

 **5. marts 2024**

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Kreon 35.000, hårde enterokapsler (Paranova)**

**0. D.SP.NR.**

00818

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Kreon 35.000

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 kapsel indeholder 420 mg pancreaspulver\* svarende til

Lipase 35.000 Ph.Eur. enheder

Amylase 25.200 Ph.Eur. enheder

Protease 1.400 Ph.Eur. enheder

\*Fremstillet af porcint pancreasvæv.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Hårde enterokapsler (Paranova)

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Pancreasenzymsubstitutionsterapi ved exokrin pancreasinsufficiens som følge af cystisk fibrose eller andre tilstande (f.eks. kronisk pancreatitis, pancreasektomi eller pancreascancer).

Kreon enterokapsler er indiceret til børn, unge og voksne.

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Doseringen er rettet mod individuelle behov og afhænger af sygdommens sværhedsgrad og sammensætningen af fødevarer.

Behandlingen bør indledes med den laveste anbefalede dosis og gradvist øges med omhyggelig overvågning af patientens respons, symptomer og ernæringsstatus. Patienterne bør instrueres i ikke at øge doseringen på egen hånd.

Ændringer i dosering kan kræve en justeringsperiode på flere dage.

Dosering hos patienter med cystisk fibrose

*Børn*

Styrkerne på 20.000 og 35.000 Ph.Eur. lipase enheder er muligvis ikke egnet som initialbehandling hos patienter under en vis legemsvægt, afhængig af alder.

I den pædiatriske aldersgruppe anbefales at starte med 1.000 Ph.Eur. lipase enheder/kg legemsvægt pr. måltid hos børn under 4 år og med 500 Ph.Eur. lipase enheder/kg legemsvægt pr. måltid hos børn på 4 år og derover.

Den nødvendige dosis i denne population må derfor etableres med doseringsformer, der indeholder færre lipase enheder (f.eks. 10.000 eller 5.000 Ph.Eur. lipase enheder).

*Unge og voksne*

Vægtbaseret enzymdosering skal begynde med 500 Ph.Eur. lipase enheder/kg legemsvægt pr. måltid.

*Alle aldersgrupper*

Dosering bør justeres i henhold til sygdommens sværhedsgrad, kontrol med steatorrhea og vedligeholdelse af god ernæringsstatus.

Patienterne må ikke overstige 2.500 Ph.Eur. lipase enheder/kg legemsvægt pr. måltid eller 10.000 Ph.Eur. enheder lipase pr. kilo legemsvægt pr. dag eller 4.000 Ph.Eur. lipase enheder pr. gram fedtindtag. Fibroserende colonpati er blevet rapporteret hos patienter med cystisk fibrose, der tog over 10.000 lipase enheder/kg legemsvægt pr. dag (se pkt. 4.4).

Dosering under andre forhold forbundet med exokrin pancreasinsufficiens

*Unge og voksne*

Doseringen bør individualiseres af patienterne i henhold til graden af maldigestion og måltidets fedtindhold. Den krævede dosis til et måltid varierer fra ca. 25.000 til 80.000 Ph.Eur. enheder af lipase og halvdelen af den individuelle dosis til mellemmåltider.

**Administration**

Til oral brug.

Det anbefales at tage enzymerne i løbet af eller umiddelbart efter måltiderne.

Kapslerne skal sluges hele, uden at knuse eller tygge, med tilstrækkelig væske, under eller efter hvert måltid eller mellemmåltid.

Når patienterne har svært ved at sluge kapsler (f.eks. små børn eller ældre patienter), kan kapslerne åbnes forsigtigt, og de entero-overtrukne pellets tilsættes til sur, blød mad [pH <5,5], der ikke kræver tygning eller til sur væske [pH <5,5] . Dette kunne være æblemos, yoghurt eller frugtjuice med en pH på mindre end 5,5, f.eks. æble-, appelsin- eller ananasjuice. Denne blanding bør ikke opbevares. De entero-overtrukne pellets må ikke blandes med vand, mælk eller varm mad.

Den bløde mad eller væskeblanding skal indtages straks uden at tygge og efterfølges med vand eller juice for at sikre fuldstændig indtagelse. Knusning og tygning af de entero-overtrukne pellets eller blanding med mad eller væske med en pH over 5,5 kan ødelægge det beskyttende lag. Dette kan resultere i tidlig frigivelse af enzymer i mundhulen og kan føre til nedsat virkning og irritation af slimhinderne.

Vær opmærksom på, at der ikke bliver noget tilbage i munden.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Fibroserende colonsygdom

Strikturer i ileo-cecalregionen og colon (fibroserende colonsygdom) er blevet rapporteret hos patienter med cystisk fibrose under anvendelse af høje doser af pancreatinpræparater. Som en sikkerhedsforanstaltning bør usædvanlige abdominale symptomer eller ændringer i abdominale symptomer vurderes medicinsk med det formål at udelukke muligheden for fibroserende colonsygdom, især hvis patienten tager over 10.000 Ph.Eur. lipase enheder/pr. kg legemsvægt pr. dag.

Anafylaktiske reaktioner

Anafylaktiske reaktioner er sjældent blevet rapporteret med pancreasenzymprodukter. Hvis denne reaktion opstår, bør patienterne opfordres til straks at afbryde behandlingen og søge akut lægehjælp.

For at mindske risikoen for bivirkninger som følge af overfølsomhed, anbefales det at behandle patienter med allergi overfor svineproteiner med forsigtighed.

Irritation af mundslimhinden

Oral smerte, irritation (stomatitis), blødning og sårdannelse i munden kan forekomme, hvis kapslerne tygges og/eller holdes for længe i munden. Skylning af munden og drikke et glas vand kan hjælpe, hvis der er indledende tegn på mundirritation.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. doseringsenhed, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen eller begrænsede data (mindre end 300 graviditetsresultater) fra brugen af porcine pancreasenzymer hos gravide kvinder. Der er ingen data fra dyreforsøg med hensyn til reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3), men dyreforsøg giver ingen evidens for absorption af porcine pancreasenzymer. Der er derfor ingen forventet reproduktions- eller udviklingstoksicitet.

Dette lægemiddel kan anvendes under graviditet hvis nødvendigt for at sikre adækvat ernæringsmæssig støtte til en gravid kvinde med exokrin pancreasinsufficiens.

Amning

Der forventes ingen effekt på ammede nyfødte/spædbørn, da den systemiske eksponering af den ammende kvinde over for porcine pancreasenzymer er ubetydelig.

Kreon kan anvendes under amning.

Fertilitet

Der forventes ingen effekt på fertilitet, da pancreasenzymer ikke absorberes fra mave-tarm-kanalen.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Kreon påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

De vigtigste alvorlige bivirkninger, der er observeret med pancreasenzymprodukter, er anafylaktiske reaktioner (se pkt. 4.4) og fibroserende colonsygdom (se pkt. 4.4).

I kliniske forsøg blev mere end 1000 patienter udsat for Kreon.

De hyppigst rapporterede bivirkninger var gastrointestinale lidelser og var primært lette eller moderate i sværhedsgrad.

Følgende bivirkninger er blevet observeret med nedenstående angivne frekvenser

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Organsystem** | **Meget almindelig****≥ 1/10** | **Almindelig****≥ 1/100 til < 1/10** | **Ikke almindelig****≥ 1/1.000 til** **< 1/100** | **Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)** |
| **Immunsystemet** |  |  |  | Overfølsomhed\*, anafylaktiske reaktioner \* |
| **Mave-tarm-kanalen** | Mavesmerter | Kvalme,opkastning,obstipation, oppustet abdomen, diarré |  | Strikturer i ileo-cecalregionen og colon (fibroserende colonopati) |
| **Hud og subkutane væv** |  |  | Udslæt | Pruritus,urticaria |

\* Følgende symptomer på overfølsomhed er observeret under brug efter godkendelse:

Generaliseret udslæt, angioødem, hævelse af læber, mundslimhinder og ansigt, brændende fornemmelse og hævelse omkring øjnene samt astmatiske symptomer. Derudover er takykardi og hypotension rapporteret under en tilstand af anafylaktisk shock.

Pædiatrisk population

Der er ikke identificeret specifikke bivirkninger hos børn. Bivirkningernes frekvens, type og sværhedsgrad var de samme hos børn med cystisk fibrose som hos voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Kronisk høje doser af pancreasenzymprodukter har været associeret med fibroserende colonsygdom og som følge heraf i nogle tilfælde colonstrikturer (se pkt. 4.2 og 4.4).

Det er rapporteret, at ekstremt høje doser pankreatin har været associeret med hyperurikosuri og hyperurikæmi.

**4.10 Udlevering**

HA

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Multienzymer (amylase, lipase, protease).

ATC-kode: A 09 AA 02.

Virkningsmekanisme

Kreon indeholder porcint pancreaspulver (pancreatin) formuleret som entero-overtrukne pellets (minimikrosfærer) i en gelatinekapsel.

Kapslerne opløses hurtigt i maven, og der frigivees mange entero-overtrukne pellets. Det er et multidosisprincip, der er designet til at opnå god blanding med chymus, tømmes fra maven sammen med chymus og giver, efter frigivelse, en god fordeling af enzymer i chymus.

Klinisk virkning

Samlet set er der udført 33 studier af effekten af Kreon (Kreon-kapsler med 10.000, 25.000 eller 40.000 Ph.Eur. lipase enheder og Kreon 5.000) hos patienter med exokrin pancreasinsufficiens. Elleve af disse var placebokontrollerede studier, der blev udført hos patienter med cystisk fibrose, kronisk pankreatitis eller postkirurgiske tilstande.

I alle randomiserede, placebokontrollerede, effektstudier var det foruddefinerede primære mål at vise Kreons overlegenhed over for placebo på den primære effektparameter, fedtabsorptionskoefficienten (CFA).

Fedtabsorptionskoefficienten bestemmer den procentdel af fedt, der absorberes i kroppen under hensyntagen til fedtindtag og fekal fedtudskillelse. I de placebokontrollerede PEI-studier var den gennemsnitlige CFA ( %) højere ved behandling med Kreon (83,0 %) sammenlignet med placebo (59,1 %). I alle studier svarede den gennemsnitlige CFA ( %) ved behandlingens slutning med Kreon, uanset design, til de gennemsnitlige CFA-værdier for Kreon i de placebokontrollerede studier.

Behandling med Kreon forbedrer signifikant symptomerne på exokrin pancreasinsufficiens, herunder afføringens konsistens, mavesmerter, flatulens og afføringshyppighed, uafhængig af den underliggende sygdom.

Pædiatrisk population

Ved cystisk fibrose blev Kreons effekt vist hos 340 pædiatriske patienter dækkende en aldersgruppe fra nyfødte til unge patienter. I alle studier var den gennemsnitlige end-of-treatment CFA over 80 % for Kreon for alle pædiatriske aldersgrupper.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Dyreforsøg har ikke vist tegn på absorption af intakte enzymer, og der er derfor ikke udført klassiske farmakokinetik studier. Pancreasenzymtilskud kræver ikke absorption for at udøve effekt. Tværtimod udøves deres fulde terapeutiske aktivitet i mave-tarm-kanalens lumen. Derudover er de proteiner og undergår derfor proteolytisk nedbrydning under passagen i mave-tarm-kanalen, før de absorberes som peptider og aminosyrer.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen relevant toksicitet efter gentagne doser. Dyrestudier viser ikke evidens for absorption af porcine pancreasenzymer fra mave-tarm-kanalen efter oral administration. Der er ikke udført studier vedrørende genotoksicitet, karcinogenicitet eller reproduktionstoksicitet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Kapselindhold

Hypromellosephtalat

Macrogol 4000

Triethylcitrat

Dimeticon 1000

Cetylalkohol

Kapselskal

Gelatine

Jernoxid, rød, gul og sort (E172)

Natriumlaurylsulfat

Titandioxid (E171)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

Efter anbrud

6 måneder.

Må ikke opbevares over 25 °C.

Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares over 25 °C.

Opbevaringsforhold efter anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Tabletbeholder af plast med skruelåg.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Paranova Danmark A/S

Stationsalleen 42, 1. sal

2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

65061

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

7. december 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

5. marts 2024