

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Kreon 10 000
Kreon 25 000
tvrdé gastrorezistentné kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tvrdá gastrorezistentná kapsula obsahuje **Kreonu 10 000** obsahuje 150 mg pankreatínu (pancreatinum), čo zodpovedá:

| | |
|----------------------|--------------------|
| lipáza (lipasum) | 10 000 Ph. Eur. U. |
| amyláza (amylasum) | 8 000 Ph. Eur. U. |
| proteáza (proteasum) | 600 Ph. Eur. U. |

Jedna tvrdá gastrorezistentná kapsula **Kreonu 25 000** obsahuje 300 mg pankreatínu (pancreatinum), čo zodpovedá:

| | |
|----------------------|--------------------|
| lipáza (lipasum) | 25 000 Ph. Eur. U. |
| amyláza (amylasum) | 18 000 Ph. Eur. U. |
| proteáza (proteasum) | 1 000 Ph. Eur. U. |

Vyrobené z pankreatického tkaniva ošípaných.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá gastrorezistentná kapsula
(Tvrdé želatinové kapsuly naplnené gastrorezistentnými peletami (minimikročastice – MinimicrospheresTM)).

Kreon 10 000: dvojfarebná kapsula s hnedým nepriehľadným viečkom a priehľadným telom.

Kreon 25 000: dvojfarebná kapsula s oranžovohnedým nepriehľadným viečkom a priehľadným telom.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba **pankreatickej exokrinnej insuficiencie** u pediatrických a dospelých pacientov, ktorá často (nie však výhradne) súvisí s:

- cystickou fibrózou;
- chronickou pankreatitídou;
- pankreatektómiou;
- gastrektómiou;
- rakovinou pankreasu;
- stavom po chirurgickom gastrointestinálnom bypase (napr. Billroth II gastroenterostómia);
- obštrukciou duktálneho systému pankreasu alebo spoločného žľčového vývodu (napr. neoplazmou);
- Shwachmanovým-Diamondovým syndrómom;
- stavom po záchvate akútnej pankreatitídy a začatím enterálnej alebo perorálnej výživy.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Cieľom dávkovania je substitúcia podľa individuálnych potrieb v závislosti od závažnosti ochorenia a zloženia stravy.

Je dôležité zabezpečiť dostatočnú hydratáciu, a to najmä v období zvýšenej straty tekutín. Nedostatočná hydratácia môže spôsobiť zápchu.

Dávkovanie u pediatrických a dospelých pacientov s cystickou fibrózou

Na základe odporúčania "Cystic Fibrosis Consensus Conference", "US CF Foundation case-control study" a "UK case-control study" možno navrhnúť nasledovné všeobecné dávkovanie pre substitúciu pankreatických enzýmov:

- dávkovanie enzýmov podľa hmotnosti dieťaťa sa má začať dávkou 1000 jednotiek lipázy/kg hmotnosti a jedlo u detí mladších ako 4 roky a 500 jednotiek lipázy/kg hmotnosti a jedlo u detí starších ako 4 roky;
- dávkovanie sa má upraviť podľa závažnosti ochorenia, kontroly steatorey a zabezpečenia dostatočného nutričného príjmu;
- u väčšiny pacientov má dávka zostať pod 10 000 jednotiek lipázy/kg telesnej hmotnosti/deň alebo 4000 jednotiek lipázy/g prijatého tuku.

Dávkovanie pri iných ochoreniach spojených s exokrinnou insuficienciou pankreasu

Dávkovanie má byť individuálne, určené stupňom maldigestie a obsahom tuku v jedle. Potrebná dávka pre hlavné jedlo (raňajky, obed alebo večera) má byť v rozpätí od 25 000 po 80 000 Ph. Eur. U. lipázy a pri ľahkom jedle (desiata, olovrant, malé občerstvenie) sa podáva polovica individuálnej dávky.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie. Kapsuly sa majú prehĺtať celé, nerozhryznuté a nerozžuté s dostatočným množstvom tekutiny počas jedla alebo ihneď po jedle.

Ak je prehĺtanie sťažené (napr. u detí alebo starších), môžu sa kapsuly opatrne otvoriť a minimikročastice pridať do malého množstva mäkkého kyslého jedla (pH < 5,5), ktoré nevyžaduje žuvanie alebo podať s kyslou tekutinou (pH < 5,5). Môže to byť jablkové pyré, jogurt alebo ovocná šťava s pH nižším ako 5,5, napr. jablková, pomarančová alebo ananášová. Táto zmes sa nesmie skladovať. Zmes minimikročastíc s jedlom alebo tekutinou sa musí užiť bezprostredne po zmiešaní, pričom je potrebné vyhnúť sa rozdrveniu či rozhrzynutiu minimikročastíc. Zmes sa odporúča zapíť vodou alebo ovocnou šťavou, aby sa zabezpečilo užitie celej podanej dávky lieku.

Rozhrzynutie alebo rozžutie minimikročastíc alebo ich miešanie s potravou alebo s tekutinou s pH > 5,5 môže porušiť ochrannú enterosolventnú vrstvu. To môže vyvolať predčasné uvoľnenie enzýmov v ústnej dutine, čo môže mať za následok zníženú účinnosť a podráždenie slizníc. Je potrebné dbať na to, aby liek nezostal v ústach.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na pankreatín pochádzajúci z ošipáných alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok, uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

U pacientov s cystickou fibrózou, ktorí užívali vysoké dávky pankreatických enzýmov, bolo zaznamenané zúženie hrubého čreva a ileocekálny oblasti (fibrózna kolonopatia). Ako preventívne

opatrenie majú byť neobvyklé brušné symptómy alebo zmeny brušných symptómov medicínsky posúdené, aby sa vylúčila možnosť fibróznej kolonopatie, hlavne u pacientov užívajúcich viac ako 10 000 jednotiek lipázy/kg/deň.

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Kreon 10 000 a Kreon 25 000 obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej kapsule, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neboli vykonané žiadne štúdie zamerané na interakcie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Fertilita a gravidita

Nie sú dostupné žiadne klinické údaje o použití pankreatických enzýmov počas gravidity. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadny dôkaz absorpcie pankreatických enzýmov pochádzajúcich z ošípaných. Z tohto dôvodu sa neočakáva reprodukčná alebo vývojová toxicita.

Pri predpisovaní gravidným ženám sa má postupovať s opatrnosťou.

Dojčenie

Nepredpokladajú sa žiadne účinky na dojčené deti, vzhľadom na to, že štúdie na zvieratách nenaznačili žiadne systémové vystavenie dojčiacich žien pankreatickým enzýmom. Pankreatické enzýmy sa môžu užívať počas laktácie.

Ak je potrebné užívať Kreon počas gravidity a dojčenia, má sa užívať v dávkach dostatočných na poskytnutie primeraného nutričného stavu.

4.7 Ovplyvnenie schopností viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Kreon nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Počas klinických štúdií sa Kreon podával viac ako 900 pacientom. Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky boli mierne alebo stredne závažné gastrointestinálne poruchy.

Nasledujúce nežiaduce účinky boli pozorované počas klinických štúdií s nižšie uvedenou frekvenciou:

| Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA | Veľmi časté (≥ 1/10) | Časté (≥ 1/100 až < 1/10) | Menej časté (≥ 1/1000 až < 1/100) | Neznáme (z dostupných údajov) |
|---------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Poruchy imunitného systému | | | | hypersenzitivita (anafylaktické reakcie) |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | abdominálna bolesť* | nauzea, vracanie, zápcha, abdominálna distenzia, hnačka* | | zúženie ileocekálny oblasti a hrubého čreva (fibrózna kolonopatia) |

| | | | | |
|------------------------------------------|--|--|---------|--------------------|
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | | | vyrážka | svrbenie, žihľavka |
|------------------------------------------|--|--|---------|--------------------|

* Gastrointestinálne poruchy sú prevažne spojené so základným ochorením. Podobný alebo nižší výskyt v porovnaní s placebom bol zaznamenaný v prípade hnačky a bolesti brucha.

U pacientov s cystickou fibrózou, ktorí užívali lieky s vysokými dávkami pankreatínu, bolo hlásené zúženie ileocekálnych oblastí a hrubého čreva (fibrózna kolonopatia), pozri časť 4.4.

Počas klinického používania lieku sa pozorovali alergické reakcie, a to hlavne, ale nie výlučne na koži. Pretože tieto reakcie boli zaznamenané spontánne z populácie neistej veľkosti, nie je možné spoľahlivo určiť ich frekvenciu.

Pediatrická populácia

Nezistili sa žiadne zvláštne nežiaduce účinky v pediatrickej populácii. Frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií bola u detí s cystickou fibrózou podobná ako u dospelých.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Nadmerné dávky pankreatínu môžu byť spojené s hyperurikozúriou a hyperurikémiou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Digestíva, vrátane enzýmov, hydrolytické enzýmy
ATC: A09A A02

Kreon obsahuje prasací pankreatín vo forme acidorezistentných peliet (minimikročastíc), naplnených v tvrdých želatínových kapsulách. Kapsuly sa v žalúdku rýchlo rozpúšťajú uvoľňujúc veľké množstvo minimikročastíc. Obal minimikročastíc chráni enzýmy, zvlášť lipázu, pred degradáciou a denaturáciou žalúdočným obsahom (tráviacou šťavou). Princípom “multi-dose“ sa dosiahne dobré premiešanie minimikročastíc s tráveninou a po uvoľnení enzýmov ich dobré preniknutie do tráveniny. Keď sa minimikročastice dostanú do tenkého čreva acidorezistentná vrstva sa rýchlo rozpustí (pri pH > 5,5) a uvoľnia sa enzýmy s lipolytickou, amylolytickou a proteolytickou účinnosťou, čo zaisťuje trávenie tukov, škrobov a proteínov. Produkty trávenia pankreatickými enzýmami sú potom vstrebávané priamo alebo nasleduje ďalšia hydrolýza črevnými enzýmami.

Klinická účinnosť

Bolo vykonaných celkom 30 štúdií u pacientov s pankreatickou exokrinnou insuficienciou (PEI), ktoré pozorovali účinnosť lieku Kreon 10 000/25 000 (kapsuly lieku Kreon s 10 000 alebo 25 000 jednotkami lipázy Ph.Eur.). Desať z nich boli štúdie kontrolované placebom, vykonané u pacientov s cystickou fibrózou, chronickou pankreatitídou alebo u pacientov po chirurgických zákrokoch. Vo všetkých randomizovaných, placebom kontrolovaných štúdiách účinnosti, bolo vopred definovaným primárnym cieľom ukázať prevahu účinku lieku Kreon 10 000/25 000 nad placebom na primárny parameter účinnosti – koeficient absorpcie tuku (CFA). Koeficient absorpcie tuku určuje percento tuku, ktoré sa vstrebáva do tela, keď sa zhodnotí príjem tuku a výdaj tuku stolicou. V PEI štúdiách kontrolovaných placebom bola priemerná hodnota CFA (%) vyššia pri liečbe liekom Kreon (83,0 %) v porovnaní s placebom (62,6 %). Vo všetkých štúdiách, bez ohľadu na ich usporiadanie, bola priemerná hodnota CFA (%) na konci liečby liekom Kreon podobná priemerným hodnotám CFA pre Kreon v placebom kontrolovaných štúdiách.

Liečba Kreonom významne zmiernuje príznaky exokrinnej pankreatickej insuficiencie vrátane konzistencie stolice, bolesti brucha, plynatosti a frekvencie stolice, a to nezávisle od základného ochorenia.

Pediatrická populácia

Účinnosť lieku Kreon bola preukázaná u 288 pediatrických pacientov s cystickou fibrózou, ktorých vek sa pohyboval od novorodenca až po dospelujúceho. Vo všetkých štúdiách presiahli priemerné hodnoty CFA na konci liečby prípravkom Kreon 80 %, a to porovnateľné vo všetkých pediatrických vekových skupinách.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Štúdie na zvieratách nepreukázali absorpciu pankreatických enzýmov, a preto neboli vykonané klasické farmakokinetické štúdie. Substituované pankreatické enzýmy nemusia byť vstrebané, aby sa prejavil ich účinok. Práve naopak, ich plná terapeutická aktivita sa prejaví z vnútra lúmenu tráviaceho traktu. Okrem toho sú to proteíny, takže pri prechode tráviacim traktom podliehajú proteolytickému štiepeniu skôr ako sú vstrebané ako peptidy a aminokyseliny.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje nepreukázali žiadnu významnú akútnu, subchronickú ani chronickú toxicitu. Štúdie genotoxicity, karcinogenity alebo reprodukčnej toxicity neboli vykonané.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro pelety:
makrogol 4000

Obal pelety:
ftalát hypromelózy
cetylalkohol
trietyl-citrát
dimetikón 1000

Obal kapsuly:
želatína
oxid železitý (E 172)
oxid titaničitý (E 171)
laurylsíran sodný

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

- *Balenie s fľaškou:*

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C. Uchovávajúte v pôvodnom obale. Fľašku uchovávajúte dobre uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou. Po otvorení uchovávajúte pri teplote do 25 °C a nepoužívajte dlhšie ako 6 mesiacov.

- *Balenie s blistrom:*

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C. Uchovávajúte v pôvodnom obale.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

HDPE plastová fľaška v papierovej škatuľke, obsahujúca 50, 100 alebo 200 kapsúl.
Al/Al blister v papierovej škatuľke, s obsahom 20 kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36, Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublín 13
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Kreon 10 000: 49/0186/84-C/S
Kreon 25 000: 49/0016/15-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12. novembra 1984
Dátum posledného predĺženia registrácie: 21. apríla 2009

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2020