

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Kreon 5 000 Ph.Eur.e. gastrozistentna zrnca

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

100 mg gastrozistentnih zrn (ekvivalentno eni polni odmerni žlički) zdravila Kreon 5 000 Ph.Eur.e. gastrozistentna zrnca vsebuje 60,12 mg uprašenega pankreasa, kar ustreza naslednjim vrednostim encimov:

amilaza	3.600 enot po Ph.Eur. (= enot po BP)
lipaza	5.000 enot po Ph.Eur. (= enot po BP)
proteaza	200 enot po Ph.Eur.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

gastrozistentna zrnca
okrogla, svetlo-rjava gastrozistentna zrnca

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.

Zdravilo Kreon 5 000 Ph.Eur.e. gastrozistentna zrnca je posebna odmerna oblika z majhnimi zrnici, posebej primerna za uporabo pri dojenčkih in otrocih, ki ne morejo pogoltniti kapsul. Dovoljuje izboljšano individualno odmerjanje, kadar so potrebni majhni odmerki lipaz za zadovoljivo zdravljenje majhnih otrok.

Zrnca lahko dodamo majhni količini kisle mehke hrane (pH < 5,5), ki ne potrebuje žvečenja, ali se vzame s kislom tekočino (pH < 5,5). To je lahko jabolčna čežana ali jogurt ali sadni sok s pH manj kot 5,5, npr. jabolčni, pomarančni ali ananasov sok. Te mešanice ne smemo shranjevati.

Mikro zrnca lahko tudi zmešamo z majhno količino mleka in to mešanico moramo dati dojenčku takoj. Mikro zrnca ne smemo dodajati v stekleničko za hranjenje.

Vsako mešanico zdravila z mehko hrano ali tekočino je treba pogoltniti takoj brez drobljenja ali žvečenja, ki naj ji sledi voda ali sok, da zagotovimo popolno zaužitje.

Drobljenje ali žvečenje zrn ali mešanje s hrano ali tekočino s pH večjim od 5,5 lahko poškoduje zaščitno oblogo. To je lahko vzrok za prezgodnje sproščanje encimov v ustni votlini in lahko vodi do zmanjšane učinkovitosti in draženja sluznice.

Pozorni moramo biti, da ostanki zdravila ne ostanejo v ustih.

Pomembno je, da zagotovimo 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 nadomestnem zdravljenju s pankreatičnimi encimi:

- Pri dojenčkih začnite z odmerkom 2.000 do 5.000 enot lipaze ob vsakem hranjenju (običajno 120 ml) in kasneje odmerek prilagodite na največ 2.500 enot lipaze na kilogram na obrok z največjim dnevnim odmerkom 10.000 enot lipaze na kg na dan.
- 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 4.000 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, beljakovine prašičjega izvora ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Redko so pri zdravljenju z encimi pankreasa poročali o preobčutljivostnih reakcijah. Če se ta reakcija pojavi, je treba bolnikom svetovati, naj takoj prekinijo zdravljenje in poiščejo nujno medicinsko pomoč. Za zmanjšanje tveganja za neželene učinke zaradi preobčutljivosti se svetuje previdnost pri bolnikih z alergijo na svinjske proteine.

Pri bolnikih s cistično fibrozo, ki so prejeli velike odmerke pripravkov uprašenega pankreasa, 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 odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

Sledljivost

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

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 zdravlilu. Študije na živalih ne kažejo nobene absorpcije prašičjih 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

Najpomembnejši resni neželeni učinki, ki so jih opazili pri zdravlilih s pankreatičnimi encimi, so preobčutljivostne reakcije (glejte poglavje 4.4) in fibrozna kolonopatija (glejte poglavje 4.4).

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 pogostnost (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 trebuhi*	navzea, bruhanje, zaprtost in napihnjjenost trebuha, diareja*				strikture ileo- cekalnega predela in debelega črevesa (fibrozna kolonopatija)
Bolezni kože in podkožja			izpuščaj			srbenje, urtikarija
Bolezni imunskega sistema						preobčutljivost (anafilaktične reakcije), alergijska reakcija

* 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 alergijskih reakcijah, ki so se izrazile večinoma na koži. Ker so bili ti učinki opisani iz spontanah 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, multienzimski pripravki (lipaze, proteaze), oznaka ATC: A09AA02

Zdravilo Kreon 5 000 Ph.Eur.e. gastrozistentna zrnca vsebuje uprašeni prašičji pankreas, formuliran v obliki minimikrosfer z gastrozistentno (kislinsko rezistentno) oblogo. To je večodmerna oblika, ki je zasnovana z namenom, da se doseže dobro mešanje minimikrosfer z želodčno kašo, praznjenje iz želodca skupaj z želodčno kašo in dobro porazdelitev encimov v želodčni kaši po njihovem sproščanju.

Ko minimikrosfere dosežejo tanko 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 operaciji trebušne slinavke. V vseh randomiziranih, s placebom kontroliranih študijah učinkovitosti je bil prej definirani primarni cilj pokazati večjo učinkovitost zdravila Kreon nad placebom v primarnem parametru učinkovitosti, koeficientu absorpcije maščob (CFA).

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 %). 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 presegla 80 % pri zdravilu Kreon, primerljivo pri vseh starostnih skupinah pediatrične populacije.

Zdravilo Kreon 5 000 Ph.Eur.e. gastrorezistentna zrnca je bilo razvito s ciljem, da nudi odmerno obliko za dojenčke in otroke.

Ena izhodiščno prilagojena specifična študija pri dojenčkih, ki je trajala 8 tednov, je pokazala, da je zdravilo Kreon 5 000 Ph.Eur.e. gastrorezistentna zrnca učinkovito pri izboljšanju CFA in izločanju maščob z blatom, kot tudi pri izgubi energije zaradi odvajanja blata po dveh tednih zdravljenja.

Študija je bila zasnovana predvsem za oceno učinkovitosti zdravila Kreon 5 000 Ph.Eur.e.

gastrorezistentna zrnca pri 12 dojenčkih, starih 1 – 23 mesecev. Analiza rezultatov je pokazala, da se je primarni parameter učinkovitosti, CFA, pomembno povečal od povprečne izhodiščne vrednosti 58,0 % na povprečno vrednost 84,7 % (povprečno povečanje 26,7 %, $p = 0,0013$, parni t-test). Višina in teža sta se povečali, toda razmerje med težo in višino je ostalo skoraj konstantno in blizu 100 %.

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 kakršno koli 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 (E1505)
	- dimetikon 1000

6.2. Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3. Rok uporabnosti

3 leta (3 mesece po prvem odprtju).

6.4. Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte vsebnik tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred vlago. Po prvem odpiranju shranjujte pri temperaturi do 25 °C in porabite v 3 mesecih.

6.5. Vrsta ovojnine in vsebina

Stekleničke z LDPE zaporko: 20 g.

Odmerna žlička iz polistirena (polna odmerna žlička vsebuje 100 mg minimikrosfer).

6.6. Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN
Irska

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/98/00853/013

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 02.04.1998

Datum zadnjega podaljšanja: 20.7.2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

9.11. 2022