

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Creon 10 000 enterokapseli, kova
Creon 25 000 enterokapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Creon 10 000 enterokapseli, kova:

1 kapseli sisältää pankreatiinia 150 mg

1 kapseli vastaa: lipaasia 10 000 Ph.Eur.yks, amylaasia 8 000 Ph.Eur.yks. ja proteaasia 600 Ph.Eur.yks.

Creon 25 000 enterokapseli, kova:

1 kapseli sisältää pankreatiinia 300 mg

1 kapseli vastaa: lipaasia 25 000 Ph.Eur.yks, amylaasia 18 000 Ph.Eur.yks. ja proteaasia 1 000 Ph.Eur.yks.

Valmistettu sian haimakudoksesta.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Enterokapseli, kova (kova liivatekapseli, jossa maharesistenttejä rakeita (mikrorakeet)

Creon 10 000: Kaksivärinen kapseli, jossa ruskea läpinäkymätön kansi ja läpinäkyvä runko.

Creon 25 000: Kaksivärinen kapseli, jossa oranssi, läpinäkymätön kansi ja läpinäkyvä runko.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lasten ja aikuisten eksokriininen haiman toiminnanvaja.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus on yksilöllinen ja riippuu sairauden vaikeusasteesta ja nautittavan ruoan koostumuksesta. On suositeltavaa ottaa annos aterian aikana tai heti sen jälkeen.

Kapselit on nieltävä kokonaisina, pureskelematta, riittävän nesteen kera aterian tai välipalan yhteydessä. Nielemisvaikeuksissa (esim. lapset tai vanhukset) kapselit voidaan avata varovasti ja sekoittaa mikrorakeet pehmeään, happamaan ruokaan (pH <5,5), joka ei vaadi pureskelua tai happamaan nesteeseen (pH <5,5). Sopivia ovat omenasose, jogurtti tai hedelmämehu, jonka pH on alle 5,5, esimerkiksi omena-, appelsiini- tai ananasmehu. Seosta ei saa säilyttää. Mikrorakeiden murskaaminen, pureskelu tai sekoittaminen ruokaan, jonka pH on suurempi kuin 5,5, voi aiheuttaa suojaavan enteropäällysteen hajoamisen. Seurauksena voi olla entsyymien enneaikainen vapautuminen suontelossa, joka voi johtaa tehon alenemiseen ja limakalvoärsytykseen. On huolehdittava, että tuotetta ei jää suuhun.

Potilaan nesteytyksestä on aina huolehdittava, erityisesti silloin, kun nestehukka on suurentunut. Liian vähäinen nesteiden saanti voi pahentaa ummetusta. Ruokaan tai nesteeseen sekoitetut mikrorakeet on käytettävä välittömästi eikä niitä pidä säilyttää.

Kystinen fibroosi (aikuiset ja lapset)

Suosittelun (Cystic Fibrosis Consensus Conference, the US CF Foundation case-control study sekä UK case-control study) mukainen annos:

- painoon perustuvassa annostuksessa aloitusannos on 1000 lipaasiyksikköä/kg/ateria alle nelivuotiailla lapsilla ja 500 lipaasiyksikköä/kg/ateria yli nelivuotiailla
- annos määritellään sairauden vaikeusasteen mukaan huomioimalla rasvaripuli ja hyvä ravintotasapaino
- useimmilla potilailla annos ei saisi ylittää 10 000 lipaasiyksikköä/painokilo päivässä tai 4000 lipaasiyksikköä/grammaa rasvaa.

Muu eksokriininen vajaatoiminta

Annos määritetään yksilöllisesti ottamalla huomioon ruoansulatushäiriön vaikeusaste sekä ruokavalion rasvapitoisuus. Tarvittava annos on n. 25 000 – 80 000 Ph.Eur.lipaasiyksikköä ateriaa kohti ja välipalan yhteydessä puolet yksilöllisestä annoksesta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Suurten pankreatiiniannosten käytön yhteydessä kystistä fibroosia sairastavilla lapsilla on todettu kuroumia paksusuolen ileokekaalialueella (fibrotisoituva kolonopatia). Epätavalliset vatsakivut tai vatsan toiminnan muutokset on kuitenkin tutkittava suolivaurion poissulkemiseksi, etenkin jos potilas saa yli 10 000 lipaasiyksikköä/kg päivässä.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Ulostuslääkkeet saattavat lisätä aktiivisessa muodossa olevien haimaentsyymien määrää koolonissa nopeuttamalla niiden kulkua, jolloin koolonin strikturoiden vaara voi lisääntyä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys ja raskaus

Haimaentsyymien käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole kliinistä tietoa.

Eläinkokeet eivät osoita merkkejä sikaperäisten haimaentsyymien imeytymisestä.

Tästä syystä reproduktiivista tai kehitykseen vaikuttavaa toksisuutta ei ole odotettavissa.

Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä valmistetta raskaana oleville naisille.

Imetys

Ei todennäköistä vaikutusta imetettävään lapseen, sillä eläinkokeet eivät viittaa imettävien naisten systeemiseen altistukseen haimaentsyymeille. Haimaentsyymejä voidaan käyttää imetyksen aikana.

Jos Creon-valmisteen käyttö on tarpeen raskauden ja imetyksen aikana, tulisi käyttää annoksia, joilla

saavutetaan riittävä ravitsemustila.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Creon-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa Creon-valmistetta annettiin yli 900 potilaalle. Useimmiten raportoituja haittavaikutuksia olivat maha-suolikanavan häiriöt, jotka olivat yleensä lieviä tai kohtalaisia. Seuraavia haittavaikutuksia on todettu kliinisissä tutkimuksissa alla mainituin esiintymistiheyksin.

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset ≥ 1/10	Yleiset ≥ 1/100 < 1/10	Melko harvinaiset ≥ 1/1000 < 1/100	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu*	Pahoinvointi, oksentelu, ummetus, vatsan turvotus, ripuli*		Ileokekaalin ja paksusuolen kuroumat (fibrotisoituva kolonopatia)
Iho ja ihonalainen kudος			Ihottuma	Kutina, nokkosihottuma
Immuunijärjestelmä				Yliherkkyys (anafylaktiset reaktiot)

* Ruoansulatuselimistöön liittyvät häiriöt liittyvät yleensä perussairauteen. Ripulia ja vatsakipuja esiintyi saman verran tai vähemmän kuin lumelääkkeellä.

Kystistä fibroosia sairastavilla potilailla kuvattiin esiintyvän ileokekaalin ja paksusuolen kuroumaa (fibrotisoituva kolonopatia), kun heitä hoidettiin suuriannoksilla haimaentsyymivalmisteilla (ks. kohta 4.4).

Pääsääntöisesti, mutta ei ainoastaan, ihoon rajoittuvia allergisia reaktioita on havaittu myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä käytössä. Koska nämä reaktiot on ilmoitettu vapaaehtoisesti koskien potilasjoukkoa, jonka kokoa ei tiedetä, ei ole mahdollista luotettavasti arvioida niiden esiintymistiheyttä.

Pediatriset potilaat

Lapsilla ei ole todettu erityisiä haittavaikutuksia. Kystistä fibroosia sairastavilla lapsilla haittavaikutusten esiintymistiheydessä, laadussa ja vaikeusasteessa ei ollut eroja aikuisiin verrattuna.

4.9 Yliannostus

Erittäin suuriin pankreatiiniannoksiin saattaa liittyä hyperurikosuriaa ja hyperurikemiaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Useita entsyymejä (amylaasi, lipaasi, proteaasi) sisältävät valmisteet, ATC-koodi A09AA02

Creon sisältää sian haimasta eristettyä pankreatiinia maharesistenttisesti muotoilluissa mikrorakeissa liivatekapseleissa.

Kapselit hajoavat nopeasti vatsalaukussa ja vapauttavat runsaasti mikrorakeita. Moniyksikköannosperiaatteella saadaan aikaan mikrorakeiden hyvä sekoittuminen ruokasulaan, mistä puolestaan on seurauksena rakeiden vapautumisen jälkeen tasainen entsyymien jakautuminen mahanesteessä.

Kun mikrorakeet saavuttavat ohutsuolen, niiden päällystemateriaali hajoaa nopeasti (pH:n ollessa yli 5,5) vapauttaen lipolyttiset, amylaasi- ja proteolyttiset entsyymit ja varmistaen rasvojen, hiilihydraattien ja proteiinien imeytymisen. Haiman pilkkoutumistuotteet imeytyvät sen jälkeen joko suoraan tai ohutsuolen entsyymien hydrolyysin kautta.

Kliininen teho:

Creon-valmiste (10 000, 25 000 Ph.Eur. lipaasiyksikköä) tehoa on tutkittu eksokriinistä haiman vajaatoimintaa sairastavilla potilailla yhteensä 30 tutkimuksessa. Kymmenen näistä oli plasebokontrolloituja tutkimuksia, joissa tutkittiin kystistä fibroosia ja kroonista pankreatiittia sairastavia tai leikkaushoitoa saaneita potilaita.

Kaikissa satunnaistetuissa, plasebokontrolloiduissa, tehoa selvittävässä tutkimuksessa oli pääasiallisena tavoitteena osoittaa Creon-valmiste paremmuus plaseboon nähden tehokkuusparametria (coefficient of fat absorption, CFA) käyttäen.

CFA määrittelee, kuinka suuri prosentiosuus rasvasta imeytyy elimistöön ottaen huomioon nautitun rasvan määrän ja erittymisen ulosteisiin. Lumekontrolloiduissa haiman eksokriinistä toiminnanvajausta käsittelevissä tutkimuksissa keskimääräinen CFA-arvo (%) oli suurempi Creon-hoitoa saaneilla (83,0 %) verrattuna lumelääkettä saaneisiin (62,6 %). Kaikissa tutkimuksissa, tutkimusasetelmasta riippumatta, keskimääräinen CFA-arvo (%) oli Creon-hoitojakson lopussa samanlainen kuin keskimääräinen CFA-arvo Creonia saaneilla lumekontrolloiduissa tutkimuksissa.

Perussairaudesta riippumatta Creon-hoito parantaa merkittävästi haiman eksokriinisen vajaatoiminnan oireita, kuten ulosteen konsistenssia, vatsakipua, ilmavaivoja ja ulostamistiheyttä.

Pediatriiset potilaat

Kystistä fibroosia sairastavilla Creon-valmiste teho osoitettiin 288 pediatriisella potilaalla, kattaen ikävälän vastasyntyneistä nuoriin. Kaikissa tutkimuksissa keskimääräinen CFA-arvo ylitti Creonia saaneilla hoitojakson lopussa 80 % kaikissa ikäryhmissä.

5.2 Farmakokinetiikka

Eläinkokeissa ei ole todettu entsyymien imeytymistä, mistä syystä tavanomaisia farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole tehty. Vaikutuksen aikaansaamiseksi korvaushoitona annettavien haimaentsyymien ei tarvitse imeytyä. Sen sijaan entsyymien täysi terapeuttinen vaikutus saavutetaan maha-suolikanavassa. Entsyymit ovat proteiineja ja sellaisenaan alttiita proteolyysille kulkeutuessaan maha-suolikanavan läpi ennen imeytymistään peptideinä ja aminohappoina.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliiniset tutkimukset eivät ole antaneet viitteitä valmisteeseen akuutista, subkroonisesta tai kroonisesta toksisuudesta. Tutkimuksia valmisteeseen genotoksisuudesta, karsinogeenisuudesta tai toksisesta vaikutuksesta lisääntymiseen ei ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ydin:

Makrogoli 4000

Päällyste:

hypromelloosiftalaatti, dimetikoni, trietyylisitraatti, setyylialkoholi.

Kapseli:

Creon 10 000: punainen, keltainen ja musta rautaoksidi (E172), titaanidioksidi (E171), natriumlauryylisulfaatti, liivate.

Creon 25 000: keltainen ja punainen rautaoksidi (E172), titaanidioksidi (E171), natriumlauryylisulfaatti, liivate.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle. Avaamisen jälkeen säilytä alle 25 °C ja käytä 3 kuukauden kuluessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Creon 10 000 enterokapseli, kova
100, 250 ja 300 kapselin HDPE-muovipurkki

Creon 25 000 enterokapseli, kova
100 kapselin HDPE-muovipurkki

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mylan Finland Oy
Vaisalantie 2-8
02130 Espoo
Suomi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

Creon 10 000: 9358
Creon 25 000: 11671

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Creon 10 000: 29.10.1986/26.11.2002/27.5.2005

Creon 25 000: 6.2.1995 / 23.2.2000/27.5.2005

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.10.2020