

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Kreon[®] 10 000, 150 mg, gastrozistentne kapsule, tvrde

INN: pankreatin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna gastrozistentna kapsula, tvrda sadrži 150 mg pankreas praška, što odgovara:

- 10000 Ph. Eur. jedinica lipaze
- 8000 Ph. Eur. jedinica amilaze
- 600 Ph. Eur. jedinica proteaze

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gastrozistentna kapsula, tvrda.

Dvobojne tvrde želatinske kapsule veličine "2" sa neprovidnom kapom braon boje i bezbojnim providnim telom, punjene sa gastrozistentnim peletama svetlosmeđe boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Terapija poremećaja egzokrine funkcije pankreasa kod dece i odraslih koji je često povezan sa sledećim stanjima:

- cistična fibroza
- hronični pankreatitis
- pankreatektomija
- gastrektomija
- karcinom pankreasa
- gastrointestinalni bajpas (npr. *Billroth II* gastroenterostomija)
- opstrukcija glavnog pankreasnog kanala ili zajedničkog žučnog kanala (npr. usled postojanja neoplazmi)
- *Schwachman-Diamond* sindrom.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Doziranje treba odrediti prema individualnim potrebama u zavisnosti od težine pankreasne insuficijencije i sastava hrane.

Doziranje kod dece

Doziranje enzima prema telesnoj masi pacijenta treba početi sa 1000 jedinica lipaze/kg/obroku kod dece mlađe od četiri godine i sa 500 jedinica lipaze/kg/obrok kod dece starije od četiri godine.

Doziranje kod adolescenata i odraslih

Doziranje treba prilagoditi svakom pacijentu prema stepenu poremećaja varenja i sadržaju masti u obroku. Kao generalna preporuka po obroku se preporučuje između 20000 i 80000 jedinica lipaze po Ph.Eur. (što odgovara od 2 do 8 kapsula leka Kreon 10 000). Potrebna doza može biti i veća u zavisnosti od ozbiljnosti poremećaja varenja.

Maksimalna preporučena dnevna doza

Posebno kod pacijenata sa cističnom fibrozom pri određivanju doze se mora uzeti u obzir količina i sastav obroka i ne sme da se prekorači doza enzima koja je neophodna za adekvatnu resorpciju masti. Dozu treba povećati samo uz nadzor lekara i povećanje doze treba da ima za cilj poboljšanje simptoma (npr. steatoreja, abdominalni bol).

Ne treba prekoračiti dnevnu dozu od 15000 – 20000 jedinica lipaze/kg telesne mase ili 4000 jedinica lipaze/g unosa masti.

Način primene

Kapsule treba progutati cele, bez lomljenja i žvakanja, uz dovoljno tečnosti, uz ili neposredno nakon obroka ili užine. Ako je gutanje kapsula otežano (npr. kod male dece ili starijih pacijenata), kapsule se mogu pažljivo otvoriti i minimikrosfere dodati u kiselu mekanu hranu (pH < 5,5) koja ne mora da se žvaće (npr. kaša od jabuka), ili se minimikrosfere mogu uzeti sa dovoljnom količinom tečnosti.

Sve mešavine minimikrosfera sa mekom hranom ili tečnostima moraju se odmah upotrebiti i ne smeju se čuvati.

Lomljenje i žvakanje minimikrosfera ili mešanje sa hranom i tečnostima koji imaju pH veći od 5,5 može dovesti do narušavanja zaštitne gastrozistentne obloge minimikrosfera. Kao posledicu toga može doći do ranog otpuštanja enzima u ustima, smanjene efikasnosti i oštećenja mukozne membrane. Potrebno je voditi računa o tome da minimikrosfere ne zaostanu u ustima. Važno je sprovesti adekvatnu hidrataciju pacijenta.

4.3. Kontraindikacije

Lek Kreon 10 000 se ne sme koristiti u slučaju poznate preosetljivosti na aktivnu supstancu (pankreatin poreklom od svinje) ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Striktura ileocekuma i debelog creva (fibrozirajuća kolonopatija) opisani su kod pacijenata sa cističnom fibrozom koji su uzimali velike doze preparata pankreatina. Kao predostrožnost, sve neuobičajene abdominalne simptome ili promene u abdominalnim simptomima treba pažljivo medicinski proceniti kako bi se isključila mogućnost fibrozirajuće kolonopatije, naročito kod pacijenata koji uzimaju više od 10000 jedinica lipaze/kg/dan.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu sprovedena ispitivanja interakcija.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost i trudnoća

Nisu dostupni klinički podaci o izloženosti trudnica enzimima pankreasa.

Studije na životinjama ne pružaju dokaze o resorpciji svinjskih pankreasnih enzima. Zbog toga se ne očekuje reproduktivna ili razvojna toksičnost. Lek sa oprezom treba propisivati trudnicama.

Dojenje

Ne očekuju se nikakvi efekti na odojče, jer studije na životinjama ne ukazuju na sistemsko izlaganje žena koje doje enzimima pankreasa. Enzimi pankreasa se mogu koristiti tokom dojenja.

Ako je potrebno lek Kreon 10 000 primenjivati tokom trudnoće i dojenja treba ga koristiti u dozama dovoljnim da obezbede adekvatan nutritivni status.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Kreon 10 000 nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

U kliničkim studijama više od 900 pacijenata bilo je izloženo leku Kreon.
Najčešće prijavljene neželjene reakcije su bili blagi do umereni gastrointestinalni poremećaji.
Sledeće neželjene reakcije su primećene tokom kliničkih ispitivanja sa dole navedenom učestalošću.

Sistem organa	Veoma često ≥1/10	Često ≥1/100 do <1/10	Povremeno ≥1/1000 do <1/100	Nepozato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)
Gastrointestinalni poremećaji	abdominalni bol*	mučnina, povraćanje, konstipacija, abdominalna distenzija, dijareja*		strikture ileocekuma i debelog creva (fibrozirajuća kolonopatija)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			osip	pruritus, utrikarija
Imunološki poremećaji				hipersenzitivnost (anafilaktičke reakcije)

*Gastrointestinalni poremećaji su uglavnom povezani sa osnovnom bolešću. Slična ili manja učestalost u poređenju sa placebom su prijavljeni za bol u stomaku i dijareju.

Striktore ileocekuma i debelog creva (fibrozirajuća kolonopatija) su opisane kod pacijenata sa cističnom fibrozom koji su uzimali velike doze preparata sa pankreatinom (videti odeljak 4.4).

U postmarketinškom periodu opisane su alergijske reakcije uglavnom, ali ne i isključivo, ograničene na kožu.

Pedijatrijska populacija

U pedijatrijskoj populaciji nisu uočene specifične neželjene reakcije. Učestalost, tip i ozbiljnost neželjenih reakcija kod dece sa cističnom fibrozom slična je kao kod odraslih.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Prijavljeno je da izuzetno visoke doze pankreatina mogu biti povezane sa hiperurikozurijom i hiperurikemijom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Digestivi, uključujući enzime; preparati sa enzimima

ATC šifra: A09AA02

Lek Kreon 10 000 kapsule sadrži svinjski pankreatin formulisan u obliku tvrdih želatinskih kapsula sa gastrozistentnim minimikrosferama.

Pankreasni prašak sadrži ekskretorne enzime pankreasa lipazu, alfa-amilazu, tripsin, himotripsin i druge enzime. Kao dodatak, pankreasni prašak sadrži druge ekscipijense bez enzimske aktivnosti. Deo koji se ne resorbuje se razlaže i denaturiše putem digestivnih sokova ili pomoću bakterija. Dostupnost enzima u digestivnom traktu je određena putem aktivnosti enzima i farmaceutskim oblikom leka. Najznačajniji faktor je enzimska aktivnost lipaze, kao i sadržaj tripsina, dok je amilolitička aktivnost značajna samo u terapiji cistične fibroze, jer se i u slučaju hroničnog pankreatitisa razlaganje polisaharida iz hrane odvija nesmetano.

Pankreasna lipaza razlaže masne kiseline u pozicijama 1 i 3 molekula triglicerida. Tako oslobođene masne kiseline i 2-monogliceridi se uglavnom brzo resorbuju u gornjem delu tankog creva uz pomoć žučnih kiselina. Životinjska pankreasna lipaza je nestabilna u kiseloj sredini, kao i humana lipaza, tako da se njena lipolitička aktivnost nepovratno inaktivira na pH vrednostima manjim od 4.

Tripsin se aktivira autokatalitički od tripsinogena ili putem enterokinaze iz tankog creva i razlaže kao endopeptidaza u peptidne sastojke, u koje su uključeni lizin i arginin. Na osnovu nedavnih istraživanja tripsina pretpostavlja se da se povratna inhibicija pankreasne sekrecije stimuliše sa aktivnim tripsinom u gornjem delu tankog creva. Analgetsko dejstvo pankreasnog praška koje je opisano u nekoliko studija pripisuje se ovom efektu.

Alfa-amilaza veoma brzo razlaže polisaharide koji sadrže glukozu kao endoamilaza, tako da je njena aktivnost i dalje dovoljna, čak i u slučaju umanjene sekretorne aktivnosti pankreasa zbog bolesti.

Farmaceutski oblik leka Kreon obezbeđuje optimalnu upotrebu enzimske aktivnosti pankreasnog praška za razlaganje hrane. Gastrozistentne minimikrosfere, koje sadrže mešavinu pankreasnih enzima, nalaze se u lako rastvorljivim tvrdim želatinskim kapsulama. Kapsule se rastvaraju u zavisnosti od pH vrednosti u roku od 2 do 3 minuta već u želucu i oslobađaju brojne minimikrosfere. Ovaj multidozni princip razvijen je za postizanje dobrog mešanja minimikrosfera sa delimično svarenom hranom, tako da se oslobođene minimikrosfere u želucu mešaju sa delimično svarenom hranom i da se postiže dobra distribucija enzima u delimično svarenoj hrani. Čim minimikrosfere dođu u tanko crevo zaštitni film omotač se brzo rastvara (pri pH vrednostima >5,5) i oslobađaju se enzimi. Razlaganje hrane tada može da počne kao i fiziološki proces razlaganja, na primer razlaganje i resorpcija hranljivih sastojaka koji se dešavaju na istom mestu i na isti način. Proizvodi digestije se dalje resorbuju ili se dalje razgrađuju intestinalnim enzimima.

Zbog farmaceutskog oblika leka Kreon sprečava se gubitak aktivnosti pri maloj vrednosti pH u želucu. Raspoloživost enzima je zavisna od pH vrednosti.

Klinička efikasnost

Sprovedeno je ukupno 30 studija u kojima je ispitivana efikasnost leka Kreon kod pacijenata sa insuficijencijom egzokrinog pankreasa. Od toga, sprovedeno je 10 placebo kontrolisanih studija na pacijentima sa cističnom fibrozom, hroničnim pankreatitisom ili stanjima nakon hirurškog zahvata.

U svim randomizovanim, placebo kontrolisanim studijama efikasnosti primarni unapred definisani cilj je bio da se pokaže superiornost leka Kreon u odnosu na placebo prema koeficijentu resorpcije masti (CFA), što je bio primarni parametar efikasnosti. Koeficijent resorpcije masti određuje procenat masti koji se resorbuje u telo uzimajući u obzir unos masti i ekskreciju masti putem stolice.

U placebo kontrolisanim studijama ispitivanja poremećaja egzokrine funkcije pankreasa (PEI), srednja vrednost CFA (%) je bila veća u grupi lečenoj lekom Kreon (83,0%) u poređenju sa placebom (62,6%). U

svim studijama, bez obzira na njihov dizajn, srednja vrednost CFA (%) na kraju perioda lečenja sa lekom Kreon bila je slična srednjoj vrednosti CFA za lek Kreon u placebo kontrolisanim studijama.

Terapija lekom Kreon značajno poboljšava simptome egzokrine insuficijencije pancreasa, uključujući konzistenciju stolice, abdominalni bol, flatulenciju i učestalost stolica, bez obzira na etiologiju bolesti.

Pedijatrijska populacija

Efikasnost leka Kreon u cističnoj fibrozi (CF) prikazana je kod 288 pedijatrijskih pacijenata u uzrasnoj grupi od novorođenčeta do adolescenata. U svim studijama, srednja vrednost CFA na kraju perioda lečenja lekom Kreon prevazilazila je 80% u svim pedijatrijskim uzrastnim grupama.

5.2. Farmakokinetički podaci

Studije na životinjama ne pokazuju dokaze o resorpciji intaktnih enzima zbog čega nisu izvedene farmakokinetičke studije. Pankreasni enzimi ne zahtevaju resorpciju da bi se videli njihovi efekti. Naprotiv, njihova puna terapijska aktivnost ispoljava se u lumenu creva. Budući da su po sastavu proteini, podležu proteolitičkoj degradaciji prilikom varenja u gastrointestinalnom traktu pre nego što se resorbuju u vidu peptida i aminokiselina.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinička ispitivanja ne pokazuju relevantnu akutnu, suphroničnu ili hroničnu toksičnost. Nisu sprovedene studije genotoksičnosti, karcinogenosti ili reproduktivne toksičnosti. Sistemska toksična dejstva pankreasnog praška ne očekuju se nakon oralne primene.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro pelete:

makrogol 4000

Omotač pelete:

hipromelozaftalat

dimetikon 1000

trietilcitrata

cetilalkohol

Tvrda želatinska kapsula No2:

želatin

gvožđe(III)-oksid, bezvodni (E172)

gvožđe (II, III)-oksid, hidratizirani (E172)

gvožđe (II, III)-oksid

titan-dioksid (E171)

natrijum-laurilsulfat

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: 6 meseci na temperaturi do 25°C.

Čuvati u dobro zatvorenom kontejneru, radi zaštite od vlage.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Kreon 10 000; gastrozistentna kapsula, tvrda 50 x (150 mg):

Unutrašnje pakovanje je kontejner od polietilena visoke gustine (HDPE kontejner) zatvoren polipropilenskim (PP) zatvaračem sa navojem u kome se nalazi 50 gastrozistentnih tvrdih želatinskih kapsula.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 plastični kontejner i Uputstvo za lek.

Kreon 10 000; gastrozistentna kapsula, tvrda 100 x (150 mg):

Unutrašnje pakovanje je kontejner od polietilena visoke gustine (HDPE kontejner) zatvoren polipropilenskim (PP) zatvaračem sa navojem u kome se nalazi 100 gastrozistentnih tvrdih želatinskih kapsula.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 plastični kontejner i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO BGP PRODUCTS SWITZERLAND GMBH BEOGRAD – NOVI BEOGRAD
Bulevar Mihajla Pupina 115 a, Beograd – Novi Beograd

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

Kreon 10 000; gastrozistentna kapsula, tvrda 50 x (150 mg): 515-01-04276-20-001

Kreon 10 000; gastrozistentna kapsula, tvrda 100 x (150 mg): 515-01-04277-20-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 17.11.2010.

Datum poslednje obnove dozvole: 29.10.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktober, 2021.