

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kreon 20 000 U, gastroresistentsed kõvakapslid

Kreon 35 000 U, gastroresistentsed kõvakapslid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Kreon 20 000 U:

Üks kapsel sisaldab 300 mg pankrease pulbrit\*, millele vastab

Lipaas 20 000 Ph. Eur. ühikut

Amülaas 16 000 Ph. Eur. ühikut

Proteaas 1200 Ph. Eur. ühikut

Kreon 35 000 U:

Üks kapsel sisaldab 420 mg pankrease pulbrit\*, millele vastab

Lipaas 35 000 Ph. Eur. ühikut

Amülaas 25 200 Ph. Eur. ühikut

Proteaas 1400 Ph. Eur. ühikut

\*toodetud sea pankrease koest

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Gastroresistentne kõvakapsel

20 000 U: Kahevärviline želatiinist kõvakapsel (piklik, suurus 0) pruuni läbipaistmatu kapslikaane ja läbipaistva kapslikehaga, mis on täidetud pruunikate gastroresistentsete graanulitega (minimikrosfäärid).

35 000 U: Kahevärviline želatiinist kõvakapsel (piklik, suurus 00) punakaspruuni läbipaistmatu kapslikaane ja läbipaistva kapslikehaga, mis on täidetud pruunikate gastroresistentsete graanulitega (minimikrosfäärid).

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Pankrease ensüümide asendusravi tsüstilisest fibroosist või teistest seisunditest (nt krooniline pankreatiit, pankreatektoomia või pankrease vähk) põhjustatud pankrease eksokriinse puudulikkuse korral.

Ravim on näidustatud lastele, noorukitele ja täiskasvanutele.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

Annustamine on individuaalne ja sõltub haiguse raskusest ja toidu koostisest.

Ravi tuleb alustada väikseima soovitatava annusega, mida järk-järgult suurendatakse, jälgides hoolikalt patsiendi ravivastust, sümptomeid ja toitumust. Patsiente tuleb juhendada, et nad ei suurendaks iseseisvalt ravimi annust.

Annuste muutmisel võib olla vajalik mitmepäevane kohanemisperiood.

## **Annustamine tsüstilise fibroosi korral**

### Lapsed:

Ravimi tugevused, mis sisaldavad 20 000 ja 35 000 Ph. Eur. ühikut lipaasi, ei pruugi olla sobivad ravi alustamiseks teatud piirist väiksema kehakaaluga patsientidel, sõltuvalt vanusest.

Laste vanuserühmas on soovitatav alustada annustamist järgmiselt: alla 4-aastastel lastel annusega 1000 Ph. Eur. ühikut lipaasi 1 kg kehakaalu kohta ühe toidukorra ajal ning 4-aastastel ja vanematel lastel annusega 500 Ph. Eur. ühikut lipaasi 1 kg kehakaalu kohta ühe toidukorra ajal.

Seetõttu võib antud patsiendirühmas vajaliku annuse manustamiseks olla vajalik kasutada ravimvormi, mis sisaldavad vähem ühikuid lipaasi (nt 10 000 või 5000 Ph. Eur. ühikut lipaasi).

### Noorukid ja täiskasvanud:

Kehakaalul põhinevat ensüümide annustamist tuleb alustada arvestusega 500 Ph. Eur. ühikut lipaasi 1 kg kehakaalu kohta ühe toidukorra ajal.

### Kõik vanuserühmad:

Annuseid tuleb kohandada vastavalt haiguse raskusele, steatorröa üle kontrolli saavutamisele ja hea toitumuse säilimisele.

Patsiendid ei tohi ületada annust 2500 Ph. Eur. ühikut lipaasi 1 kg kehakaalu kohta ühe toidukorra ajal või 10 000 Ph. Eur. ühikut lipaasi 1 kg kehakaalu kohta ööpäevas või 4000 Ph. Eur. ühikut lipaasi 1 g toiduga saadava rasva kohta. Tsüstilise fibroosiga patsientidel, kes võtavad rohkem kui 10 000 ühikut lipaasi 1 kg kehakaalu kohta ööpäevas, on teatatud fibroseeruvast kolonopaatias (vt lõik 4.4).

## **Annustamine pankrease eksokriinse puudulikkusega seotud teiste seisundite korral**

### Noorukid ja täiskasvanud:

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

## **Manustamisviis**

Suukaudne.

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

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

Kui kapsli neelamine on raskendatud (nt väikesed lapsed ja eakad patsiendid), võib kapslid ettevaatlikult avada ja gastroresistentsete graanulid lisada happelisele pehmele toidule [pH <5,5], mis ei vaja närimist, või happelisele vedelikule [pH <5,5]. Selleks sobivad näiteks õunapüree või jogurt või puuviljamahl, mille pH on alla 5,5, nt õuna-, apelsini- või ananassimahl. Segu ei tohi säilitada.

Gastroresistentseid graanuleid ei tohi segada vee, piima ega sooja toiduga.

Pehme toit või segu vedelikuga tuleb kohe närimata alla neelata ning seejärel tuleb juua vett või

mahla, et tagada kogu annuse täielik sissevõtmine. Gastroresistentsete graanulite 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.

Tuleb jälgida, et suhu ei jääks ravimijääke.

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### Fibroseeruv kolonopaatia

Tsüstilise fibroosiga patsientidel, kes võtavad suures annuses pankreatiini sisaldavaid ravimeid, on täheldatud niude-umbsoole ja jämesoole striktuure (fibroseeruv kolonopaatia). Ettevaatusabinõuna tuleb võimaliku fibroseeruva kolonopaatia välistamiseks patsienti arstlikult hinnata mis tahes ebatavaliste abdominaalsümptomite tekkel või kõhusümptomite muutuste korral, eriti juhul kui patsient võtab iga päev rohkem kui 10 000 Ph. Eur. ühikut lipaasi 1 kg kehakaalu kohta.

### Anafülaktilised reaktsioonid

Harva on teatatud anafülaktilistest reaktsioonidest pankreatiini sisaldavate ravimite kasutamisel. Patsientidele tuleb öelda, et sellise reaktsiooni tekkel tuleb kohe ravi katkestada ja otsida kiiresti arstiabi.

Ülitundlikkusega seotud kõrvaltoimete riski vähendamiseks on soovitatav ettevaatus, kui patsiendil on allergia sea proteiinide suhtes.

### Limaskestast ärritus

Kui kapsleid näritakse ja/või hoitakse liiga kaua suus, võivad tekkida suu valu, ärritus (stomatiit), veritsus ja haavand. Suuärrituse esmaste nähtude korral võib olla abi suu loputamisest ja klaasitäie vee joomisest.

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**

### Rasedus

Sea pankrease ensüümide kasutamise kohta rasedatel on vähe andmeid või andmed puuduvad (vähem kui 300 raseduse tulemid). Puuduvad loomkatsete andmed reproduktsoonitoksilisuse kohta (vt lõik 5.3), kuid loomkatsetes ei leitud tõendeid sea pankrease ensüümide imendumise kohta. Seega ei ole oodata reproduktiooni- või arengutoksilist toimet.

Seda ravimit tohib kasutada raseduse ajal, kui vajalik on piisava toitumistoe tagamine pankrease eksokriinse puudulikkusega rasedal naisel.

### Imetamine

Toimeid rinnaga toidetavale vastsündinule/imikule ei ole oodata, sest sea pankrease ensüümide süsteemne ekspositsioon on imetava naise organismis ebaoluline.

Kreon'i tohib kasutada imetamise ajal.

### Fertiilsus

Toimeid fertiilsusele ei ole oodata, sest pankrease ensüümid ei imendu seedetraktist.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Kreon'il ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

Kõige olulisemad tõsised kõrvaltoimed, mida täheldati pankrease ensüüme sisaldavate ravimite kasutamisel, on anafülaktilised reaktsioonid (vt lõik 4.4) ja fibroseeruv kolonopaatia (vt lõik 4.4).

Kliinilistes uuringutes on Kreon'i kasutanud üle 1000 patsiendi.

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks olid seedetrakti häired, mis olid raskuselt peamiselt kerged või mõõdukad.

Kliinilistes uuringutes on täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid allpool näidatud esinemissagedustega:

<b>Organsüsteem</b>	<b>Väga sage ≥ 1/10</b>	<b>Sage ≥ 1/100 kuni &lt; 1/10</b>	<b>Aeg-ajalt ≥ 1/1000 kuni &lt; 1/100</b>	<b>Esinemissagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)</b>
<b>Immuunsüsteemi häired</b>				ülitundlikkus*, anafülaktilised reaktsioonid*
<b>Seedetrakti häired</b>	kõhuvalu	iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus, kõhupuhitus, kõhulahtisus		niude-umbsoole ja jämesoole striktuurid (fibroseeruv kolonopaatia)
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>			nahalööve	kihelus, nõgestõbi

\* Ravimi turuletulekujärgsel kasutamisel on täheldatud järgmisi ülitundlikkuse sümptomeid: generaliseerunud lööve, angioödeem, huulte turse, suu limaskestast ja näo turse, põletus ja paistetus silmade ümbruses, astmaatilised vaevused. Lisaks on anafülaktilise šoki korral teatatud tahhükardiast ja hüpotensioonist.

#### Lapsed

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

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

### **4.9 Üleannustamine**

Pankrease ensüüme sisaldavate ravimite suurte annuste pikaajalist kasutamist on seostatud fibroseeruva kolonopaatiaga ja mõnedel juhtudel selle tagajärjel tekkinud käärsoole striktuuridega (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Pankreatiini väga suurte annuste manustamisel on täheldatud hüperurikosuuriat ja hüperurikeemiat.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

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

#### Toimemehhanism:

Kreon sisaldab želatiinist kapslites gastroresistentsete graanulite (minimikrosfääride) kujul sea pankrease pulbrit (pankreatiini).

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

#### Kliiniline efektiivsus:

Kreon'i (Kreon kapslid, mis sisaldavad 10 000, 25 000 või 40 000 Ph. Eur. lipaasi ühikut, ning Kreon 5000) efektiivsuse hindamiseks on läbi viidud 33 uuringut pankrease eksokriinse puudulikkusega patsientidel. Neist üksteist olid platseebokontrolliga uuringud, mis viidi läbi tsüstilise fibroosi, kroonilise pankreatiidi või operatsioonijärgsete seisunditega patsientidel.

Kõigis randomiseeritud platseebokontrolliga efektiivsuse uuringutes oli eelnevalt määratletud põhieesmärgiks näidata Kreon'i esmase efektiivsusnäitaja (rasva imendumise koefitsient (*coefficient of fat absorption*, CFA)) paremust võrreldes platseeboga.

Rasva imendumise koefitsient näitab organismis imendunud rasva protsenti, arvestades manustatud rasvade kogust ja väljaheitega eritunud rasvade kogust. Platseebokontrolliga pankrease eksokriinse puudulikkuse uuringutes oli keskmine CFA (%) Kreon-ravi puhul kõrgem (83,0%) võrreldes platseeboga (59,1%). Kõigis uuringutes, sõltumata nende ülesehitusest, oli keskmine CFA (%) Kreon-ravi perioodi lõpus sarnane Kreon'i keskmistele CFA väärtustele platseebokontrolliga uuringutes. Kõikides uuringutes täheldati ravi ajal Kreon'iga pankrease eksokriinse puudulikkuse sümptomite (sh rooja konsistents, kõhuvalu, kõhugaasid ja roojamise sagedus) märgatavat paranemist, sõltumata põhihaigusest.

### Lapsed

Kreon'i efektiivsust tsüstilise fibroosi korral on näidatud 340 lapspatsiendil alates vastsündinutest kuni noorukiteni. Kõigis uuringutes oli CFA keskmine väärtus uuringu lõppedes Kreon'i puhul üle 80%, mis oli sarnane kõigis laste vanuserühmades.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Loomkatsetes ei 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 näita olulist kroonilist toksilisust. Loomkatsetes ei leitud tõendeid sea pankrease ensüümide imendumise kohta seedetraktist pärast suukaudset manustamist. Genotoksilisuse, kartsinogeensuse või reproduktsioonitoksilisuse uuringuid ei ole läbi viidud.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Kapsli sisu:

Hüpromelloosftalaat

Makrogool 4000

Trietüültsitraat

Dimetikoon 1000

Tsetüülalkohol

Kapsli kest:

Želatiin

Punane, kollane ja must raudoksiid (E172)

Naatiumlaurüülsulfaat

Titaandioksiid (E171)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

18 kuud

Pärast esmast avamist: hoida temperatuuril kuni 25°C ja kasutada ära 6 kuu jooksul.

Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

#### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist vt lõik 6.3.

#### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

HDPE pudelid PP keeratava korgiga.

Kreon 20 000 U: 50, 60, 100, 120, 200 või 250 kapslit.

Kreon 35 000 U: 50, 60, 100, 120 või 200 kapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

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

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Mylan IRE Healthcare Limited

Unit 35/36 Grange Parade

Baldoyle Industrial Estate

Dublin 13

Iirimaa

### **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

Kreon 20 000 U: 974618

Kreon 35 000 U: 974718

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 30.10.2018

### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

märts 2019