

 12. december 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Micrazym, hårde enterokapsler**

**0. D.SP.NR.**

32151

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Micrazym

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

10.000 Ph.Eur. enheder, hårde enterokapsler

Hver enterokapsel indeholder pancreatin (som pancreaspulver)\* svarende til

Amylase 8.000 Ph. Eur. enheder

Lipase 10.000 Ph. Eur. enheder

Protease 600 Ph. Eur. enheder

\* Fremstillet af porcint pancreasvæv.

*Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på*

Ponceau 4R (E124): 0,16 mg.

25.000 Ph.Eur. enheder, hårde enterokapsler

Hver enterokapsel indeholder pancreatin (som pancreaspulver)\* svarende til

Amylase 18.000 Ph. Eur. enheder

Lipase 25.000 Ph. Eur. enheder

Protease 1.000 Ph. Eur. enheder

\* Fremstillet af porcint pancreasvæv.

*Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på*

Sunset yellow FCF (E110): 0,25 mg.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Hårde enterokapsler

10.000 Ph.Eur. enheder

Hård gelatinekapsel i str. 2 (længde 17,8 ± 0,4 mm) med brun kapseloverdel og gennemsigtigt hylster fyldt med cylindriske, sfæriske eller uregelmæssigt formede gastro-resistente pellets (mikropellets) i en lysebrun til brun farve.

25.000 Ph.Eur. enheder

Hård gelatinekapsel i str. 00 (længde 23,5 ± 0,4 mm) med orange kapseloverdel og gennemsigtigt hylster fyldt med cylindriske, sfæriske eller uregelmæssigt formede gastro-resistente pellets

(mikropellets) i en lysebrun til brun farve.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Micrazym er en erstatningsterapi indiceret til behandling af eksokrin pancreasinsufficiens på grund af mucoviscidose (cystisk fribrose) eller andre pancreassygdomme (kronisk pancreatitis, efter pancreatektomi, bugspytkirtelkræft) hos voksne, unge og børn.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Dosering til børn og voksne patienter med cystisk fibrose*

Vægtbaseret enzymdosering bør begynde med 1.000 lipaseenheder/kg legemsvægt pr. måltid til børn under 4 år og med 500 lipaseenheder/kg legemsvægt pr. måltid til børn over 4 år.

Dosering bør justeres i henhold til sygdommens sværhedsgrad, kontrol af fedtdiarré og opretholdelse af god ernæringsstatus.

De fleste patienter bør forblive under eller bør ikke overstige 10.000 lipaseenheder/kg legemsvægt pr. dag eller 4.000 lipaseenheder pr. gram fedtindtag, og patienterne bør ikke overstige dosis på 2.500 lipaseenheder/kg legemsvægt pr. måltid.

*Dosering under andre forhold forbundet med eksokrin pancreasinsufficiens*

Dosering bør individualiseres af patienter i henhold til graden af dårlig fordøjelse og fedtindholdet i måltidet. Den krævede dosis til et måltid varierer fra ca. 25.000 til 80.000 Ph. Eur. lipase enheder og halvdelen af den individuelle dosis til mellemmåltider.

Administration

Micrazym kapslerne indtages oralt.

Det anbefales at indtage enzymerne under eller umiddelbart efter måltiderne.

Kapslerne skal sluges hele, uden at knuse eller tygge, med tilstrækkelig væske, under eller efter hvert måltid eller mellemmåltid.

Hvis der er problemer med at synke kapslerne (f.eks. for små børn eller ældre patienter), kan kapslerne åbnes forsigtigt, og de entero-overtrukne pellets kan blandes i syreholdig blød mad [pH < 5,5], der ikke kræver tygning, eller i en syrlig væske [pH < 5,5]. Det kunne være æblemos, yoghurt eller appelsin- eller ananasjuice med en pH-værdi på under 5,5, f.eks. æble-, appelsin- eller ananasjuice. En sådan blanding bør ikke opbevares. De entero-overtrukne pellets bør ikke blandes i vand, mælk eller varm mad. Den bløde mad eller væskeblanding skal synkes straks uden at tygge, og efterfølges med vand eller juice for at sikre fuldstændig indtagelse.

Hvis de entero-overtrukne pellets knuses, tygges eller blandes med mad eller væske med en pH-værdi på over 5,5, kan det beskyttende, syreresistente entero-overtræk blive ødelagt. Det kan resultere i tidlig frigivelse af enzymer i mundhulen og kan føre til nedsat virkning og irritation af slimhinderne.

Vær opmærksom på, at der ikke bliver noget tilbage i munden.

Det er vigtigt at sikre tilstrækkelig væsketilførsel til patienten på alle tidspunkter, især i perioder med øget væsketab. Utilstrækkelig væsketilførsel kan forværre forstoppelse.

Der er rapporteret fibroserende colonopati hos patienter med cystisk fibrose, der tager over 10.000 lipase enheder pr. kg kropsvægt pr. dag (se pkt. 4.4)

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for pancreatin af porcin oprindelse eller over for et af de hjælpestoffer, der er anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Fibroserende colonopati

Strikturer i ileo-cecalregionen og colon (fibroserende colonopati) er blevet rapporteret hos patienter med cystisk fibrose, der indtager høje doser af pancreatinpræparater. Som en sikkerhedsforanstaltning bør usædvanlige abdominale symptomer eller ændringer i abdominale symptomer vurderes medicinsk for at udelukke muligheden for fibroserende colonopati, især hvis patienten indtager mere end 10.000 lipase enheder pr. kg legemsvægt pr. dag.

Anafylaktiske reaktioner

Anafylaktiske reaktioner er sjældent rapporteret ved brug af pancreasenzymprodukter med forskellige formuleringer af den samme aktive ingrediens (pancreaspulver). Hvis en sådan reaktion opstår, skal patienterne rådes til straks at afbryde behandlingen og søge akut lægehjælp.

For at mindske risikoen for bivirkninger som følge af overfølsomhed, anbefales det at behandle patienter med allergi over for svineproteiner med forsigtighed.

Potentiel irritation af mundslimhinden

Vær opmærksom på, at der ikke bliver noget tilbage i munden. Micrazym må ikke knuses eller tygges eller holdes for længe i munden og/eller blandes i fødevarer med en pH-værdi på over 5,5. Dette kan ødelægge den beskyttende entero-overtræk belægning, hvilket kan resultere i tidlig frigivelse af enzymer, orale smerter, irritation af mundslimhinden, blødning, sårdannelse i munden og/eller tab af enzymaktivitet (se pkt. 4.2).

Det kan hjælpe at skylle munden og drikke et glas vand, hvis der er indledende tegn på irritation i munden.

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler bør navn og batchnummer på det administrerede lægemiddel registreres tydeligt.

Dette lægemiddel er i det væsentlige natriumfrit.

Hjælpestoffer i Micrazym 10.000 Ph.Eur. enheder: Ponceau 4 R (E124)

Hjælpestoffet Ponceau 4 R (E124), der indgår i kapselskallen, kan forårsage allergiske reaktioner.

Hjælpestoffer i Micrazym 25.000 Ph.Eur. enheder: Sunset yellow FCF (E110)

Hjælpestoffet Sunset yellow FCF (E110), der indgår i kapselskallen, kan forårsage allergiske reaktioner.

Alkohol

Brug af Micrazym samtidig med et større forbrug af alkohol anbefales ikke og gælder alle de foreslåede styrker (se pkt. 5.2).

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen eller kun en begrænset mængde data (mindre end 300 graviditetsresultater) fra brugen af porcine pancreasenzymer hos gravide kvinder. Der er ingen data fra dyreforsøg vedrørende reproduktiv toksicitet (se pkt. 5.3), men dyreforsøg viser ingen tegn på absorption af porcine pancreasenzymer. Der forventes derfor ingen reproduktions- eller udviklingstoksicitet. Dette lægemiddel kan, om nødvendigt, anvendes under graviditet, hvis der er behov for at sikre en tilstrækkelig ernæringsstatus til gravide kvinder med eksokrin pancreasinsufficiens.

Amning

Der forventes ingen indvirkning på ammende nyfødte/spædbørn, da den systemiske eksponering af den ammende kvinde for porcine pancreasenzymer er ubetydelig. Pancreasenzymer kan anvendes under amning.

Fertilitet

Der forventes ingen indvirkninger på fertiliteten, da pancreasenzymer ikke absorberes fra mave-tarmkanalen.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Micrazym påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

De vigtigste alvorlige bivirkninger, der er observeret ved lægemidler med pancreasenzymer, er anafylaktiske reaktioner (se pkt. 4.4) samt fibroserende colonopati (se pkt. 4.4).

I kliniske forsøg er mere end 1000 patienter blevet eksponeret for pancreatin. De hyppigst rapporterede bivirkninger var gastrointestinale lidelser og var primært milde eller moderate i sværhedsgrad.

Følgende bivirkninger er observeret med de nedenfor angivne hyppigheder:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Organsystem** | **Meget almindelig****≥ 1/10** | **Almindelig****≥ 1/100 til** **< 1/10** | **Ikke almindelig****≥ 1/1000 til****< 1/100** | **Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)** |
| **Immunsystemet** |  |  |  | Overfølsomhed\*, anafylaktiskereaktioner\* |
| **Mave-tarm-kanalen** | Mavesmerter\*\* | Kvalme, opkastning,obstipation, oppustet abdomen,diarré\*\* |  | Strikturer iileo-cecalregionen ogcolon (fibroserendecolonopati) |
| **Hud og subkutane væv** |  |  | Udslæt | Pruritus,urticaria |

\* Følgende symptomer på overfølsomhed er blevet observeret under brug efter godkendelsen:

Generaliseret udslæt, angioødem, hævelse af læberne, hævelse af mundslimhinden og ansigtet, svie og hævelse omkring øjnene, astmatiske tilstande. Desuden er der rapporteret om takykardi og hypotension i form af anafylaktisk shock.

\*\* Gastrointestinale lidelser er hovedsageligt forbundet med underliggende sygdom. Der blev rapporteret lignende eller lavere incidens sammenlignet med placebo for mavesmerter og diarré.

Der er rapporteret om strikturer i ileo-cecalregionen og colon (fibroserende colonopati) hos patienter med cystisk fibrose, der indtager høje doser af pancreatinpræparater, se pkt. 4.4 ”Særlige advarsler og forholdsregler ved brug”.

## Pædiatrisk population

Ingen specifikke bivirkninger blev identificeret hos børn. Hyppigheden, typen og sværhedsgraden af bivirkningerne var ens hos børn med cystisk fibrose sammenlignet med voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Kroniske høje doser af produkter med pancreasenzymer er blevet kædet sammen med fibroserende colonopati og som følge heraf i nogle tilfælde tarmforsnævringer (se pkt. 4.2 og 4.4).

Det er rapporteret, at ekstremt høje doser af pancreatin har været associeret med hyperuricosuri og hyperurikæmi.

**4.10 Udlevering**

HA

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Multienzymer (amylase, lipase, protease).

ATC-kode: A 09 AA 02

Virkningsmekanisme

Micrazym indeholder porcint pancreatin i form af (syreresistente) pellets indkapslet i enterokapsler af gelatine.

Kapslerne opløses hurtigt i maven og frigiver masser af pellets. Der er tale om et flerdoseringsprincip, der er udviklet til at opnå en god sammenblanding med fordøjelsessekreterne, idet de tømmes fra maven sammen med fordøjelsessekreterne og efter frigivelsen fordeler enzymerne godt i fordøjelsessekreterne.

Klinisk virkning

Der er i alt gennemført 33 studier af effekten af pancreatin på patienter med eksokrin pancreasinsufficiens. Elleve af disse var placebokontrollerede studier på patienter med cystisk fibrose, kronisk pancreasbetændelse eller postkirurgiske tilstande.

I alle de randomiserede, placebokontrollerede effektstudier var det foruddefinerede primære formål at påvise pancreatins overlegenhed i forhold til placebo på den primære effektparameter, fedt-absorptionskoefficienten (CFA).

Fedt-absorptionskoefficienten bestemmer den procentdel af fedt, der optages i kroppen, idet der tages hensyn til fedtindtag og fækal fedtudskillelse. I de placebokontrollerede PEI-studier var den gennemsnitlige CFA (%) højere med pancreatinbehandling (83,0 %) sammenlignet med placebo (59,1 %). I alle studier, uanset design, svarer den gennemsnitlige CFA (%) ved behandlingsperiodens afslutning med pancreatin med de gennemsnitlige CFA-værdier for pancreatin i de placebokontrollerede studier.

Behandling med pancreatin forbedrer markant symptomerne på eksokrin pancreasinsufficiens, herunder afføringens konsistens, mavesmerter, flatulens og afføringshyppighed, uafhængigt af den underliggende sygdom.

Pædiatrisk population

Ved cystisk fibrose (CF) blev effekten af pancreatin påvist hos 340 børn i aldersgruppen fra nyfødte til unge patienter. I alle studier oversteg de gennemsnitlige CFA-værdier ved behandlingens afslutning 80 % for pancreatin i alle pædiatriske aldersgrupper.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Alkohol

Et *in vitro*-studie viste, at der efter 2 timer i 20% alkohol skete en signifikant stigning i frigivelse af pankreatin fra Micrazym kapsler til ca. 48% af de angivne værdier. Virkningen af 5% og 10% alkohol på frigivelsen af pankreatin blev efter 2 timer observeret til ca. 4% og 6% af de angivne værdier.

Dyreforsøg viste ingen tegn på absorption af intakte enzymer, og der er derfor ikke udført klassiske farmakokinetik studier. Tilskud af pancreasenzym forudsætter ikke absorption for at udøve sin virkning. Tværtimod udøves enzymernes fulde terapeutiske aktivitet inde fra selve mave-tarm-kanalen. Desuden er der tale om proteiner, og som sådan undergår de en proteolytisk nedbrydning, mens de passerer gennem mave-tarm-kanalen, inden de absorberes som peptider og aminosyrer.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data viser ingen relevant toksicitet ved gentagen dosis. Dyreforsøg viser ingen tegn på absorption af procine pancreasenzymer fra mave-tarm-kanalen efter oral administration. Der er ikke udført studier af genotoksicitet, carcinogenicitet eller reproduktionstoksicitet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Pellets

Cetylalkohol

Poloxamer

Entero-overtræk

Methacrylsyre-ethylacrylat copolymer (1:1) dispersion 30 %

Macrogol 4000

Talcum

Simeticon

Methylcellulose

Sorbinsyre

Hårde gelatinekapsler

Micrazym 10.000 Ph.Eur. enheder: gelatine, ponceau 4R (E124), patentblå (E131), titandioxid (E171), kinolingul (E104).

Micrazym 25.000 Ph.Eur. enheder: gelatine, sunset yellow FCF (E110), titandioxid (E171).

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

24 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

Efter anbrud: Anvendes senest 3 måneder efter anbrud.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Micrazym 10.000

En 75 ml hvid HDPE-beholder med et hvidt PP-skruelåg indeholdende en farvet hvid indsatsblok lavet af lavdensitets-polyethylen med tørremiddel indeni (kiselgel).

Pakningsstørrelser: 100 kapsler, pakket i en kartonæske.

Micrazym 25.000

En 150 ml hvid HDPE-beholder med et hvidt PP-skruelåg indeholdende en farvet hvid indsatsblok lavet af lavdensitets-polyethylen med tørremiddel indeni (kiselgel).

Pakningsstørrelser: 100 kapsler, pakket i en kartonæske.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige krav.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Circius Pharma AB

Södra Långebergsgatan 34-36

SE-43632 Askim

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

Lipase 10.000 Ph.Eur. enheder: 64772

Lipase 25.000 Ph.Eur. enheder: 64773

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

12. december 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-