

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kreon 25 000, 25 000 j. Ph.Eur. lipazy, kapsułki dojelitowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 kapsułka produktu Kreon 25 000 zawiera jako substancję czynną 300 mg pankreatyny (*Pancreatinum*) o aktywności:

amylazy	18 000 j. Ph.Eur. (j. BP)
lipazy	25 000 j. Ph.Eur. (j. BP)
proteazy	1 000 j. Ph.Eur.

Pankreatyna jest wytwarzana z trzustek wieprzowych.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki dojelitowe.

Kapsułki żelatynowe, twarde, zawierające granulki w otoczce odpornej na działanie soku żołądkowego (minimikrosfery).

Kapsułki są dwukolorowe: jedna część jest nieprzezroczysta pomarańczowa, druga przezroczysta bezbarwna.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki u dzieci, młodzieży i dorosłych, której wystąpienie jest związane z poniżej wymienionymi lub innymi jednostkami chorobowymi:

- zwłóknienie torbielowate (mukowiscydoza)
- przewlekłe zapalenie trzustki
- stan po usunięciu trzustki (pankreatektomia)
- stan po usunięciu żołądka (gastrektomia)
- rak trzustki
- stan po zespoleniu żołądkowo-jelitowym (np. gastroenterostomia typu Billroth II)
- zwężenie przewodu trzustkowego lub przewodu żółciowego wspólnego (np. z powodu nowotworu)
- zespół Shwachmana-Diamonda
- stan po ataku ostrego zapalenia trzustki i rozpoczęciu żywienia dojelitowego lub doustnego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie powinno być dostosowane do potrzeb indywidualnych w zależności od nasilenia choroby i składu pożywienia.

Zalecane jest przyjmowanie enzymów w trakcie posiłku, lub zaraz po posiłku.

Kapsułki należy połykać w całości, bez rozgryzania i żucia, popijając odpowiednią ilością płynu, w trakcie posiłków lub po każdym posiłku lub przekąsce.

Jeżeli połykanie kapsułek sprawia trudności (np. w przypadku małych dzieci lub osób w podeszłym wieku), można je ostrożnie otworzyć i dodać minimikrosfery do kwaśnego, miękkiego pokarmu ($\text{pH} < 5,5$) niewymagającego żucia lub przyjmować z kwaśnym płynem ($\text{pH} < 5,5$). Może to być mus jabłkowy, jogurt lub sok owocowy o pH mniejszym niż 5,5 np. sok jabłkowy, pomarańczowy lub ananasowy. Mieszaniny tej nie należy przechowywać. Rozgryzanie i żucie minimikrosfer oraz mieszanie z pokarmem lub płynem o pH większym niż 5,5 może zniszczyć ochronną powłokę dojelitową. Może to spowodować zbyt wczesne uwolnienie enzymów w jamie ustnej i może prowadzić do zmniejszenia skuteczności oraz podrażnienia błony śluzowej jamy ustnej. Należy zachować ostrożność, aby nie przetrzymywać produktu w jamie ustnej. Ważne jest zapewnienie odpowiedniego nawodnienia przez cały okres leczenia, zwłaszcza w okresach nasilonej utraty płynów. Niewłaściwe nawodnienie może wzmacniać zaparcia. Mieszaninę minimikrosfer z pokarmem lub płynem należy zużyć natychmiast; nie wolno jej przechowywać.

Dawkowanie w przypadku dzieci i osób dorosłych ze zwłóknieniem torbielowatym trzustki

Na podstawie wytycznych Konferencji ds. Zwłóknienia Torbielowatego (Cystic Fibrosis Consensus Conference) i badań kliniczno-kontrolnych (badanie Amerykańskiej Fundacji Zwłóknienia Torbielowatego i badanie przeprowadzone w Zjednoczonym Królestwie), można zaproponować następujące zalecenia ogólne dotyczące dawkowania w leczeniu substytucyjnym przy pomocy enzymów trzustkowych:

- Dawkowanie enzymów w przeliczeniu na masę ciała należy rozpoczynać od 1000 j. lipazy/kg mc./posiłek w przypadku dzieci w wieku poniżej czterech lat i 500 j. lipazy/kg mc./posiłek dla dzieci w wieku powyżej czterech lat.
- Dawkowanie należy dostosować uwzględniając nasilenie choroby, kontrolę biegunek tłuszczowych i utrzymanie dobrego stanu odżywienia.
- U większości pacjentów dawka powinna być mniejsza lub nie powinna przekraczać 10 000 j. lipazy/kg masy ciała na dobę lub 4000 j. lipazy/g spożytego tłuszczu.

Dawkowanie w przypadku innych zaburzeń związanych z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki

Dawkowanie powinno być dostosowane do indywidualnych potrzeb każdego pacjenta w zależności od nasilenia zaburzeń trawienia i zawartości tłuszczu w pożywieniu. Dawka wymagana w przypadku głównego posiłku (śniadanie, obiad, kolacja) mieści się w przedziale od około 25 000 do 80 000 j. Ph.Eur. lipazy. W przypadku przekąsek między posiłkami należy zastosować połowę dawki indywidualnie wyznaczonej dla głównego posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na pankreatynę wieprzową lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zwężenie odcinka krętniczko-kątniczego oraz jelita grubego (kolonopatia włókniejąca) było opisywane u pacjentów ze zwłóknieniem torbielowatym trzustki przyjmujących duże dawki produktów zawierających pankreatynę.

W ramach środków ostrożności jakiegokolwiek nietypowe objawy ze strony jamy brzusznej lub zmiany dotychczasowych objawów powinny być zbadane w celu wykluczenia ewentualnej kolonopatii włókniejącej, zwłaszcza jeżeli pacjent przyjmuje ponad 10 000 j. Ph.Eur. lipazy/kg masy ciała/dobę.

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu E

Nie można wykluczyć, że w produktach leczniczych zawierających wyciągi z proszku trzustkowego pochodzenia zwierzęcego (wieprzowe) znajdzie się wirus zapalenia wątroby typu E (HEV), pomimo działań podjętych w celu ograniczenia tego ryzyka podczas procesu wytwarzania.

Wyniki badania przekrojowego świadczą o większej seroprevalencji HEV u pacjentów z mukowiscydozą, stosujących terapię zastępczą enzymami trzustkowymi, niż u osób, które nie stosują pankreatyny. Badanie to charakteryzowały istotne ograniczenia, w tym brak danych co do momentu przebycia wcześniejszego zakażenia, a także możliwość występowania innych źródeł zakażenia HEV. Aby zachować ostrożność, pacjentów z osłabioną odpornością otrzymujących duże dawki dobowe należy poinformować o objawach wirusowego zapalenia wątroby i zalecić im niezwłoczne zgłoszenie się po pomoc medyczną w razie wystąpienia takich objawów.

Zawartość sodu

Produkt ten zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej kapsułce, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie wykonano żadnych badań dotyczących interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność i ciąża

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania enzymów trzustkowych u kobiet ciężarnych. W badaniach na zwierzętach nie udowodniono wchłaniania enzymów trzustkowych pochodzenia wieprzowego. Z tego powodu nie przewiduje się toksycznego wpływu na rozmnażanie i rozwój. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania u kobiet w ciąży.

Laktacja

Nie przewiduje się wpływu na dzieci karmione piersią, ponieważ badania na zwierzętach nie wykazały wpływu enzymów trzustkowych na organizm matki. Enzymy trzustkowe mogą być stosowane w czasie laktacji.

Jeśli konieczne jest stosowanie produktu Kreon 25 000 w czasie ciąży lub karmienia piersią powinny być stosowane wystarczające dawki, tak aby zapewnić odpowiedni poziom odżywienia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Kreon 25 000 nie wywiera lub ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych więcej niż 900 pacjentów przyjmowało Kreon.

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym były zaburzenia żołądkowo-jelitowe, które były głównie łagodne i umiarkowane.

Podczas badań klinicznych zgłaszano działania niepożądane z następującą częstością:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często $\geq 1/10$	Często $\geq 1/100$, $< 1/10$	Niezbyt częste $\geq 1/1000$, $< 1/100$	Częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	bóle brzucha*	nudności, wymioty, zaparcia, wzdęcia,		zwężenie odcinka krętniczokątniczego oraz

		biegunka*		jelita grubego (kolonopatia włóknijąca)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			wysypka	świąd, pokrzywka
Zaburzenia układu immunologicznego				nadwrażliwość (reakcje anafilaktyczne)

*Zaburzenia żołądka i jelit są głównie związane z chorobą podstawową. Podobne lub mniejsze występowanie w porównaniu do placebo odnotowano dla bólu brzucha i biegunki.

Zwężenie odcinka krętniczo-kątniczego oraz jelita grubego (kolonopatia włóknijąca) było opisywane u pacjentów ze zwłóknieniem torbielowatym trzustki przyjmujących duże dawki produktów zawierających pankreatynę, patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.

Reakcje nadwrażliwości dotyczące głównie skóry, ale nie ograniczone wyłącznie do niej, były obserwowane i zgłaszane, jako działania niepożądane po wprowadzeniu produktu do obrotu. Nie jest możliwe określenie częstości występowania tych działań niepożądanych, ponieważ pochodzą one ze zgłoszeń spontanicznych z populacji o nieokreślonej wielkości.

Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży nie odnotowano żadnych specyficznych działań niepożądanych. Częstość, rodzaj i ciężkość działań niepożądanych u dzieci z mukowiscydozą były podobne jak u dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301; Fax: + 48 22 49 21 309; strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Donoszono, że przyjmowanie bardzo dużych dawek pankreatyny wiązało się z występowaniem zwiększonego stężenia kwasu moczowego w moczu i we krwi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: połączenia enzymów

Kod ATC: A 09 AA 02

Produkt Kreon 25 000 zawiera pankreatynę wieprzową w postaci minimikrosfer w otoczce dojelitowej (odpornej na działanie kwasu żołądkowego), umieszczonych wewnątrz kapsułek żelatynowych. Kapsułki rozpuszczają się szybko w żołądku uwalniając dużą ilość minimikrosfer. Dzięki formule dawki wielokrotnej (multi-dose), lek jest odpowiednio zmieszany z treścią pokarmową i wraz z nią opuszcza żołądek, a enzymy po uwolnieniu są równomiernie rozmieszczone w treści pokarmowej. Po przejściu do jelita cienkiego, otoczka minimikrosfer szybko się rozpuszcza (w pH>5,5) uwalniając enzymy o działaniu lipolitycznym, amylolitycznym i proteolitycznym, które umożliwiają trawienie tłuszczów, skrobi i białek. Produkty trawienia trzustkowego są następnie wchłaniane bezpośrednio lub po hydrolizie pod wpływem enzymów jelitowych.

Skuteczność kliniczna

Przeprowadzono w sumie 30 badań dotyczących skuteczności klinicznej produktów Kreon (Kreon o zawartości 5000, 10 000, 25 000 i 40 000 j. Ph.Eur. lipazy) u pacjentów z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki. Dziesięć z nich było kontrolowanych placebo i włączono do nich pacjentów z mukowiscydozą, przewlekłym zapaleniem trzustki lub po zabiegach chirurgicznych.

We wszystkich randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach dotyczących skuteczności, wstępnie zdefiniowany punkt końcowy miał na celu wykazanie wyższości produktu Kreon nad placebo w odniesieniu do pierwszorzędowego parametru skuteczności, czyli współczynnika wchłaniania tłuszczu (ang. CFA).

Współczynnik wchłaniania tłuszczu oznacza procent tłuszczu, który jest wchłaniany z przewodu pokarmowego i bierze pod uwagę zarówno ilość spożytego jak i wydalonego z kałem tłuszczu.

W kontrolowanych placebo badaniach dotyczących zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki, średni CFA (%) był większy w grupie pacjentów leczonych produktem Kreon (83%) w porównaniu do grupy pacjentów przyjmujących placebo (62,6%). We wszystkich badaniach, niezależnie od rodzaju i metodyki badania, średni CFA (%) na końcu okresu leczenia produktem Kreon był podobny do średniej wartości CFA dla produktu Kreon w badaniach kontrolowanych placebo. Leczenie produktem Kreon znacząco zmniejszyło nasilenie objawów zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki, w tym konsystencję stolca, bóle brzucha, wzdęcia, częstość oddawania stolca, niezależnie od choroby podstawowej.

Dzieci i młodzież

Skuteczność produktu Kreon w mukowiscydozie została wykazana w grupie 288 badanych pacjentów w wieku od niemowlęcego do nastoletniego. We wszystkich badaniach średnie wartości CFA na końcu leczenia przekraczały 80% w przypadku stosowania produktu Kreon i były porównywalne we wszystkich grupach wiekowych dzieci i młodzieży.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W badaniach na zwierzętach nie udowodniono wchłaniania enzymów w postaci niezmienionej, dlatego klasyczne badania farmakokinetyczne nie były przeprowadzane. Wchłanianie enzymów trzustkowych podawanych w ramach suplementacji nie jest konieczne do ich działania. Przeciwnie, pełną aktywność terapeutyczną mają one wewnątrz przewodu pokarmowego. Poza tym enzymy są białkami i w związku z tym podlegają trawieniu (proteolizie) w trakcie przechodzenia przez przewód pokarmowy, a dopiero potem mogą być wchłaniane w postaci peptydów i aminokwasów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne nie wykazały istotnych oznak toksyczności ostrej, podostrej lub przewlekłej. Nie prowadzono badań dotyczących genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Substancje pomocnicze: makrogol 4000, hypromelozy ftalan, dimetykon 1000, alkohol cetylowy, trietylu cytrynian.

Skład kapsułki żelatynowej: żelatyna, żelaza (III) tlenek bezwodny (E 172), żelaza (III) tlenek uwodniony (E 172), sodu laurylosiarczan.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Butelki HDPE: Po pierwszym otwarciu nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 6 miesięcy. Przechowywać butelki szczelnie zamknięte.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Butelki HDPE: Butelka powinna być szczelnie zamknięta.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki HDPE z zamknięciem z LDPE po 50, 100 kapsułek.

Butelki HDPE z nakrętką z polipropylenu po 50, 100 kapsułek, w tekturowym pudełku.

Blistry Aluminium/Aluminium po 20 kapsułek (2 x 10 kapsułek), w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Viatrix Healthcare Sp. z o.o.

ul. Postępu 21B

02-676 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/3555

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.04.2000 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21.11.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

08/2026