

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kreon 10 000 U, gastroresistentsed kõvakapslid

Kreon 25 000 U, gastroresistentsed kõvakapslid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks Kreon 10 000 U kapsel sisaldab 150 mg pankrease pulbrit, mis vastab

- 8000 amülaasi ühikule
- 10 000 lipaasi ühikule
- 600 proteaasi ühikule

Üks Kreon 25 000 U kapsel sisaldab 300 mg pankrease pulbrit, mis vastab

- 18 000 amülaasi ühikule
- 25 000 lipaasi ühikule
- 1000 proteaasi ühikule

Pankrease pulber on toodetud sea pankreasekoest.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1

## 3. RAVIMVORM

Gastroresistentne kõvakapsel

Kreon 10 000 U

Kahevärviline želatiinist kõvakapsel pruuni läbipaistmatu kaane ja läbipaistva kehaga, mis on täidetud gastroresistentsete graanulitega.

Kreon 25 000 U

Kahevärviline želatiinist kõvakapsel oranži läbipaistmatu kaane ja läbipaistva kehaga, mis on täidetud gastroresistentsete graanulitega.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Pankrease eksokriinne alatalitus. Tsüstiline fibroos.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine on individuaalne ja sõltub haiguse raskusest ja toidu koostisest.

Ensüüme on soovitatav sisse võtta eine ajal või vahetult pärast seda.

Kapslid tuleb alla neelata tervelt, ilma närimata või purustamata, koos piisava hulga vedelikuga toidukorra või kergema eine ajal või pärast seda.

Kui kapsli neelamine on raskendatud (nt lapsed ja vanurid), võib kapslid ettevaatlikult avada ja minimikrosfäärid lisada happelisele pehmele toidule (pH <5,5), mis ei vaja närimist, või võtta minimikrosfäärid koos happelise vedelikuga (pH <5,5). Toidu või joogiga segatud graanulid tuleb manustada koheselt. Selleks sobivad näiteks õunapüree või jogurt või puuviljamahl, mille pH on alla 5,5, nt õuna-, apelsini- või ananassimahl. Segu ei tohi säilitada. Minimikrosfääride purustamine ja närimine või segamine toidu või vedelikuga, mille pH on suurem kui 5,5, võib lagundada nende

kaitsva enteraalset katte. Selle tagajärjel võivad ensüümid vabaneda liiga vara juba suuõõnes, mis võib nõrgendada ravimi toimet ja põhjustada limaskestade ärritust.

Suud tuleb hoolikalt loputada ja tagada, et suhu ei jääks ravimijääke.

Oluline on tagada, et organism saaks alati piisavalt vett, eriti suurenenud vedelikukaotuse perioodil. Ebapiisav hüdratsioon võib süvendada kõhukinnisust. Minimikrosfääride segu toidu või vedelikega tuleb alati ära kasutada otsekohe, seda ei tohi säilitada.

#### Annustamine tsüstilise fibroosiga lastel ja täiskasvanutel

Tsüstilise Fibroosi Konsensuskonverentsi soovitude, Ameerika Ühendriikide Tsüstilise Fibroosi Sihtasutuse juhtkontrolluuringu ja Ühendkuningriigi juhtkontrolluuringu põhjal on üldised annustamissoovitused pankrease ensüümasendusraviks järgmised:

- ravimit annustatakse kehakaalu alusel, alustades kuni 4-aastastel lastel annusega 1000 ühikut lipaasi/kg/toidukord ja üle 4-aastastel lastel 500 ühikut lipaasi/kg/toidukord.
- annust peab kohandama sõltuvalt haiguse raskusest, steatorröa taandumisest ja hea toitumuse tagamisest.
- päevast annust 10 000 ühikut lipaasi kg kohta või 4000 ühikut lipaasi grammi manustatud rasva kohta ei tohi ületada.

#### Annustamine teiste pankrease eksokriinse alatalitluse juhtude korral

Annustamine on individuaalne ja sõltub seedehäire raskusest ja toidu rasvasisaldusest. Toidukorraks vajalik annus võib olla vahemikus 25 000...80 000 ühikut lipaasi ja väiksemate ainete korral pool individuaalsest annusest.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või ükskõik millise abiaine suhtes.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Tsüstilise fibroosiga patsientidel, kes võtavad suures annuses pankrease pulbrit sisaldavaid ravimeid, on täheldatud niude-umbsoole ja jämesoole striktuure (fibroosne kolonopaatia). Juhukontrolliga uuringutes ei ole leitud Kreon'i ja fibroosse kolonopaatia vahelist seost. Fibroosse kolonopaatia välistamiseks on ettevaatus vajalik ebatavaliste kõhukaebuste või nende muutuste osas tsüstilise fibroosiga patsientidel, kes võtavad preparaati annuses üle 10 000 ühiku lipaasi kg kehakaalu kohta ööpäevas.

#### Jälgitavus

Biooloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

#### Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoimeid ei ole uuritud.

### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

#### Fertiilsus ja rasedus

Pankrease ensüümide kasutamise kohta rasedatel puuduvad andmed. Loomkatsete põhjal puuduvad tõendid sea pankrease ensüümide imendumise kohta. Seetõttu ei ole toksiline toime reproduktiivsusele või loote arengule ootuspärane. Ravimi määramisel rasedatele on vajalik ettevaatus.

#### Imetamine

Loomkatsed lubavad eeldada pankrease ensüümide süsteemse saadavuse puudumist imetavatel emadel, mistõttu ei ole toime imikule ootuspärane. Pankrease ensüüme võib kasutada imetamise ajal.

Kui Kreon'i on tarvis kasutada raseduse või rinnaga toitmise ajal, tuleb seda piisava toitumuse tagamiseks kasutada annustes, mis on tasakaalus toitumisega.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kreon ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Kliinilistes uuringutes on Kreon'i kasutanud üle 900 patsiendi.

Kõige sagedamini on täheldatud kõrvaltoimetena kerge või mõõduka raskusastmega seedetrakti häireid.

Kliinilistes uuringutes on täheldatud kõrvaltoimeid järgneva esinemissagedusega:

| Organsüsteem                          | Väga sage<br>≥ 1/10 | Sage<br>≥ 1/100 kuni<br>< 1/10  | Aeg-ajalt<br>≥ 1/1000 kuni<br>< 1/100 | Esinemissagedus<br>teadmata  |
|---------------------------------------|---------------------|---|---------------------------------------|--|
| Seedetrakti häired                    | kõhuvalu*           | iiveldus,<br>oksendamine,<br>kõhukinnisus,<br>kõhupuhitus,<br>kõhulahtisus* |                                       | ileotsekaalsed ja<br>jämesoole<br>striktuurid<br>(fibroseeruv<br>kolonopaatia) |
| Naha ja<br>nahaaluskoe<br>kahjustused |                     |   | nahalööve                             | kihelus, nõgestõbi   |
| Immuunsüsteemi<br>häired              |                     |   |                                       | ülitundlikkus<br>(anafülaktilised<br>reaktsioonid)                             |

\* Seedetrakti häired on peamiselt tingitud põhihaigustest. Kõhuvalust ja kõhulahtisusest on teatatud samaväärselt või väiksema esinemissagedusega kui platseebo kasutamisel.

Tsüstilise fibroosiga patsientidel, kes võtavad suures annuses pankrease pulbrit sisaldavaid ravimeid, on täheldatud niude-umbsoole ja jämesoole striktuure (fibroosne kolonopaatia) (vt lõik 4.4).

Turuletulekujärgselt on täheldatud ja kõrvaltoimena identifitseeritud allergilisi reaktsioone, mis peamiselt, kuid mitte eranditult piirdusid nahareaktsioonidega. Kuna nendest kõrvaltoimetest on teatatud kõrvaltoimeteatistega määramatu suurusega populatsioonis, ei ole nende esinemissagedust võimalik usaldusväärselt hinnata.

#### Lapsed

Lastel spetsiifilisi kõrvaltoimeid ei täheldatud. Tsüstilise fibroosiga lastel oli kõrvaltoimete esinemissagedus, tüüp ja raskusaste täiskasvanutega sarnane.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.raviamet.ee](http://www.raviamet.ee) kaudu.

#### 4.9 Üleannustamine

Pankrease pulbri väga suurte annuste manustamisel on täheldatud hüperurikosuuriat ja hüperurikeemiat.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Seedimist soodustavad ained, ensüümid; ATC-kood: A09AA02

Kreon sisaldab želatiinist kapslites enterokattega (happekindlate) minimikrosfääride kujul sea pankrease pulbrit.

Kapslid lahustuvad maos kiiresti, vabastades palju minimikrosfääre – mitmeannuseline põhimõte, mis tagab ensüümide ühtlase segunemise toidumassiga, maost väljumise koos toidumassiga ning ensüümide jaotumise toidumassis pärast vabanemist.

Kui minimikrosfäärid jõuavad peensoolde, kus pH on >5,5, laguneb mikrosfääride enterokate kiiresti, vabastades lipolüütilise, amülolüütilise ja proteolüütilise toimega ensüümid, mis tagab rasvade, süsivesikute ja valkude seedimise. Pankreatilise seedimise produktid imenduvad kas otse või pärast täiendavat hüdrolyüsi sooleensüümide vahendusel.

#### Kliiniline efektiivsus

Kreon'iga on läbi viidud pankrease eksokriinse puudulikkusega patsientidel 30 uuringut. Nendest kümme platseebokontrolliga uuringut olid läbi viidud tsüstilise fibroosi, kroonilise pankreatiidi või operatsioonijärgse (pankreatektoomia) seisundiga patsientidel.

Kõikides randomiseeritud, platseebokontrolliga efektiivsuse uuringutes oli määratletud peamiseks eesmärgiks Kreon'i esmase efektiivsuse näitajate, rasva imendumise koefitsendi (CFA) paremus võrreldes platseeboga.

Rasva imendumise koefitsient näitab organismis imendunud rasva protsenti, arvestades manustatud rasvade kogust ja väljaheitega eritunud rasvade kogust. Platseebokontrolliga pankrease eksokriinse alatalitluse uuringutes oli keskmine CFA Kreon-ravi puhul kõrgem (83,0%) võrreldes platseeboga (62,6%). Kõigis uuringutes, sõltumata nende ülesehitusest, oli keskmine CFA (%) Kreon-ravi raviperioodi lõpus sarnane Kreon'i keskmistele CFA väärtustele platseebokontrolliga uuringutes. Kõikides uuringutes täheldati haigusest tingitud spetsiifilise sümptomatoloogia paranemist sõltumata etioloogiast (roojamise sagedus, väljaheite konsistents, kõhupuhitus).

#### Lapsed

Kreon'i efektiivsust tsüstilise fibroosi korral on näidatud 288 lapsespatsiendil alates vastsündinutest kuni noorukiteni. Kõigis uuringutes oli Kreon'i ekspositsiooni kestuse mediaan 2 nädalat. Kõigis pediatrilistes vanuserühmades oli CFA keskmine väärtus uuringu lõppedes Kreon'i puhul võrreldavalt üle 80%.

### 5.2 Farmakokineetilised omadused

Loomkatsetes ei ole leitud tõendeid intaktsete ensüümide imendumise kohta, mistõttu klassikalisi farmakokineetilisi uuringuid ei ole läbi viidud. Pankrease ensüümide preparaadid ei pea toime avaldamiseks imenduma. Vastupidi, nende täielik ravitoime saavutatakse seedetrakti valendikus. Valkudena alluvad ensüümid seedetraktis edasi liikudes esmalt proteolüüsile ning seejärel imenduvad peptiidide ja aminohapetena.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mittekliinilised andmed ei viita ägeda, subkroonilise või kroonilise toksilise toime tekkele. Genotoksilisuse, kartsinogeensuse või reproduktsioonitoksilisuse toime uuringuid ei ole läbi viidud.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Graanuli sisu: makrogool 4000

Graanuli kate: hüpromelloosftalaat, dimetikoon 1000, trietüültsitraat, tsetüülalkohol

Kapsel: raudoksiid (E172), titaandioksiid (E171), naatriumlaaurüülsulfaat, želatiin.

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat.

HDPE purk: pärast esmast avamist hoida temperatuuril kuni 25°C ning kasutada ära 6 kuu jooksul.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

HDPE purk:

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Hoida purk tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

Al/Al blistrid:

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

HDPE purk polüpropüleenist kaanega: 50 või 100 kapslit.

Al/Al blistrid: 20 kapslit (2 blistrit, igas 10 kapslit).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Mylan IRE Healthcare Limited

Unit 35/36 Grange Parade

Baldoyle Industrial Estate

Dublin 13

Iirimaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

Kreon 10 000 U: 342801

Kreon 25 000 U: 342901

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 09.02.2001

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.02.2011

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

jaanuar 2021