

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kreon 20000 capsule gastrorezistente  
Pankreal 35000 capsule gastrorezistente

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Kreon 20000

O capsulă conține pancreatină 300 mg \*, echivalând cu

Lipază	20000 U-FE
Amilază	16000 U-FE
Protează	1200 U-FE.

Pankreal 35000 capsule gastrorezistente

O capsulă conține pancreatină 420 mg \*, echivalând cu

Lipază	35000 U-FE
Amilază	25200 U-FE
Protează	1400 U-FE.

\*produs din țesut pancreatic de origine porcină.  
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă gastrorezistentă

Kreon 20000

Capsule gelatinoase tari marimea 0, cu cap de culoare brună opacă și corp incolor, transparent, conținând minimicrosfere gastrorezistente de culoare brun deschis.

Pankreal 35000 capsule gastrorezistente

Capsule gelatinoase tari marimea 00, cu cap de culoare brun-roscată opacă și corp incolor, transparent, conținând minimicrosfere gastrorezistente de culoare brun deschis.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Terapie de substituție cu enzime pancreatice în insuficiența pancreatică exocrină determinată de fibroza chistică sau alte afecțiuni (de exemplu pancreatită cronică, pancreatectomie sau cancer pancreatic).

Kreon/ Pankreal capsule gastrorezistente sunt indicate la copii, adolescenți și adulți.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

Dozele trebuie ajustate pentru fiecare pacient, în funcție de severitatea bolii și compoziția alimentelor. Tratamentul trebuie inițiat cu cea mai mică doză recomandată și dozele vor fi crescute treptat împreună cu o monitorizare atentă a răspunsului pacientului, simptome și status nutrițional. Pacienții vor fi instruiți să nu își mărească dozele singuri.

Schimbările de doze pot necesita o perioadă de acomodare de câteva zile.

### **Doze în fibroză chistică**

#### **Copii:**

Concentrațiile de lipază 20000 și 35000 U-FE pot fi inadecvate pentru inițierea terapiei la pacienți sub o anumită greutate corporală, în funcție de vârstă.

În cadrul grupului de vârstă pediatrică, la copii cu vârsta sub 4 ani se recomandă începerea tratamentului cu 1000 unități lipază/kg la o masă, iar la copiii cu vârsta peste 4 ani, 500 unități lipază/kg la o masă.

De aceea, dozele necesare pentru această populație trebuie stabilite cu concentrații care conțin mai puține unități de lipază (ca de exemplu lipază 10000 sau 5000 unități).

#### **Adolescenți și adulți:**

Tratamentul stabilit în funcție de greutatea corporală va fi inițiat cu doza de 500 unități lipază/kg la o masă.

#### **Toate grupele de vârstă:**

Doza trebuie ajustată în funcție de severitatea bolii, controlul steatoreei și menținerea unei stări bune de nutriție.

Pacienții trebuie să nu depășească doza de 2500 unități lipază/kg la o masă sau 10000 unități lipază/kg și zi sau 4000 unități lipază/gram de grăsime ingerată. Colonopatia fibrozantă a fost raportată la pacienți cu fibroză chistică care depășeau doza de 0000 unități lipază/kg și zi (vezi pct. 4.4).

### **Doza în alte afecțiuni asociate cu insuficiență pancreatică exocrină**

#### **Adolescenți și adulți:**

Doza trebuie individualizată și stabilită în funcție de gradul malabsorbției și conținutului în lipide al dietei. Doza necesară pentru o masă principală (mic dejun, prânz sau cină) variază între 25000 și 80000 unități de lipază și jumătate din doza individuală în cazul gustărilor dintre mese.

### **Mod de administrare**

Administrare orală.

Se recomandă ca enzimele să fie administrate în timpul meselor sau imediat după acestea.

Capsulele trebuie înghițite întregi, fără a le mesteca sau sparge, cu suficient lichid, în timpul sau imediat după fiecare masă sau gustare.

Dacă înghițirea capsulelor este dificilă (de exemplu la copii mici sau la vârstnici), capsulele pot fi desfăcute cu grijă și minimicrosferele adăugate unor alimente acide de consistență moale (pH<5,5), care nu necesită mestecarea, sau minimicrosferele pot fi administrate împreună cu un lichid acid (pH<5,5). Acesta poate fi: piure de mere, iaurt sau suc de fructe cu pH<5,5 de exemplu: suc de mere, portocale sau ananas. Amestecul nu trebuie păstrat. Minimicrosferele nu se vor amesteca cu apă, lapte sau alimente fierbinți.

Amestecul cu alimente acide de consistență moale sau lichide acide trebuie înghițit imediat fără a mesteca și urmat de administrarea de apă sau suc pentru a asigura ingestia. Zdrobirea sau mestecarea minimicrosferelor, ori amestecarea cu alimente sau băuturi cu un pH >5,5 poate deteriora învelișul gastro-rezistent. Acest fapt poate conduce la eliberarea timpurie a enzimelor în cavitatea bucală, fapt ce poate determina reducerea eficacității medicamentului și iritarea mucoaselor.

Trebuie avut grijă ca medicamentul să nu fie ținut în cavitatea bucală.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

### Colonopatia fibrozantă

La pacienții cu fibroză chistică cărora li se administrează doze mari de medicamente care conțin suplimente de enzime pancreatice, au fost raportate stricturi ileo-cecale și colonice (colonopatia fibrozantă). Ca o măsură de precauție, trebuie evaluate din punct de vedere medical simptomele abdominale neobișnuite sau modificări ale simptomelor abdominale pentru a exclude o posibilă colonopatie fibrozantă, în special la pacienții cărora li se administrează mai mult de 10000 de unități de lipază/kg și zi.

### Reacții anafilactice

Rar, au fost raportate reacții anafilactice la medicamente care conțin suplimente de enzime pancreatice. Dacă aceste reacții apar, pacienții sunt sfătuiți să oprească tratamentul imediat și să solicite asistență medicală de urgență.

Pentru a reduce riscul de reacții adverse datorate hipersensibilității se recomandă precauție la pacienții cu alergii la proteine porcine.

### Iritație a mucoasei bucale

Durere orală, iritație (stomatită), sângerare și formare de ulcerații la nivel bucal pot apărea în cazul în care capsulele sunt mestecate și/sau ținute prea mult în gură. Clătirea gurii și administrarea unui pahar cu apă pot fi de ajutor în cazul apariției semnelor preliminare de iritație bucală.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per capsulă, deci esențial este ‘fără sodiu’.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Există în număr limitat (mai puțin de 300 de expuneri în sarcină) sau nu există date disponibile privind utilizarea enzimelor pancreatice la femeile gravide.

Nu există date din studiile la animale privind toxicitatea reproductivă (vezi pct. 5.3), dar studiile la animale nu au arătat nicio dovadă a absorbției enzimelor pancreatice porcine. De aceea, nu este de așteptat apariția toxicității asupra funcției de reproducere sau asupra dezvoltării embrionare/fetale.

Acest medicament se poate administra în sarcină dacă este necesară asigurarea suportului nutrițional adecvat pentru o femeie gravidă cu insuficiența pancreatică exocrină.

### Alăptarea

Nu sunt de așteptat efecte la sugari alăptați, deoarece expunerea sistemică a femeilor care utilizează enzime pancreatice în timpul alăptării este neglijabilă.

**Kreon/Pankreal** poate fi utilizat în timpul alăptării.

### Fertilitatea

Nu sunt așteptate efecte asupra fertilității, deoarece enzimele pancreatice nu sunt absorbite de la nivelul tractului gastrointestinal.

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

**Kreon/Pankreal** nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

## **4.8 Reacții adverse**

Cele mai importante reacții adverse observate la medicamente care conțin suplimente de enzime pancreatice sunt reacții anafilactice (vezi pct. 4.4) și colonopatia fibrozantă (vezi pct. 4.4).

În studiile clinice, au fost expuși la Kreon, mai mult de 1000 pacienți.

Cel mai frecvent raportate reacții adverse au fost tulburările gastro-intestinale, de intensitate ușoară sau moderată.

Următoarele reacții adverse au fost observate, având frecvența indicată mai jos:

Sisteme organe și	Foarte frecvente $\geq 1/10$	Frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$	Mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/100$	Cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tulburări ale sistemului imunitar				Hipersensibilitate*, reacții anafilactice*
Tulburări gastro-intestinale	Dureri abdominale	Greață, vărsături, constipație, distensie abdominală, diaree		Stricturi ileo-cecale și colonice (colonopatia fibrozantă).
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Erupție cutanată tranzitorie	Prurit și urticarie

\*Următoarele simptome de hipersensibilitate au fost observate în urma utilizării după punerea pe piață a medicamentului: erupție cutanată generalizată, angioedem, umflarea buzelor, mucoasei bucale și a feței, senzație de arsură și umflare în jurul ochilor, agravări astmatice. În plus, au fost raportate tahicardie și hipertensiune în cazul apariției șocului anafilactic.

#### Copii și adolescenți

La copii și adolescenți, nu au fost identificate reacții adverse specifice. La copiii cu fibroză chistică, frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse au fost similare celor manifestate la adulți.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## 4.9 Supradozaj

Adminstrarea cronică la doze mari a medicamentelor care conțin suplimente de enzime pancreatice a fost asociată cu colonopatie fibrozantă care a rezultat în anumite cazuri în stricturi colonice (vezi pct. 4.2 și 4.4).

S-a raportat faptul că doze extrem de mari de pancreatină pot fi asociate cu hiperuricozurie și hiperuricemie.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte produse inclusiv enzime digestive; preparate enzimatic, codul ATC

A09AA02.

#### Mecanism de acțiune:

**Kreon**/Pankreal conține pancreatină de origine porcină, sub formă de minimicrosfere cu înveliș gastro-rezistent, în capsule gelatinoase.

Capsulele se dizolvă rapid în stomac eliberând numeroase minimicrosfere, un principiu de doză repetată, în scopul obținerii unui bun amestec al minimicrosferelor cu chimul gastric, golirea din stomac împreună cu chimul și după eliberarea lor, o bună distribuție a enzimelor în interiorul chimului.

#### Eficacitate clinică

Au fost efectuate 33 studii multicentrice la pacienți cu insuficiență pancreatică exocrină care au investigat eficacitatea Kreon (Kreon capsule cu 10000, 25000 sau 40000 unitati de lipază și Kreon 5000). Unsprezece dintre aceste studii au fost controlate cu placebo, efectuate la pacienți cu fibroză chistică, pancreatită cronică sau cu afecțiuni după intervenții chirurgicale.

În toate studiile randomizate privind eficacitatea, placebo controlate, obiectivul principal pre-definit a fost de a demonstra superioritatea Kreon comparativ cu placebo asupra parametrului principal de eficacitate, coeficientul de absorbție a lipidelor (CAL).

Coeficientul de absorbție al lipidelor determină procentul de grăsime absorbit în organism, ținând cont de aportul de grăsimi și de excreția fecală a grăsimilor. În studiile placebo-controlate, media CAL (%) a fost mai mare în cazul tratamentului cu Kreon (83%) comparativ cu placebo (59,1%).

În toate studiile, indiferent de design, valoarea medie CAL (%) la sfârșitul perioadei de tratament cu Kreon a fost similară cu valorile medii CAL pentru Kreon în studiile placebo controlate.

Tratamentul cu **Kreon**/Pankreal ameliorează semnificativ simptomele insuficienței pancreatice exocrine, inclusiv consistența scaunului, durerile abdominale, flatulența și frecvența scaunului, independent de afecțiunea deja existentă.

#### Copii și adolescenți

Eficacitatea Kreon comparativ cu placebo în fibroza chistică (FC) a fost demonstrată în cazul a 340 de pacienți pediatrici aparținând grupelor de vârstă de la nou-născuți la adolescenți. În toate studiile, valorile medii CAL la sfârșitul tratamentului cu Kreon au depășit 80%, comparabil pentru toate grupele de vârstă.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Studii la animale nu au demonstrat absorbția enzimelor intacte și de aceea, nu au fost efectuate studii de farmacocinetică. Enzimele pancreatice administrate ca supliment nu necesită absorbție pentru a-și exercita acțiunea. Dimpotrivă, efectul terapeutic se exercită în interiorul lumenului tractului gastro-intestinal. Mai mult, acestea sunt proteine și ca atare, în timp ce traversează tractul gastro-intestinal sunt supuse digestiei proteolitice, înainte de a fi absorbite sub formă de peptide sau aminoacizi.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele preclinice de siguranță nu au demonstrat toxicitate relevantă la administrarea de doze repetate. Studiile la animale nu au oferit dovezi că enzimele pancreatice sunt absorbite de la nivelul tractului gastrointestinal după administrarea orală.

Nu au fost efectuate studii asupra genotoxicității, carcinogenității sau teratogenității.

# **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

## **6.1 Lista excipienților**

Conținutul capsulei:

Macrogol 4000

Hipromeloză ftalat  
Cetil alcool  
Trietilcitrat  
Dimeticonă 1000  
Capsulă:  
Gelatină  
Oxid roșu de fer (E 172)  
Oxid galben de fer (E 172)  
Oxid negru de fer (E 172)  
Dioxid de titan (E 171)  
Lauril sulfat de sodiu

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

După deschidere a se păstra la temperaturi sub 25°C și a se utiliza în interval de 6 luni. A se ține flaconul bine închis, pentru a fi protejat de umiditate.

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

Pentru condiții de păstrare după prima deschidere a medicamentului, vezi pct. 6.3.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacoane din PEÎD cu închidere prin răsucire

Kreon 20000: 50 capsule, 60 capsule, 100 capsule, 120 capsule, 200 capsule, 250 capsule

Pankreal 35000: 50 capsule, 60 capsule, 100 capsule, 120 capsule, 200 capsule

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15  
DUBLIN, Irlanda

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

15186/2023/01-06

15187/2023/01-05

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Aprilie 2019

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Noiembrie 2023

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Noiembrie 2023