

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Micrazym 10 000 Ph. Eur. jednotiek
Micrazym 25 000 Ph. Eur. jednotiek
tvrdé gastrorezistentné kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Micrazym 10 000 Ph. Eur. jednotiek

Jedna gastrorezistentná kapsula obsahuje pankreatín (vo forme pankreatického prášku)*, čo zodpovedá:

amyláza	8 000 Ph. Eur. jednotiek
lipáza	10 000 Ph. Eur. jednotiek
proteáza	600 Ph. Eur. jednotiek

*Vyrobené z pankreatického tkaniva ošípaných.

Pomocná látka so známym účinkom:

Červeň košelinová A (E124): 0,16 mg

Micrazym 25 000 Ph. Eur. jednotiek

Jedna gastrorezistentná kapsula obsahuje pankreatín (vo forme pankreatického prášku)*, čo zodpovedá:

amyláza	18 000 Ph. Eur. jednotiek
lipáza	25 000 Ph. Eur. jednotiek
proteáza	1 000 Ph. Eur. jednotiek

*Vyrobené z pankreatického tkaniva ošípaných.

Pomocná látka so známym účinkom:

Žlt' oranžová FCF (E110): 0,25 mg

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Micrazym 10 000 Ph. Eur. jednotiek

Tvrdá gastrorezistentná kapsula

Tvrdá želatínová kapsula veľkosti 2 (dlhá $17,8 \pm 0,4$ mm) s hnedým viečkom a priehľadným telom, naplnená svetlohnedými až hnedými gastrorezistentnými peletami (mikropelety) valcovitého, guľatého alebo nepravidelného tvaru.

Micrazym 25 000 Ph. Eur. jednotiek

Tvrdá gastrorezistentná kapsula

Tvrdá želatínová kapsula veľkosti 00 (dlhá $23,5 \pm 0,4$ mm) s oranžovým viečkom a priehľadným telom, naplnená svetlohnedými až hnedými gastrorezistentnými peletami (mikropelety) valcovitého, guľatého alebo nepravidelného tvaru.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Micrazym je indikovaný dospelým, dospievajúcim a deťom ako substitučná liečba na liečbu exokrinnej pankreatickej insuficiencie spôsobenej mukoviscidózou (cystickou fibrózou) alebo inými chorobami pankreasu (chronickou pankreatitídou, stavom po pankreatektómii alebo karcinómom pankreasu).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávkovanie u pediatrických a dospelých pacientov s cystickou fibrózou

Dávkovanie enzýmu podľa hmotnosti u detí mladších ako štyri roky sa má začať dávkou 1 000 jednotiek lipázy/kg/jedlo a u detí starších ako štyri roky dávkou 500 jednotiek lipázy/kg/jedlo.

Dávkovanie sa má upraviť podľa závažnosti ochorenia, kontroly steatorey a zabezpečenia dostatočného nutričného príjmu.

Väčšina pacientov má dostávať dávku nižšiu alebo dávka nemá prekročiť 10 000 jednotiek lipázy/kg telesnej hmotnosti za deň alebo 4 000 jednotiek lipázy/gram prijatého tuku a pacienti nemajú prekročiť dávku 2 500 jednotiek lipázy/kg telesnej hmotnosti/jedlo.

Dávkovanie pri iných chorobách spojených s exokrinnou pankreatickou insuficienciou

Dávka sa má stanoviť individuálne podľa stupňa poruchy trávenia a obsahu tuku v jedle. Požadovaná dávka pri hlavom jedle sa pohybuje v rozmedzí približne 25 000 až 80 000 Ph. Eur. jednotiek lipázy a pri ľahkom jedle (občerstvení) je to polovica individuálnej dávky.

Spôsob podávania

Kapsuly Micrazym sa podávajú perorálne.

Odporúča sa užívať enzýmy počas jedla alebo hneď po jedle.

Kapsuly sa majú prehĺtať celé, bez drvenia alebo žuvania s dostatočným množstvom tekutiny počas alebo po každom väčšom alebo menšom jedle.

Pri problémoch s prehĺtaním (napr. u detí alebo starších pacientov), sa môžu kapsuly opatrne otvoriť a gastrorezistentné pelety pridať do kašovitého kyslého jedla ($\text{pH} < 5,5$), ktoré nie je potrebné žuť alebo do kyslej tekutiny ($\text{pH} < 5,5$). Môže to byť jablkové pyré, jogurt alebo ovocná šťava s pH nižším ako 5,5, napr. jablkový, pomarančový alebo ananásový džús. Táto zmes sa nesmie uchovávať. Gastrorezistentné pelety sa nesmú miešať s vodou, mliekom alebo horúcim jedlom. Zmes peliet s kašovitým jedlom alebo tekutinou sa musí prehltnúť okamžite bez žuvania a má sa zapíť vodou alebo ovocnou šťavou, aby sa zabezpečilo prehĺtnutie celej dávky lieku.

Drvenie a žutie gastrorezistentných peliet alebo ich miešanie s jedlom alebo tekutinou s pH vyšším ako 5,5 môže porušiť ochrannú gastrorezistentnú vrstvu. To môže viesť k predčasnému uvoľneniu enzýmov v ústnej dutine, čo môže mať za následok zníženú účinnosť a podráždenie slizníc. Treba dbať na to, aby liek nezostal v ústach.

Je dôležité zabezpečiť primeranú hydratáciu pacientov po celú dobu liečby, najmä v obdobiach zvýšenej straty tekutín. Nedostatočná hydratácia môže zápchu zhoršiť.

Fibrotizujúca kolonopatia sa hlásila u pacientov s cystickou fibrózou, ktorí užívali viac ako 10 000 jednotiek lipázy na kilogram telesnej hmotnosti denne (pozri časť 4.4).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na pankreatín pochádzajúci z ošípaných alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Fibrotizujúca kolonopatia

U pacientov s cystickou fibrózou, ktorí užívali vysoké dávky prípravkov s obsahom pankreatínu, boli hlásené striktúry hrubého čreva a ileocekálnnej oblasti (fibrotizujúca kolonopatia). Ako preventívne opatrenie majú byť neobvyklé abdominálne príznaky alebo zmeny abdominálnych príznakov lekárske posúdené, aby sa vylúčila možnosť fibrotizujúcej kolonopatie, najmä u pacientov užívajúcich viac ako 10 000 Ph. Eur. jednotiek lipázy/kilogram telesnej hmotnosti/deň.

Anafylaktické reakcie

Pri liekoch s pankreatickým enzýmom s rôznymi liekovými formami rovnakého liečiva (pankreatický prášok) sa zriedkavo hlásili anafylaktické reakcie. Pri výskyte takejto reakcie majú byť pacienti poučení, aby okamžite prerušili liečbu a vyhľadali lekársku pomoc.

U pacientov s alergiou na bielkoviny ošípaných je potrebná opatnosť, aby sa znížilo riziko hypersenzitívnych nežiaducich reakcií.

Podráždenie sliznice ústnej dutiny

Treba dbať na to, aby v ústach nezostali žiadne zvyšky lieku. Micrazym sa nemá drviť alebo žuvať alebo príliš dlho držať v ústach a/alebo miešať s jedlom, ktoré má hodnotu pH vyššiu ako 5,5. Tieto kroky môžu poškodiť ochrannú gastrozistentnú vrstvu, čo môže viesť k predčasnému uvoľneniu enzýmov, bolesti v ústnej dutine, podráždeniu ústnej sliznice, krvácaniu, tvorbe vredov v ústach a/alebo strate enzýmovej aktivity (pozri časť 4.2).

Pri prvých prejavoch podráždenia ústnej dutiny môže pomôcť vypláchnutie ústnej dutiny a vypitie pohára vody.

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Tento liek obsahuje v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Pomocná látka v lieku Micrazym 10 000 Ph. Eur. jednotiek

Červen košelinová A (E124)

Pomocná látka červen košelinová A (E124) obsiahnutá v obale kapsuly môže vyvolať alergické reakcie.

Pomocná látka v lieku Micrazym 25 000 Ph. Eur. jednotiek

Žlt oranžová (E110)

Pomocná látka žlt oranžová (E110) obsiahnutá v obale kapsuly môže vyvolať alergické reakcie.

Alkohol

Užívanie Micrazymu súbežne s tvrdým alkoholom sa neodporúča pri žiadnej sile lieku (pozri časť 5.2).

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov (menej ako 300 ukončených gravidít) o použití pankreatických enzýmov z ošípaných u gravidných žien. Nie sú dostupné žiadne údaje zo štúdií na zvieratách s ohľadom na reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3), ale štúdie na zvieratách nepreukázali žiadny dôkaz absorpcie pankreatických enzýmov pochádzajúcich z ošípaných. Z tohto dôvodu sa neočakáva reprodukčná alebo vývojová toxicita. Tento liek sa môže užívať počas tehotenstva, ak je potrebné poskytnúť primeranú nutričnú podporu tehotnej žene s exokrinnou pankreatickou insuficienciou.

Dojčenie

Vzhľadom na to, že systémová expozícia dojčiacej ženy pankreatickým enzýmom z ošípaných je zanedbateľná, nepredpokladajú sa žiadne účinky na dojčených novorodencov/dojčatá. Pankreatické enzýmy sa môžu užívať počas dojčenia.

Fertilita

Vzhľadom na to, že pankreatické enzýmy sa nevstrebávajú z gastrointestinálneho traktu, nepredpokladá sa žiadny vplyv na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Najdôležitejšie závažné nežiaduce reakcie pozorované pri liekoch s obsahom pankreatických enzýmov sú anafylaktické reakcie (pozri časť 4.4) a fibrotizujúca kolonopatia (pozri časť 4.4).

V klinických skúšaní sa pankreatín podával viac ako 1 000 pacientom. Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami boli prevažne mierne alebo stredne závažné gastrointestinálne poruchy.

Nasledujúce nežiaduce reakcie boli pozorované s nižšie uvedenými frekvenciami:

Triedy orgánových systémov	Veľmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Frekvencia neznáma (z dostupných údajov)
Poruchy imunitného systému				hypersenzitivita* anafylaktické reakcie*
Poruchy gastrointestinálneho traktu	abdominálna bolesť**	nauzea, vracanie, zápcha, abdominálna distenzia, hnačka**		striktúry ileocekálnnej oblasti a hrubého čreva (fibrotizujúca kolonopatia)
Poruchy kože a podkožného tkaniva			vyrážka	svrbenie, žihľavka

* Po uvedení lieku na trh boli pozorované nasledujúce príznaky hypersenzitivity: generalizovaná vyrážka, angioedém, opuch pier, ústnej sliznice a tváre, pálenie a opuch okolia očí, astmatické príznaky. Okrem toho boli v stave anafylaktického šoku hlásené tachykardia a hypotenzia.

** Gastrointestinálne poruchy sú spojené najmä so základným ochorením. Podobná alebo nižšia incidencia v porovnaní s placebom bola hlásená pri bolesti brucha a hnačke.

U pacientov s cystickou fibrózou, ktorí užívali vysoké dávky prípravkov s obsahom pankreatínu, boli hlásené striktúry hrubého čreva a ileocekálnnej oblasti (fibrotizujúca kolonopatia), pozri časť 4.4

Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní.

Pediatrická populácia

Nezistili sa žiadne zvláštne nežiaduce reakcie v pediatrickej populácii. Frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií bola u detí s cystickou fibrózou podobná ako u dospelých.

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 na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Dlhodobé vysoké dávky prípravkov s obsahom pankreatických enzýmov boli spojené s fibrotizujúcou kolonopatiou a v niektorých prípadoch s následnými striktúrami hrubého čreva (pozri časti 4.2 a 4.4). Extrémne vysoké dávky pankreatínu môžu byť spojené s hyperurikozúriou a hyperurikémiou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: digestíva, vrátane enzýmov; hydrolytické enzýmy, ATC: A09AA02.

Mechanizmus účinku

Micrazym obsahuje pankreatický prášok z ošúpaných (pankreatín) vo forme gastrorezistentných (odolných voči kyselinám) peliet naplnených v želatínových kapsulách.

Kapsuly sa v žalúdku rýchlo rozpúšťajú a uvoľňujú veľké množstvo peliet. Princíp viacerých dávok je navrhnutý tak, aby sa dosiahlo dobré zmiešanie s chýmom, presun zo žalúdka spolu s chýmom a po uvoľnení dobrá distribúcia enzýmov v chýme.

Klinická účinnosť

Bolo vykonaných celkom 33 štúdií skúmajúcich účinnosť pankreatínu u pacientov s exokrinnou pankreatickou insuficienciou (EPI). Jedenásť z nich boli štúdie kontrolované placebom, vykonané u pacientov s cystickou fibrózou, chronickou pankreatitídou alebo u pacientov po chirurgických zákrokoch.

Vo všetkých randomizovaných, placebom kontrolovaných štúdiách účinnosti bolo vopred definovaným primárnym cieľom preukázať superioritu pankreatínu oproti placebo v primárnom parametri účinnosti – koeficient absorpcie tuku (coefficient of fat absorption, CFA).

Koeficient absorpcie tuku určuje percento tuku, ktoré sa vstrebáva do tela, keď sa zhodnotí príjem tuku a výdaj tuku stolicou. V EPI štúdiách kontrolovaných placebom bola priemerná hodnota CFA (%) vyššia pri liečbe pankreatínom (83,0 %) v porovnaní s placebom (59,1 %). Vo všetkých štúdiách, bez ohľadu na ich dizajn, bola priemerná hodnota CFA (%) na konci liečby pankreatínom podobná priemerným hodnotám CFA pankreatínu v placebom kontrolovaných štúdiách.

Liečba pankreatínom významne zlepšuje príznaky exokrinnej pankreatickej insuficiencie, vrátane konzistencie stolice, bolesti brucha, plynatosti a frekvencie stolice, a to nezávisle od základného ochorenia.

Pediatrická populácia

Účinnosť pankreatínu bola preukázaná u 340 pediatrických pacientov s cystickou fibrózou, ktorých vek sa pohyboval od novorodencov až po dospelých. Vo všetkých štúdiách presiahli priemerné hodnoty CFA na konci liečby 80 %, a to porovnateľne vo všetkých pediatrických vekových skupinách.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Alkohol

Štúdia *in vitro* preukázala významné zvýšenie uvoľňovania pankreatínu z kapsúl lieku Micrazym po 2 hodinách o približne 48 % uvádzanej hodnoty po požití 20 % alkoholu. Vplyv 5 % a 10 % alkoholu na uvoľňovanie pankreatínu sa pozoroval po 2 hodinách so zvýšením o 4 % a 6 % uvádzanej hodnoty.

Štúdie na zvieratách nepreukázali absorpciu intaktných enzýmov, a preto neboli vykonané klasické farmakokinetické štúdie. Substituované pankreatické enzýmy nemusia byť vstrebané, aby sa prejavil ich účinok. Naopak, ich plná terapeutická aktivita sa prejaví v lúmene gastrointestinálneho traktu. Okrem toho sú to proteíny, takže pri prechode gastrointestinálnym traktom podliehajú proteolytickému štiepeniu skôr, ako sú vstrebané ako peptidy a aminokyseliny.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje nepreukázali žiadnu významnú toxicitu po opakovanom podávaní. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne známky vstrebávania pankreatických enzýmov z ošípaných po perorálnom podaní z gastrointestinálneho traktu. Štúdie genotoxicity, karcinogenity alebo reprodukčnej toxicity neboli vykonané.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Pelety:

cetylalkohol, poloxamér.

Gastrorezistentný obal:

30 % disperzia kopolyméru kyseliny metakrylovej s etylakrylátom (1:1), makrogol 4000, mastenec, simetikón, metylcelulóza, kyselina sorbová.

Tvrde želatínové kapsuly:

Micrazym 10 000 Ph. Eur. jednotiek: želatína, červeň košelinová A (E124), patentná modrá (E131), oxid titaničitý (E171), chinolínová žltá (E104).

Micrazym 25 000 Ph. Eur. jednotiek: želatína, žltá oranžová (E110), oxid titaničitý (E171).

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

24 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 25 °C. Po otvorení spotrebujte do 3 mesiacov.

Fľašku uchovávať dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Micrazym 10 000 je dostupný v 75 ml bielej HDPE fľaške s bielym PP skrutkovacím uzáverom, obsahujúcej vysúšadlo (silikagél) v bielom obale z polyetylénu s nízkou hustotou. Každá fľaška

obsahuje 100 kapsúl a je zabalená v papierovej škatuľke.

Micrazym 25 000 je dostupný v 150 ml bielej HDPE fľaške s bielym PP skrutkovacím uzáverom, obsahujúcej vysúšadlo (silikagél) v bielom obale z polyetylénu s nízkou hustotou. Každá fľaška obsahuje 100 kapsúl a je zabalená v papierovej škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Alfasigma S.p.A.
Via Ragazzi del '99, n. 5
40133 Bologna (BO)
Taliansko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Micrazym 10 000 Ph. Eur. jednotiek: 49/0203/25-S
Micrazym 25 000 Ph. Eur. jednotiek: 49/0204/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2025