

**ԲԺՇԿԱԿԱՆ ԿԻՐԱՌՄԱՆ ՀՐԱՀԱՆԳ
(ԴԵՂԻ ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐ)**

ԴԵՂԻ ԱՆՎԱՆՈՒՄ

Ֆլոգէնզիմ

ադելույծ թաղանթապատ դեղահատ

Phlogenzym

Gastroresistant film-coated tablet

1. ԴԵՂԻ ԱՆՎԱՆՈՒՄ

Ֆլոգէնզիմ

2. ՈՐԱԿԱԿԱՆ ԵՎ ՔԱՆԱԿԱԿԱՆ ԿԱԶՄ

Յուրաքանչյուր ադելույծ թաղանթապատ դեղահատը պարունակում է.

ակտիվ բաղադրատարրեր

բրոմէլայն 450 F.I.P. – միավոր

տրիպսին 440 F.I.P. - միավոր (24 μ kat)

Ռուտոզիդի եռիդրատ 100 մգ

Հայտնի ազդեցությամբ օժանդակ նյութ՝ լակտոզայի մոնոհիդրատ – 141,9 մգ:

Օժանդակ նյութերի ամբողջական ցանկը տե՛ս 6.1 բաժնում:

3. ԴԵՂԱԶԵՎ

Ադելույծ թաղանթապատ դեղահատեր:

Կլոր, երկուռուցիկ, հարթ մակերեսով և բնորոշ հոտով դեղնականաչավուն թաղանթապատ դեղահատեր: Հնարավոր են գունավորման համասեռության որոշ շեղումներ (մարմարանման նախշեր, կետային բծեր):

Դեղահատերը չի կարելի կիսել:

4. ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ԲՆՈՒԹԱԳՐԻՉՆԵՐ

4.1 Ցուցումներ

Որպես աջակցող միջոց՝ Ֆլոգէնզիմը չափահասների շրջանում ցուցված է.

- վնասվածքի արդյունքում առաջացած բորբոքման, այտուցի և ցավի,
- թրոմբոֆլեբիտի,
- միզասեռական ուղիների բորբոքման,
- ցավոտ և ակտիվացած օստեոարթրոզների և փափուկ հյուսվածքների ռևմատիզմի բուժման համար:

4.2. Կիրառման եղանակներ և դեղաչափեր

Չափահասներ

Դեղի թույլատրելի օրական դեղաչափը 6 դեղահատ է, եթե բուժող բժիշկը դեղաչափման այլ կարգ չի սահմանել: Օրական առավելագույն դեղաչափը չպետք է գերազանցի 12 դեղահատը:

Երեխաներ և դեռահասներ

Ֆլոգենգիմ դեղը չի թույլատրվում մինչև 18 տարեկան երեխաներին և դեռահասներին (տես «Հակացուցումներ» 4.3 բաժինը):

Պացիենտների հատուկ խմբեր

Լյարդային կամ երիկամային թեթև և չափավոր անբավարարություն ունեցող պացիենտների համար դեղաչափի ճշգրտում չի պահանջվում:

Ֆլոգենգիմ դեղը խորհուրդ չի տրվում նշանակել լյարդային կամ երիկամային ծանր անբավարարություն ունեցող պացիենտներին:

Բուժման տևողությունը

Ֆլոգենգիմ դեղով բուժումը պետք է շարունակել մինչև ախտանիշների վերացումը:

Դեղի ներդիր-թերթիկում նշված է, որ առանց բժշկի հետ խորհրդակցելու՝ Ֆլոգենգիմ դեղի ընդունման տևողությունը չպետք է գերազանցի 14 օրը:

Կիրառման եղանակը

Խորհուրդ է տրվում Ֆլոգենգիմ դեղի ընդունումը բաշխել ամբողջ օրվա ընթացքում (օրինակ՝ ընդունել 3 դեղահատ, օրական 2 անգամ) կամ 6 դեղահատն ընդունել միանվազ: Դեղահատն անհրաժեշտ է ընդունել մեծ քանակությամբ հեղուկով՝ ուտելուց առնվազն 30 րոպե առաջ կամ ոչ շուտ, քան ուտելուց 90 րոպե հետո:

4.3. Հակացուցումներ

Ֆլոգենգիմ դեղը հակացուցված է.

- ակտիվ բաղադրատարրերի, արքայախնձորի կամ 6.1 բաժնում թվարկված օժանդակ նյութերից որևէ մեկի նկատմամբ գերզգայնության դեպքում,
- մինչև 18 տարեկան երեխաների և դեռահասների համար,
- հղիության և կրծքով կերակրման շրջանում (տես «Վերարտադրողական ֆունկցիա, հղիություն, կրծքով կերակրման շրջան» 4.6 բաժինը),
- արյան մակարդեղիության բնածին կամ ձեռքբերովի խանգարումներ (օրինակ՝ հեմոֆիլիա) ունեցող պացիենտներին,
- լյարդի և/կամ երիկամների ֆունկցիայի ծանր խանգարումներ ունեցող պացիենտներին,
- վիրահատական միջամտությունից անմիջապես առաջ (տես «Կիրառման հատուկ հրահանգներ և նախազգուշացումներ» 4.4. բաժինը),
- հակամակարդիչների միաժամանակյա ընդունման դեպքում:

4.4. Կիրառման հատուկ հրահանգներ և նախազգուշացումներ

Դեղի բաղադրությամբ պայմանավորված՝ այն հիմնականում օժտված է ոչ թե ցավազրկող, այլ հակաալտուցային ազդեցությամբ: Այդ պատճառով, որոշ պացիենտների շրջանում դեղի ընդունումից հետո ցավն անմիջապես չի նվազում: Ցավը հազվադեպ կարող է ուժեղանալ բորբոքման օջախից բորբոքային նյութերի մոբիլիզացման և տեղափոխման պատճառով: Նման դեպքերում դեղաչափն անհրաժեշտ

է նվազեցնել:

Վիրահատական միջամտություններից առաջ անհրաժեշտ է հաշվի առնել դեղի ֆիրրինոլիտիկ ակտիվությունը և համապատասխանաբար մշտադիտարկել պացիենտի վիճակը: Ամեն դեպքում, վիրահատությունից 4 օր առաջ դեղի ընդունումն անհրաժեշտ է դադարեցնել:

Ժառանգական այնպիսի խանգարումներ ունեցող պացիենտներին, ինչպիսիք են գալակտոզայի անտանելիությունը, Lapp-լակտազայի անբավարարությունը կամ գլյուկոզա-գալակտոզայի մալաբսորբցիայի համախտանիշը, խորհուրդ չի տրվում օգտագործել Ֆլոգէնգիմ: Դեղը պարունակում է լակտոզայի մոնոհիդրատ՝ առավելագույնը 141,9 մգ քանակով: Լակտոզայի քանակը տատանվում է և պայմանավորված է ֆերմենտների պարունակության ստանդարտացմամբ:

Երեխաներ և դեռահասներ

Մինչև 18 տարեկան երեխաների և դեռահասների շրջանում դեղի՝ վերոնշյալ ցուցումներով կիրառման վերաբերյալ տվյալները բացակայում են (տես «Հակացուցումներ» 4.3 բաժինը):

Շաքարային դիաբետ ունեցող պացիենտներ

Դեղի յուրաքանչյուր դեղահատը պարունակում է 0,015 «հացային» միավորին համարժեք ածխաջրեր:

4.5. Փոխազդեցություններն այլ դեղերի հետ

Այլ դեղերի հետ փոխազդեցության վերաբերյալ ուսումնասիրություններ չեն իրականացվել:

Ֆլոգէնգիմի և հակաբիոտիկների՝ հատկապես տետրացիկլինների, սուլֆանիլամիդների և ամօքսիցիլինի, միաժամանակյա կիրառումը կարող է բարձրացնել վերջիններիս կոնցենտրացիան պլազմայի և մեզի մեջ:

Հակամակարդիչ ազդեցության հնարավոր ուժեղացման պատճառով Ֆլոգէնգիմ դեղի միաժամանակյա կիրառումը հակամակարդիչների և/կամ թրոմբոցիտների ագրեգացիայի արգելակիչների հետ հակացուցված է (տես «Հակացուցումներ» 4.3. բաժինը):

4.6. Վերարտադրողական ֆունկցիա, հղիություն և կրծքով կերակրման շրջան

Հղիության և կրծքով կերակրման շրջանում Ֆլոգէնգիմ դեղի կիրառման վերաբերյալ բավարար տվյալները բացակայում են: Այդ պատճառով այն հակացուցված է հղիներին և կրծքով կերակրող մայրերին (տես «Հակացուցումներ» 4.3. բաժինը):

Կենդանիների վրա իրականացված ուսումնասիրությունների արդյունքում Ֆլոգէնգիմ դեղի որևէ ազդեցություն կենդանիների վերարտադրողական ֆունկցիայի վրա չի բացահայտվել:

4.7. Ազդեցությունը ուշադրություն պահանջող գործունեության վրա (փոխադրամիջոցների վարում, սարքավորումների հետ աշխատանք)
Բացասական ազդեցություն նկարագրված չէ:

4.8. Կողմնակի ազդեցություններ

Ֆլոզենզիմ դեղը հիմնականում լավ տանելի է: Նույնիսկ բարձր դեղաչափերի երկարատև կիրառման դեպքում որևէ վնասակար կողմնակի ազդեցություն չի դիտարկվել:

Կլինիկական հետազոտությունների և դեղի հետգրանցումային փուլերում դիտարկված կողմնակի ազդեցությունները թվարկված են ստորև՝ ըստ հանդիպման հաճախականության հետևյալ դասակարգման. շատ հաճախ ($\geq 1/10$), հաճախ ($\geq 1/100$, $< 1/10$), ոչ հաճախ ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), հազվադեպ ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), շատ հազվադեպ ($< 1/10000$) և անհայտ հաճախականությամբ (առկա տվյալների հիման վրա հաճախականությունը հնարավոր չէ որոշել):

Դասակարգումը՝ ըստ օրգան- համակարգերի	Ոչ հաճախ	Հազվադեպ	Շատ հազվադեպ
Ստամոքս- աղիքային խանգարումներ	Փքվածություն, մեղեդրիզմ, կղանքի կազմության, գույնի և հոտի փոփոխություն	ստամոքս- աղիքային գանգատներ և կծկումներ (սպազմ)	փորլուծություն, սրտխառնոց, փսխում, սովի զգացողություն,
Մաշկի և ենթամաշկային հյուսվածքների ախտահարումներ		ցան, քոր, էրիթեմա,	գերքրտնարտադրություն,
Նյարդային համակարգի խանգարումներ			գլխացավ
Իմունային համակարգի խանգարումներ		ալերգիկ ռեակցիաներ	
Շնչառական համակարգի խանգարումներ	ասթմայանման երևույթներ		

Ալերգիկ ռեակցիաների առաջացման դեպքում անհրաժեշտ է դադարեցնել դեղի կիրառումը և դիմել բժշկի:

Ֆլոգենզին դեղի ընդունման ընթացքում ի հայտ եկող կողմնակի ազդեցությունները, սովորաբար, անցողիկ բնույթ ունեն, սակայն կարող են նաև գերդեղաչափման նշան լինել:

Ստամոքս-աղիքային ուղու հետ կապված խնդիրները կարելի է կանխել՝ օրական դեղաչափը բաժանելով մի քանի միանվագ դեղաչափերի և խստորեն պահպանելով ընդունման ժամանակը (ուտելուց 30 րոպե առաջ կամ ոչ շուտ, քան ուտելուց 90 րոպե հետո):

Կղանքի փոփոխությունները կարող են պայմանավորված լինել չներծծված ֆերմենտների ազդեցությամբ:

Տես նաև «Փոխազդեցություններն այլ դեղերի հետ կամ այլ բնույթի փոխազդեցություններ» 4.5 բաժինը:

Կասկածելի կողմնակի ազդեցությունների վերաբերյալ հաղորդում

Կողմնակի ազդեցության ի հայտ գալու դեպքում անհրաժեշտ է այդ մասին ուղղակիորեն առցանց հաղորդել ՀՀ ԱՆ ակադեմիկոս Է.Գաբրիելյանի անվան դեղերի և բժշկական տեխնոլոգիաների փորձագիտական կենտրոն՝ www.pharm.am հղումով կամ զանգահարել թեժ գիծ. հեռախոսահամարներ (+374 10) 20 05 05 և (+374 96) 22 05 05:

Դա վերաբերում է նաև այս հրահանգում չնշված որևէ այլ կողմնակի ազդեցությանը:

Կողմնակի ազդեցությունների մասին հաղորդելով՝ դուք նպաստում եք դեղի անվտանգության վերաբերյալ լրացուցիչ տեղեկատվության ապահովմանը:

4.9. Գերդեղաչափում

Նույնիսկ բարձր դեղաչափերի երկարատև կիրառման դեպքում (օրինակ՝ օրական ավելի քան 12 դեղահատ՝ 3 շաբաթից ավելի երկար տևողությամբ) որևէ թունավոր ազդեցություն դեռևս չի գրանցվել: Գերդեղաչափման դեպքում կարող է ի հայտ գալ թեթև փորլուծություն, որն առանց լրացուցիչ բուժական միջամտությունների՝ անհետանում է դեղի ընդունումը դադարեցնելուց հետո:

Նկարագրված կողմնակի ազդեցությունները գերդեղաչափման դեպքում կարող են ի հայտ գալ առավել հաճախ:

5. ԴԵՂԱԲԱՆԱԿԱՆ ԲՆՈՒԹԱԳՐԻՉՆԵՐ

5.1. Դեղադինամիկա

Դեղաբուժական խումբ

Ֆերմենտներ, տրիպսին պարունակող համակցություններ,

Անատոմիական-բուժական-քիմիական ծածկագիր

M09AB52

Ֆլոգենզինը երկու փոխլրացնող ֆերմենտների՝ բրոմելայնի և տրիպսինի համադրություն է, որը համակցված է ռուտոգիդ ֆլավոնոիդի հետ: Ֆերմենտները՝

բրոմելայնը և տրիպսինը, ինչպես նաև ռուտոզիդը, ներքին ընդունման դեպքում բուժական ազդեցություն են ցուցաբերում բորբոքային և ոչ բորբոքային (վնասվածքներ, այդ թվում՝ սպորտային) ծագման այտուցների վրա: Կենդանիների վրա իրականացված հետազոտությունները (օրինակ՝ «առնետի թաթի» թեստերը) բացահայտել են ներքին ընդունմամբ կիրառվող բրոմելայնի և ֆերմենտների համակցության հակաբորբոքային հատկությունները:

Բրոմելայնը և տրիպսինը արագացնում են բջիջների հատվածների և բորբոքային պրոցեսի նյութափոխանակման արգասիքների տարալուծումը: Ռուտինը վերականգնում է անոթների թափանցելիությունը, ինչի արդյունքում այտուցներն ու հեմատոմաները ներծծվում են:

Այսպիսով, դեղի բաղադրության մեջ առկա ֆերմենտների հակաբորբոքային, իմունամոդուլացնող, ֆիբրինոլիտիկ, հակաթրոմբոցիտային և հակաայտուցային հատկությունների շնորհիվ՝ այն համալիր ազդեցություն է ցուցաբերում պաթոֆիզիոլոգիական պրոցեսների վրա:

Ֆլոգենզիմ դեղը բարելավում է արյան բջիջների և անոթների պատերի ֆունկցիոնալ ակտիվությունը, նվազեցնում է արյան մածուցիկությունը և անոթներում թրոմբոզի առաջացման ռիսկը, արագացնում է արդեն իսկ ձևավորված մակարդուկների տարալուծումը: Այն բարելավում է արյան միկրոշրջանառությունը, որի արդյունքում հեմատոմաները և այտուցներն արագ ներծծվում են: Դեղը նաև նվազեցնում է ցավը:

Ֆլոգենզիմը բարձրացնում է հակաբիոտիկներով բուժման արդյունավետությունը:

Կենդանիների վրա իրականացված տարբեր հետազոտությունների և in-vitro հետազոտությունների արդյունքում պարզվել է, որ ֆերմենտները, թրոմբոցիտների՝ ադենոզիներկֆոսֆատով խթանված ագրեգացիայի ընկճմանը զուգընթաց, նվազեցնում են նաև թրոմբոցիտների ագրեգացիայի հանդեպ հակվածությունը:

Բացի այդ, նկարագրված է ազդեցություն արյան մակարդելիության վրա, որը դրսևորվում է պրոթրոմբինային ժամանակի կամ արյունահոսության տևողության երկարացմամբ: Մասնավորապես, հայտնի է, որ տրիպսինը ճեղքում է բնական ֆիբրինը և ակտիվացնում է պլազմինոգենը:

In-vitro և in-vivo փորձերի արդյունքում պարզվել է, որ պրոտեազաները, այդ թվում՝ բրոմելայնը կամ տրիպսինը, արգելակում են ախտածին իմունային համալիրների ձևավորումը, ակտիվացնում են չխթանված միակորիզ բջիջները և նվազեցնում են մոլեկուլների (օրինակ՝ CD 44, CD 54) գերարտահայտված կաչունությունը:

Նկարագրված են նաև ռուտոզիդի հակաբորբոքային հատկությունները, որոնց հիմքում ընկած է լիպո- և ցիկլոօքսիգենազա ֆերմենտների արգելակումը: Թրոմբոցիտների ագրեգացիայի արգելակումը բացահայտվել է նաև առնետների վրա իրականացված հետազոտությունների արդյունքում: Ռուտոզիդի՝ արյունատար անոթները ամրացնող ազդեցության պատճառները դեռևս հայտնի չեն:

Կլինիկական արդյունավետություն և անվտանգություն

Ֆլոգենզիմի անվտանգությունն ապացուցվել է կլինիկական փորձարկումների

արդյունքում: Կողմնակի ազդեցությունները հիմնականում առնչվել են ստամոքս-աղիքային ուղուն, ինչը պայմանավորված է դեղի ակտիվ բաղադրատարրերի ազդեցության սպեկտրով: Դեղի կլինիկական արդյունավետությունն ապացուցվել է նաև վերը նշված բուժական ցուցումների դեպքում (տես «Ցուցումներ» 4.1. բաժինը):

Մինչև 18 տարեկան երեխաների և դեռահասների շրջանում դեղի՝ ըստ վերը նշված բուժական ցուցումների կիրառման վերաբերյալ ուսումնասիրությունները բացակայում են: Հղիների շրջանում բրոմելայնի, տրիպսինի և ռուտոզիդի եռհիդրատի կիրառման փորձը մինչ օրս սահմանափակ է կամ բացակայում է:

Բրոմելայնի, տրիպսինի և ռուտոզիդի եռհիդրատի կամ/և դրանց մետաբոլիտների՝ կրծքի կաթ ներթափանցելու վերաբերյալ տեղեկատվությունն անբավարար է:

5.2. Դեղակինետիկա

Աբսորբցիա և բաշխում

Մակրոմոլեկուլային նյութերը, ինչպիսին են Ֆլոգենգիմի բաղադրության մեջ առկա ֆերմենտները, բջիջ-միջնորդավորված տարբեր մեխանիզմներով ներծծվում են ստամոքս-աղիքային ուղուց և կապվում են փոխադրող սպիտակուցների (օրինակ՝ ալֆա 1-հակատրիպսին, ալֆա 2-մակրոգլոբուլին) հետ, որից հետո փոխադրվում են արյան հոսքով և կուտակվում բորբոքման օջախում: Ռուտոզիդը ներքին ընդունումից հետո ենթարկվում է մանրէային զանգվածային քայքայման, ինչի արդյունքում առաջանում են հետևյալ մետաբոլիտները՝ քվերցետինը և ռուտինոզիդ մնացորդային գլիկոզիդը: Ներծծված մետաբոլիտների կապը պլազմայի սպիտակուցների հետ 98% է:

Ֆերմենտների՝ 4 օրից ավելի երկար տևողությամբ կիրառման արդյունքում պլազմայում տրիպսինի կամ բրոմելայնի կոնցենտրացիայի և կիրառված դեղաչափի միջև ձևավորվում է հստակ հարաբերակցություն: Կենդանիների վրա իրականացված ուսումնասիրությունների տվյալները վկայում են, որ օրգանիզմի տարբեր հատվածներից ներծծվելուց հետո ակտիվ բաղադրատարրերի կոնցենտրացիաները տարբեր են: Դեղի առավելագույն կոնցենտրացիաները որոշվել են մկաններում:

Կենսատրանսֆորմացիա և էլիմինացիա

Ներծծվելուց հետո նյութերն անմիջապես կապվում են փոխադրող սպիտակուցների (օրինակ՝ ալֆա 1-հակատրիպսին, ալֆա 2-մակրոգլոբուլին) հետ, ինչի արդյունքում գոյացած համալիրները կապվում են բջիջների ընկալիչների հետ և արտազատվում են նշված ուղիով:

Հիդրոլազների և ռուտոզիդի չներծծված մասնիկներն արտազատվում են կղանքի միջոցով, քանի դեռ դրանք չեն բնափոխվել և չեն յուրացվել:

Ներծծված ֆերմենտները՝ այլ մեխանիզմներից բացի, արտազատվում են նաև մոնոնուկլեար ֆագոցիտոզային համակարգի բջիջների միջոցով:

Ռուտոզիդ

Քվերցետինային մետաբոլիտների համարյա 50%-ը հայտնաբերվում է մեզի մեջ ազատ

կամ կապակցված վիճակում: Քվերցետինային ածանցյալների կիսատրոհման միջին փուլը 11 ժամ է:

Կենսամատչելիություն և գծայնություն/ոչ գծայնություն

Պլազմայում ֆերմենտների կոնցենտրացիաների և կիրառված դեղաչափերի հարաբերակցությունը հստակ է: Ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ պլազմայում ներծծված պրոտեազաների մակարդակների աճը գծային է՝ կիրառված դեղաչափից կախված:

Այնուամենայնիվ, դեղի ակտիվ բաղադրատարրերի և օրգանիզմի սեփական նյութերի (օրինակ՝ պրոտեինազաների) միջև խաչաձև ռեակցիաների պատճառով պլազմայում ֆերմենտների կոնցենտրացիաներն առայժմ հնարավոր չէ համեմատել մարդկանց համար կենսաբանական արդյունավետության հետ:

5.3. Նախակլինիկական անվտանգության տվյալներ

Դեղաբանական անվտանգության սովորական հետազոտությունների, բազմակի դեղաչափերի կիրառմամբ պայմանավորված թունայնության, վերարտադրողականության և պտղի զարգացման թունայնության, ժառանգաշեղիչ և քաղցկեղածին հատկությունների նախակլինիկական հետազոտությունների արդյունքում չեն հայտնաբերվել մարդկանց համար առանձնահատուկ ռիսկեր: Կենդանիների տարբեր տեսակների ներքին ընդունման համար սուր միջին մահացու դեղաչափը չի որոշվել:

Առնետների և շների վրա իրականացված թունայնության 120-օրյա հետազոտություն

Արյունաբանական, կենսաքիմիական և ակնաբուժական ուսումնասիրությունների արդյունքում որևէ թունավոր ազդեցություն չի հայտնաբերվել: Մեզի հետազոտությունների արդյունքում նույնպես չի բացահայտվել դեղի հետ կապված որևէ ազդեցություն: Նշվածը վերաբերում է առնետների և շների համար Ֆլոգենգիմի 40, 200 և 800 մգ/կգ ներքին ընդունման դեղաչափերի (այսինքն՝ մարդկանց համար նախատեսված բուժական դեղաչափին և այն՝ 5 ու 20 անգամ գերազանցող դեղաչափերին համարժեք) օրական մեկ անգամ, 120 օր տևողությամբ կիրառմանը:

Շների վրա իրականացված թունայնության 52-շաբաթյա հետազոտություն

Ֆլոգենգիմի քրոնիկական թունայնությունն ուսումնասիրվել է 52 շաբաթվա ընթացքում 48 շների վրա: 14 արու և 14 էգ կենդանիները ստացել են Ֆլոգենգիմ, իսկ 10 արու և 10 էգ շուն՝ պլացեբո: Յուրաքանչյուր շանը օրական ներքին ընդունմամբ տրվել է Ֆլոգենգիմի 1, 7 և 30 դեղահատ, իսկ հսկիչ խմբում՝ 1 և 30 պլացեբո դեղահատ: Հետազոտության ընթացքում ոչ մի կենդանի չի մահացել:

Կենդանիների վարքի կամ առողջական ընդհանուր վիճակի՝ դեղի կիրառմամբ պայմանավորված փոփոխություններ չեն գրանցվել: Դեղի ընդունումը չի ազդել նաև սննդի ընդունման և կենդանիների մարմնի քաշի վրա: Բացի այդ, որևէ կողմնակի ազդեցու-

թյուն չի նկարագրվել արյունաբանական կամ/և մակարդելիության չափանիշների առումով:

Շիճուկի և լյարդի հյուսվածքի մեջ ճարպի պարունակության կենսաքիմիական հետազոտությունները նույնպես չեն բացահայտել Ֆլոգենզիմի որևէ ազդեցություն նյութափոխանակության չափանիշների վրա: Մեզի, այդ թվում՝ մեզի նստվածքի ուսումնասիրության արդյունքում ախտաբանական երևույթներ չեն գրանցվել:

Ֆլոգենզիմ դեղն ընդունած կենդանիների ակնաբուժական, էլեկտրասրտագրային և նյարդաբանական ուսումնասիրություններում որևէ ախտաբանական փոփոխություն չի դիտվել: Ֆլոգենզիմը չի ազդել նաև օրգանների քաշի վրա: Ախտաբանական, հյուսվածքաախտաբանական և ուլտրակառուցվածքային ուսումնասիրությունները լյարդի կամ երիկամների թունավորման նշաններ չեն բացահայտել: Ստամոքս-աղիքային ուղու լորձաթաղանթի՝ Ֆլոգենզիմի կիրառմամբ պայմանավորված փոփոխություններ չեն գրանցվել: Միայն հսկիչ խմբի կամ միաժամանակ և՛ հսկիչ և՛ Ֆլոգենզիմի խմբերի կենդանիների մոտ ի հայտ եկած որոշակի փոփոխությունները համարվել են դեղի կիրառման հետ կապ չունեցող:

Քրոմոսոմային անալիզ in vivo պայմաններում

Ոսկրածուծի բջիջներում քրոմոսոմների կառուցվածքային աբեռացիաների հաճախականության վիճակագրորեն նշանակալի աճ չի հայտնաբերվել՝ հսկիչ լուծիչի կիրառման համեմատ: Նշված հետազոտության ընթացքում փորձարարական կենդանիները 24 ժամվա ընթացքում ներքին ընդունմամբ տրվել են Ֆլոգենզիմի 40, 200 և 800 մգ/կգ միանվազ դեղաչափեր:

Սաղմնաթունային, արատածին և հղիության վրա ազդեցությունների վերաբերյալ հետազոտություններ

Հետազոտությունների արդյունքում չեն բացահայտվել հղիության նորմալ ընթացքից շեղումներ, պտղի ուժեղացված ռեզորբցիա կամ ներարգանդային մահ, ինչպես նաև՝ պտղի զարգացման արատներ: Ոսկորների ձևավորման կենտրոնների և ներքին օրգանների տեղադրության ու զարգացման փոփոխություններ չեն եղել: Կախված սեռից և քաշից՝ անցանկալի տարբերություններ չեն դիտարկվել:

Salmonella/կաթնասունների միկրոսոմների հետադարձ մուտացիայի հետազոտություն

Հետազոտությունն իրականացվել է *Salmonella thyphimurium*-ի հիստիդին-աուքսոտրոֆ TA 1535, TA 1538, TA 97, TA 98 և TA 100՝ նյութափոխանակային ակտիվացում ունեցող կամ չունեցող շտամների վրա՝ 2 առանձին հետազոտության միջոցով և 1, 10, 100, 250, 500 մկգ/թասիկ դեղաչափերի կիրառմամբ: Ֆլոգենզիմը վերոնշյալ պայմաններում մանրէների վրա որևէ ժառանգաշեղիչ ազդեցություն չի ցուցաբերել:

Ռուտոզիդի ընդհանուր թունայնությունն աննշան է: Առնետների և մկների շրջանում ռուտոզիդի 0,2-0,5 գ /կգ դեղաչափերի կիրառման դեպքում սուր կամ քրոնիկական թունայնության որևէ նշան չի հայտնաբերվել: Գրականության տվյալների համաձայն՝

ռուտոզիդը ներքին ընդունման դեպքում չի դրսևորում քաղցկեղածին կամ արատածին ազդեցություններ:

6. ԴԵՂԱԳՈՐԾԱԿԱՆ ԲՆՈՒԹԱԳՐԻՉՆԵՐ

6.1. Օժանդակ նյութեր

Դեղահատի միջուկ՝ լակտոզայի մոնոհիդրատ, եգիպտացորենի օսլա, մագնեզիումի ստեարատ (բուսական ծագմամբ), ստեարինաթթու, մաքրված ջուր, սիլիցիումի կոլոիդային երկօքսիդ, տալկ:

Դեղահատի թաղանթ՝ մակրոգոլ 6000, մեթակրիլաթթվի-մեթիլմեթակրիլատի համապոլիմեր (1:1), տալկ, եռթիլ ցիտրատ, վանիլին:

6.2. Անհամատեղելիություններ

Կիրառելի չէ:

6.3. Պիտանիության ժամկետ

24 ամիս

6.4. Պահման հատուկ պայմաններ

Պահել չոր տեղում՝ 15-25°C ջերմաստիճանի պայմաններում:

6.5. Փաթեթի բնութագրիչներ

Յուրաքանչյուր բլիստերը պարունակում է 20 դեղահատ: 2, 5 և 10 բլիստերները տեղադրված են սովորաբար տուփի մեջ՝ ներդիր-թերթիկի հետ միասին:

Հիվանդանոցային փաթեթը բաղկացած է պլաստմասսայե սրվակի մեջ լցված 800 աղելույծ դեղահատերից և ներդիր-թերթիկից:

Ֆլոգենգիմ. 40 աղելույծ թաղանթապատ դեղահատ (բլիստերներ) պարունակող օրիգինալ տուփ;

Ֆլոգենգիմ. 100 աղելույծ թաղանթապատ դեղահատ (բլիստերներ) պարունակող օրիգինալ տուփ;

Ֆլոգենգիմ. 200 աղելույծ թաղանթապատ դեղահատ (բլիստերներ) պարունակող օրիգինալ տուփ;

Ֆլոգենգիմ. 800 աղելույծ թաղանթապատ դեղահատ (առանց բլիստերային փաթեթավորման) պարունակող օրիգինալ տուփ:

6.6. Օգտագործման հատուկ հրահանգներ և նախազգուշացումներ

Չօգտագործված դեղերը և թափոնները ոչնչացվում են ՀՀ օրենսդրության համաձայն:

7. ԳՐԱՆՑՄԱՆ ՀԱՎԱՍՏԱԳՐԻ ԻՐԱՎԱՏԵՐ

Մուկոս Ֆարմա ԳմբՀ և Քո.ԿԳ, Գերմանիա, Դ-13509 Բեռլին, Միքաուշտրասե 17

8. ՀՀ ԳՐԱՆՑՄԱՆ ՀԱՎԱՍՏԱԳՐԻ ՀԱՄԱՐ

9. ԱՌԱՋԻՆ ԳՐԱՆՑՄԱՆ/ՎԵՐԱԳՐԱՆՑՄԱՆ ԱՄՍԱԹԻՎԸ

10. ՏԵՔՍՏԻ (ՄԱՍՆԱԿԻ) ԽՄԲԱԳՐՄԱՆ ԱՄՍԱԹԻՎԸ
2019

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS (SPC)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Phlogenzym[®]

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

1 gastro-resistant film-coated tablet contains:

* active ingredients

- | | |
|-----------------------|--------------------------|
| • bromelaine | 450 FIP-Units |
| • trypsin | 1440 FIP-Units (24 µkat) |
| • rutoside trihydrate | 100 mg |

Excipients with known effect: maximum 141.90 mg lactose monohydrate.

For full list of excipients see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Gastro-resistant film-coated tablets.

Round, biconvex film-coated tablets with a smooth surface, greenish-yellow colour, with a characteristic odor. Slight deviations from uniformity of colour (marbling pattern, spot blotches).

Tablets must not be split.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indication

For the adjuvant treatment of adults with:

- Inflammation, swelling or pain as a result of trauma;
- Thrombophlebitis;
- Inflammation of the urogenital tract;
- Painful and activated arthroses and soft tissue rheumatism.

4.2. Posology and method of administration

Adults

The recommended daily dose is 6 tablets unless prescribed otherwise by the treating physician; the

maximum daily dose of 12 tablets should not be exceeded.

Children and adolescents

Phlogenzym[®] should not be used in children and adolescents under the age of 18 (see section 4.3).

Special patient groups

No dose adjustment is required in patients with mild to moderate hepatic and renal impairment.

Phlogenzym[®] should not be taken by patients with severe hepatic and renal impairment.

Duration of use

The treatment should be carried out until the symptoms disappear.

In the package leaflet, the patient is advised that the medicine should not be taken for longer than 14 days without obtaining medical advice.

Method of administration

It is recommended to take the tablets throughout the day (for instance, 3 tablets twice) or as a single dose with plenty of fluid at least 30 minutes before a meal or 90 minutes after a meal.

4.3. Contraindications

Phlogenzym[®] must not be used

- in case of known hypersensitivity to the active ingredients, pineapple or to any of the excipients listed in section 6.1;
- in children and adolescents under 18 years;
- during pregnancy and breastfeeding (see section 4.6);
- in patients with congenital or acquired coagulation disorders, e.g. haemophilia;
- in patients with severe liver and/or kidney damage;
- in patients immediately prior to surgery (see section 4.4);
- in case of concomitant use of anticoagulants.

4.4. Special warnings and special precautions for use

Phlogenzym[®] due to its composition acts primarily not as analgesic but reduces edema. Therefore, in some patients the application of the product does not reduce the pain immediately. Due to the mobilization and removal of inflammatory substances from area of inflammation the pain is increasing in rarely cases. This should result only in a dose reduction.

Before surgical intervention, the fibrinolytic activity of the medicine should be considered and the patient monitored accordingly. The medicine should be discontinued in any case 4 days before the operation.

Patients with hereditary galactose intolerance, Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not use Phlogenzym[®]. The medicinal product contains a maximum of 141.90

mg lactose monohydrate; the lactose content varies due to the standardization of the enzyme content.

Children and adolescents

There is no evidence for its use in children and adolescents under the age of 18 in the above indications. (see section 4.3).

For diabetics

1 tablet contains carbohydrates corresponding to 0,015 BE (bread units).

4.5. Interaction with other medicaments

No interaction studies have been performed.

With concomitant use of Phlogenzym[®] and antibiotics, the antibiotic levels in plasma and urine are increased, especially tetracyclines, sulphonamides and amoxicillin.

Concomitant use of Phlogenzym[®] with anticoagulants and/or platelet aggregation inhibitors is contraindicated (see section 4.3) due to a possible increase in the anticoagulant effect.

4.6 Fertility, pregnancy and breastfeeding

There is insufficient data for the use of Phlogenzym[®] during pregnancy and breastfeeding.

Phlogenzym[®] should therefore not be used in pregnant women and breastfeeding mothers (see section 4.3.).

In animal studies, Phlogenzym[®] did not affect the fertility of the animals.

4.7. Effects on ability to drive and to use machines

No negative effects known.

4.8. Undesirable effects

Phlogenzym[®] is generally well tolerated; no harmful side-effects have been observed even after prolonged treatment with high doses.

Adverse reactions that have been reported during clinical trials and/or post-marketing experience are listed below, by the following frequency groupings: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), very rare ($< 1/10,000$) or not known (cannot be estimated from the available data:

System organ class	Uncommon	Rare	Very rare
Gastro-intestinal tract disorders	bloating, flatulence, change in texture, colour and smell	complaints in the gastrointestinal tract, gastrointestinal spasms	diarrhoea, nausea, vomiting, feeling hungry

	of bowel movements		
Skin and subcutaneous tissue disorders		rash, pruritus, erythema,	hyperhidrosis
Nervous system disorders			headache
Immune system disorders		allergic reactions	
Respiratory system disorders	asthma-like complaints		

If allergic reactions occur, discontinue treatment and consult a physician.

Adverse reactions after ingestion of Phlogenzym[®] are usually transient but may also be a sign of overdose.

Gastrointestinal complaints can be avoided by distributing the dose throughout the day and by strictly observing the time of administration (at least 30 minutes before a meal or 90 minutes after a meal).

Stool changes may be attributed to the effect of non-absorbed enzymes.

Please also note the information on interactions in section 4.5.

Reporting of suspected side effects

Reporting suspected side effects after authorization of the medicinal product is of great importance. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Health care professionals are requested to report every suspected case of a side effect via national reporting system.

4.9. Overdose

Even in the case of administering of higher doses over a longer period of time (e.g. more than twelve tablets per day over a period of 3 weeks) in humans no toxic effects have occurred so far, possibly light diarrhea can start, which disappears after the discontinuation of the preparation without any additional therapeutic measures.

In case of overdose, the side effects described may occur more frequently.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1. Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Enzymes. Trypsin combinations.

ATC code: M09AB52

Phlogenzym[®] is a combination of two complementary enzymes – bromelain and trypsin, in combination with flavonoid rutoside. Orally administered enzymes such as bromelaine and trypsin but also rutoside exert their effect on edemas of inflammatory and non-inflammatory origin

(traumata, sports injuries). Animal studies (e.g., rat paw tests) demonstrate the anti-inflammatory properties of oral bromelain and enzyme combinations.

Bromelain and trypsin accelerate rapid cleavage of cell fragments and metabolic products of the inflammatory process. Rutin restores vascular permeability, which results in a reduction of edema and hematoma. Thus, enzymes implement their activity by anti-inflammatory, immunomodulatory, fibrinolytic, antiplatelet, antiedematous actions, exerting complex influence on pathophysiological processes.

Phlogenzym[®] improves the functionality of the blood cells and vascular wall; reduces blood viscosity and risk of intravascular thrombosis, accelerates dissolving already formed clots. It improves microcirculation, resulting in quickly dissipate of edema and haematoma, reducing pain.

Phlogenzym[®] increases the effectiveness of antibiotic therapy.

Both in various animal studies and in in-vitro tests the inhibition of thrombocyte aggregation along with a diminution of the ADP-dependent aggregation readiness was also demonstrated for the enzymes.

Also, the effects on coagulation in the form of increasing the prothrombin time or prolonging the bleeding time have been described. In particular for the enzyme trypsin it is known that it splits native fibrin and exerts an activating effect on plasminogen.

In-vitro and in-vivo-tests for proteases like bromelain or trypsin demonstrated inhibition of the formation of pathogenic immune-complexes, the activation of non-stimulated mononuclear cells, and the reduction of overexpressed adhesion molecules (e.g. CD 44, CD 54).

Inflammation-inhibiting properties have also been described for rutoside, where the inhibition of lipo- and cyclooxygenase was discussed. The inhibition of thrombocyte aggregation was also shown in rat experiments. So far, the causes of the blood vessel sealing effect of rutoside are unknown.

Clinical efficacy and safety

Phlogenzym[®] proved to be safe in clinical trials. The side effects were mainly related to the gastrointestinal tract, which is due to the spectrum of action of the active ingredients used. The clinical efficacy was confirmed in the indications mentioned (see section 4.1).

There are no studies in children and adolescents under the age of 18 in these indications. To date, there is little or no experience with the use of bromelain, trypsin and rutoside trihydrate in pregnant women.

There is insufficient information as to whether bromelain, trypsin and rutoside trihydrate and/or their metabolites are excreted in breast milk.

5.2. Pharmacokinetic properties

Absorption and distribution

Large molecular substances such as enzymes contained in Phlogenzym[®] are absorbed from the gastrointestinal tract through various cell-mediated mechanisms and are bound to transport proteins (e.g., α 1-antitrypsin, α 2-macroglobulin). Subsequently, migrating through the bloodstream,

accumulate in the focus of inflammation.

Rutoside undergoes massive microbial degradation upon oral administration and is inserted into the metabolites quercetin and the glycoside residue rutinose. The absorbed metabolites are 98% bound to plasma proteins.

Application of enzymes over a period for 4 days leads to a good correlation between the plasma concentration of trypsin or bromelain and the applied dosage. Animal studies have shown that after absorption in the various parts of the body, the active ingredients are found in different concentrations. Concentrations were highest in the muscles.

Biotransformation and elimination

After resorption, the substances are immediately bound to transport proteins (e.g. α 1-antitrypsin or α 2-macroglobulin). The resulting complexes bind to cell receptors and are eliminated in this way.

Unabsorbed hydrolases and rutoside particles are excreted in the stool as long as they are not denatured and digested.

The reabsorbed enzymes are eliminated through the cells of the mononuclear-phagocytic system, among others.

Rutoside

Nearly 50% of quercetin metabolites can be found in the urine in free or conjugated form. The average half-life of quercetin derivatives is 11 hours.

Bioavailability and linearity/non-linearity

Plasma concentrations of enzymes correlate well to the applied dosages. The studies showed a linear increase in the plasma levels of the absorbed proteases, depending on the applied dose.

Nevertheless, it is yet impossible to compare this enzymatic plasma concentrations to the biological efficacy in humans because of cross-reactions between the active ingredients and the body's own substances such as proteinases.

5.3. Preclinical safety data

Based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, reproductive and developmental toxicity, genotoxicity and carcinogenic potential, preclinical data reveals no particular risks for humans.

An acute median lethal dose has not been determined for oral administration in different animal species.

120-day toxicity study in rats and dogs

No toxic effect has been found by hematologic, biochemical and ophthalmologic examinations.

Urine analyses did not prove any drug related effect either. This was true if Phlogenzym[®] was administered daily to rats and dogs for 120 days. The dose levels of 40, 200 and 800 mg/kg orally (i.e. the equivalents of the human therapeutic dose and 5 and 20-fold) were used.

52-weeks toxicity study in dogs

The chronic toxicity of Phlogenzym[®] treatment for 52 weeks was studied in 48 dogs. 14 male and

14 female animals received Phlogenzym[®], 10 male and 10 female dogs received placebo. One, 7 and 30 tablets Phlogenzym[®]/dog/day or 1 and 30 tablets/dog/day of placebo (control group), respectively, were administered orally. No animal died during the study.

No drug-related changes in behavior or in the general state of health were observed. Food consumption was not influenced and body weight of the dogs was not affected. Additionally, adverse effects were seen neither on hematological nor on coagulation parameters.

Likewise, biochemical examinations of serum and the fat content of liver tissue did not indicate any effects of Phlogenzym[®] on metabolic parameters. Urinalysis, including urinary sediment examinations, did not reveal pathologic findings.

Ophthalmologic, electrocardiographic, and neurologic examinations of the treated animals did not provide any pathologic evidence. No effect of Phlogenzym[®] on organ weights was found. Gross pathology, histopathological and ultrastructural examinations did not reveal any signs of toxicity on liver or kidneys. Changes related to Phlogenzym[®] were not seen in the gastrointestinal mucosa. Some findings seen either in control animals alone or simultaneously in both the control and Phlogenzym[®] animals were considered not to be drug-related.

Chromosomal analysis in vivo

No statistically significant increase in the frequencies of structural chromosomal aberrations in bone marrow cells was found in comparison with the vehicle control. For this purpose, Phlogenzym[®] was administered orally to the test animals in single doses of 40, 200 and 800 mg/kg for 24 h.

Test for embryotoxicity, teratogenicity, pregnancy

No deviations have been found from normal course of pregnancy, no enhanced resorption of fetuses was present, no intrauterine deaths of fetuses were observed, neither fetal malformations have been documented. There were no changes in topography and development of internal organs and ossification centers. The distribution in gender and values of weight have shown no undesirable differences.

Salmonella/Mammalian-Microsome Reverse Mutation Assay

The test was carried out in histidine auxotrophic strains of *Salmonella typhimurium* TA 1535, TA 1538, TA 97, TA 98 and TA 100 with and without metabolic activation in two separate assays using doses of 1, 10, 100, 250, 500 µg/plate. Under the above described conditions, no effect of Phlogenzym[®] on bacterial mutagenicity was observed.

The general toxicity of rutoside is considered as negligible. 0.2-0.5 g rutoside/kg body weight fed to rats and mice did not yield any signs of acute or chronic toxicity. According to literature carcinogenicity or teratogenicity do not play any role in the oral use of rutoside.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1. List of excipients

tablet core: lactose monohydrate, maize starch, magnesium stearate (plant-derived), stearic acid,

purified water, highly dispersed silica, colloidal anhydrous, talc.

coating layer: macrogol 6000, methacrylic acid – methyl methacrylate copolymer (1:1), talc, triethyl citrate, vanillin.

6.2. Incompatibilities

Not applicable.

6.3. Shelf Life

24 months.

6.4. Special precautions for storage

Store in a dry place, at 15-25°C.

6.5 Nature and content of the packaging

The tablets are packed in blisters with 20 tablets and placed in a cardboard box with 2, 5 and 10 blisters with instructions for use.

Clinical package with 800 gastro resistant tablets in plastic vial with enclosed instruction.

Phlogenzym[®] – original package (blistered) with 40 gastro resistant film-coated tablets

Phlogenzym[®] – original package (blistered) with 100 gastro resistant film-coated tablets

Phlogenzym[®] – original package (blistered) with 200 gastro resistant film-coated tablets

Phlogenzym[®] – original package (not blistered) with 800 gastro resistant film-coated tablets

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal products or materials should be disposed of in accordance with national requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

MUCOS Pharma GmbH & Co. KG Miraustrasse 17, D-13509 Berlin, Germany

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

N18978

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION / RENEWAL OF AUTHORISATION

15/10/1998

10. DATE OF (PARTIAL) REVISION OF SPC

August 2019