

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Kreon 25 000
300 mg
gastrorezistentna kapsula, tvrda
pankreatin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sa želučanootpornim mikrogranulama sadrži 300 mg pankreatina u prahu, koji je napravljen od tkiva svinjskog pankreasa, što odgovara

(aktivnosti u Ph.Eur. jedinicama)

Lipolitička aktivnost:	25 000 Ph.Eur. j. Lipaze
Amilolitička aktivnost:	18 000 Ph.Eur. j. amilaze
Proteolitička aktivnost:	1 000 Ph.Eur. j. proteaze

Za kompletnu listu pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula koja sadrži želučanootporne mikrogranule.
Dvobojna kapsula s narandžastosmeđom neprovidnom kapom i bezbojnim, providnim tijelom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Poremećaji egzokrine funkcije pankreasa, praćeni lošom probavom.
U slučaju cistične fibroze, da se pomogne nedovoljna funkcija pankreasa.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Doziranje ovisi o individualnim potrebama pacijenta, težini insuficijencije pankreasa i sastavu hrane.

Doziranje kod djece

Kod djece mlađe od 4 godine, doziranje, zasnovano na težini, treba početi s 1,000 Ph.Eur. jedinica lipaze/kg tjelesne težine/obroku, a kod djece starije od 4 godine s dozom od 500 Ph.Eur. jedinica lipaze/kg tjelesne težine/obroku.

Doza za adolescente i odrasle

Kod određivanja doze treba se voditi potrebama svakog pojedinačnog pacijenta, ovisno o težini poremećaja probave i količini masnoća u obroku. Kao opća dozna smjernica, preporučuje se da sadržaj lipaze po obroku iznosi od 20 000 do 80 000 000 Ph.Eur. jedinica (što odgovara 1 - 3 kapsule lijeka Kreon 25 000). Međutim, potrebna doza može biti i znatno viša, ovisno o težini poremećaja probave.

Preporučena maksimalna dnevna doza

Posebno kada se radi o pacijentima s cističnom fibrozom, doza, imajući u vidu količinu i sastav obroka, ne bi trebala preći dozu enzima potrebnu za adekvatnu apsorpciju masti. Dozu treba povećati samo uz medicinski nadzor i to u cilju poboljšanja simptoma (npr. steatoreja, bol u abdomenu). Ne bi trebalo prekoračiti dnevnu dozu enzima koja se kreće od 15 000 - 20 000 Ph.Eur. jedinica lipaze/kilogramu tjelesne težine ili 4000 Ph.Eur. jedinica lipaze/gramu unesene masti.

Način primjene

Kapsule treba progutati cijele i bez žvakanja, uz obrok ili neposredno nakon glavnog obroka ili međuobroka, uz dovoljnu količinu tečnosti. Kada je gutanje kapsula otežano (npr. kod male djece ili starijih osoba), kapsule se mogu pažljivo otvoriti, a minimikrosfere pomiješati s mekanom hranom (pH < 5.5), koju nije potrebno žvakati (npr. pire od jabuka), ili se mikrogranule mogu uzeti s dovoljno tečnosti. Sve mješavine mikrogranula s hranom ili tekućinom treba uzeti odmah nakon pripreme, a ne ostavljati za poslije.

Drobljenje ili žvakanje mikrogranula ili mješanje s hranom ili tekućinom koja ima pH viši od 5.5, može uništiti želučanootporni omotač mikrogranula. Kao rezultat toga, može doći do preranog oslobađanja enzima u usnu šupljinu, smanjenja njihove efikasnosti i oštećenja mukozne membrane. Treba se pobrinuti da u usnoj šupljini ne ostanu nikakvi ostaci lijeka. Pobrinite se da uzmete dovoljne količine tečnosti.

4.3 Kontraindikacije

Kreon 25 000 se ne smije uzimati u slučaju dokazane preosjetljivosti na svinjetinu (alergija na svinjetinu) ili na bilo koji sastojak lijeka Kreon 25 000.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Striktore (suženja) u ileocekalnoj regiji i uzlaznom debelom crijevu (fibrozirajuća kolonopatija) zabilježene su kod pacijenata s cističnom fibrozom koji su primali visoke doze pripravaka pankreatina u prahu.

Kao mjeru opreza, neuobičajene abdominalne bolove ili promjene kliničke slike treba razjasniti s medicinskog stanovišta, kako bi se isključila mogućnost fibrozirajuće kolonopatije. Ovo se naročito odnosi na one pacijente koji uzimaju više od 10 000 Ph.Eur. jedinica lipaze /kg tjelesne težine po danu.

Kreon 25 000 sadrži natrij.

Lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po kapsuli, što predstavlja zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedene studije u pogledu interakcija.

4.6 Trudnoća i dojenje

Nisu dostupni odgovarajući podaci o primjeni lijeka Kreon kod trudnica. Nema dovoljno raspoloživih podataka iz studija na životinjama u pogledu uticaja na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, rođenje djeteta ili postnatalni razvoj. Stoga je mogući rizik po ljude nepoznat.

Prema tome, Kreon ne treba uzimati tokom trudnoće ili dojenja, ukoliko to nije apsolutno neophodno.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Kreon ima zanemariv ili nikakav uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama.

4.8 Nuspojave

U kliničkim ispitivanjima, više od 900 pacijenata je liječeno lijekom Kreon. Najčešće zabilježene nuspojave uglavnom su bili blagi do umjereni gastrointestinalni poremećaji. Sljedeće nuspojave primijećene su tokom kliničkih ispitivanja.

Procjena nuspojava zasnovana je na sljedećoj učestalosti:

Vrlo česte	($\geq 1/10$)
Česte	($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Manje česte	($\geq 1/1,000$ do $< 1/100$)
Rijetke	($\geq 1/10,000$ do $< 1/1,000$)
Vrlo rijetke	($< 1/10,000$)
Nepoznato	(Učestalost se ne može procijeniti na osnovu raspoloživih podataka)

Organski sistem	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
Gastrointestinalni trakt	Abdominalna bol	Mučnina, povraćanje, konstipacija, dijareja i osjećaj nadutosti		Striktura ileocekalne regije i uzlaznog debelog crijeva (fibrozirajuća kolonopatija)
Koža i podkožno tkivo			Osip	Pruritus i urtikarija
Imunološki sistem				Preosjetljivost (anafilaktičke reakcije)

Striktura u ileocekalnoj regiji i uzlaznom debelom crijevu (fibrozirajuća kolonopatija) zabilježene su kod pacijenata s cističnom fibrozom koji su primali visoke doze pripravaka pankreatina, vidjeti poglavlje 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi.

Nakon što je lijek stavljen u promet, pojavile su se alergijske reakcije, ali koje nisu bile isključivo ograničene na kožu.

Pedijatrijska populacija

Kod pedijatrijske populacije nisu primijećene nikakve konkretne neželjene nuspojave. Učestalost, vrsta i ozbiljnost neželjenih pojava kod djece s cističnom fibrozom bile su uporedive s onim kod odraslih.

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o sigurnosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena djelovanja lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni sigurnosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno djelovanje lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih djelovanja lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Zabilježeno je da se izuzetno velike količine pankreatina u prahu, posebno kod pacijenata koji boluju od cistične fibroze, mogu povezati s povišenim vrijednostima mokraćne kiseline u serumu i urinu.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoteapijska grupa: Digestivi, uključujući enzime; Lijekovi s enzimima; Multienzimi
ATC kod: A09AA02

Kreon 25 000 sadrži pankreatin u prahu, koji se dobiva od tkiva svinjskog pankreasa, formulisan u obliku mikrogranula sadržanim u čvrstim želatinskim kapsulama.

Pankreatin u prahu sadrži izlučne pankreasne enzime lipazu, alfa-amilazu, tripsin, himotripsin i druge enzime. Pored toga prah pankreasa sadrži dodatne pomoćne supstance koje nemaju enzimsko djelovanje. Dio pripravka koji ne bude apsorbovan, razgrađuje se i dolazi do promjene njegovih prirodnih

karakteristika djelovanjem probavnih sokova ili bakterijskim djelovanjem. Određeni su raspoloživost djelovanja enzima i galenski oblik. Krucijanu važnost imaju enzimska aktivnost lipaze i nivo tripsina, dok je aktivnost amilaze značajna samo kod liječenja cistične fibroze, jer čak i kod slučajeva hroničnog pankreatitisa razgradnja polisaharida iz hrane se nastavlja neometano odvijati.

Pankreasna lipaza razgrađuje masne kiseline u položaju 1 i 3 molekule triacilgliceride. Masne kiseline i 2-monogliceridi koji se oslobađaju ovim procesom uglavnom se brzo apsorbiraju u gornjem dijelu tankog crijeva uz pomoć žučnih kiselina. Pankreasna lipaza životinjskog porijekla nestabilna je u kiseloj sredini, kao i lipaza kod ljudi, pa se njeno lipolitičko djelovanje u sve većoj mjeri ireverzibilno inaktivira kod vrijednosti $\text{pH} < 4$.

Tripsin se aktivira autokatalitički iz tripsinogena ili pomoću enterokinaze tankog crijeva i kao endopeptidaza razgrađuje peptidna jedinjenja, u čemu učestvuju lizin i arginin. Na osnovu istraživanja tripsina, provedenih u skorije vrijeme, smatra se da tripsin, inhibicijom povratne sprege, inhibira pankreasnu sekreciju koju stimulira aktivni tripsin, u gornjem dijelu tankog crijeva. Analgetičko djelovanje pripravaka pankreatina u prahu, opisano u nekoliko studija, pripisuje se ovom efektu.

Alfa-amilaza, kao endoamilaza, vrlo brzo razgrađuje polisaharide koji sadrže glukozu, pa njeno djelovanje ostaje dovoljno u slučaju značajno umanjene aktivnosti pankreasa do koje dolazi zbog prisutnog oboljenja.

Galenski princip proizvodnje lijeka Kreon osigurava optimalno korištenje enzimske aktivnosti pankreatina u prahu u svrhu probavljanja hrane. Želučanootporne mikrogranule, koje sadrže mješavinu pankreasnih enzima, nalaze se u lako rastvorljivim, tvrdim želatinskim kapsulama. Kapsule se razgrađuju u roku od 2 do 3 minute, u ovisnosti o pH vrijednosti, već u želucu, i oslobađaju brojne mikrogranule. Ovaj princip višestrukog doziranja razvijen je kako bi se osiguralo da se mikrogranule dobro izmiješaju s himusom, a kako bi mikrogranule iz želuca prešle u duodenum zajedno s himusom i kako bi enzimi bili dobro raspoređeni u himusu nakon oslobađanja. Čim mikrogranule dospiju u tanko crijevo, zaštitni film se brzo razgrađuje (pri $\text{pH} > 5.5$) i dolazi do oslobađanja enzima. Tada može početi razgradnja himusa, kao što jeste slučaj u fiziološkom procesu probave, zbog toga što razgradnja i apsorpcija nutrijenata predstavlja proces koji je vremenski i prostorno ograničen proces.

Produkti varenja se mogu direktno apsorbirati ili biti izloženi dodatnoj hidrolizi pomoću crijevnih enzima. Zahvaljujući galenskom načinu proizvodnje, Kreon ne gubi svoju enzimsku aktivnost u izuzetno kiseloj sredini želuca. Raspoloživost enzima ovisi o pH vrijednosti.

Klinička efikasnost

Provedeno je ukupno 30 studija s ciljem ispitivanja kliničke efikasnosti lijeka Kreon kod egzokrine insuficijencije pankreasa. Među navedenih 30 studija bilo je 10 placebo-kontrolisanih studija koje su provedene kod pacijenata s cističnom fibrozom, hroničnim pankreatitisom ili pacijenata u postoperativnom periodu.

U svim randomiziranim, placebo-kontrolisanim studijama efikasnosti, primarni cilj je bio pokazati superiornost lijeka Kreon u odnosu na placebo u vezi s primarnim ciljnim parametrom, koeficijentom apsorpcije masnoće (eng. CFA). CFA opisuje procentualni udio apsorbirane masnoće u odnosu na ukupni unos masnoće.

U PEI studijama kontrolisanim placebo srednja vrijednost CFA od 83% tokom liječenja lijekom Kreon bila je viša nego kod placeba (62,6%). U svim studijama, bez obzira na to kako su dizajnirane, nakon liječenja lijekom Kreon, srednje vrijednosti CFA bile su uporedive sa srednjim vrijednostima CFA u studijama kontrolisanim placebo.

Sve provedene studije, bez obzira na etiologiju, pokazale su poboljšanje simptoma specifičnih za ovo oboljenje (učestalost stolice, konzistenciju stolice, nadutost).

Pedijatrijska populacija

Efikasnost lijeka Kreon je demonstrirana kod 288 pedijatrijskih pacijenata s cističnom fibrozom, u starosnoj dobi od novorođenčadi do odraslih osoba. Bez obzira na starosnu grupu, srednje vrijednosti CFA na kraju liječenja lijekom Kreon u svim provedenim studijama iznosile su preko 80%.

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Kako ispitivanja na životinjama nisu pokazala apsorpciju intaktnih enzima, nisu provedena klasična farmakokinetička ispitivanja. Preparati enzima pankreasa ne trebaju biti apsorbirani kako bi mogli djelovati. Naprotiv, njihovo potpuno terapijsko djelovanje se odvija unutar lumena gastrointestinalnog

trakta. Dalje, oni su proteini, te kao takvi podliježu proteolitičkoj probavi tokom prolaska kroz gastrointestinalni trakt, prije nego što se apsorbiraju kao peptidi i aminokiseline.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne pokazuju relevantnu akutnu, hroničnu ili subhroničnu toksičnost. Nisu provedene studije o genotoksičnosti, karcinogenosti ili reproduktivnoj toksičnosti. Nakon primjene oralnim putem, očekuju se podaci o sistemskim toksičnim efektima kod pankreatina u prahu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Spisak pomoćnih supstanci

Jezgra granule:
makrogol 4000

Ovojnica granule:
hipromelozaftalat
dimetikon 1000
cetilni alkohol
trietilcitrát

Kapsula:
želatina
željezo oksid, crveni (E 172)
željezo oksid, žuti (E 172)
natrij dodecilsulfat

Napomena:
Kreon ne sadrži šećer, te se može primjenjivati kod dijabetičara.

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok trajanja

- u neotvorenom spremniku: 2 godine
- nakon otvaranja: 6 mjeseci

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ne višoj od 25°C.
Lijek je potrebno čuvati u dobro zatvorenom spremniku, kako bi se sadržaj zaštitio od uticaja vlažnosti.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja (kontejnera)

HDPE spremnik s više doza

50 tvrdih kapsula sa želučanootpornim mikrogranulama

6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Nema posebnih zahtjeva.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište), PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA

**Odobreno
ALMBIH
28.5.2024.**

(mjesto puštanja lijeka u promet) I NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Proizvođač lijeka (administrativno sjedište):

BGP Products Operations GmbH
Turmstrasse 24
6312 Steinhausen, Švicarska

Proizvođač gotovog lijeka:

Abbott Laboratories GmbH
Justus von Liebig Str.33
31535 Neustadt, Njemačka

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet:

Viatris BH d.o.o.
Kolodvorska 12/3
71 000 Sarajevo, BiH

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

04-07.3-2-4861/23 od 28.05.2024. godine

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

28.05.2024. godine

**Odobreno
ALMBIH
28.5.2024.**