. Abschnitt 4.1) bestätigt.

In den genannten Indikationen gibt es keine Studien an Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung:
Große Moleküle wie die enthaltenen Enzyme werden über verschiedene zellenvermittelte Mechanismen aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert und an Transportproteine gebunden (z.B. an α_1-Antitrypsin, α_2-Makroglobulin).
Rutosid unterliegt bei oraler Gabe einem massiven mikrobiellen Abbauprozess und wird in die Metaboliten Quercetin und den Glykosidrest Rutinosid gespalten. Die absorbierten Metaboliten liegen zu 98% an Plasmaproteine gebunden vor.

Die Applikation von Enzymen über einen Zeitraum von 4 Tagen führt zu einer guten Korrelation zwischen der Plasmakonzentration von Bromelain oder Trypsin und der verabreichten Dosis. In tierexperimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass sich die Wirkstoffe nach erfolgter Resorption in den verschiedenen Kompartimenten des Körpers in unterschiedlichen Konzentrationen finden. In den Muskeln waren die Konzentrationen am höchsten.

Biotransformation und Elimination:
Nach erfolgter Resorption werden die Wirkstoffe sofort an Transportproteine gebunden (z.B. an α_1-Antitrypsin oder α_2-Makroglobulin). Die entstehenden Komplexe binden an Zellrezeptoren und werden auf diese Weise eliminiert.
Nicht resorbierte Hydrolasen werden über den Stuhl ausgeschieden, solange sie nicht denaturiert und verdaut sind. Die resorbierten Enzyme werden neben anderen Mechanismen vorrangig über das System der mononuklearen Phagozyten eliminiert.

Rutosid
Etwa 50% der Quercetinmetaboliten können in freier oder konjugierter Form im Urin gefunden werden. Die durchschnittliche Halbwertszeit der Quercetinderivate wird mit 11 Stunden angegeben.

Bioverfügbarkeit und Linearität/Nicht-Linearität
Die Plasmakonzentrationen korrelieren gut mit den verabreichten Dosen. In den Studien zeigte sich ein linearer Anstieg des Plasmaspiegels der resorbierten Proteasen, abhängig von der applizierten Dosis. Dennoch ist es nicht möglich, die Plasmakonzentration mit der biologischen Wirksamkeit zu vergleichen, weil zwischen körpereigenen Substanzen wie zum Beispiel Proteinasen und den Wirkstoffen Kreuzreaktionen bestehen.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge
Die resorbierten Proteasen bilden wie die physiologischen Proteasen des Plasmas Komplexe mit den Regulatormolekülen (Inhibitoren) des Plasmas wie Antitrypsin oder α_2-Makroglobulin. Diese Komplexe aus Protease und α_2-Makroglobulin (aktiviertes α_2-Makroglobulin) binden gleichzeitig im Überschuss zirkulierende Zellbotenstoffe und der Gesamtkomplex bindet an Rezeptoren (LRP oder α_2-macroglobulin receptor/low densitiy lipoprotein receptor-related protein) auf Zellen der Makrophagenfamilie, besonders den Kupfferschen Sternzellen der Leber. Auf diese Weise werden sowohl physiologische wie auch resorbierte Proteasen in der Leber abgebaut und es ist auch der normale Weg der Elimination von Zellbotenstoffen.
Es gibt keinen speziellen Stoffwechselweg resorbierter Proteasen – die LRP-Rezeptoren erkennen das aktivierte α_2-Makroglobulin, völlig unabhängig welche Protease gebunden ist.

Chronisch entzündliche Erkrankungen, Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises und Autoimmunerkrankungen sind durch eine Imbalance des Immunsystems mit dem Überwiegen proinflammatorischer Zytokine gekennzeichnet.

Die Bindung von Proteasen an α_2-Makroglobuline führt zur Bildung von α_2-Makroglobulin-Proteasen-Komplexen mit einer hohen Bindungskapazität für Zytokine wie IL-1β, IL-6, IFN-γ und TGF-β. Die Elimination erhöhter Spiegel an Zytokinen durch aktiviertes α_2-Makroglobulin ist ein physiologischer Weg der Regulierung des Zytokinhaushalts – oral applizierte Proteasen unterstützen nach Resorption diesen Wirkmechanismus.
Erhöhte Zytokinspiegel induzieren auch die vermehrte Bildung von Immunkomplexen, die ihrerseits als Trigger des Entzündungsgeschehens wirken.
Außerdem beeinflussen die erhöhten Spiegel an Immunkomplexen die Thrombozytenaggregation und können über Aktivierung der Komplementkaskade zu Schädigungen führen. In-vitro und in-vivo Tests mit Proteasen zeigten eine Hemmung der Bildung von Immunkomplexen sowie der Aktivierung der Komplement-Kaskade. Gleichzeitig wird die Bildung komplementbindender Immunkomplexe durch eine überschießende Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine durch zugeführte Proteasen eingeregelt.

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.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, gereinigtes Wasser, Magnesiumstearat, Maisstärke, hochdisperses Siliziumdioxyd, Stearinsäure, Talkum, Maltodextrin;
Tablettenüberzug: Methacrylsäure-Methyl-methacrylat Copolymer 1:1, Natriumlaurylsulfat, Macrogol 6000, Talkum, Triethylcitrat und Vanillin.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25º C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PE/PVDC-Alu Blisterpackungen mit 40, 200 und 400 Filmtabletten.
HDPE-Flasche versiegelt mit Aluminiumfolie und Verschlusskappe mit 400 Filmtabletten.
Es werden möglichweise nicht alle Packungen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mucos Pharma GmbH & Co. KG
Miraustraße 17, 13509 Berlin, Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1 – 22763

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 02/08/2001
Datum der Verlängerung der Zulassung: 29/01/2014

10. STAND DER INFORMATION

Jänner 2023

REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezeptfrei, apothekenpflichtig.