

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Kreon 10 000 enterosolventní tvrdé tobolky
Kreon 25 000 enterosolventní tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Kreon 10 000: Jedna tvrdá tobolka obsahuje pancreatis pulvis 150 mg, odpovídá
lipasum 10 000 j. Ph.Eur.
amylasum 8 000 j. Ph.Eur.
proteasum 600 j. Ph.Eur.

Kreon 25 000: Jedna tvrdá tobolka obsahuje pancreatis pulvis 300 mg, odpovídá
lipasum 25 000 j. Ph.Eur.
amylasum 18 000 j. Ph.Eur.
proteasum 1 000 j. Ph.Eur.

Vyrobeno z vepřové pankreatické tkáně.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tvrdá tobolka
(Tvrdé želatinové tobolky plněné enterosolventními peletami (= minimikropeletami).)

Kreon 10 000: dvoubarevná tobolka s hnědým neprůhledným víčkem a průhledným tělem
Kreon 25 000: dvoubarevná tobolka s oranžovým neprůhledným víčkem a průhledným tělem

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Substituční terapie pankreatickými enzymy při exokrinní insuficienci pankreatu způsobené cystickou fibrózou nebo jinými příčinami (např. chronickou pankreatitidou, pankreatektomií nebo karcinomem pankreatu).

Enterosolventní tobolky přípravku Kreon jsou určeny dětem, dospívajícím a dospělým pacientům.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování je zaměřeno na individuální potřeby a závisí na závažnosti onemocnění a na složení stravy.
Dávkování je zaměřeno na individuální potřeby a závisí na závažnosti onemocnění a na složení stravy.
Léčba se zahajuje nejnižší doporučenou dávkou, která se postupně zvyšuje za pečlivého sledování

pacientovy odpovědi, symptomů onemocnění a nutričního stavu. Pacienty je třeba poučit, aby si nezvyšovali dávku sami.

Úprava dávkování může vyžadovat několik dní.

Dávkování u pediatrických a dospělých pacientů s cystickou fibrózou

Na základě doporučení „Cystic Fibrosis (CF) Consensus Conference“, „US CF Foundation case-control study“ a „UK case-control study“ lze navrhnout následující obecné dávkování pro náhradu pankreatických enzymů.

Děti

Dávkování enzymů podle tělesné hmotnosti má začít 1 000 jednotkami lipázy/kg tělesné hmotnosti a jídlo pro děti mladší 4 let a 500 jednotkami lipázy/kg tělesné hmotnosti a jídlo pro děti nad 4 roky věku.

Dospívající a dospělí

Dávkování enzymů podle hmotnosti se zahajuje 500 jednotkami lipázy/kg tělesné hmotnosti a jídlo.

Všechny věkové skupiny

Dávkování má být upraveno podle závažnosti onemocnění, výskytu steatorhey a udržování dobrého stavu výživy. Pacienti nemají překročit dávku 2 500 jednotek lipázy Ph.Eur. na kilogram tělesné hmotnosti a jídlo nebo 10 000 jednotek lipázy Ph.Eur. na kilogram tělesné hmotnosti za den nebo 4 000 jednotek lipázy Ph.Eur. na gram přijatého tuku. U pacientů s cystickou fibrózou, kteří užívají více než 10 000 jednotek lipázy na kilogram tělesné hmotnosti za den byl hlášen výskyt fibrotizující kolonopatie (viz bod 4.4).

Dávkování u ostatních stavů spojených s exokrinní pankreatickou insuficiencí

Dávkování má být individuální, určené stupněm maldigesce pacienta a obsahem tuku v jídle. Potřebná dávka podávaná s hlavním jídlem se pohybuje přibližně od 25 000 do 80 000 jednotek lipázy. Se svačinami se podává polovina individuální dávky.

Způsob podání

Doporučuje se užívat enzymy během jídla nebo ihned po něm.

Tobolky se mají polykat celé, nerozdrcené a nerozkousané, s dostatečným množstvím tekutiny. Užívají se během nebo bezprostředně po každém hlavním jídle nebo svačině.

Pokud polknutí tobolky činí obtíže, např. dětem či starším lidem, lze tobolky opatrně otevřít a minimikropelety přidat k měkkému kyselému jídlu (pH<5,5), které nevyžaduje kousání, nebo podat minimikropelety s kyselou tekutinou (pH<5,5). To může být např. jablečná dřeň nebo jogurt nebo jablečná, pomerančová nebo ananasová šťáva. Tato směs nemá být skladována. Enterosolventní pelety nemají být míseny s vodou, mlékem nebo horkým jídlom.

Drcení a kousání minimikropelet nebo jejich mísení s potravou nebo tekutinou s pH vyšším než 5,5 může narušit ochrannou enterosolventní vrstvu. To může vyvolat předčasné uvolnění enzymů v dutině ústní, což může mít za následek sníženou účinnost a podráždění sliznic.

Je třeba dbát na to, aby přípravek nezůstával v ústech.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Fibrotizující kolonopatie

U pacientů s cystickou fibrózou, kteří užívali přípravky s vysokými dávkami pankreatinu, byl hlášen vznik striktur v oblasti tlustého střeva a ileocekálního přechodu s následnou obstrukcí (fibrotizující kolonopatie). Jako preventivní opatření mají být neobvyklé abdominální příznaky nebo jejich změny vyšetřeny lékařem, aby se vyloučila možnost fibrotizující kolonopatie, zvláště pokud pacient užívá více než 10 000 jednotek lipázy/kg/den. Léčba pankreatinem má být přerušena až do úplného vymizení příznaků.

Anafylaktická reakce

Vzácně byly při užívání přípravků s obsahem pankreatických enzymů hlášeny anafylaktické reakce. Pacienty je nutné poučit, aby okamžitě přerušili léčbu a vyhledali lékařskou první pomoc, pokud se tato reakce objeví.

U pacientů s alergií na vepřovou bílkovinu je třeba opatrnosti, aby se snížilo riziko nežádoucích účinků způsobených hypersenzitivitou.

Podráždění sliznice dutiny ústní

V případě, že jsou tobolky kousány nebo drženy v ústech delší dobu, může se objevit bolest, podráždění (stomatitida), krvácení nebo vznik vředů v ústech. Vypláchnutí úst a vypití sklenice vody může pomoci zmírnit počínající známky podráždění úst.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávkové jednotce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí nebyly prováděny.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o použití vepřových pankreatických enzymů u těhotných žen nejsou žádné nebo jsou pouze omezené (méně než 300 výsledků těhotenství). Nejsou k dispozici informace ze studií na zvířatech s ohledem na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3), ale studie na zvířatech neprokázaly absorpci vepřových pankreatických enzymů. Proto se nepředpokládá žádná reprodukční nebo vývojová toxicita.

Tento léčivý přípravek může být během těhotenství užíván, pokud je to nezbytné k zajištění odpovídající nutriční podpory těhotných žen s exokrinní pankreatickou insuficiencí.

Kojení

Účinky na novorozence/kojence se neočekávají, protože celková expozice pankreatickým enzymům u kojících žen je zanedbatelná.

Přípravek Kreon může být během kojení užíván.

Pokud je to v těhotenství a při kojení potřebné, může být přípravek Kreon užíván, a to v dávkách, které jsou dostatečné k zabezpečení odpovídajícího nutričního stavu.

Fertilita

Účinky na fertilitu se neočekávají, protože pankreatické enzymy se z gastrointestinálního traktu nevstřebávají.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Kreon nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na řízení vozidel a obsluhu strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejvýznamnějšími závažnými nežádoucími účinky pozorovanými při užívání přípravků obsahujících pankreatické enzymy jsou anafylaktické reakce (viz bod 4.4) a fibrotizující kolonopatie (viz bod 4.4).

V klinických studiích bylo vystaveno přípravku Kreon více než 1000 pacientů.

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly gastrointestinální poruchy, které byly převážně mírné nebo středně závažné.

V klinických studiích byly pozorovány následující nežádoucí účinky v níže uvedených frekvencích:

Orgánový systém	Velmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1000 až < 1/100	Frekvence není známa (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy imunitního systému				hypersenzitivita, anafylaktické reakce*
Gastrointestinální poruchy	abdominální bolest	nauzea, zvracení, zácpa, abdominální distenze, průjem		striktury v ileocekální oblasti a tlustém střevě (fibrotizující kolonopatie)
Poruchy kůže a podkožní tkáň			vyrážka	svědění, kopřivka

*Při používání přípravku v praxi byly pozorovány následující příznaky hypersenzitivity: generalizovaná vyrážka, angioedém, otok rtů, otok sliznice dutiny ústní a obličeje, pálení a otok kolem očí, astmatické obtíže. Navíc byla při anafylaktickém šoku hlášena tachykardie a hypotenze.

Pediatrická populace

V dětské populaci nebyly zjištěny žádné zvláštní nežádoucí účinky. Frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků byly u dětí s cystickou fibrózou podobné jako u dospělých.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Chronické užívání vysokých dávek přípravků obsahujících pankreatické enzymy je spojováno s fibrotizující kolonopatií a následně v některých případech se strikturami střeva (viz body 4.2 a 4.4).

Nadměrně vysoké dávky pankreatinu byly hlášeny ve spojitosti s hyperurikosií a hyperurikemií.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Digestiva včetně enzymových přípravků, multienzymové přípravky (lipáza, proteáza apod.)

ATC kód: A09AA02

Mechanismus účinku

Přípravek Kreon obsahuje vepřový pankreatin ve formě enterosolventních (acidorezistentních) minimikropelet v želatinových tobolkách.

Tobolky se v žaludku rychle rozpouštějí a uvolňují mnoho minimikropelet. Tento vícedávkový systém umožňuje důkladné promísení s chymem, posun ze žaludku spolu s chymem a po uvolnění dobré proniknutí enzymů do tráveniny.

Jakmile minimikropelety dosáhnou tenkého střeva, potahová vrstva se rychle rozpouští (při pH > 5,5) a uvolňuje enzymy s lipolytickým, amylolytickým a proteolytickým účinkem, čímž je umožněno trávení tuků, škrobů a bílkovin. Produkty pankreatického štěpení jsou pak vstřebány buď přímo, nebo po další hydrolyze střevními enzymy.

Klinická účinnost

Bylo provedeno celkem 30 studií u pacientů s pankreatickou exokrinní insuficiencí (PEI), které sledovaly účinnost přípravku Kreon (10 000 nebo 25 000 Ph.Eur. jednotek lipázy). Deset z nich byly studie kontrolované placebem, prováděné u pacientů s cystickou fibrózou, chronickou pankreatitidou nebo u pacientů po chirurgických zákrocích.

Ve všech randomizovaných, placebem kontrolovaných studiích účinnosti, bylo předem definovaným primárním cílem ukázat převahu účinku přípravku Kreon nad placebem na primární parametr účinnosti – koeficient absorpce tuku (CFA).

Koeficient absorpce tuku určuje procento tuku, které je vstřebáno do těla, když se zhodnotí příjem tuku a výdej tuku stolicí. V PEI studiích kontrolovaných placebem byla průměrná hodnota CFA (%) vyšší při léčbě přípravkem Kreon (83,0 %) ve srovnání s placebem (62,6 %). Ve všech studiích, bez ohledu na jejich uspořádání, byla průměrná hodnota CFA (%) na konci léčebného období přípravkem Kreon podobná průměrným hodnotám CFA pro Kreon v placebem kontrolovaných studiích.

Léčba přípravkem Kreon zlepšuje příznaky pankreatické exokrinní insuficience, včetně konzistence stolice, bolesti břicha, flatulence a frekvence stolice, a to bez ohledu na základní onemocnění.

Pediatrická populace

Účinnost přípravku Kreon 10 000/25 000 u cystické fibrózy byla prokázána u 288 pediatrických pacientů, jejichž věk se pohyboval od novorozenců až po dospívající. Ve všech studiích přesáhly průměrné hodnoty CFA na konci léčby přípravkem Kreon 80 %, a to srovnatelně ve všech pediatrických věkových skupinách.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Studie na zvířatech neprokázaly absorpci intaktních enzymů, a proto klasické farmakokinetické studie nebyly prováděny. Náhradní pankreatické enzymy nemusí být vstřebávány, aby se projevil jejich účinek. Naopak jejich plná terapeutická aktivita se projevuje v lumen gastrointestinálního traktu. Navíc jsou to proteiny, takže při průchodu gastrointestinálním traktem podléhají proteolytickému štěpení, dříve než jsou absorbovány jako peptidy a aminokyseliny.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Preklinická data nenasvědčují o významné toxicitě po opakovaném podání. Studie na zvířatech neprokázaly absorpci vepřových pankreatických enzymů z gastrointestinálního traktu po perorálním podání. Studie genotoxicity, karcinogenity nebo reprodukční toxicity nebyly prováděny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro pelety: makrogol 4000

Potahová vrstva pelety: ftalát hypromelosozy, dimetikon 1 000, triethyl-citrát, cetylalkohol

Tobolka Kreon 10 000: želatina, oxid železitý (E 172) červený, žlutý a černý, oxid titaničitý (E 171), natrium-lauryl-sulfát.

Tobolka Kreon 25 000: červený a žlutý oxid železitý (E 172), natrium-lauryl-sulfát, želatina

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Balení s lahvičkou

Uchovávejte při teplotě do 25 °C, v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Po otevření nepoužívejte déle než 6 měsíců.

Balení s blistrem:

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

HDPE lahvičky s PP šroubovacím pojistným uzávěrem

Kreon 10 000: 20, 50, 100 a 200 tobolek

Kreon 25 000: 20, 50, 100 tobolek

oPA-Al-PVC/Al blistr, krabička - pouze pro balení 20 tobolek

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viatrix Healthcare Limited

Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
Dublin, Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

Kreon 10 000: 49/937/97-C
Kreon 25 000: 49/186/84-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Kreon 10 000:
Datum první registrace: 5. 11. 1997
Datum posledního prodloužení registrace: 11. 5. 2021

Kreon 25 000:
Datum první registrace 2. 12. 1992
Datum posledního prodloužení registrace: 11.5. 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 12. 2022