

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Creon® 10.000

Creon® 25.000.

Το Creon® έχει λάβει εγκρίσεις παγκοσμίως υπό τις εμπορικές ονομασίες Creon , Creon forte, Creon extra forte, Kreon, Kreon forte, Pancrin, Creon Minimicrospheres, Kreon Minimicrospheres, Creon Forte Minimicrospheres.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε καψάκιο Creon® 10.000 περιέχει 150 mg παγκρεατίνης (κονιοποιημένο πάγκρεας) τα οποία αντιστοιχούν σε

Λιπάση 10.000 μονάδες, κατά την Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία (Ph. Eur.)

Αμυλάση 8.000 μονάδες, κατά την Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία (Ph. Eur.)

Πρωτεάση 600 μονάδες, κατά την Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία (Ph. Eur.)

Κάθε καψάκιο Creon® 25.000 περιέχει 300 mg παγκρεατίνης (κονιοποιημένο πάγκρεας) τα οποία αντιστοιχούν σε

Λιπάση 25.000 μονάδες, κατά την Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία (Ph. Eur.)

Αμυλάση 18.000 μονάδες, κατά την Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία (Ph. Eur.)

Πρωτεάση 1.000 μονάδες, κατά την Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία (Ph. Eur.)

Παράγεται από χοίρειο παγκρεατικό ιστό.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρά γαστροανθεκτικά καψάκια

(Σκληρά καψάκια ζελατίνης που περιέχουν γαστροανθεκτικά μικροσφαιρίδια (Minimicrospheres™))

Creon® 10.000: Δίχρωμο καψάκιο με καστανό αδιαφανές πώμα και διαφανές σώμα.

Creon® 25.000: Δίχρωμο καψάκιο με πώμα χρώματος «πορτοκαλί Σουηδίας» και διαφανές σώμα.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Creon® 10.000 και το Creon® 25.000 ενδείκνυνται στη θεραπεία της εξωκρινούς παγκρεατικής ανεπάρκειας που οφείλεται σε:

Χρόνια παγκρεατίτιδα

Κυστική ίνωση

Εγχείρηση παγκρέατος

Παρακαμπτήρια χειρουργική επέμβαση (μερική ή ολική γαστρεκτομή – Billroth I/II)

Απόφραξη παγκρεατικού ή χοληδόχου πόρου λόγω νεοπλασίας

Εξωκρινής παγκρεατική ανεπάρκεια των ηλικιωμένων

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Τρόπος χορήγησης

Η δοσολογία θα πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με τη βαρύτητα της πάθησης, το είδος και την ποσότητα της λαμβανόμενης τροφής.

Τα ένζυμα συνιστάται να λαμβάνονται κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά τα γεύματα.

Τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται άθικτα, χωρίς να συνθλίβονται ή να μασώνται, με αρκετή ποσότητα υγρών στη διάρκεια των κύριων ή ενδιάμεσων γευμάτων. Ασθενείς για τους οποίους η κατάποση των καψακίων είναι δύσκολη (π.χ. μικρά παιδιά ή ηλικιωμένοι) μπορούν να ανοίγουν προσεκτικά τα καψάκια και να λαμβάνουν τα περιεχόμενα μικροσφαιρίδια με τη βοήθεια υγρών (με pH<5,0) ή μαλακής τροφής που δεν απαιτεί μάσηση (με pH<5,0). Το μείγμα των μικροσφαιριδίων με τροφή ή υγρά πρέπει να λαμβάνεται άμεσα και να μην αποθηκεύεται. Είναι σημαντικό να διασφαλίζεται συνεχώς η επαρκής ενυδάτωση του οργανισμού και ιδιαίτερα κατά τις περιόδους αυξημένης απώλειας υγρών. Η ανεπαρκής ενυδάτωση μπορεί να επιδεινώσει τη δυσκοιλιότητα.

#### Δοσολογία σε άλλες καταστάσεις σχετιζόμενες με εξωκρινή παγκρεατική ανεπάρκεια

Η δοσολογία πρέπει να εξατομικεύεται ανά ασθενή σύμφωνα με το βαθμό δυσπεψίας και την περιεκτικότητα του γεύματος σε λιπαρά. Η απαιτούμενη δόση για ένα γεύμα κυμαίνεται από περίπου 25.000 έως 80.000 μονάδες λιπάσης κατά Ph. Eur. και στο μισό για τα πρόχειρα γεύματα.

## Δοσολογία σε Παιδιατρικούς και Ενήλικες ασθενείς με Κυστική Ίνωση

Βάσει των εισηγήσεων της Συναινετικής Συνδιάσκεψης για την Κυστική Ίνωση (CF), της μελέτης ασθενών-μαρτύρων του Ιδρύματος των Ηνωμένων Πολιτειών για την Κυστική Ίνωση και της μελέτης ασθενών-μαρτύρων του Ηνωμένου Βασιλείου, μπορεί να συστηθεί το ακόλουθο γενικό δοσολογικό σχήμα για τη θεραπεία υποκατάστασης παγκρεατικών ενζύμων:

35  
17 Η κατά βάρος δοσολογία ενζύμων πρέπει να ξεκινά με 1.000 μονάδες λιπάσης / kg σωματικού βάρους / γεύμα για παιδιά μικρότερα των 4 ετών και με 500 μονάδες λιπάσης / kg σωματικού βάρους / γεύμα για παιδιά άνω των 4 ετών.

35  
17 Το δοσολογικό σχήμα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με τη σοβαρότητα της πάθησης, τον έλεγχο της στεατόρροιας και την διατήρηση της καλής θρέψης.

35  
17 Οι περισσότεροι ασθενείς πρέπει να μην υπερβαίνουν τις 10.000 μονάδες λιπάσης/kg σωματικού βάρους ημερησίως ή τις 4000 μονάδες λιπάσης/γραμμάριο πρόσληψης λίπους.

### 4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Σε ασθενείς με κυστική ίνωση που ελάμβαναν υψηλές δόσεις σκευασμάτων παγκρεατίνης έχουν αναφερθεί στένωση του ειλεού και του τυφλού, στένωση του παχέως εντέρου (ινωτική κολονοπάθεια). Οι μελέτες ασθενών-μαρτύρων δεν αποκαλύπτουν ενδείξεις συσχέτισης μεταξύ του Creon® και της εμφάνισης της ινωτικής κολονοπάθειας. Προληπτικά, τα ασυνήθιστα κοιλιακά συμπτώματα ή οι μεταβολές κοιλιακών συμπτωμάτων θα πρέπει να εξετάζονται ιατρικά για να αποκλειστεί η πιθανότητα ινωτικής κολονοπάθειας, ιδιαίτερα αν ο ασθενής λαμβάνει περισσότερες από 10.000 μονάδες λιπάσης / kg σωματικού βάρους / ημέρα. Όπως με όλα τα κυκλοφορούντα προϊόντα χοίρειας παγκρεατίνης, το Creon® προέρχεται από παγκρεατικό ιστό χοίρων που προορίζονται για κατανάλωση σαν τροφή. Αν και ο κίνδυνος μετάδοσης μολυσματικού παράγοντα από το Creon® στον άνθρωπο έχει μειωθεί μέσω δοκιμασιών και αδρανοποίησης ορισμένων ιών κατά τη διάρκεια της παραγωγής, υπάρχει ένας θεωρητικός κίνδυνος μετάδοσης ιογενούς νόσου, συμπεριλαμβανομένων των νόσων που προκαλούνται από νέους ή μη ταυτοποιημένους ιούς. Δεν μπορεί να αποκλειστεί με βεβαιότητα η παρουσία ιών χοίρων που ενδέχεται να μεταδωθούν στον άνθρωπο. Ωστόσο, δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μετάδοσης λοιμώδους ασθένειας σχετιζόμενης με τη χρήση εκχυλισμάτων χοίρειου παγκρέατος, παρόλο που έχουν χρησιμοποιηθεί για μεγάλο χρονικό διάστημα.

### 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

### 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γονιμότητα και κύηση

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από κλινικές μελέτες για έκθεση εγκύων.

Μελέτες με πειραματόζωα δεν έδωσαν ενδείξεις για όποια απορρόφηση των χοίρειων παγκρεατικών ενζύμων. Επομένως, δεν πρέπει να αναμένεται τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή ή την ανάπτυξη.

Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση σε εγκύους.

Γαλουχία

Καθώς οι μελέτες με πειραματόζωα δεν υποδεικνύουν συστηματική έκθεση της γυναίκας σε γαλουχία στα παγκρεατικά ένζυμα, δεν αναμένονται επιδράσεις στο παιδί που θηλάζει. Τα παγκρεατικά ένζυμα μπορούν να χρησιμοποιούνται κατά τη γαλουχία.

Εάν απαιτείται κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας, το Creon® πρέπει να χρησιμοποιείται σε τέτοιες δόσεις που θα επιτρέπουν ικανοποιητικά επίπεδα διατροφής.

### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Creon® δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε κλινικές μελέτες περισσότεροι από 600 ασθενείς για θεραπεία κυστικής ινώσεως, χρόνιας παγκρεατίτιδας και εγχείρηση του παγκρέατος έχουν εκτεθεί στο Creon®. Οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες που

αναφέρθηκαν ήταν γαστρεντερικές διαταραχές, πρώτιστα ήπιες ή μετρίου βαθμού ως προς τη σοβαρότητα.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών και με τις κάτωθι παρατιθέμενες συχνότητες:

#### Γαστρεντερικές διαταραχές

Συχνές ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα και κοιλιακή διάταση.

Οι γαστρεντερικές διαταραχές συνήθως σχετίζονται με την υποκείμενη νόσο. Σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, παρόμοιες ή μικρότερες συχνότητες έχουν αναφερθεί για τη διάρροια (συχνά,  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) και το κοιλιακό άλγος (πολύ συχνά,  $\geq 1/10$ ).

#### Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$ ,  $\leq 1/100$ ): εξάνθημα

Άγνωστης συχνότητας: κνησμός, κνίδωση

#### Διαταραχές του Ανοσοποιητικού Συστήματος:

Άγνωστης συχνότητας: Υπερευαισθησία (αναφυλακτικές αντιδράσεις).

Αλλεργικές αντιδράσεις, κυρίως αλλά όχι αποκλειστικά περιορισμένες στο δέρμα, έχουν παρατηρηθεί και διαγνωσθεί ως ανεπιθύμητες ενέργειες κατά την χρήση μετά την έκδοση Αδείας Κυκλοφορίας. Επειδή οι αντιδράσεις αυτές αναφέρονται αυθόρμητα από πληθυσμό αγνώστου μεγέθους, η συχνότητά τους δεν είναι δυνατόν να εκτιμηθεί αξιόπιστα.

Πολλαπλές κλινικές μελέτες έχουν διεξαχθεί σε άλλους πληθυσμούς ασθενών με HIV, οξεία παγκρεατίτιδα, σακχαρώδη διαβήτη. Δεν προσδιορίστηκαν επιπλέον φαρμακευτικές ανεπιθύμητες ενέργειες σε σχέση με τις παραπάνω 3 ομάδες ασθενών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν προσδιορισθεί ειδικές ανεπιθύμητες ενέργειες στον παιδιατρικό πληθυσμό. Στα παιδιά με κυστική ίνωση, η συχνότητα, ο τύπος και η σοβαρότητα των ανεπιθυμητών ενεργειών ήταν παρόμοιες με εκείνες των ενηλίκων.

### **4.9 Υπερδοσολογία**

Έχουν γίνει αναφορές συσχέτισης εξαιρετικά υψηλών δόσεων παγκρεατίνης με υπερουρικουρία και υπερουριχαιμία.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

Μείγμα ενζύμων (αμυλάση, λιπάση, πρωτεάση), κωδικός ATC: A09AA02.

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Το Creon<sup>®</sup> περιέχει χοίρεια παγκρεατίνη στη φαρμακοτεχνική μορφή εντεροδιαλυτών (οξεάντοχων) μικροσφαιριδίων μέσα σε καψάκια ζελατίνης. Τα καψάκια διαλύονται γρήγορα στον στόμαχο απελευθερώνοντας εκατοντάδες μικροσφαιρίδια και, σύμφωνα με την αρχή πολλαπλής δόσης που σχεδιάστηκαν, επιτυγχάνεται καλή ανάμιξη με το χυμό (που έχει σχηματιστεί από την πέψη της τροφής), απομάκρυνση από το στόμαχο μαζί με το χυμό και, μετά την απελευθέρωση, καλή κατανομή των ενζύμων μέσα στο χυμό. Όταν τα μικροσφαιρίδια φτάνουν στο λεπτό έντερο η επικάλυψη αποσυντίθεται ταχέως (σε  $\text{pH} > 5,5$ ) και απελευθερώνονται ένζυμα με λιπολυτική, αμυλολυτική και πρωτεολυτική δράση ώστε να διασφαλιστεί η πέψη των λιπών, των αμύλων και των πρωτεϊνών. Στη συνέχεια τα προϊόντα της παγκρεατικής πέψης απορροφώνται είτε άμεσα είτε μετά από περαιτέρω υδρόλυσή τους από τα εντερικά ένζυμα.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα:

Έχουν διεξαχθεί συνολικά 23 μελέτες στις οποίες διερευνήθηκε η αποτελεσματικότητα του Creon<sup>®</sup> (καψάκια Creon<sup>®</sup> με 10.000 ή 25.000 μονάδες λιπάσης κατά την Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία) σε ασθενείς με εξωκρινή παγκρεατική ανεπάρκεια. Επτά από αυτές ήταν ελεγχόμενες μελέτες είτε ως προς το εικονικό φάρμακο είτε ως προς τις τιμές αναφοράς που διεξήχθησαν σε ασθενείς με κυστική ίνωση, χρόνια παγκρεατίτιδα ή μετεγχειρητικές καταστάσεις.

Σε όλες τις τυχαίοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, μελέτες αποτελεσματικότητας, ο προκαθορισμένος πρωταρχικός στόχος ήταν να αποδειχθεί η ανωτερότητα του Creon<sup>®</sup> έναντι του εικονικού φαρμάκου ως προς τη βασική παράμετρο αποτελεσματικότητας, τον συντελεστή απορρόφησης λίπους (CFA).

Σε όλες τις μελέτες που διεξήχθησαν, ανεξαρτήτως αιτιολογίας, σημειώθηκε επίσης αισθητή βελτίωση της ειδικής συμπτωματολογίας της νόσου (π.χ., συχνότητα κένωσης, συνοχή κοπράνων, μετεωρισμός και κοιλιακό άλγος).

**Παιδιατρικός πληθυσμός**

Στην κυστική ίνωση (CF), η αποτελεσματικότητα του Creon® έναντι του εικονικού φαρμάκου αποδείχθηκε σε τρεις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, οι οποίες πραγματοποιήθηκαν σε παιδιατρικούς και ενήλικες νέους ασθενείς με κυστική ίνωση και σε μια ελεγχόμενη ως προς τις τιμές αναφοράς μελέτη σε βρέφη. Στις δοκιμασίες αυτές μελετήθηκαν συνολικά 118 ασθενείς. Τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι δεν υπάρχει διαφορά στο αποτέλεσμα, όπως μετράται με τον CFA, η οποία να αποδίδεται στην ηλικία των ατόμων.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Κλασσικές μελέτες φαρμακοκινητικής δεν έχουν πραγματοποιηθεί γιατί οι μελέτες με πειραματόζωα δεν έδωσαν ενδείξεις απορρόφησης των άθικτων ενζύμων. Τα συμπληρώματα παγκρεατικών ενζύμων δεν προϋποθέτουν απορρόφηση για να εκδηλώσουν η δράση τους. Αντιθέτως, το σύνολο των θεραπευτικών τους δράσεων ασκείται εντός του αυλού του γαστρεντερικού σωλήνα. Άλλωστε, καθώς πρόκειται για πρωτεΐνες, κατά τη διέλευσή τους από το γαστρεντερικό υφίστανται πρωτεολυτική διάσπαση και απορροφούνται ως πεπτίδια και αμινοξέα.

## 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα προκλινικά δεδομένα δεν δείχνουν σχετική οξεία, υποξεία ή χρόνια τοξικότητα. Μελέτες μεταλλαξιογόνου ή καρκινογόνου δράσης ή τοξικότητας κατά την αναπαραγωγή δεν έχουν πραγματοποιηθεί.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας μικροσφαιριδίων: Macrogol 4000

Επικάλυψη μικροσφαιριδίων: hypromellose phthalate, cetyl alcohol, triethyl citrate, dimethicone 1000

Καψάκια: iron oxide (E 172), titanium dioxide (E 171), sodium lauryl sulphate, gelatin.

### 6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

### 6.3 Διάρκεια ζωής

Creon® 10.000: 3 χρόνια

Creon® 25.000: 3 χρόνια

### 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Creon® 10.000 και Creon® 25.000:

Να μην φυλάσσεται σε θερμοκρασία άνω των 25°C.

Ο περιέκτης να φυλάσσεται ερμητικά κλεισμένος για προστασία από την υγρασία.

Μετά το άνοιγμα του περιέκτη να χρησιμοποιείται εντός 3 μηνών.

### 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλες από HDPE:

20 καψάκια, 50 καψάκια, 100 καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

## 7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ABBOTT LABORATORIES (ΕΛΛΑΣ) ΑΒΕΕ, Λεωφ. Βουλιαγμένης 512, 174 56 Άλιμος, Αθήνα. Τηλ. 210 99 85 222.

## 8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Creon® 10.000: 56209/3-9-2008

Creon® 25.000: 56208/3-9-2008

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Creon® 10.000: 25-11-99 / 3-9-2008

Creon® 25.000: 30-8-96 / 3-9-2008

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

{MM/EEEE}

|