

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Mekrazym 10 000 jednotek enterosolventní tvrdé tobolky  
Mekrazym 25 000 jednotek enterosolventní tvrdé tobolky

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

#### Mekrazym 10 000 jednotek enterosolventní tvrdé tobolky

Jedna enterosolventní tobolka obsahuje pankreatin (ve formě práškového pankreatinu) \* odpovídající:

Amylasy	8 000 Ph. Eur. jednotek
Lipasa	10 000 Ph. Eur. jednotek
Proteasa	600 Ph. Eur. jednotek

\*Vyrobeno z vepřové pankreatické tkáně.

#### Pomocná látka se známým účinkem

Ponceau 4R (E124): 0,16 mg

#### Mekrazym 25 000 jednotek enterosolventní tvrdé tobolky

Jedna enterosolventní tobolka obsahuje pankreatin (ve formě práškového pankreatinu) \* odpovídající:

Amylasy	18 000 Ph. Eur. Jednotek
Lipasa	25 000 Ph. Eur. Jednotek
Proteasa	1 000 Ph. Eur. Jednotek

\*Vyrobeno z vepřové pankreatické tkáně.

#### Pomocná látka se známým účinkem

Oranžová žlut' SY (E110): 0,25 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

#### Mekrazym 10 000 jednotek

Enterosolventní tvrdá tobolka

Tvrdé želatinové tobolky velikosti 2 (délka  $17,8 \pm 0,4$  mm) s hnědým víčkem a průhledným tělem, naplněná válcovitými, kulovitými nebo nepravidelně tvarovanými gastrorezistentními peletami (mikropeletami) světle hnědé až hnědé barvy.

#### Mekrazym 25 000 jednotek

Enterosolventní tvrdá tobolka

Tvrdé želatinové tobolky velikosti 00 (délka  $23,5 \pm 0,4$  mm) s oranžovým víčkem a průhledným tělem, naplněná válcovitými, kulovitými nebo nepravidelně tvarovanými gastrorezistentními peletami (mikropeletami) světle hnědé až hnědé barvy.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Mekrazym je indikován jako substituční terapie u dospělých, dospívajících a dětí k léčbě exokrinní pankreatické insuficience způsobené mukoviscidózou (cystickou fibrózou) nebo jinými onemocněními pankreatu (chronická pankreatitida, stav po pankreatektomii, rakovina pankreatu).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

*Dávkování u pediatrických a dospělých pacientů s cystickou fibrózou:*

Dávkování enzymů podle tělesné hmotnosti se má zahájit 1 000 jednotkami lipázy/kg tělesné hmotnosti/jídlo u dětí mladších čtyř let a 500 jednotkami lipázy/kg tělesné hmotnosti/jídlo u pacientů starších čtyř let.

Dávkování má být upraveno podle závažnosti onemocnění, kontroly steatorey a udržení dobrého nutričního stavu.

Většina pacientů má dostávat nižší dávku anebo dávka nemá překročit 10 000 jednotek lipázy/kg tělesné hmotnosti za den nebo 4 000 jednotek lipázy/gram přijatého tuku a pacienti nemají překročit dávku 2 500 jednotek lipázy/kg tělesné hmotnosti/jídlo.

*Dávkování u jiných stavů spojených s exokrinní pankreatickou insuficiencí:*

Dávkování se má u pacientů stanovit individuálně podle stupně maldigesce a obsahu tuku v jídle. Požadovaná dávka pro hlavní jídlo se pohybuje v rozmezí přibližně 25 000 až 80 000 jednotek lipázy a se svačinou se podává polovina individuální dávky.

#### Způsob podání

Tobolky přípravku Mekrazym jsou určeny k perorálnímu podání.

Doporučuje se užívat enzymy během jídla nebo bezprostředně po jídle.

Tobolky se polykají v celku, bez drcení nebo kousání a zapíjejí se dostatečným množstvím tekutiny během jídla nebo po každém jídle nebo svačině.

Pokud je polykání tobolek obtížné (např. u malých dětí nebo starších pacientů), lze tobolky opatrně otevřít a enterosolventní pelety přidat do kyselé měkké stravy [pH < 5,5], kterou není třeba kousat, nebo do kyselé tekutiny [pH < 5,5]. Může to být jablečné pyré, jogurt nebo ovocná šťáva s pH nižším než 5,5, např. jablečná, pomerančová nebo ananasová šťáva. Tato směs se nemá skladovat.

Enterosolventní pelety se nemají míchat s vodou, mlékem nebo horkým jídlem. Měkká strava nebo tekutá směs obsahující enterosolventní pelety musí být okamžitě spolknuta bez kousání a následně zapita vodou nebo džusem, aby bylo zajištěno úplné požití.

Drcení a kousání enterosolventních pelet nebo míchání s jídlem či tekutinou s pH vyšším než 5,5 může narušit ochrannou enterosolventní vrstvu. To může mít za následek předčasné uvolnění enzymů v

dutině ústní a může vést ke snížení účinnosti a podráždění sliznic. Je třeba dbát na to, aby v ústech nezůstal žádný přípravek.

Je důležité zajistit dostatečnou hydrataci pacienta po celou dobu léčby, zejména v období zvýšených ztrát tekutin. Nedostatečná hydratace může zhoršit zácpu.

U pacientů s cystickou fibrózou užívajících více než 10 000 jednotek lipázy na kilogram tělesné hmotnosti denně byla hlášena fibrotizující kolonopatie (viz bod 4.4).

### 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na pankreatin vepřového původu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### Fibrotizující kolonopatie

U pacientů s cystickou fibrózou, kteří užívali přípravky s vysokými dávkami pankreatinu, byly hlášeny striktury tlustého střeva a ileocekální oblasti (fibrotizující kolonopatie). Jako preventivní opatření mají být lékařsky posouzeny neobvyklé abdominální příznaky nebo změny abdominálních příznaků, aby se vyloučila možnost fibrotizující kolonopatie, zejména pokud pacient užívá více než 10 000 jednotek lipázy na kilogram tělesné hmotnosti denně.

#### Anafylaktické reakce

U přípravků s pankreatickými enzymy s různými složeními stejné léčivé látky (práškový pankreatin) byly vzácně hlášeny anafylaktické reakce. Pacient má být poučen, aby okamžitě přerušil léčbu a vyhledal rychlou lékařskou pomoc, pokud se tato reakce vyskytne.

U pacientů s alergií na vepřovou bílkovinu se doporučuje opatrnost, aby se snížilo riziko nežádoucích reakcí v důsledku hypersenzitivity.

#### Možnost podráždění ústní sliznice

Je třeba dbát na to, aby v ústech nezůstal žádný léčivý přípravek. Mekrazym nemá být drcen, žvýkán nebo příliš dlouho držen v ústech a/nebo míchán s jídlem, jehož pH je vyšší než 5,5. Tyto činnosti mohou narušit ochranný enterosolventní potah, což může vést k předčasnému uvolnění enzymů, bolesti v ústech, podráždění ústní sliznice, krvácení, tvorbě vředů v ústech a/nebo ztrátě enzymové aktivity (viz bod 4.2).

Pokud se objeví první projevy podráždění ústní dutiny, může pomoci vypláchnutí úst a vypití sklenice vody.

#### Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Tento léčivý přípravek je v podstatě „bez sodíku“.

Pomocné látky v přípravku Mekrazym 10 000 jednotek

Ponceau 4 R (E124)

Pomocná látka Ponceau 4 R (E124) obsažená v obalu tobolek může vyvolat alergické reakce.

Pomocné látky v přípravku Mekrazym 25 000 jednotek

Oranžová žluť SY (E110)

Pomocná látka Oranžová žluť SY (E110) obsažená v obalu tobolek může vyvolat alergické reakce.

Alkohol

Užívání Mekrazymu současně s tvrdým alkoholem se nedoporučuje pro žádnou sílu léku (viz bod 5.2).

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

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Těhotenství

Nejsou dostupné žádné nebo jen omezené údaje (méně než 300 ukončených těhotenství) o použití vepřových pankreatických enzymů u těhotných žen. Neexistují žádné údaje ze studií na zvířatech s ohledem na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3), ale studie na zvířatech neprokazují žádnou absorpci vepřových pankreatických enzymů. Proto se nepředpokládá žádná reprodukční ani vývojová toxicita. Tento léčivý přípravek může být v užíván během těhotenství, pokud je to nezbytné k zajištění odpovídající nutriční podpory těhotné ženy s exokrinní pankreatickou insuficiencí.

##### Kojení

Vzhledem k tomu, že systémová expozice kojící ženy vepřovým pankreatickým enzymem je zanedbatelná, nepředpokládají se žádné účinky na kojence/novorozence/kojence. Pankreatické enzymy lze během kojení užívat.

##### Fertilita

Nepředpokládají se žádné účinky na plodnost, protože pankreatické enzymy se nevstřebávají z gastrointestinálního traktu.

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

Mekrazym nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Nejdůležitějšími závažnými nežádoucími účinky pozorovanými u léčivých přípravků s pankreatickými enzymy jsou anafylaktické reakce (viz bod 4.4) a fibrotizující kolonopatie (viz bod 4.4).

V klinických studiích byl pankreatin podáván více než 1 000 pacientům. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly gastrointestinální poruchy, které byly převážně mírné nebo středně závažné.

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány s níže uvedenou frekvencí:

Třídy orgánových systémů	Velmi časté (≥1/10)	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1000 až < 1/100	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy imunitního systému				hypersensitivita*, anafylaktická reakce*
Gastrointestinální poruchy	Abdominální bolest**	nauzea, zvracení, zácpa, abdominální distenze, průjem**		striktury v ileocekální oblasti a tlustém střevě (fibrotizující kolonopatie)
Poruchy kůže a podkožní tkáň			vyrážka	pruritus, urtikarie

\* Po uvedení přípravku na trh byly pozorovány následující příznaky hypersenzitivity: generalizovaná vyrážka, angioedém, otok rtů, otok sliznice dutiny ústní a obličeje, pálení a otok kolem očí, astmatické obtíže. Kromě toho byly při anafylaktickém šoku hlášeny tachykardie a hypotenze.

\*\* Gastrointestinální poruchy jsou většinou spojeny se základním onemocněním. Podobný nebo nižší výskyt ve srovnání s placebem byl hlášen u abdominální bolesti a průjmu.

U pacientů s cystickou fibrózou užívajících vysoké dávky přípravků obsahujících pankreatin byly hlášeny striktury ileocekální oblasti a tlustého střeva (fibrotizující kolonopatie), viz bod 4.4

Zvláštní upozornění a opatření pro použití.

#### Pediatrická populace

U pediatrické populace nebyly zjištěny žádné specifické nežádoucí účinky. Frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků byly u dětí s cystickou fibrózou podobné jako u dospělých.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

Chronické užívání vysokých dávek přípravků obsahujících pankreatické enzymy je spojováno s fibrotizující kolonopatií a následně v některých případech se strikturami střeva (viz body 4.2 a 4.4). Nadměrně vysoké dávky pankreatinu byly hlášeny ve spojitosti s hyperurikosurií a hyperurikemií.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Digestiva včetně enzymových přípravků, multienzymové přípravky (lipáza, proteáza apod.) ATC kód: A09AA02

#### Mechanismus účinku

Mekrazym obsahuje vepřový pankreatin ve formě enterosolventních potahovaných (kyselinovzdorných) pelet v želatinových tobolkách.

Tobolky se v žaludku rychle rozpouštějí a uvolňují velké množství pelet, což je princip vícedávkového dávkování, který je navržen tak, aby bylo dosaženo dobrého promísení s chymem, vyprázdnění ze žaludku společně s chymem a po uvolnění dobré distribuce enzymů v chymu.

#### Klinická účinnost

Celkem bylo provedeno 33 studií zkoumajících účinnost pankreatinu u pacientů s pankreatickou exokrinní insuficiencí (EPI). Jedenáct z nich byly placebem kontrolované studie provedené u pacientů s cystickou fibrózou, chronickou pankreatitidou nebo u pacientů po chirurgických zákrocích.

Ve všech randomizovaných, placebem kontrolovaných studiích účinnosti bylo předem definovaným primárním cílem prokázat převahu pankreatinu nad placebem v primárním parametru účinnosti - koeficientu absorpce tuku (CFA).

Koeficient absorpce tuku určuje procento tuku, které se vstřebá do těla, s ohledem na příjem tuku a jeho vylučování stolicí. V placebem kontrolovaných EPI studiích byl průměrný CFA (%) vyšší při léčbě pankreatinem (83,0 %) ve srovnání s placebem (59,1 %). Ve všech studiích, bez ohledu na design, byla průměrná CFA (%) na konci léčebného období s pankreatinem podobná průměrným hodnotám CFA pro pankreatin v placebem kontrolovaných studiích.

Léčba pankreatinem výrazně zlepšuje příznaky pankreatické exokrinní insuficience včetně konzistence stolice, bolesti břicha, plynatosti a frekvence stolice, a to nezávisle na základním onemocnění.

#### Pediatrická populace

U cystické fibrózy (CF) byla účinnost pankreatinu prokázána u 340 pediatrických pacientů ve věkovém rozmezí od novorozenců po dospívající. Ve všech studiích přesáhly průměrné hodnoty CFA na konci léčby pankreatinem 80 % a to srovnatelně ve všech pediatrických věkových skupinách.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Alkohol

Studie in vitro prokázala významné zvýšení uvolňování pankreatinu z tobolek Mekrazymu po 2 hodinách o přibližně 48 % uvedené hodnoty po požití 20 % alkoholu. Vliv 5 % a 10 % alkoholu na uvolňování pankreatinu byl pozorován po 2 hodinách se zvýšením o 4 % a 6 % uvedené hodnoty.

Studie na zvířatech neprokázaly absorpci intaktních enzymů, a proto nebyly provedeny klasické farmakokinetické studie. Substituované pankreatické enzymy nevyžadují absorpci, aby se projevily jejich účinky. Naopak, jejich plná terapeutická aktivita se projevuje v lumen gastrointestinálního traktu. Navíc se jedná o proteiny, takže při průchodu gastrointestinálním traktem podléhají proteolytickému štěpení dříve, než se vstřebají jako peptidy a aminokyseliny.

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

Předklinické údaje neprokazují žádnou relevantní toxicitu po opakovaném podání. Studie na zvířatech neprokazují absorpci vepřových pankreatických enzymů z gastrointestinálního traktu po perorálním podání. Studie genotoxicity, karcinogenity nebo reprodukční toxicity nebyly provedeny.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Pelety: cetylalkohol, poloxamer (obsahuje butylhydroxytoluen).

Enterosolventní obal: kopolymer kyseliny methakrylové a ethyl-akrylátu (1:1) disperze 30 % (obsahuje natrium-lauryl-sulfát, polysorbát 80), makrogol 4000, mastek, simetikonová emulze 30 % (obsahuje methylcelulosu, kyselinu sorbovou).

Tvrdé želatinové tobolky

Mekrazym 10 000 jednotek: želatina, ponceau 4R (E124), patentní modř (E131), oxid titaničitý (E171), chinolinová žluť (E104).

Mekrazym 25 000 jednotek: želatina, oranžová žluť SY (E110), oxid titaničitý (E171).

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Po otevření spotřebujte do 3 měsíců.

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Mekrazym 10 000 jednotek je dostupný v bílé HDPE lahvičce o objemu 75 ml s bílým PP šroubovacím uzávěrem, obsahující vysoušedlo (silikagel) v bílém obalu z polyetyleny s nízkou hustotou. Jedna lahvička obsahuje 100 tobolek a je uzavřena v krabici.

Mekrazym 25 000 jednotek je k dispozici v bílé HDPE lahvičce o objemu 150 ml s bílým PP šroubovacím uzávěrem, obsahující vysoušedlo (silikagel) v bílém obalu z polyetyleny s nízkou hustotou. Jedna lahvička obsahuje 100 tobolek a je uzavřena v papírové krabici.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

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

G.L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502 Lannach, Rakousko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Mekrazym 10 000 jednotek: 49/257/20-C

Mekrazym 25 000 jednotek: 49/258/20-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

26. 9. 2024

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

3. 3. 2026