

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Micrazym 10.000 eenheden, harde maagsapresistente capsules
Micrazym 25.000 eenheden, harde maagsapresistente capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Micrazym 10.000 eenheden, harde maagsapresistente capsules

Een maagsapresistente capsule bevat 150 mg pancreatine (als pancreaspoeder)*, overeenkomend met:

Amylase	8.000 Ph. Eur. eenheden
Lipase	10.000 Ph. Eur. eenheden
Protease	600 Ph. Eur. eenheden

* Verkregen uit varkenspancreasweefsel.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Ponceau 4R (E124): 0,16 mg

Micrazym 25.000 eenheden, harde maagsapresistente capsules

Een maagsapresistente capsule bevat 300 mg pancreatine (als pancreaspoeder)*, overeenkomend met:

Amylase	18.000 Ph. Eur. eenheden
Lipase	25.000 Ph. Eur. eenheden
Protease	1.000 Ph. Eur. eenheden

* Verkregen uit varkenspancreasweefsel.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Zonnegeel FCF (E110): 0,25 mg

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Micrazym 10.000 eenheden, harde maagsapresistente capsules Harde maagsapresistente capsule.

Harde gelatine capsules maat 2 (lengte $17,8 \pm 0,4$ mm) met een bruine kap en transparante onderkant gevuld met cilindrische, of bolvormige of onregelmatig gevormde maagsapresistente korrels (microkorrels) van lichtbruine tot bruine kleur.

Micrazym 25.000 eenheden, harde maagsapresistente capsules Harde maagsapresistente capsule.

Harde gelatine capsules maat 00 (lengte $23,5 \pm 0,4$ mm) met een oranje kap en transparante onderkant gevuld met cilindrische, of bolvormige of onregelmatig gevormde maagsapresistente korrels (microkorrels) van lichtbruine tot bruine kleur.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Micrazym is een vervangende therapie geïndiceerd voor de behandeling van exocriene pancreasinsufficiëntie als gevolg van mucoviscidose (taaislijmziekte) of andere pancreasziekten (chronische pancreatitis, na pancreatectomie, pancreaskanker) bij volwassenen, adolescenten en kinderen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Dosering bij pediatrische en volwassen patiënten met cystic fibrosis:

Op gewicht gebaseerde dosering van enzymen moet beginnen met 1000 lipase-eenheden/kg/maaltijd voor kinderen jonger dan vier jaar en met 500 lipase-eenheden/kg/maaltijd voor kinderen ouder dan vier jaar.

De dosering moet worden aangepast aan de ernst van de ziekte, de controle van steatorroe en het behoud van een goede voedingsstatus.

De meeste patiënten dienen onder de 10.000 lipase-eenheden/kg lichaamsgewicht per dag of 4000 lipase-eenheden/gram vetinname te blijven of deze niet te overschrijden, en de patiënten mogen de dosis van 2500 lipase-eenheden/kg lichaamsgewicht/maaltijd niet overschrijden.

Dosering bij andere aandoeningen die verband houden met exocriene pancreasinsufficiëntie:

De dosering moet door de patiënt individueel worden aangepast, afhankelijk van de mate van slechte vertering en het vetgehalte van de maaltijd. De benodigde dosis voor een maaltijd varieert van ongeveer 25.000 tot 80.000 Ph. Eur. eenheden lipase en de helft van de individuele dosis voor snacks.

Wijze van toediening

Micrazym capsules worden oraal toegediend.

Het wordt aanbevolen om de enzymen tijdens of direct na de maaltijd in te nemen.

De capsules moeten met voldoende vloeistof, tijdens of na elke maaltijd of snack, in hun geheel worden doorgeslikt, zonder deze te vermalen of erop te kauwen.

Als het moeilijk is de capsules door te slikken (bijvoorbeeld voor kleine kinderen of ouderen), kunnen de capsules voorzichtig worden opengemaakt en de maagsapresistente microkorrels worden toegevoegd aan zacht, zuur voedsel [pH < 5,5] dat niet gekauwd hoeft te worden, of worden gemengd met een zure vloeistof [pH < 5,5]. Dat kan bijvoorbeeld appelmoes of yoghurt zijn of fruitsap (bijv. appel-, sinaasappel- of ananassap) met een pH die lager is dan 5,5. Het mengsel mag niet worden bewaard. De maagsapresistente microkorrels dienen niet met water, melk of warm eten gemengd te worden. Het mengsel van het zachte voedsel of de vloeistof moet direct worden ingenomen zonder erop te kauwen en dient gevolgd te worden door water of sap om volledige inname te bewerkstelligen.

Het vermalen van, of het kauwen op, de maagsapresistente capsules of het mengen met voedsel of vloeistof met een pH hoger dan 5,5 kan de beschermende maagsapresistente coating aantasten. Dit kan

leiden tot een vervroegde afgifte van enzymen in de mondholte en tot een verminderde werkzaamheid en irritatie van de slijmvliezen. Men moet ervoor zorgen dat geen product in de mond achterblijft.

Het is belangrijk om te allen tijde te zorgen voor voldoende hydratatie van de patiënt, vooral tijdens perioden van verhoogd vochtverlies. Onvoldoende hydratatie kan constipatie verergeren.

Strictuurvorming in het colon is gemeld bij patiënten met cystic fibrosis die meer dan 10.000 eenheden lipase per kilogram lichaamsgewicht per dag innamen (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Strictuurvorming in het colon

Vernauwingen van het ileo-caecum en de dikke darm (strictuurvorming in het colon) zijn gemeld bij patiënten met cystic fibrosis die hoge doseringen van pancreatinepreparaten gebruikten. Uit voorzorg moeten ongebruikelijke abdominale symptomen of veranderingen van abdominale symptomen medisch worden beoordeeld om de mogelijkheid van strictuurvorming in het colon uit te sluiten, met name wanneer de patiënt meer dan 10.000 eenheden lipase per kilogram lichaamsgewicht per dag inneemt.

Anafylactische reacties

Zelden zijn anafylactische reacties gemeld met pancreasenzym bevattende producten van verschillende formuleringen van hetzelfde werkzame ingrediënt (pancreaspoeder). Wanneer deze reactie optreedt, moet de patiënt geadviseerd worden de behandeling onmiddellijk te staken en direct medische hulp te zoeken.

Om het risico op bijwerkingen als gevolg van overgevoeligheidsreacties te verminderen is voorzichtigheid geboden bij patiënten met een allergie voor varkensiwitten.

Mogelijkheid tot irritatie van orale mucosa

Er moet voor worden gezorgd dat er geen geneesmiddel in de mond achterblijft. Capsules van Micrazym mogen niet worden fijn gemaakt, er mag niet op gekauwd worden of te lang in de mond worden gehouden en/of gemengd worden voedsel van een pH hoger dan 5,5. Deze acties kunnen de beschermende maagsapresistente coating aantasten, wat kan leiden tot vroegtijdige afgifte van enzymen, orale pijn, irritatie van het mondslijmvlies, bloeding, zweervorming in de mond en/of het verlies van enzymactiviteit (zie rubriek 4.2).

Het spoelen van de mond en het drinken van een glas water kan helpen wanneer er vroege symptomen zijn van mondirritatie.

Traceerbaarheid

Om de traceerbaarheid van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Dit geneesmiddel is in wezen 'natriumvrij'.

[Hulpstoffen in Micrazym 10.000 eenheden]

Ponceau 4 R (E124)

De hulpstof Ponceau 4 R (E124) in de capsulewand kan allergische reacties veroorzaken.

[Hulpstoffen in Micrazym 25.000 eenheden]

Zonnegeel FCF (E110)

De hulpstof Zonnegeel FCF (E110) in de capsulewand kan allergische reacties veroorzaken.

Alcohol

Gelijktijdig gebruik van Micrazym met veel alcohol wordt niet aanbevolen voor alle voorgestelde sterkten (zie rubriek 5.2).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van varkenspancreasenzymen bij zwangere vrouwen. Er zijn geen gegevens uit dieronderzoek ten aanzien van reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3), maar dieronderzoek laat geen enkele absorptie zien van varkenspancreasenzymen. Derhalve wordt geen reproductie- of ontwikkelingstoxiciteit verwacht. Dit geneesmiddel kan, indien nodig, tijdens de zwangerschap worden gebruikt om een zwangere vrouw met exocriene pancreasinsufficiëntie adequate voedingsondersteuning te bieden.

Borstvoeding

Er worden geen effecten op de met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht aangezien de systemische blootstelling van de borstvoeding gevende vrouw aan varkenspancreasenzymen verwaarloosbaar is. Pancreasenzymen kunnen worden gebruikt tijdens borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er worden geen effecten op de vruchtbaarheid verwacht, aangezien pancreasenzymen niet geabsorbeerd worden uit het maagdarmkanaal.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Micrazym heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De belangrijkste bijwerkingen die gezien zijn bij geneesmiddelen met pancreasenzymen zijn anafylactische reacties (zie rubriek 4.4) en strictuurvorming in het colon (zie rubriek 4.4.).

In klinische studies zijn meer dan 1.000 patiënten blootgesteld aan pancreatine. De meest gemelde bijwerkingen zijn gastro-intestinale aandoeningen en deze waren meestal licht of matig van ernst.

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen met de hieronder aangegeven frequenties:

Orgaansysteem	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Immuunsysteem-aandoeningen				overgevoelighedsreactie*, anafylactische reacties*

Maagdarmsstelsel-aandoeningen	buikpijn**	misselijkheid, braken, obstipatie, abdominale		vernauwingen van het ileum-caecum en dikke darm
		distensie, diarree**		(strictuurvorming in het colon)
Huid- en onderhuidaandoeningen			huiduitslag	pruritus, urticaria

* De volgende symptomen van overgevoeligheid zijn waargenomen tijdens het post-marketing gebruik: gegeneraliseerde huiduitslag, angio-oedeem, gezwollen lippen, orale mucosa en zwelling van het gezicht, brandende ogen en zwelling rond de ogen, astmatische klachten. Daarbij zijn ook tachycardie en hypotensie gemeld in geval van een anafylactische shock.

** Gastro-intestinale aandoeningen worden voornamelijk geassocieerd met de onderliggende ziekte. Vergelijkbare of lagere incidenties van buikpijn en diarree werden gemeld in vergelijking tot placebo.

Vernauwingen van het ileo-caecum en de dikke darm (fibroserende colopathie) zijn gemeld bij patiënten met cystic fibrosis die hoge doses pancreatinepreparaten gebruikten, zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen specifieke bijwerkingen gemeld bij de pediatriese populatie. In vergelijking tot volwassenen, zijn frequentie, type en ernst van de bijwerkingen vergelijkbaar bij kinderen met cystic fibrosis.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlandse Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Chronische hoge doseringen van pancreasenzymproducten zijn geassocieerd met strictuurvorming in het colon en als gevolg daarvan in sommige gevallen colonvernauwingen (zie rubrieken 4.2 en 4.4.). Er is gemeld dat extreem hoge doses pancreatine geassocieerd zijn met hyperuricosurie en hyperurikemie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Digestiva, incl. enzymen; Enzympreparaten, ATC-code: A09AA02.

Werkingsmechanisme

Micrazym bevat varkenspancreatine, dat in de vorm van maagsapresistente korrels (microkorrels) in een gelatine capsule zit.

De capsules lossen snel in de maag op, waardoor er veel korrels vrijkomen, een principe van meervoudige dosering dat is ontworpen om een goede vermenging met de chymus te bereiken, samen met de chymus de maag te ledigen en na afgifte, een goede verdeling van enzymen in de chymus te bereiken.

Klinische werkzaamheid:

In totaal zijn er 33 studies uitgevoerd naar de werkzaamheid van pancreatine bij patiënten met exocriene pancreasinsufficiëntie. Elf hiervan waren placebogecontroleerde studies die werden uitgevoerd bij patiënten met cystic fibrosis, chronische pancreatitis of postoperatieve aandoeningen. Van alle gerandomiseerde, placebogecontroleerde werkzaamheidsstudies was het vooraf gedefinieerde primaire doel het aantonen van superioriteit van pancreatine ten opzichte van placebo op de primaire werkzaamheidsparameter, de coëfficiënt van vetabsorptie (CFA).

De vetopnamecoëfficiënt bepaalt het percentage vet dat in het lichaam wordt geabsorbeerd, rekening houdend met de vetinname en de fecale vetuitscheiding. In de placebogecontroleerde PEI-studies was de gemiddelde CFA (%) hoger bij behandeling met pancreatine (83,0%) in vergelijking tot placebo (59,1%). In alle studies, ongeacht de opzet, was de gemiddelde CFA (%) aan het einde van de behandelingsperiode met pancreatine vergelijkbaar met de gemiddelde CFA-waarden voor pancreatine in de placebogecontroleerde studies.

De behandeling met pancreatine verbetert duidelijk de symptomen van exocriene pancreasinsufficiëntie, met inbegrip van de consistentie van de ontlasting, buikpijn, flatulentie en ontlastingsfrequentie, onafhankelijk van de onderliggende aandoening.

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid van pancreatine bij cystic fibrosis (CF) werd aangetoond bij 340 pediatrische patiënten in leeftijd variërend van pasgeborenen tot jongeren. In alle studies was de gemiddelde CFA aan het einde van de behandeling met pancreatine groter dan 80% en in alle leeftijdsgroepen vergelijkbaar.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Alcohol

Uit een *in vitro* onderzoek is gebleken dat de afgifte van de pancreatine uit Micrazym-capsules na 2 uur significant toeneemt tot ongeveer 48% van wat er op het etiket staat vermeld, in aanwezigheid van 20% alcohol. Het effect van 5% en 10% alcohol op de afgifte van pancreatine werd na 2 uur waargenomen bij ongeveer 4% en 6% van de claim op het etiket.

Dierstudies gaven geen bewijs dat intacte enzymen geabsorbeerd worden en daarom zijn er geen conventionele farmacokinetische studies uitgevoerd. Pancreasenzym-supplementen hoeven niet geabsorbeerd te worden om effectief te zijn. In tegendeel, hun volledige therapeutische werking vindt juist plaats in het lumen van het maag-darmstelsel. Bovendien zijn het eiwitten die tijdens hun aanwezigheid in het maag-darmstelsel worden afgebroken en daarna worden geabsorbeerd als peptiden en aminozuren.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens laten geen relevante chronische toxiciteit zien. Dierstudies tonen geen bewijs voor absorptie van varkenspancreasenzymen uit het maag-darmkanaal na orale toediening. Studies naar genotoxiciteit, carcinogeniciteit of reproductietoxiciteit zijn niet uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkorrels:

cetylalcohol, poloxameer 407, butylhydroxytolueen (E 321).

Maagsapresistente coating:

methacrylzuur - ethylacrylaat copolymeer (1:1) dispersie 30 %, macrogol-4000, talk, simeticon, methylcellulose, sorbinezuur, natriumlaurilsulfaat, polysorbaat 80.

Harde gelatine capsules:

Micrazym 10.000 eenheden: gelatine, ponceau 4R (E124), patentblauw (E131), titaniumdioxide (E171), chinolinegeel (E104).

Micrazym 25.000 eenheden: gelatine, zonnegeel FCF (E110), titaandioxide (E171).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Na openen binnen 3 maanden gebruiken.

Houd de fles goed gesloten ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Micrazym 10.000 is verkrijgbaar in een witte HDPE-fles van 75 ml met een witte PP-schroefdop voorzien van een witgekleurd inzetblok gemaakt van lagedichtheidpolyethyleen met daarin een droogmiddel (silicagel). Elke fles bevat 100 capsules en is omverpakt in een kartonnen doos.

Micrazym 25.000 is verkrijgbaar in een witte HDPE-fles van 150 ml met een witte PP-schroefdop voorzien van een witgekleurd inzetblok gemaakt van lagedichtheidpolyethyleen met daarin een droogmiddel (silicagel). Elke fles bevat 100 capsules en is omverpakt in een kartonnen doos.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzonderheden.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

All-Gen Pharmaceuticals & Generics B.V.

Rouboslaan 32
2252 TR Voorschoten
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Micrazym 10.000 eenheden, harde maagsapresistente capsules	RVG 127060
Micrazym 25.000 eenheden, harde maagsapresistente capsules	RVG 127062

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 september 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST