

VALMISTEYHTEENVTEO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Creon 20 000 enterokapseli, kova
Creon 35 000 enterokapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Creon 20 000:

Yksi kapseli sisältää 300 mg haimajauhetta*, mikä vastaa
lipaasia 20 000 Ph.Eur. yksikköä
amylaasia 16 000 Ph. Eur. yksikköä
proteaasia 1 200 Ph.Eur. yksikköä

Creon 35 000:

Yksi kapseli sisältää 420 mg haimajauhetta*, mikä vastaa
lipaasia 35 000 Ph.Eur. yksikköä
amylaasia 25 200 Ph. Eur. yksikköä
proteaasia 1 400 Ph.Eur. yksikköä

*valmistettu sian haimakudoksesta
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Enterokapseli, kova
Kaksivärinen kova liivatekapseli (pitkänomainen, koko 0), jossa on ruskea, läpinäkymätön yläosa ja läpinäkyvä alaosa. Kapselin sisällä on ruskehtavia mahahapporesistenttejä rakeita (minimikrorakeita).
Kaksivärinen kova liivatekapseli (pitkänomainen, koko 00), jossa on punaruskea, läpinäkymätön yläosa ja läpinäkyvä alaosa. Kapselin sisällä on ruskehtavia mahahapporesistenttejä rakeita (minimikrorakeita).

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Haimaentsyymien korvaushoito eksokriinisessä haiman vajaatoiminnassa, joka johtuu kystisestä fibroosista tai muista tiloista (esim. kroonisesta haimatulehduksesta, haiman poistosta tai haimasyövästä).

Creon-enterokapselit on tarkoitettu lapsille, nuorille ja aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annostus on yksilöllinen ja riippuu sairauden vaikeusasteesta ja nautittavan ruoan koostumuksesta. Hoito aloitetaan pienimmällä suositellulla annoksella, jota suurennetaan vähitellen potilaan vastetta, oireita ja ravitsemustasoa tarkkaan seuraten. Potilaille on kerrottava, että annostusta ei saa suurentaa omin päin.

Annostuksen muuttaminen voi vaatia annoksen sovittamista useiden päivien aikana.

Annostus kystisen fibroosin hoidossa

Lapset:

20 000 ja 35 000 Ph. Eur. lipaasiyksikköä sisältävät vahvuudet eivät välttämättä sovellu hoidon aloitukseen tietyn painorajan alittaville potilaille. Tähän vaikuttaa potilaan ikä.

Alle 4-vuotiaille lapsille suositeltu aloitusannos on 1 000 Ph. Eur. lipaasiyksikkö/kg/ateria ja vähintään 4-vuotiaille lapsille 500 Ph.Eur. lipaasiyksikköä/kg/ateria.

Lapsipotilaiden annos voidaan siksi joutua määrittämään valmisteella, jossa on pienempi määrä lipaasiyksikköjä (esim. 10 000 tai 5 000 Ph. Eur. lipaasiyksikköä).

Nuoret ja aikuiset:

Painoon perustuvassa entsyymiannostuksessa aloitusannos on 500 Ph. Eur. lipaasiyksikköä/kg/ateria.

Kaikki ikäryhmät:

Annostus sovitetaan sairauden vaikeusasteen, rasvaripulin hallinnan ja hyvän ravitsemustason säilymisen mukaan.

Annos ei saa ylittää 2 500 Ph. Eur. lipaasiyksikköä painokiloa kohden aterian yhteydessä tai 10 000 Ph. Eur. lipaasiyksikköä painokiloa kohden vuorokaudessa tai 4 000 Ph. Eur. lipaasiyksikköä rasvagrammaa kohden. Fibrotisoituvaa kolonopatiaa on raportoitu kystistä fibroosia sairastavilla potilailla, jotka ottavat yli 10 000 lipaasiyksikköä/kg päivässä (ks. kohta 4.4)

Annostus muissa sairauksissa, joihin liittyy eksokriinistä haiman toiminnanvajausta

Nuoret ja aikuiset:

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.

Antotapa

Suun kautta.

On suositeltavaa ottaa entsyymit aterioiden aikana tai heti niiden jälkeen.

Kapselit on nieltävä kokonaisina, murskaamatta ja pureskelematta, riittävän nesteen kera jokaisen aterian tai välipalan yhteydessä tai sen jälkeen.

Nielemisvaikeuksissa (esim. pienet 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. Mahahapporesistenttejä rakeita ei saa sekoittaa veteen, maitoon tai kuumaan ruokaan.

Pehmeä ruoka tai nesteos niellään välittömästi pureskelematta, minkä jälkeen nautitaan vettä tai mehua, jotta varmistetaan, että koko annos tulee niellyksi. Mahahapporesistenttien mikrorakeiden murskaaminen, pureskelu tai sekoittaminen ruokaan tai nesteeseen, jonka pH on suurempi kuin 5,5, voi aiheuttaa suojaavan enteropäällysteen hajoamisen. Seurauksena voi olla entsyymien ennenaikainen vapautuminen suuontelossa, mikä voi johtaa tehon alenemiseen ja limakalvoärsytykseen.

On huolehdittava, että valmistetta ei jää suuhun.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Fibrotisoituvaa kolonopatiaa

Kystistä fibroosia sairastavilla on todettu suurten pankreatiiniannosten yhteydessä ileokekaalin ja paksusuolen kuroumia (fibrotisoituvaa kolonopatiaa). Epätavalliset vatsavaivat tai vatsan toiminnan muutokset on varmuuden vuoksi tutkittava fibrotisoituvan kolonopatian poissulkemiseksi, etenkin jos potilas saa yli 10 000 lipaasiyksikköä/kg päivässä.

Anafylaktiset reaktiot

Anafylaktisia reaktioita on raportoitu harvoin haimaentsyymivalmisteiden käytön yhteydessä. Tällaisen reaktion ilmaantuessa potilasta on neuvottava lopettamaan hoito välittömästi ja hakeutumaan kiireelliseen lääkärin hoitoon.

Yliherkkyydestä johtuvien haittavaikutusten riskin pienentämiseksi on syytä noudattaa varovaisuutta, jos potilas on allerginen sian proteiineille.

Suun limakalvoärsytys

Jos kapsleita pureskellaan ja/tai pidetään liian kauan suussa, suussa voi esiintyä kipua, ärsytystä (suutulehdusta), verenvuotoa ja haavaumia. Jos suussa ilmenee merkkejä ärsytyksestä, suun huuhteleminen ja vesilasillisen juominen saattaa auttaa.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja (alle 300 raskaudesta) sian haimaentsyymien käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeista saatuja lisääntymistoksisuutta koskevia tietoja ei ole (ks. kohta 5.3), mutta eläinkokeissa ei ole havaittu merkkejä sian haimaentsyymien imeytymisestä. Tästä syystä reproduktiivista tai kehitykseen vaikuttavaa toksisuutta ei ole odotettavissa.

Tätä lääkevalmistetta voi käyttää raskauden aikana riittävän ravitsemustilan tukemiseen raskaana oleville eksokriinisestä haiman vajaatoiminnasta kärsiville naisille.

Imetys

Ei ole odotettavissa vaikutuksia vastasyntyneisiin tai imeväisiin, sillä sian haimaentsyymien systeeminen altistus rintaruokkivalle naiselle on merkityksetön.

Creonia voi käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Vaikutuksia hedelmällisyyteen ei ole odotettavissa, koska haimaentsyymit eivät imeydy ruoansulatuskanavasta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Tärkeimmät vakavat haittavaikutukset, joita on havaittu haimaentsyymivalmisteilla, ovat anafylaktiset reaktiot (ks. kohta 4.4) ja fibrotisoituva kolonopatia (ks. kohta 4.4).

Kliinisissä tutkimuksissa Creon-valmistetta annettiin yli 1 000 potilaalle.

Useimmiten raportoituja haittavaikutuksia olivat maha-suolikanavan häiriöt, jotka olivat yleensä lieviä tai kohtalaisia.

Seuraavia haittavaikutuksia on todettu alla mainituin esiintymistiheyksin.

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ≥ 1/10	Yleinen ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1 000, < 1/100	Esiintymistiheys tuntematon (koska saatavilla oleva tieto ei riitä
------------------------	---------------------------------	---------------------------------------	--	---

				arviointiin)
Immuunijärjestelmä				yliherkkyys*, anafylaktiset reaktiot*
Ruoansulatuselimistö	vatsakipu	pahoinvointi, oksentelu, ummetus, vatsan turvotus, ripuli		ileokekaalin ja paksusuolen kuroumat (fibrotisoituva kolonopatia)
Iho ja ihonalainen kudos			ihottuma	kutina, urtikaria

*Seuraavia yliherkkyysoireita on havaittu myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä käytössä: yleistynyt ihottuma, angioedeema, huulten turpoaminen, suun limakalvojen ja kasvojen turpoaminen, polttelu ja turvotus silmien ympärillä, astmavaivat. Lisäksi anafylaktisen sokin yhteydessä on raportoitu takykardiaa ja hypotensiota.

Pediatriset potilaat

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Suuriin haimaentsyymiannoksiin pitkään käytettynä on liittynyt fibrotisoituvaa kolonopatiaa ja sen seurauksena joskus paksusuolen kuroumia (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Erittäin suuriin pankreatiiniannoksiin on raportoitu liittyneen hyperurikosuriaa ja hyperurikemiaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Ruoansulatusta edistävät valmisteet, sis. entsyymit;
Entsyymivalmisteet; ATC-koodi: A09AA02

Vaikutusmekanismi

Creon sisältää sian haimasta eristettyä haimajauhetta (pankreatiinia) maharesistenttien mikrorakeiden muodossa (minimikrorakeina) liivatekapseleissa.

Kapselit hajoavat nopeasti mahalaukussa ja vapauttavat runsaasti mikrorakeita.

Moniyksikköannosperiaatteella saadaan aikaan mikrorakeiden hyvä sekoittuminen ruokasulaan, mistä

puolestaan on seurauksena rakeiden vapautumisen jälkeen tasainen entsyymien jakautuminen mahanesteessä.

Kliininen teho

Creon-valmisteiden (Creon kapselit, joissa on 10 000, 25 000 tai 40 000 Ph.Eur. lipaasiyksikköä ja Creon 5 000) tehoa on tutkittu eksokriinistä haiman vajaatoimintaa sairastavilla potilailla yhteensä 33 tutkimuksessa. Yksitoista 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-valmisteen paremmuus plaseboon nähden tehokkuusparametria (coefficient of fat absorption, CFA) käyttäen.

CFA määrittelee, kuinka suuri prosenttiosuus 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 (59,1 %). 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.

Pediatriset potilaat

Kystistä fibroosia sairastavilla Creonin teho osoitettiin 340 pediatrisella potilaalla, joiden ikäväli oli vastasyntyneistä nuoriin. Kaikissa tutkimuksissa keskimääräinen CFA-arvo ylitti Creonia saaneilla hoitojakson lopussa 80 % kaikissa pediatrisissa 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 mahasuolikanavassa. Entsyymit ovat proteiineja ja sellaisenaan alttiita proteolyysille kulkeutuessaan mahasuolikanavan läpi ennen imeytymistään peptideinä ja aminohappoina.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisissä tutkimuksissa ei ole todettu merkityksellistä toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta. Eläinkokeissa ei ole todettu merkkejä sian haimaentsyymien imeytymisestä ruoansulatuskanavasta suun kautta tapahtuvan annostelun jälkeen. Tutkimuksia valmisteen geenitoksisuudesta, karsinogeenisuudesta tai toksisesta vaikutuksesta lisääntymiseen ei ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

Hypromelloosiftalaatti

Makrogoli 4000

Trietyylisitraatti

Dimetikoni 1000

Setyylialkoholi

Kapselin kuori:

Liivate

Punainen, keltainen ja musta rautaoksidi (E172)

Natriumlauryylisulfaatti
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Avattu pakkaus on säilytettävä alle 25 °C:ssa ja käytettävä 6 kuukauden kuluessa. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

HDPE-purkki, jossa on irti kierrettävä suljin.

Creon 20 000: 50, 60, 100, 120, 200 tai 250 kapselia

Creon 35 000: 50, 60, 100, 120 tai 200 kapselia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle <ja muut käsittelyohjeet>

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mylan Finland Oy
Vaisalantie 2-8
02130 Espoo
Suomi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Creon 20 000: 35140

Creon 35 000: 35141

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 5.11.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.3.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Creon 20 000 hårda enterokapslar
Creon 35 000 hårda enterokapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Creon 20 000:

En kapsel innehåller 300 mg pankreaspulver*, motsvarande:

Lipas	20 000 Ph. Eur.-enheter
Amylas	16 000 Ph. Eur.-enheter
Proteas	1 200 Ph. Eur.-enheter

Creon 35 000:

En kapsel innehåller 420 mg pankreaspulver*, motsvarande:

Lipas	35 000 Ph. Eur.-enheter
Amylas	25 200 Ph. Eur.-enheter
Proteas	1 400 Ph. Eur.-enheter

*utvunnet ur pankreasvävnad från svin

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Enterokapsel, hård

Tvåfärgad hård gelatinkapsel (storlek 0, förlängd) med brunt ogenomskinligt lock och transparent underdel fylld med brunaktiga magsaftresistenta pellets (minimikrosfärer).

Tvåfärgad hård gelatinkapsel (storlek 00, förlängd) med rödbrunt ogenomskinligt lock och transparent underdel fylld med brunaktiga magsaftresistenta pellets (minimikrosfärer).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Substitutionsbehandling med pankreasenzym vid exokrin pankreasinsufficiens på grund av cystisk fibros eller andra tillstånd (t.ex. kronisk pankreatit, pankreatektomi eller pankreascancer).

Creon enterokapslar är indicerat hos barn, ungdomar och vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Doseringen är individuell och beror på sjukdomens allvarlighetsgrad samt kostens sammansättning. Behandling bör initieras med den lägsta rekommenderade dosen och gradvis ökas under noggrann övervakning av patientens respons, symtom och näringsstatus. Patienter bör instrueras att inte öka dosen på egen hand.

Förändring av dosen kan kräva en anpassningsperiod på flera dagar.

Dosering vid cystisk fibros

Barn:

Styrkorna 20 000 och 35 000 Ph. Eur lipasenheter är eventuellt inte lämpliga för initiering av behandling hos patienter under en viss kroppsvikt, beroende på ålder.

I den pediatrika åldersgruppen är rekommenderad startdos 1 000 Ph. Eur. lipasenheter per kg kroppsvikt per måltid hos barn som är yngre än fyra år och 500 Ph. Eur. lipasenheter per kg kroppsvikt per måltid hos barn som är fyra år och äldre.

För att uppnå rekommenderad dos hos denna population kan doseringsformer som innehåller mindre mängd lipas (t.ex. 10 000 eller 5 000 Ph. Eur. lipasenheter) komma att behövas.

Ungdomar och vuxna:

Viktbaserad enzymdosering bör starta med 500 Ph. Eur. lipasenheter per kg kroppsvikt per måltid.

Alla åldersgrupper:

Doseringen bör anpassas utifrån sjukdomens allvarlighetsgrad, kontroll av steatorré och för att upprätthålla god näringsstatus.

Patienter bör inte överstiga 2 500 Ph. Eur. lipasenheter per kg kroppsvikt per måltid eller 10 000 Ph.

Eur. lipasenheter per kg kroppsvikt per dag eller 4 000 Ph. Eur. lipasenheter per gram fettintag.

Fibrotiserande kolopati har rapporterats hos patienter med cystisk fibros som har tagit mer än 10 000 Ph. Eur. lipasenheter per kg kroppsvikt per dag (se avsnitt 4.4).

Dosering vid andra tillstånd associerade med exokrin pankreasinsufficiens:

Ungdomar och vuxna:

Doseringen bör anpassas individuellt baserat på graden av malabsorption och mängden fett i måltiden. Den dos som krävs för en måltid varierar från cirka 25 000 till 80 000 Ph. Eur. enheter lipas och hälften av den individuella dosen för mellanmål.

Administreringsätt

För oral användning.

Det rekommenderas att ta enzymerna under eller omedelbart efter måltid.

Kapslarna bör sväljas hela med tillräckligt mycket vätska under eller efter varje måltid och mellanmål och får inte krossas eller tuggas.

Vid sväljsvårigheter (t.ex. för små barn eller äldre patienter), kan kapslarna öppnas försiktigt och de magsaftresistenta minimikrosfärerna tillsätts i sur, mjuk föda (pH <5,5) som inte behöver tuggas, eller i sur vätska [pH <5,5]. Det kan vara äppelmos, yoghurt eller fruktjuice med pH <5,5 t.ex. äppel-, apelsin- eller ananasjuice. Blandningen får inte sparas. De magsaftresistenta minimikrosfärerna bör inte blandas med vatten, mjölk eller varm mat.

Den mjuka mat- eller vätskeblandningen bör sväljas omedelbart utan att tuggas, följt av vatten eller juice för att säkerställa att allt sväljs ned. Om de magsaftresistenta minimikrosfärerna krossas, tuggas eller blandas med mat eller vätska med pH >5,5 kan den skyddande magsaftresistenta beläggningen förstöras. Detta kan resultera i för tidig frisättning av enzymer i munhålan och kan leda till minskad effekt samt irritation av slemhinnor.

Man bör säkerställa att ingenting av läkemedlet blir kvar i munnen.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Fibrotiserande kolopati

Strikturer lokaliserade till ileo-caecum och tjocktarmen (fibrotiserande kolopati) har rapporterats hos patienter med cystisk fibros som tagit höga doser av pankreasenzympreparat. Som en försiktighetsåtgärd bör ovanliga eller förändrade buksymtom utvärderas medicinskt för att utesluta fibrotiserande kolopati, speciellt om dosen överstiger 10 000 Ph. Eur. lipasenheter per kg kroppsvikt per dag.

Anafylaktiska reaktioner

Anafylaktiska reaktioner har rapporterats i samband med pankreasenzymprodukter i sällsynta fall. Om denna reaktion uppstår bör patienten rådas till att omedelbart avbryta behandlingen och uppsöka akut medicinsk vård.

För att minska risken för biverkningar på grund av överkänslighet rekommenderas försiktighet hos patienter med allergi mot svinprotein.

Irritation på munslemhinna

Smärta i munnen, irritation i munnen (stomatit), blödning och sårbildning i munnen kan uppstå om kapslarna tuggas och/eller hålls för länge i munnen. Att skölja munnen och att dricka ett glas vatten kan hjälpa om det finns preliminära tecken på irritation i munnen.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dosenhet, d.v.s är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data (mindre än 300 graviditeter) från användning av pankreasenzymerna från svin hos gravida kvinnor. Det finns inga data från djurstudier vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3), men djurstudier tyder inte på någon absorption av pankreasenzymerna från svin. Därmed förväntas inte några reproduktions- eller utvecklingstoxikologiska effekter.

Detta läkemedel kan användas under graviditet om det är nödvändigt för att ge tillräckligt näringsmässigt stöd till en gravid kvinna med exokrin pankreasinsufficiens.

Amning

Inga effekter förväntas på ammade nyfödda/spädbarn eftersom systemexponering hos den ammande kvinnan av pankreasenzymerna från svin är försumbar.

Creon kan användas under amning.

Fertilitet

Inga effekter på fertiliteten förväntas, eftersom pankreasenzymerna inte absorberas från magtarmkanalen.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Creon har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De viktigaste allvarliga biverkningarna som observerats med läkemedel med pankreasenzym är anafylaktiska reaktioner (se avsnitt 4.4) och fibrotiserande kolopati (se avsnitt 4.4).

I kliniska prövningar har mer än 1 000 patienter exponerats för Creon.

De vanligaste rapporterade biverkningarna var rubbningar i magtarmkanalen och de var huvudsakligen av mild eller måttlig svårighetsgrad.

Följande biverkningar har observerats med nedan angivna frekvenser

Organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga
-------------	---------------------------	----------------------------	---	---

				data)
Immunsystemet				överkänslighet*, anafylaktiska reaktioner*
Magtarmkanalen	buksmärtor	illamående, kräkning, förstoppning, spänd buk, diarré		strikturer i ileo- caecum och tjocktarmen (fibrotiserande kolopati)
Hud och subkutan vävnad			utslag	klåda, urtikaria

* Följande symtom av överkänslighet har observerats under användning efter godkännande för försäljning:
generella utslag, angioödem, svullnad av läppar, svullnad av munslemhinna och ansikte, brännande känsla och svullnad runt ögonen, astmatiska besvär. Dessutom har takykardi och hypotoni rapporterats i samband med anafylaktisk chock.

Pediatrik population

Inga specifika biverkningar identifierades hos den pediatrika populationen. Frekvens, typ och svårighetsgrad av biverkningarna var liknande hos barn med cystisk fibros jämfört med vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Kroniskt höga doser av pankreasenzym har associerats med fibrotiserande kolopati och i vissa fall kolonstrikturer till följd (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Extremt höga doser pankreatin har associerats med hyperurikosuri och hyperurikemi.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Digestionsmedel, inkl. enzymer; Digestionsenzymer, kombinationer;
ATC-kod: A09AA02

Verkningsmekanism:

Creon innehåller pankreaspulver (pankreatin) utvunnet ur svinpankreas. Pankreaspulvret är formulerat som magsaftresistenta pellets (minimikrosfärer) i en gelatinkapsel.

Kapslarna upplöses snabbt i magsäcken och frisätter mängder av magsaftresistenta minimikrosfärer.

Denna multidosprincip är konstruerad för att uppnå bra blandning och magtömning med kymus samt, efter frisättning, god distribution av enzymer inom kymus.

Klinisk effekt:

Sammanlagt har 33 studier utförts som undersöker effekten av Creon (Creonkapslar med 10 000, 25

000 eller 40 000 Ph. Eur. lipasenheter och Creon 5 000) hos patienter med exokrin pankreasinsufficiens (PEI). Elva av dessa var placebokontrollerade studier på patienter med cystisk fibros, kronisk pankreatit eller postkirurgiska tillstånd.

I alla randomiserade, placebokontrollerade effektstudier var det fördefinierade primära målet att visa överlägsenhet av Creon över placebo på den primära effektvariabeln, koefficienten för fettabsorption (CFA).

Koefficienten för fettabsorption bestämmer den procentuella andelen fett som absorberas i kroppen med hänsyn till fettintag och fekal fettutsöndring. I den placebokontrollerade PEI-studien var den genomsnittliga CFA (%) högre med Creon-behandling (83,0 %) jämfört med placebo (59,1 %). I alla studier, oavsett utformning, var medelvärdet för CFA (%) i slutet av behandlingsperioden med Creon liknande de genomsnittliga CFA-värdena för Creon i placebokontrollerade studier.

Behandling med Creon förbättrar markant symptomen för exokrin pankreasinsufficiens, såsom avföringskonsistens, magsmärtor, flatulens och avföringsfrekvens, oberoende av underliggande sjukdom.

Pediatrik population

För cystisk fibros (CF) visades effekten av Creon hos 340 pediatrika patienter i åldersintervallet nyfödda till ungdomar. Medelvärdet för CFA i slutet av behandlingen översteg 80 % för behandling med Creon i samtliga studier, oavsett pediatrik åldersgrupp.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Djurstudier visade inga bevis för absorption av intakta enzymer och därför har klassiska farmakokinetiska studier inte utförts. Det krävs inte absorption för att pankreasenzymer, som ges som substitutionsbehandling, ska utöva sin effekt. Tvärtom utövar de sin fulla terapeutiska effekt inifrån lumen i magtarmkanalen. Dessutom är de proteiner och genomgår därför proteolytisk nedbrytning medan de passerar längs magtarmkanalen innan de absorberas som peptider och aminosyror.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data tyder inte på relevant toxicitet vid upprepad dosering. Djurstudier visar inga bevis för absorption av pankreasenzymer utvunnet ur svinpankreas från magtarmkanalen efter oral administrering. Studier avseende gentoxicitet, karcinogenicitet eller reproduktionstoxicitet har inte genomförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll:
Hypromellosesfälar
Makrogol 4000
Trietylcitrat
Dimetikon 1000
Cetylalkohol

Kapselskal:
Gelatin
Röd, gul och svart järnoxid (E172)
Natriumlaurylsulfat
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

Efter öppnandet, förvara vid högst 25 °C och använd inom 6 månader. Tillslut behållaren väl för att skydda mot fukt.

6.4 Särskilda förvarningsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvarningsanvisningar för läkemedlet efter öppnandet finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-burk med PP-skruvlock

Creon 20 000: 50, 60, 100, 120, 200 och 250 kapslar

Creon 35 000: 50, 60, 100, 120 och 200 kapslar

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Mylan Finland Oy

Vaisalantie 2-8

02130 Espoo

Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Creon 20 000: 35140

Creon 35 000: 35141

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 5.11.2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

15.3.2021