

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

MEKRAZYM 10 000 U, cápsulas duras gastroresistentes

MEKRAZYM 25 000 U, cápsulas duras gastroresistentes

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

MEKRAZYM 10 000 U, cápsulas duras gastroresistentes

Cada cápsula gastroresistente contiene pancreatina (como polvo de páncreas)* equivalente a:

Lipasa 10.000 unidades de Farmacopea Europea

Amilasa 8.000 unidades de Farmacopea Europea

Proteasa 600 unidades de Farmacopea Europea

*Producido de tejido pancreático porcino

Excipientes con efecto conocido:

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

MEKRAZYM 25 000 U, cápsulas duras gastroresistentes

Cada cápsula gastroresistente contiene pancreatina (como polvo de páncreas)* equivalente a:

Lipasa 25.000 unidades de Farmacopea Europea

Amilasa 18.000 unidades de Farmacopea Europea

Proteasa 1.000 unidades de Farmacopea Europea

*Producido de tejido pancreático porcino

Excipientes con efecto conocido:

Amarillo anaranjado S (E110): 0,25 mg

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

MEKRAZYM 10 000 Unidades de Farmacopea Europea

Cápsulas duras gastroresistentes

Cápsulas de gelatina dura del número 2 (longitud $17,8 \pm 0,4$ mm) con tapa marrón y cuerpo transparente conteniendo gránulos gastroresistentes (microgránulos) de forma cilíndrica, esférica o irregular de color marrón claro a marrón.

MEKRAZYM 25 000 Unidades de Farmacopea Europea

Cápsulas duras gastroresistentes

Cápsulas de gelatina dura del número 00 (longitud $23,5 \pm 0,4$ mm) con tapa naranja y cuerpo transparente conteniendo gránulos gastroresistentes (microgránulos) de forma cilíndrica, esférica o irregular de color marrón claro a marrón.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

MEKRAZYM es una terapia sustitutiva indicada para el tratamiento de la insuficiencia pancreática exocrina debida a mucoviscidosis (fibrosis quística) u otras enfermedades pancreáticas (pancreatitis crónica, tras pancreatomecía, cáncer de páncreas) en adultos, adolescentes y niños.

4.2 Posología y forma de administración

Posología:

Dosificación en pacientes pediátricos y adultos con fibrosis quística:

La dosificación de la enzima en función del peso debe comenzar con 1.000 unidades de lipasa/kg/comida para los niños menores de cuatro años y con 500 unidades de lipasa/kg/comida para los mayores de cuatro años.

La dosis debe ajustarse en función de la gravedad de la enfermedad, el control de la esteatorrea y el mantenimiento de un buen estado nutricional.

La mayoría de los pacientes deben permanecer por debajo o no deben superar las 10.000 unidades de lipasa/kg de peso corporal al día o las 4.000 unidades de lipasa/gramo de grasa ingerida, y los pacientes no deben superar la dosis de 2.500 unidades de lipasa/kg de peso corporal/comida.

Dosificación en otras condiciones asociadas a la insuficiencia pancreática exocrina:

La dosificación debe ser individualizada a los pacientes en función del grado de maladigestión y del contenido graso de la dieta. La dosis necesaria por comida varía entre alrededor de 25.000 a 80.000 unidades Ph. Eur. de lipasa y la mitad de la dosis individual para las comidas ligeras.

Forma de administración

MEKRAZYM cápsulas se administra por vía oral.

Se recomienda tomar las enzimas durante o inmediatamente después de las comidas.

Las cápsulas deben tragarse intactas, sin triturar ni masticar, con líquido suficiente durante o después de cada comida o comida ligera.

Si tiene dificultad para tragar las cápsulas (ej, niños pequeños o pacientes de edad avanzada), éstas se pueden abrir cuidadosamente y se pueden añadir los gránulos gastrorresistentes a un alimento blando ácido (pH < 5,5) que no requiera masticar, o bien a un líquido ácido (pH < 5,5). Éste puede ser compota de manzana, yogur o zumo de fruta con un pH inferior a 5,5, ej. zumo de manzana, naranja o piña. Esta mezcla no se puede guardar. Los gránulos gastrorresistentes no se deben mezclar con agua, leche ni comida caliente. Los alimentos blandos o la mezcla líquida debe tragarse inmediatamente sin masticar y seguido de agua o zumo para asegurar una completa ingestión.

Triturar y masticar los gránulos gastrorresistentes o mezclarlos con alimentos o líquidos con un pH mayor a 5.5 puede alterar la cubierta entérica protectora. Esto puede provocar una liberación temprana de los

enzimas en la cavidad oral y puede provocar una eficacia reducida e irritación de las membranas mucosas. Se debe tener cuidado de que no se queden restos de producto en la boca.

Es importante asegurar en todo momento una hidratación adecuada del paciente, especialmente durante los periodos de mayor pérdida de fluidos. Una hidratación inadecuada puede empeorar el estreñimiento.

Se ha notificado colonopatía fibrosante en pacientes con fibrosis quística que tomaban más de 10.000 unidades de lipasa por kilogramo de peso corporal al día (ver sección 4.4).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la pancreatina de origen porcino o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Colonopatía fibrosante

Se ha notificado estenosis ileocecales y de intestino grueso (colonopatía fibrosante) en pacientes con fibrosis quística tomando dosis altas de preparados con pancreatina. A modo de precaución, deben estudiarse clínicamente los síntomas abdominales no habituales o los cambios en los síntomas abdominales para excluir la posibilidad de que exista una colonopatía fibrosante, sobre todo si el paciente está tomando más de 10.000 unidades de lipasa/por kg de peso corporal al día.

Reacciones anafilácticas

En raras ocasiones se han notificado reacciones anafilácticas con productos con enzimas pancreáticas con diferentes formulaciones del mismo principio activo (polvo de páncreas). Si se produce esta reacción, se debe aconsejar a los pacientes que interrumpan el tratamiento inmediatamente y busquen asistencia médica urgente.

Para reducir el riesgo de reacciones adversas debido a hipersensibilidad, se aconseja precaución en pacientes que tienen alergia a las proteínas porcinas.

Potencial de irritación de la mucosa oral

Se debe tener cuidado en no retener el medicamento en la boca. MEKRAZYM no se debe masticar ni triturar, ni mantener mucho tiempo en la boca y/o mezclado con comida de pH mayor a 5,5. Estas situaciones pueden alterar la cubierta gastrorresistente protectora resultando en una liberación temprana de enzimas, dolor bucal, irritación de la mucosa oral, sangrado, formación de úlceras en la boca y/o pérdida de la actividad enzimática (ver sección 4.2).

Enjuagar la boca y beber un vaso de agua puede ayudar si hay signos preliminares de irritación bucal.

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por capsula; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

MEKRAZYM 10.000 U. Ph.Eur. contiene rojo Ponceau 4 R (E124).

El excipiente rojo Ponceau 4 R, incluido en la cubierta de las cápsulas, puede provocar reacciones de tipo alérgico.

MEKRAZYM 25.000 U. Ph.Eur. contiene Amarillo anaranjado S (E110).

El excipiente Amarillo anaranjado S (E110) incluido en la cubierta de las cápsulas puede provocar reacciones de tipo alérgico.

Alcohol

No se recomienda el uso concomitante de MEKRAZYM en ninguna de sus dosis con cantidades elevadas de alcohol (ver sección 5.2).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de enzimas pancreáticas porcinas en mujeres embarazadas.

No hay datos de estudios en animales sobre toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3), pero los estudios realizados en animales no muestran evidencia de absorción de las enzimas pancreáticas porcinas. Por tanto, no se prevé ninguna toxicidad para la reproducción ni el desarrollo.

Este medicamento puede utilizarse durante el embarazo en caso necesario, para proporcionar un apoyo nutricional adecuado a una mujer embarazada con insuficiencia pancreática exocrina.

Lactancia

No se prevén efectos en niños/recién nacidos lactantes ya que la exposición sistémica a las enzimas pancreáticas porcinas en madres en período de lactancia es insignificante. Las enzimas pancreáticas pueden utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

No se prevén efectos sobre la fertilidad, ya que las enzimas pancreáticas no se absorben en el tracto gastrointestinal.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de MEKRAZYM sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas graves más importantes observadas con medicamentos con enzimas pancreáticas son reacciones anafilácticas (ver sección 4.4) y colonopatía fibrosante (ver sección 4.4)

En ensayos clínicos, se han expuesto más de 1.000 pacientes a pancreatina. Las reacciones adversas más frecuentes fueron los trastornos gastrointestinales y fueron principalmente de gravedad leve o moderada.

Se han observado las siguientes reacciones adversas con las frecuencias indicadas debajo:

Sistema orgánico	Muy frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1.000 a < 1/100	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos del sistema inmunológico				Hipersensibilidad*, reacciones anafilácticas*
Trastornos gastrointestinales	dolor abdominal**	náuseas, vómitos, estreñimiento, distensión abdominal, diarrea**		estenosis ileocecales y de intestino grueso (colonopatía fibrosante)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			rash	prurito, urticaria

* Se han observado los siguientes síntomas de hipersensibilidad durante el uso posterior a la aprobación: erupción generalizada, angioedema, hinchazón de los labios, hinchazón de la mucosa oral y de la cara, quemazón e hinchazón alrededor de los ojos, quejas de asma. Además, se ha notificado taquicardia e hipotensión en casos de shock anafiláctico.

** Los trastornos gastrointestinales están asociados principalmente con la enfermedad subyacente. Se refirieron incidencias similares o menores al compararlo con placebo para el dolor abdominal y la diarrea.

Se han referido estenosis ileocecales y de intestino grueso (colonopatía fibrosante) en pacientes con fibrosis quística tomando altas dosis de preparaciones con pancreatina, ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.

Población pediátrica

No se identificaron reacciones adversas específicas en la población pediátrica. La frecuencia, tipo o gravedad de las reacciones adversas fue similar en niños con fibrosis quística en comparación con los adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

4.9 Sobredosis

Dosis altas crónicas de productos enzimáticos pancreáticos se han asociado con colonopatía fibrosante y, como resultado, en algunos casos con estenosis colónica (véanse las secciones 4.2 y 4.4).

Se ha notificado que dosis extremadamente altas de pancreatina se han asociado con hiperuricosuria e hiperuricemia.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Digestivos, incluyendo enzimas; preparados enzimáticos, código ATC: A09AA02

Mecanismo de acción

MEKRAZYM contiene pancreatina porcina formulada como gránulos con recubrimiento entérico (resistente al ácido) incluida en cápsulas de gelatina.

Las cápsulas se disuelven de forma rápida en el estómago liberando gran cantidad de gránulos, un principio multidosis diseñado para lograr una buena mezcla con el quimo, para que salga del estómago junto a él y para que, una vez liberado, permita una buena distribución de las enzimas en el quimo.

Eficacia clínica:

En conjunto, se han llevado a cabo 33 estudios que investigaron la eficacia de pancreatina en pacientes con insuficiencia pancreática exocrina. Once de estos estudios fueron controlados con placebo y se llevaron a cabo en pacientes con fibrosis quística, pancreatitis crónica o trastornos posquirúrgicos.

En todos los estudios de eficacia, aleatorizados y controlados con placebo, el objetivo principal predefinido fue demostrar la superioridad de pancreatina frente a placebo en cuanto al parámetro principal de eficacia, el coeficiente de absorción de grasa (CAG).

El coeficiente de absorción de grasa determina el porcentaje de grasa absorbida por el organismo con respecto a la ingesta de grasa y la grasa eliminada por las heces. En los estudios IPE controlados con placebo, el valor medio de CAG (%) fue mayor con el tratamiento de pancreatina (83,0%) comparado con placebo (59,1%). En todos los estudios, independientemente del diseño, el valor medio de CAG (%) al final del periodo de tratamiento con pancreatina fue similar a los valores medios de CAG para pancreatina en los estudios controlados con placebo.

El tratamiento con pancreatina mejora significativamente los síntomas de la insuficiencia pancreática exocrina, incluyendo la consistencia de las heces, el dolor abdominal, la flatulencia y la frecuencia de las deposiciones, independientemente de la enfermedad subyacente.

Población pediátrica

En la fibrosis quística (FQ), se demostró la eficacia de pancreatina en 340 pacientes pediátricos con rango de edad desde recién nacidos a adolescentes. En todos los estudios, los valores medios de CAG al final del tratamiento sobrepasaron el 80% con pancreatina comparativamente en todos los grupos de edad pediátricos.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Alcohol

Un estudio in vitro mostró aumentos significativos de la liberación de pancreatina de las cápsulas de MEKRAZYM a las 2 horas de aproximadamente el 48% del contenido declarado en el etiquetado en presencia de un 20% de alcohol. El efecto de un 5 % y 10 % de alcohol sobre la liberación de pancreatina se observó a las 2 horas, en aproximadamente el 4 % y el 6 % del contenido declarado en el etiquetado.

Estudios en animales no mostraron evidencia de absorción de enzimas intactas y, por lo tanto, no se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos clásicos. Los suplementos de enzima pancreática no necesitan absorción para ejercer sus efectos. Por el contrario, su actividad terapéutica completa tiene lugar en el lumen del tracto gastrointestinal. Además, se trata de proteínas, y como tales, se someten a una digestión proteolítica mientras avanzan por el tracto gastrointestinal antes de ser absorbidas como péptidos y aminoácidos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no muestran toxicidad relevante a dosis repetidas. Los estudios en animales no muestran evidencia de absorción de las enzimas pancreáticas porcinas desde el tracto gastrointestinal después de la administración oral. No se han realizado estudios de genotoxicidad, carcinogenicidad ni toxicidad para la reproducción.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Gránulos:

Alcohol cetílico, Poloxámero

Recubrimiento gastroresistente:

Dispersión al 30% de copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1), macrogol 4000, talco, simeticona, metilcelulosa, ácido sórbico

Cápsulas de gelatina dura:

MEKRAZYM 10 000 U: Gelatina, rojo Ponceau 4 R (E124), azul patente (E131), dióxido de titanio (E171), amarillo de quinoleína (E104).

MERKAZYM 25 000 U: Gelatina, amarillo anaranjado S (E110), dióxido de titanio (E171).

6.2 Incompatibilidades

No procede

6.3 Periodo de validez

24 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C. Una vez abierto utilizar antes de los 3 meses.

Mantener el envase perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

MEKRAZYM 10 000 U está disponible en un frasco blanco de 75 ml de HDPE con un tapón de rosca blanco de polipropileno con una cápsula desecante blanca de polietileno de baja densidad (gel de sílice en el interior). Cada frasco contiene 100 cápsulas y está acondicionado en una caja de cartón.

MEKRAZYM 25 000 U está disponible en un frasco blanco de 150 ml de HDPE con un tapón de rosca blanco de polipropileno con una cápsula desecante blanca de polietileno de baja densidad (gel de sílice en el interior) . Cada frasco contiene 100 cápsulas y está acondicionado en una caja de cartón.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Alfasigma España, S.L.
Avda. Diagonal 490, 4º
08006 Barcelona. España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

MEKRAZYM 10 000 U, cápsulas duras gastroresistentes. 90.163

MEKRAZYM 25 000 U, cápsulas duras gastroresistentes. 90.162

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

<Fecha de la primera autorización: Febrero 2025

<Fecha de la última renovación: {DD/mes/AAAA}>

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05/2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>