

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Kreon EPI 20 000 Ph.Eur.e. trde gastrozistentne kapsule
Kreon EPI 35 000 Ph.Eur.e. trde gastrozistentne kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula zdravila Kreon EPI 20 000 Ph.Eur.e. trde gastrozistentne kapsule vsebuje:
300 mg uprašenega pankreasa* (prašek trebušne slinavke), kar ustreza naslednjim vsebnostim encimov:

lipaza	20.000 enot po Ph.Eur.
amilaza	16.000 enot po Ph.Eur.
proteaza	1.200 enot po Ph.Eur.

Ena kapsula zdravila Kreon EPI 35 000 Ph.Eur.e. trde gastrozistentne kapsule vsebuje:
420 mg uprašenega pankreasa* (prašek trebušne slinavke), kar ustreza naslednjim vsebnostim encimov:

lipaza	35.000 enot po Ph.Eur.
amilaza	25.200 enot po Ph.Eur.
proteaza	1.400 enot po Ph.Eur.

*pridobljen iz svinjskega tkiva trebušne slinavke
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda gastrozistentna kapsula

Kreon EPI 20 000 Ph.Eur.e. trde gastrozistentne kapsule: dvobarvna trda želatinska kapsula (velikost 0, podolgovata) z motnim rjavim pokrovčkom in prosojnim telesom, napolnjena z rjavkastimi gastrozistentnimi zrci (minimikrosfere).

Kreon EPI 35 000 Ph.Eur.e. trde gastrozistentne kapsule: dvobarvna trda želatinska kapsula (velikost 00, podolgovata) z motnim žgano oranžnim pokrovčkom in prosojnim telesom, napolnjena z rjavkastimi gastrozistentnimi zrci (minimikrosfere).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Nadomestno zdravljenje z encimi pankreasa pri eksokrini insuficienci pankreasa zaradi cistične fibroze ali drugih stanj (npr. kronični pankreatitis, pankreatektomija ali rak pankreasa).

Zdravilo Kreon EPI trde gastrozistentne kapsule je indicirano pri otrocih, mladostnikih in odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

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

Zdravljenje je treba začeti z najmanjšim priporočenim odmerkom in ga nato postopoma zvečevati ob skrbnem spremljanju bolnikovega odziva, simptomov in prehranskega statusa. Bolnikom je treba naročiti, naj si sami ne povečujejo odmerka.

Sprememba odmerka lahko zahteva nekajdnevno prilagoditveno obdobje.

Odmerjanje pri cistični fibrozi

Otroci:

Jakosti 20.000 in 35.000 enot lipaze po Ph.Eur. morda ne bosta primerni za začetek zdravljenja pri bolnikih pod določeno telesno maso, odvisno od starosti.

V pediatrični starostni skupini je priporočljivo, da začnete z odmerkom 1.000 enot lipaze po Ph.Eur. na kg telesne mase na obrok pri otrocih, starih manj kot štiri leta, in z odmerkom 500 enot lipaze po Ph.Eur. na kg telesne mase na obrok pri otrocih, starih štiri leta ali več.

Potreben odmerek pri tej populaciji bo morda zato treba doseči z odmernimi oblikami, ki vsebujejo manj enot lipaze (npr. 10.000 ali 5.000 enot po Ph.Eur.).

Mladostniki in odrasli:

Odmerjanje encimov na osnovi telesne mase je treba začeti s 500 enot lipaze po Ph.Eur. na kg telesne mase na obrok.

Vse starostne skupine:

Odmerjanje je treba prilagoditi glede na resnost bolezni, nadzor steatoreje in vzdrževanje dobrega prehranskega statusa.

Bolniki ne smejo preseči 2.500 enot lipaze po Ph.Eur. na kg telesne mase na obrok ali 10.000 enot lipaze po Ph.Eur. na kg telesne mase na dan ali 4.000 enot lipaze po Ph.Eur. na gram vnosa maščob. Pri bolnikih s cistično fibrozo, ki so jemali več kot 10.000 enot lipaze po Ph.Eur. na kg telesne mase na dan, so poročali o fibrozni kolonopatiji (glejte poglavje 4.4).

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

Mladostniki in odrasli:

Odmerek naj bo prilagojen individualno, glede na bolnikovo stopnjo slabe prebave in vsebnost maščob v obroku. Ustrezni odmerek za obrok je od približno 25.000 do 80.000 enot lipaze po Ph.Eur., za prigrizek pa polovico individualnega odmerka.

Način uporabe

peroralna uporaba

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), se lahko kapsule previdno odpre in gastrozistentna zrnca doda kisli mehki hrani [pH < 5,5], pri kateri ni potrebno žvečenje, ali pa naj jih bolnik zaužije s kislo tekočino [pH < 5,5]. To je lahko čežana, jogurt ali sadni sok s pH manj kot 5,5, npr. jabolčni, pomarančni ali ananasov sok. Te mešanice se ne sme shranjevati. Gastrozistentnih zrn se ne sme mešati z vodo, mlekom ali vročo hrano.

Mešanico z mehko hrano ali tekočino je treba pogoltniti takoj brez žvečenja in jo poplakniti z vodo ali sokom za zagotovitev zaužitja vseh zrn. Drobljenje in žvečenje gastrozistentnih zrn ali mešanje s hrano ali tekočino s pH nad 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 treba, da zdravilo ne ostane v ustih.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Fibrozna kolonopatija

Pri bolnikih s cistično fibrozo, ki so jemali 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 fibrozne kolonopatije, še posebej če bolnik jemlje več kot 10.000 enot lipaze po Ph.Eur./kg telesne mase na dan.

Anafilaktične reakcije

Redko so pri zdravih z encimi pankreasa poročali o anafilaktičnih 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.

Draženje ustne sluznice

Bolečina v ustih, draženje (stomatitis), krvavitve in nastanek razjed v ustih se lahko pojavijo v primeru, da se kapsule žveči in/ali se jih predlogo zadržuje v ustih. V primeru zgodnjih znakov draženja ust lahko pomaga izpiranje ust in če se popije kozarec vode.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, 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

Nosečnost

Podatkov o uporabi svinjskih pankreatičnih encimov pri nosečnicah ni ali jih je malo (manj kot 300 izidov nosečnosti). Podatkov iz študij na živalih, o škodljivem vplivu na sposobnost razmnoževanja in razvoja, ni (glejte poglavje 5.3). Toda študije na živalih ne kažejo kakršnih koli dokazov o absorpciji svinjskih pankreatičnih encimov. Škodljivega vpliva na sposobnost razmnoževanja ali razvoja torej ni pričakovati.

To zdravilo se lahko uporablja med nosečnostjo, če je potrebno, da se zagotovi ustrezno prehransko podporo pri nosečnicah z eksokrino insuficienco pankreasa.

Dojenje

Učinkov na dojenega novorojenčka/dojenčka ni pričakovati, saj je sistemska izpostavljenost doječe matere svinjskim pankreatičnim encimom zanemarljiva.

Zdravilo Kreon EPI se lahko uporablja med dojenjem.

Plodnost

Učinkov na plodnost ni pričakovati, saj se pankreatični encimi ne absorbirajo iz prebavil.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Kreon EPI 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 zdravih s pankreatičnimi encimi, so anafilaktične reakcije (glejte poglavje 4.4) in fibrozna kolonopatija (glejte poglavje 4.4).

V kliničnih preskušanjih je zdravilo Kreon EPI dobivalo več kot 1000 bolnikov. Najpogosteje opisani neželeni učinki so bile težave s prebavili, ki so bile predvsem blage ali zmerno hude. Naslednje neželene učinke so opazili s spodaj navedenimi pogostnostmi:

Organski sistem	Zelo pogosti ≥ 1/10	Pogosti ≥1/100 do < 1/10	Občasni ≥ 1/1000 do < 1/100	Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Bolezni imunskega sistema				preobčutljivost*, anafilaktične reakcije*
Bolezni prebavil	bolečina v trebuhi	navzea, bruhanje, zaprtje, napihnenost trebuha, diareja		strikture ileocekalnega predela in debelega črevesa (fibrozna kolonopatija)
Bolezni kože in podkožja			izpuščaj	srbenje, urtikarija

*V obdobju po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom so opazili naslednje simptome preobčutljivosti: generaliziran izpuščaj, angioedem, otekanje ustnic, otekanje ustne sluznice in obraza, pekoč občutek in otekanje okrog oči, astmatske težave. Poleg tega so poročali o tahikardiji in hipotenziji v stanju anafilaktičnega šoka.

Pediatrična populacija

V pediatrični populaciji niso ugotovili posebnih 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

Kronično veliki odmerki zdravil s pankreatičnimi encimi so bili povezani s fibrozno kolonopatijo in posledično v nekaterih primerih s strikturami kolona (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

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, multiencimska zdravila (lipaze, proteaze), oznaka ATC: A09AA02

Mehanizem delovanja

Zdravilo Kreon EPI vsebuje uprašeni svinjski pankreas (pankreatin), formuliran v obliki gastrozistentnih zrnc (minimikrosfer) v želatinastih kapsulah.

Kapsule se v želodcu hitro raztopijo in sprostijo ogromno gastrozistentnih zrnc. Ta način s sproščanjem velike količine zrnc iz ene kapsule (odmerka) je zasnovan z namenom zagotovitve dobrega mešanja zdravila z želodčno kašo, praznjenja iz želodca skupaj z želodčno kašo in dobro porazdelitvijo encimov v želodčni kaši po njihovem sproščanju.

Klinična učinkovitost

Izvedenih je bilo 33 študij, ki so preučevale učinkovitost zdravila Kreon (kapsule zdravila Kreon z 10.000, 25.000 ali 40.000 enot lipaze po Ph.Eur. in zdravila Kreon 5.000 Ph.Eur.e.) pri bolnikih z eksokrino insuficienco pankreasa. Enajst od teh je bilo s placebom primerjanih študij, ki so vključevale bolnike s cistično fibrozo, kroničnim pankreatitisom ali po operacijah.

V vseh randomiziranih, s placebom primerjanih študijah učinkovitosti, je bil prej definirani primarni cilj pokazati večjo učinkovitost zdravila Kreon kot pri placebu, glede na primarni parameter učinkovitosti - koeficient absorpcije maščob (CFA - *coefficient of fat absorption*).

Koeficient absorpcije maščob določa odstotek maščob, ki jih absorbira telo z upoštevanjem vnosa maščob v telo in izločanja maščob z blatom. V s placebom primerjanih PEI študijah je bil srednji CFA (%) višji pri zdravljenju z zdravilom Kreon (83,0 %) v primerjavi s placebom (59,1 %). 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 primerjanih študijah. Zdravljenje z zdravilom Kreon znatno izboljša simptome eksokrine insuficience pankreasa, vključno s konsistenco blata, abdominalno bolečino, flatulenco in pogostnostjo odvajanja blata, ne glede na osnovno bolezen.

Pediatrična populacija

Pri cistični fibrozi (CF) je bila učinkovitost zdravila Kreon dokazana pri 340 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.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Študije na živalih niso pokazale absorpcije intaktnih encimov, zato klasičnih farmakokinetičnih študij niso izvedli. Za učinkovanje pripravkov oz. dodatkov pankreatičnih encimov ni potrebna njihova absorpcija. Nasprotno, svoje polno terapevtsko delovanje 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 relevantne toksičnosti pri večkratnem odmerjanju. Študije na živalih ne kažejo dokazov o absorpciji svinjskih pankreatičnih encimov iz prebavil po peroralni uporabi. Študij genotoksičnosti, kancerogenosti ali škodljivega vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja niso izvedli.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsul:
hipromelozaftalat
makrogol 4000
trietilcitrat
dimetikon 1000
cetilalkohol

Ovojnica kapsule:
želatina
rdeč in rumen železov oksid (E172)
črn železov oksid (E172)
natrijev lavrilsulfat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

24 mesecev

Po odprtju shranjujte pri temperaturi do 25 °C in uporabite v 6 mesecih. Vsebnik je treba shranjevati tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

HDPE vsebnik za kapsule (plastenka) s polipropilensko navojno zaporko.

Kreon EPI 20 000: 50 kapsul, 60 kapsul, 100 kapsul, 120 kapsul, 200 kapsul, 250 kapsul

Kreon EPI 35 000: 50 kapsul, 60 kapsul, 100 kapsul, 120 kapsul, 200 kapsul

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 6.6.2019

Datum zadnjega podaljšanja: 3.8.2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

19. 6. 2024