

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Kreon 10 000 Ph.Eur.e. trde gastrozistentne kapsule
Kreon 25 000 Ph.Eur.e. trde gastrozistentne kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula zdravila Kreon 10 000 Ph.Eur.e. trde gastrozistentne kapsule vsebuje:

150 mg uprašenega pankreasa (prašek trebušne slinavke), kar ustreza naslednjim vsebnostim encimov:

amilaza 8.000 enot po Ph.Eur. (= enot po BP)

lipaza 10.000 enot po Ph.Eur. (= enot po BP)

proteaza 600 enot po Ph.Eur.

Ena kapsula zdravila Kreon 25 000 Ph.Eur. e.trde gastrozistentne kapsule vsebuje:

300 mg uprašenega pankreasa (prašek trebušne slinavke), kar ustreza naslednjim vsebnostim encimov:

amilaza 18.000 enot po Ph.Eur. (= enot po BP)

lipaza 25.000 enot po Ph.Eur. (= enot po BP)

proteaza 1.000 enot po Ph.Eur.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Kreon 10 000 Ph.Eur.e. trde gastrozistentne kapsule: dvobarvna kapsula z motnim rjavim pokrovčkom in prosojnim telesom

Kreon 25 000 Ph.Eur.e. trde gastrozistentne kapsule: dvobarvna kapsula s švedsko oranžnim pokrovčkom in prosojnim telesom

4. KLINIČNI PODATKI

4.1. Terapevtske indikacije

Zdravljenje **eksokrine insuficience pankreasa** pri pediatričnih in odraslih bolnikih, ki je pogosto povezana z naslednjimi motnjami (vendar ni omejena le nanje):

- cistična fibroza
- kronični pankreatitis
- stanje po pankreatektomiji
- gastrektomija
- rak trebušne slinavke
- stanje po operaciji za gastrointestinalni obvod (npr. gastroenterostoma po Billroth-u II)
- obstrukcija pankreatičnega voda ali skupnega žolčevoda (npr. zaradi neoplazme)
- Shwachman-Diamondov sindrom
- stanje po napadu akutnega pankreatitisa in ob začetku enteralnega ali peroralnega hranjenja

4.2. Odmerjanje in način uporabe

Način uporabe

Pri odmerjanju upoštevajte potrebe posameznega bolnika, odvisno pa je tudi od stopnje bolezni in sestave hrane.

Priporočamo, da bolnik vzame encime med ali takoj po obroku.

Kapsule naj bolnik pogoltne cele, ne da bi jih zdrobil ali žvečil, z dovolj tekočine, in sicer med ali po vsakem obroku ali prigrizku. Kadar je požiranje kapsul težko (npr. pri majhnih otrocih ali starejših bolnikih), lahko kapsule previdno odprete in minimikrosfere dodate kisli mehki hrani [pH < 5.5], pri kateri ni potrebno žvečenje, ali pa naj jih bolnik zaužije s kislno tekočino [pH < 5.5]. To je lahko čežana, jogurt ali sadni sok s pH manj kot 5.5, npr. jabolčni, pomarančni ali ananasov sok. To mešanico morate porabiti takoj in je ne smete shranjevati. Drobljenje ali žvečenje minimikrosfer ali mešanje s hrano ali tekočino s pH večjim od 5.5 lahko poškoduje zaščitno oblogo. Posledica tega je lahko prezgodnje sproščanje encimov v ustni votlini in lahko vodi do zmanjšane učinkovitosti in draženja sluznice. Poskrbeti je potrebno, da se zdravilo ne zadržuje v ustih. Pomembno je, da zagotovite ustrezno hidracijo bolnika ves čas zdravljenja, še posebej v obdobjih povečanega izgubljanja tekočin. Nezadostna hidracija lahko poslabša zaprtje.

Odmerjanje pri otrocih in odraslih s cistično fibrozo

Na podlagi priporočila s konference o cistični fibrozi (Cystic Fibrosis Consensus Conference - CF), ameriške raziskave kliničnih primerov, ki jo je opravil Sklad za cistično fibrozo, ter britanske raziskave kliničnih primerov lahko predlagamo naslednja splošna priporočila za odmerjanje zdravila pri nadomestni terapiji s pankreatičnimi encimi:

- Odmerjanje encimov na podlagi telesne mase začnite s 1.000 enotami lipaze/kg/obrok za otroke, mlajše od 4 let, oz. s 500 enotami lipaze/kg/obrok za otroke, starejše od 4 let.
- Odmerjanje prilagodite resnosti bolezni, nadzoru steatoreje in vzdrževanju dobrega stanja prehranjenosti bolnika.
- Pri večini bolnikov naj bo odmerek ves čas manjši od (oz. ne sme preseči) 10.000 enot lipaze/kg telesne mase na dan ali 4000 enot lipaze/g vnosa maščob.

Odmerjanje pri drugih stanjih, ki so povezana z eksokrino insuficienco pankreasa

Bolnik naj si sam prilagaja odmerek na podlagi stopnje motenosti prebave in vsebnosti maščob v obroku. Ustrezní odmerek za obrok je od približno 25.000 do 80.000 enot lipaze po Ph. Eur., za prigrizek pa polovico individualnega odmerka.

4.3. Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Pri bolnikih s cistično fibrozo, ki so prejeli velike odmerke pripravkov pankreatina, so poročali o strikturah ileocekalnega predela in debelega črevesa (fibrozirajoča kolonopatija). Kot previdnostni ukrep je treba medicinsko ovrednotiti vse nenavadne trebušne simptome ali spremembe trebušnih simptomov, da se izključi možnost poškodbe kolona, še posebej če bolnik jemlje več kot 10.000 enot lipaze/kg/dan.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na kapsulo, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

4.6. Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost in nosečnost

Za pankreatične encime ni na voljo kliničnih podatkov od nosečnic, ki so bile izpostavljene zdravilu. Študije na živalih ne kažejo nobene absorpcije svinjskih pankreatičnih encimov. Toksičnih učinkov na reprodukcijo ali razvoj torej ni pričakovati.

Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost.

Dojenje

Učinkov na dojenčka ni pričakovati, saj študije na živalih ne nakazujejo, da bi bile doječe ženske sistemsko izpostavljene pankreatičnim encimom. Pankreatične encime je med obdobjem dojenja dovoljeno uporabljati.

Če je zdravilo Kreon potrebno med nosečnostjo in dojenjem, ga je treba uporabljati v odmerkih, ki zadoščajo za zagotovitev ustreznega prehranskega stanja.

4.7. Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Kreon nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8. Neželeni učinki

V kliničnih preskušanjih je zdravilo Kreon dobivalo več kot 900 bolnikov. Najpogosteje opisani neželeni učinki so bile težave s prebavili, ki so bile predvsem blage ali zmerno izrazite.

V kliničnih preskušanjih so ugotovili naslednje neželene učinke z naslednjimi pogostnostmi: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Zelo pogosti $\geq 1/10$	Pogosti $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Občasni $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$			Neznana pogostnost
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu*	navzea, bruhanje, zaprtost in napihjenost trebuha, diareja*				strikture ileo- cekalnega predela in debelega črevesa (fibrozna kolonopatija)
Bolezni kože in podkožja			izpuščaj			srbenje, urtikarija
Bolezni imunskega sistema						preobčutljivost (anafilaški reakcije)

*Bolezni prebavil so večinoma povezane z osnovno boleznijo. Pri bolečinah v trebuhu in diareji je pogostnost podobna ali manjša kot pri placebo.

O strikturah ileo-cekalnega predela in debelega črevesa (fibrozna kolonopatija) so poročali pri bolnikih s cistično fibrozo, ki so jemali velike odmerke zdravil s pankreatinom, glejte poglavje 4.4.

V obdobju trženja zdravila so poročali o alergičnih reakcijah, ki so se izrazile večinoma na koži. Ker so bili ti učinki opisani iz spontanih poročanj in velikost populacije ni znana, pogostnosti ni mogoče zanesljivo oceniti.

Pediatrična populacija

V pediatrični populaciji niso ugotovili specifičnih neželenih učinkov. Pogostnost, vrsta in izrazitost neželenih učinkov so bili pri otrocih s cistično fibrozo podobni kot pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9. Preveliko odmerjanje

Poročali so, da so izjemno veliki odmerki uprašenega pankreasa povezani s hiperurikozurijo in hiperurikemijo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1. Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Digestivi, vključno z encimi, multiencimski pripravki (lipaze, proteaze), oznaka ATC: A09AA02

Zdravilo Kreon vsebuje uprašeni svinjski pankreas, formuliran v obliki minimikrosfer z gastrozistentno (kislinsko rezistentno) oblogo v želatinastih kapsulah. Kapsule se v želodcu hitro raztopijo in sprostijo ogromno minimikrosfer. Z uporabo odmerkov z večimi enotami je doseženo dobro mešanje minimikrosfer z želodčno kašo, praznjenje iz želodca skupaj z želodčno kašo in dobra porazdelitev encimov v želodčni kaši po njihovem sproščanju.

Ko minimikrosfere dosežejo ozko črevo, obloga hitro razpade (pri pH > 5,5) in sprosti encime z lipolitičnim, amilolitičnim in proteolitičnim delovanjem ter tako omogoči prebavo maščob, škroba in beljakovin. Produkti pankreatične prebave se potem bodisi absorbirajo takoj ali pa po nadaljnji hidrolizi s pomočjo črevesnih encimov.

Klinična učinkovitost

Izvedenih je bilo 30 študij, ki so preučevale vpliv zdravila Kreon pri bolnikih z eksokrino insuficienco pankreasa. Deset od teh je bilo s placebom kontroliranih študij, ki so vključevale bolnike s cistično fibrozo, kroničnim pankreatitisom ali po operacijah. V vseh randomiziranih, s placebom kontroliranih študijah učinkovitosti, je prej definirani primarni cilj (koeficient absorpcije maščob (CFA) pokazal večjo učinkovitost zdravila Kreon nad placebom.

Koeficient absorpcije maščob določa odstotek maščob, ki jih absorbira telo z upoštevanjem vnosa maščob v telo in in izločanja maščob z blatom. V s placebom kontroliranih PEI študijah je bil srednji CFA (%) višji pri zdravljenju z zdravilom Kreon (83,0 %) kot s placebom (62,6 %). Srednje trajanje zdravljenja je bilo 7 dni pri obeh vrstah zdravljenja. V vseh študijah, ne glede na načrt študije, je bil srednji CFA (%) na koncu obdobja zdravljenja z zdravilom Kreon podoben srednji CFA vrednosti za zdravilo Kreon v s placebom kontroliranih študijah.

Zdravljenje z zdravilom Kreon znatno izboljša simptome eksokrine insuficience pankreasa, vključno s konsistenco blata, bolečino v trebuhu, vetrovi in pogostnostjo odvajanja blata, neodvisno od osnovne bolezni.

Pediatrična populacija

Pri cistični fibrozi (CF) je bila učinkovitost zdravila Kreon dokazana pri 288 pediatričnih bolnikih od novorojenčkov do mladostnikov. V vseh študijah je srednja CFA vrednost ob koncu zdravljenja preseгла 80 % pri zdravilu Kreon, primerljivo pri vseh starostnih skupinah pediatrične populacije.

5.2. Farmakokinetične lastnosti

Raziskave na živalih niso pokazale nobenih znakov absorpcije intaktnih encimov, zato klasične farmakokinetične raziskave niso bile opravljene. Za učinkovanje pripravkov oz. dodatkov pankreatičnih encimov ni potrebna njihova absorpcija. Prav nasprotno, poln terapevtski učinek dosežejo že v samem lumnu prebavil. Poleg tega so encimi beljakovine in so kot taki pri prehodu skozi prebavila podvrženi proteolitični razgradnji, potem pa se absorbirajo v obliki peptidov in aminokislin.

5.3. Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki ne kažejo na kakršnokoli relevantno akutno, subkronično ali kronično toksičnost. Raziskave genotoksičnosti, kancerogenosti ali toksičnosti za razmnoževanje niso bile opravljene.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1. Seznam pomožnih snovi

Jedro zrnca: - makrogol 4000
Obloga zrnca: - hipromelozaftalat
- cetilalkohol
- trietilcitrat
- dimetikon 1000
Ovojnica kapsule: - želatina
- železov oksid (E172)
- titanov dioksid (E171)
- natrijev lavrilsulfat

6.2. Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3. Rok uporabnosti

2 leti

Rok uporabnosti po prvem odprtju
3 mesece

6.4. Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Plastični vsebnik shranjujte tesno zaprt.

6.5. Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla s plastičnim vsebnikom iz polietilena visoke gostote s 50 ali 100 kapsulami.
Škatla z 20 kapsulami v pretisnem omotu (2 x 10 kapsul).
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6. Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Mylan IRE Healthcare Limited
35/36 Grange Parade
Baldoyle, Industrial Estate
Dublin 13
Irska

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/98/00853/002-003,010
H/98/00853/005-006,011

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 02.04.1998
Datum zadnjega podaljšanja: 18.10.2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

23. 12. 2020