

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Kreon 20 000 enterosolventní tvrdé tobolky

Kreon 35 000 enterosolventní tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Kreon 20 000: jedna tobolka obsahuje pancreatis pulvis* 300 mg - odpovídá

lipasum 20 000 j. Ph.Eur.

amylasum 16 000 j. Ph.Eur.

proteasum 1 200 j. Ph.Eur.

Kreon 35 000: jedna tobolka obsahuje pancreatis pulvis* 420 mg - odpovídá

lipasum 35 000 j. Ph.Eur.

amylasum 25 200 j. Ph.Eur.

proteasum 1 400 j. Ph.Eur.

*získaný z vepřové pankreatické tkáně

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tvrdá tobolka

Kreon 20 000: dvoubarevná tvrdá želatinová tobolka (velikosti 0, podlouhlá), s hnědým neprůhledným víčkem a průhledným tělem, plněná nahnědlými enterosolventními peletami (minimikropeletami).

Kreon 35 000: dvoubarevná tvrdá želatinová tobolka (velikosti 00, podlouhlá), s tmavě oranžovým neprůhledným víčkem a průhledným tělem, plněná nahnědlými enterosolventními peletami (minimikropeletami).

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

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 cystické fibrózy

Děti:

Síly 20 000 a 35 000 jednotek lipázy Ph.Eur. nemusí být vhodné k zahájení léčby pacientů pod určitou tělesnou hmotností, a to v závislosti na věku.

U pediatrické skupiny pacientů se doporučuje zahájit léčbu dávkou 1 000 jednotek lipázy Ph.Eur. na kilogram hmotnosti a jídlo u dětí mladších čtyř let a 500 jednotkami lipázy Ph.Eur. na kilogram hmotnosti a jídlo u dětí ve věku od 4 let. K zajištění dávky potřebné u této populace může být třeba použít lékové formy s nižším obsahem lipázy (např. 10 000 nebo 5 000 jednotek lipázy Ph.Eur.).

Dospívající a dospělí:

Dávkování enzymů podle hmotnosti se zahajuje 500 jednotkami lipázy Ph.Eur. na kilogram tělesné hmotnosti a jídlo.

Všechny věkové skupiny:

Dávkování má být upraveno podle závažnosti onemocnění, výskytu steatorey a udržení dobrého nutričního stavu.

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

Dospívající a dospělí:

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 Ph. Eur. jednotek lipázy. Se svačinami se podává polovina individuální dávky.

Způsob podání

Perorální podání.

Doporučuje se užívat enzymy během jídla nebo ihned po něm.

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

Pokud polknutí tobolky činí obtíže, např. dětem či starším lidem, lze tobolky opatrně otevřít a přidat enterosolventní pelety k měkkému kyselému jídlu ($\text{pH} < 5,5$), které nevyžaduje kousání nebo podat pelety s kyselou tekutinou ($\text{pH} < 5,5$). To může být jablečné pyré nebo jogurt nebo ovocná šťáva s pH nižším než 5,5, jako např. jablečná, pomerančová nebo ananasová šťáva. Tato směs nemá být skladována. Enterosolventní pelety nemají být míseny s vodou, mlékem nebo s horkým jídlem.

Směs pelet s měkkou potravou nebo tekutinami se má spolknout ihned, bez kousání a zapít vodou nebo ovocnou šťávou, aby bylo zajištěno kompletní požití. Drcení a kousání enterosolventních pelet 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 jakoukoli pomocnou látku přípravku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Fibrotizující kolonopatie

U pacientů s cystickou fibrózou, kteří užívali vysoké dávky přípravků obsahujících pankreatin, byl hlášen vznik striktur v ileocekální oblasti a tlustém střevě (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 Ph.Eur/kg tělesné hmotnosti/den.

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“.

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.

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 1 000 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 tkáně			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 hyperurikosurií a hyperurikemií.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: digestiva včetně enzymů; enzymové přípravky; ATC kód: A09AA02

Mechanismus účinku:

Přípravek Kreon obsahuje vepřový pankreatický prášek (pankreatin) ve formě enterosolventních pelet (minimikropelet) v želatinových tobolkách.

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

Klinická účinnost:

Bylo provedeno celkem 33 studií u pacientů s pankreatickou exokrinní insuficiencí (PEI), které sledovaly účinnost přípravku Kreon (tobolky přípravku Kreon s 10 000 nebo 25 000 nebo 40 000 jednotkami lipázy Ph.Eur. a Kreon 5 000). Jedenáct 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 superioritu účinku přípravku Kreon oproti placebu u primárního parametru 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 (59,1 %). 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 u cystické fibrózy byla prokázána u 340 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 nesvědčí o významné toxicitě po opakovaném podávání. 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

Obsah tobolek:

ftalát hypromelosa
makrogol 4000
triethyl-citrát
dimetikon 1000
cetylalkohol

Tobolka (Kreon 20 000):

želatina

oxid železitý (E 172): červený, žlutý a černý
natrium-lauryl-sulfát

Tobolka (Kreon 35 000):

želatina

oxid železitý (E 172): červený a žlutý
natrium-lauryl-sulfát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

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

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Podmínky uchovávání po prvním otevření balení viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

HDPE lahvičky s PP šroubovacím uzávěrem

Kreon 20 000: 50, 60, 100, 120, 200 a 250 tobolek

Kreon 35 000: 50, 60, 100, 120, 200 tobolek

Na trhu nemusí být 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 20 000: 49/122/17-C

Kreon 35 000: 49/123/17-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 31. 10. 2018

Datum posledního prodloužení registrace: 21. 6. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

19. 6. 2024