

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

KREON 20 000 želučanootporne kapsule, tvrde
KREON 35 000 želučanootporne kapsule, tvrde

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Kreon 20 000:

Jedna kapsula sadrži 300 mg praška gušterače*, što odgovara
20 000 Ph. Eur. j. lipolitičke aktivnosti
16 000 Ph. Eur. j. amilolitičke aktivnosti
1 200 Ph. Eur. j. proteolitičke aktivnosti

Kreon 35 000:

Jedna kapsula sadrži 420 mg praška gušterače*, što odgovara
35 000 Ph. Eur. j. lipolitičke aktivnosti
25 200 Ph. Eur. j. amilolitičke aktivnosti
1 400 Ph. Eur. j. proteolitičke aktivnosti

*proizvedeno iz tkiva gušterače svinjskog porijekla.
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Želučanootporna kapsula, tvrda.

Kreon 20 000: dvobojne tvrde želatinske kapsule (izduljene, veličine „0“) sa smeđom neprozirnom kapičicom i prozirnim tijelom, punjene smečkastim želučanootpornim granulama (minimikrosfere).

Kreon 35 000: dvobojne tvrde želatinske kapsule (izduljene, veličine „00“) sa zagasito narančastom neprozirnom kapičicom i prozirnim tijelom, punjene smečkastim želučanootpornim granulama (minimikrosfere).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Nadomjesna terapija enzimima gušterače kod egzokrine insuficijencije pankreasa izazvane cističnom fibrozom ili drugim stanjima (npr. kronični pankreatitis, pankreatektomija ili karcinom pankreasa).

Kreon želučanootporne kapsule indicirane su u djece, adolescenata i odraslih.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Lijek se dozira prema individualnim potrebama bolesnika i ovisi o težini bolesti i sastavu hrane.
Liječenje treba započeti s najnižom preporučenom dozom te dozu postupno povećavati uz pažljivo

praćenje terapijskog odgovora, simptoma i stanja uhranjenosti bolesnika. Bolesnike treba uputiti da sami ne povećavaju dozu.

Promjena doze može zahtijevati razdoblje prilagodbe u trajanju od nekoliko dana.

Doziranje u bolesnika sa cističnom fibrozom

Djeca:

Kreon s 20 000 i 35 000 Ph. Eur. j. lipolitičke aktivnosti možda neće biti prikladan kao početna terapija u bolesnika određene tjelesne težine, ovisno o dobi bolesnika.

U pedijatrijskoj skupini, preporučuje se doziranje enzima započeti s 1000 Ph. Eur. j. lipolitičke aktivnosti/kg tjelesne težine/obroku za djecu mlađu od 4 godine, a 500 Ph. Eur. j. lipolitičke aktivnosti/kg tjelesne težine/obroku za djecu stariju od 4 godine.

Za utvrđivanje potrebne doze u ovoj dobnoj skupini može biti potrebno uzimati druge lijekove koji sadrže manje jedinica lipolitičke aktivnosti (npr. 10 000 ili 5 000 Ph. Eur. jedinica lipolitičke aktivnosti).

Adolescenti i odrasli:

Doziranje enzima prema tjelesnoj težini treba započeti s 500 Ph. Eur. j. lipolitičke aktivnosti/kg tjelesne težine/obroku.

Sve dobne skupine:

Dozu treba prilagoditi prema težini bolesti, kontroli steatoreje te održavanju dobrog stanja uhranjenosti. Bolesnici trebaju ostati ispod, odnosno ne treba prekoračiti dozu od 2 500 Ph. Eur. j. lipolitičke aktivnosti/kg tjelesne težine/obroku ili 10 000 Ph. Eur. j. lipolitičke aktivnosti/kg tjelesne težine/dan ili 4000 Ph. Eur. j. lipolitičke aktivnosti/g unesene masti. Fibrozirajuća kolonopatija prijavljena je u bolesnika sa cističnom fibrozom koji su uzimali više od 10 000 Ph. Eur. j. lipolitičke aktivnosti/kg tjelesne težine/dan (vidjeti dio 4.4).

Doziranje kod egzokrine insuficijencije pankreasa drugih uzroka

Adolescenti i odrasli:

Dozu treba prilagoditi svakom bolesniku u skladu sa stupnjem maldigestije i sadržajem masti u obroku. Preporučena doza uz glavne obroke kreće se od 25 000 do 80 000 Ph. Eur. jedinica lipolitičke aktivnosti, a uz međuobroke dvostruko manje.

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Preporučuje se uzeti dozu tijekom ili neposredno nakon obroka.

Kapsule se trebaju progutati cijele, bez drobljenja ili žvakanja, s dovoljnom količinom tekućine tijekom ili nakon svakog obroka ili međuobroka.

Kada je gutanje kapsula otežano (npr. u male djece ili starijih osoba), kapsule se mogu pažljivo otvoriti, a želučanootporne granule pomiješati s mekanom kiselim hranom (pH<5,5), koja ne zahtijeva žvakanje ili s kiselim tekućinom (pH<5,5). To može biti kašica od jabuke ili jogurt ili voćni sok s pH nižim od 5,5, npr. sok od jabuke, naranče ili ananasa. Takvu mješavinu ne smije se čuvati/ostavljati za poslije. Želučanootporne granule se ne smiju miješati s vodom, mlijekom ili vrućom hranom.

Mješavinu s mekom hranom ili tekućinom treba odmah progutati, bez žvakanja, te potom, kako bi se osiguralo da je pacijent progutao cijelu dozu, popiti vodu ili sok. Drobljenje i žvakanje želučanootpornih granula ili miješanje s hranom ili tekućinama s pH većim od 5,5 može oštetiti zaštitnu gastrozistentnu ovojnicu, uslijed čega može doći do preranog otpuštanja enzima u usnoj šupljini te stoga i smanjene djelotvornosti i iritacije sluznice.

Potreban je oprez da se lijek ne zadrži u ustima.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Fibrozirajuća kolonopatija

Striktore ileo-cekuma i debelog crijeva (fibrozirajuća kolonopatija) prijavljeni su u bolesnika s cističnom fibrozom koji su primali visoke doze pripravaka pankreatina. Kao mjeru opreza, neuobičajene abdominalne simptome ili promjene abdominalnih simptoma treba razjasniti kako bi se isključila mogućnost fibrozirajuće kolonopatije, osobito u bolesnika koji uzimaju doze veće od 10 000 Ph.Eur. jedinica lipolitičke aktivnosti/kg tjelesne težine/dan.

Anafilaktičke reakcije

Anafilaktičke reakcije, vezane uz primjenu lijekova s enzimima pankreasa, su prijavljene rijetko. U slučaju pojave takvih reakcije, bolesnike treba uputiti da odmah prekinu liječenje i potraže hitnu medicinsku pomoć.

Potrebno je primijeniti oprez u bolesnika s alergijom na proteine svinjskog porijekla kako bi se smanjio rizik od nuspojava vezanih uz preosjetljivost.

Iritacija sluznice usne šupljine

Ako se kapsule žvaču i/ili predugo drže u ustima, mogu se javiti bol u ustima, iritacija (stomatitis), krvarenje i stvaranje čireva u ustima. Ukoliko postoje početni znakovi iritacije usta, od pomoći može biti ispiranje usta ili uzimanje čaše vode.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema kliničkih podataka ili su podaci ograničeni (manje od 300 ishoda trudnoće) o primjeni pankreasnih enzima svinjskog porijekla u trudnica.

Nema podataka o reproduktivnoj toksičnosti (vidjeti dio 5.3) iz ispitivanja na životinjama. Ispitivanja na životinjama ukazuju da se enzimi pankreasa svinjskog porijekla ne apsorbiraju. Stoga se ne očekuje reproduktivna ili razvojna toksičnost.

Ukoliko je to potrebno, ovaj se lijek može uzimati tijekom trudnoće kako bi se osigurala odgovarajuća hranidbena potpora u trudnica s egzokrinom insuficijencijom pankreasa.

Dojenje

Ne očekuju se učinci na dojenje novorođenčad/dojenčad budući da je sistemska izloženost dojilja pankreasnim enzimima zanemariva

Kreon se može koristiti tijekom dojenja.

Plodnost

Kako se pankreasni enzimi ne apsorbiraju iz gastrointestinalnog trakta, ne očekuje se učinak na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Kreon ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Najistaknutije ozbiljne nuspojave vezane uz primjenu lijekova s enzimima pankreasa su anafilaktička

reakcija (vidjeti dio 4.4) i fibrozirajuća kolonopatija (vidjeti dio 4.4).

U kliničkim je ispitivanjima više od 1000 bolesnika bilo izloženo Kreonu. Najčešće zabilježene nuspojave bile su probavni poremećaji, primarno blage ili umjerene težine. Zabilježene su sljedeće nuspojave, uz naznačenu učestalost

Organski sustav	Vrlo često ≥1/10	Često ≥1/100 i <1/10	Manje često ≥1/1000 i <1/100	Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji imunološkog sustava				preosjetljivost*, anafilaktičke reakcije*
Poremećaji probavnog sustava	abdominalna bol	mučnina, povraćanje, konstipacija, distenzija abdomena, dijareja		strikture ileo-cekuma i debelog crijeva (fibrozirajuća kolonopatija)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			osip	svrbež, urtikarija

* Sljedeći simptomi preosjetljivosti su opaženi nakon stavljanja lijeka u promet: osip po cijelom tijelu, angioedem, oticanje usana, sluznice usne šupljine i lica, pečenje i oticanje oko očiju, poteškoće vezane uz astmu. Dodatno su, u slučaju anafilaktičkog šoka, prijavljeni i tahikardija i hipotenzija.

Pedijatrijska populacija

U pedijatrijskoj populaciji nisu identificirane specifične nuspojave. Učestalost, vrsta i težina nuspojava u djece s cističnom fibrozom bila je slična u usporedbi s odraslima.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Dugotrajna primjena visokih doza enzima pankreasa povezana je s fibrozirajućom kolonopatijom te posljedično, u nekim slučajevima, strikturama crijeva (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Prijavljene su hiperurikozurija i hiperuricemija povezane s izrazito visokim dozama praška gušterače.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Digestivi, uključujući probavne enzime, enzimski pripravci, ATK oznaka: A09AA02

Mehanizam djelovanja

Kreon sadrži prašak svinjske gušterače (pankreatin) formuliran u obliku obloženih želučanootpornih granula (minimikrosfera) napunjenih u želatinske kapsule.

Kapsule se brzo otapaju u želucu i oslobađaju mnogo želučanootpornih granula. To je princip višediničnih doza koji osigurava dobro miješanje granula s himusom, istodobno pražnjenje iz želuca s himusom i optimalnu raspodjelu enzima u himusu nakon oslobađanja.

Klinička djelotvornost

Ukupno je provedeno 33 klinička ispitivanja djelotvornosti Kreona (Kreon kapsule s 10 000, 25 000 i 40 000 Ph. Eur. j. lipolitičke aktivnosti i Kreon 5 000) u bolesnika s egzokrinom insuficijencijom pankreasa. Jedanaest ispitivanja u bolesnika s cističnom fibrozom, kroničnim pankreatitisom ili stanjima nakon kirurškog zahvata bilo je kontrolirano placebom.

U svim randomiziranim, placebom kontroliranim ispitivanjima djelotvornosti, unaprijed definirani cilj bio je pokazati superiornost Kreona u odnosu na placebo za koeficijent apsorpcije masti (CFA), primarni ishod za mjeru djelotvornosti.

Koeficijent apsorpcije masti utvrđuje postotak masti apsorbirane u organizam, uzimajući u obzir unos masti i izlučivanje masti putem stolice. U placebom kontroliranim ispitivanjima egzokrine insuficijencije pankreasa, srednja vrijednost CFA (%) bila je veća kod liječenja Kreonom (83,0%) u usporedbi s placebom (59,1%). U svim ispitivanjima, bez obzira na dizajn, srednja vrijednost CFA (%) na kraju perioda liječenja Kreonom bila je slična srednjoj vrijednosti CFA za Kreon iz placebom kontroliranih ispitivanja.

Liječenje Kreonom značajno poboljšava simptome egzokrine insuficijencije pankreasa, uključujući učestalost i konzistenciju stolice, abdominalnu bol i flatulenciju, bez obzira na podležću bolest.

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost Kreona dokazana je u 340 pedijatrijskih bolesnika sa cističnom fibrozom u dobnom rasponu od novorođenčadi do adolescenata. U svim ispitivanjima, srednja vrijednost CFA na kraju perioda liječenja Kreonom prešla je 80%, slično u svim pedijatrijskim dobnim skupinama.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Kako ispitivanja na životinjama nisu pokazala apsorpciju intaktnih enzima, nisu provedena klasična farmakokinetička ispitivanja. Pripravci enzima pankreasa ne trebaju biti apsorbirani kako bi mogli djelovati. Naprotiv, njihovo potpuno terapijsko djelovanje odvija se unutar lumena gastrointestinalnog trakta. Nadalje, oni su proteini, te kao takvi podliježu proteolitičkoj probavi tijekom prolaska kroz gastrointestinalni trakt, prije nego što se apsorbiraju kao peptidi i aminokiseline.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na značajnu toksičnost kod primjene ponovljenih doza. Ispitivanja na životinjama ne pokazuju apsorpciju enzima pankreasa svinjskog porijekla iz gastrointestinalnog trakta nakon primjene kroz usta. Nisu provedena ispitivanja genotoksičnosti, kancerogenosti ili reproduktivne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule:

hipromelozafталat

makrogol 4000

trietilcitrát

dimetikon 1000
cetilni alkohol

Kapsula:

želatina
željezov oksid, crveni i žuti (E 172)
željezov oksid, crni (E 172)
natrijev laurilsulfat
titanijev dioksid (E 171)

Kapsule Kreona 35 000 ne sadrže željezov oksid crni (E172) i titanijev dioksid (E 171).

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Nakon prvog otvaranja čuvati na temperaturi ispod 25°C i upotrijebiti unutar 6 mjeseci. Spremnik čuvati čvrsto zatvoren radi zaštite od vlage.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

Za uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Plastična (HDPE) bočica s polipropilenskim (PP) „twist-off“ zatvaračem.

Kreon 20 000: 50, 60, 100, 120, 200 ili 250 kapsula

Kreon 35 000: 50, 60, 100, 120 ili 200 kapsula

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Viatrix Hrvatska d.o.o.

Koranska 2

10 000 Zagreb

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Kreon 20 000: HR-H-671938241

Kreon 35 000: HR-H-401150260

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. studenoga 2018.

Datum posljednje obnove odobrenja: 11. srpnja 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

10. listopada 2023.