Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

KREON 10 000 želučanootporne kapsule, tvrde
KREON 25 000 želučanootporne kapsule, tvrde

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula Kreona 10 000 sadrži 150 mg praška gušterače što odgovara
10 000 Ph. Eur. j. lipolitičke aktivnosti
8 000 Ph. Eur. j. amilolitičke aktivnosti
600 Ph. Eur. j. proteolitičke aktivnosti

Jedna kapsula Kreona 25 000 sadrži 300 mg praška gušterače, što odgovara
25 000 Ph. Eur. j. lipolitičke aktivnosti
18 000 Ph. Eur. j. amilolitičke aktivnosti
1 000 Ph. Eur. j. proteolitičke aktivnosti

Proizvedeno iz tkiva gušterače svinjskog porijekla.
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Želučanootporna kapsula, tvrda.

Kreon 10 000: dvobojne tvrde želatinske kapsule (smeđa neprozirna kapa i bezbojno prozirno tijelo) punjene želučanootpornim granulama*.

Kreon 25 000: dvobojne tvrde želatinske kapsule (narančastosmeđa neprozirna kapa i bezbojno prozirno tijelo) punjene želučanootpornim granulama*.

*zaštićenog naziva Minimicrosphere™

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Kreon je indiciran u odraslih i djece za liječenje egzokrine insuficijencije pankreasa. Egzokrina insuficijencija pankreasa često je udružena sa sljedećim stanjima, ali bez ograničavanja samo na njih:

- cistična fibroza
- kronični pankreatitis
- pankreatektomija
- gastrektomija
- karcinom pankreasa
- gastrointestinalna kirurška premoštenja (npr. Billroth II gastroenterostoma)
- duktalna opstrukcija pankreasa ili glavnog žučnog kanala (npr. neoplazmom)
- Shwachman-Diamondov sindrom.

4.2. Doziranje i način primjene

HALMED
10 - 11 - 2026
ODOBRENO

Doziranje

Lijek se dozira prema individualnim potrebama bolesnika i ovisi o težini bolesti i sastavu hrane. Preporučuje se uzeti dozu tijekom ili neposredno nakon obroka.

Doziranje u djece i odraslih sa cističnom fibrozom
Na osnovi preporuke Konsenzus konferencije za cističnu fibrozu, studije bolesnika s kontrolom američke Fondacije za cističnu fibrozu i engleske studije bolesnika s kontrolom, predlažu se sljedeće opće smjernice za doziranje nadomjesnog liječenja enzimima pankreasa:

- Doziranje enzima prema tjelesnoj težini treba započeti s 1000 jedinica lipaze/kg/obrok za djecu mlađu od 4 godine, a 500 jedinica lipaze/kg/obrok za djecu stariju od 4 godine.
- Dozu treba prilagoditi prema težini bolesti, kontroli steatoreje te održavanju dobrog stanja uhranjenosti.
- Većina bolesnika treba ostati ispod, odnosno ne treba prekoračiti dnevnu dozu od 10000 jedinica lipaze na kg tjelesne težine ili 4000 jedinica lipaze/g unešene masti.

Doziranje kod egzokrine insuficijencije pankreasa drugih uzroka
Dozu treba prilagoditi svakom bolesniku u skladu sa stupnjem maldigestije i sadržajem masti u obroku. Uobičajena početna doza iznosi ≥25 000 jedinica lipaze (Ph. Eur.) po obroku, te se može povećati do najviše 80 000 jedinica lipaze po obroku, ovisno o individualnim potrebama. Preporučena doza uz glavne obroke kreće se od 25 000 do 80 000 jedinica lipaze, a uz međuobroke dvostruko manje.

Način primjene

Kapsule se trebaju progutati cijele (bez drobljenja i žvakanja), s dovoljnom količinom tekućine tijekom ili neposredno nakon obroka ili međuobroka. Kada je gutanje kapsula otežano (npr. u male djece ili starijih osoba), kapsule se mogu pažljivo otvoriti, a minimikrosfere pomiješati s **mekanom kiselom hranom, hladnom ili sobne temperature** (pH<5,5), koja ne zahtijeva žvakanje, ili s **hladnom kiselom tekućinom ili kiselom tekućinom sobne temperature** (pH<5,5). To može biti kašica od jabuke ili jogurt ili voćni sok s pH nižim od 5,5, npr. sok od jabuke, naranče ili ananasa. **Takvu mješavinu ne smije se čuvati ili ostavljati za poslije.** Drobljenje i žvakanje minimikrosfera ili miješanje s hranom ili tekućinama s pH većim od 5,5 može oštetiti zaštitnu gastrorezistentnu ovojnicu, uslijed čega može doći do preranog otpuštanja enzima u usnoj šupljini te stoga i smanjene djelotvornosti i iritacije sluznice. **Potreban je oprez da se lijek ne zadrži u ustima.**

U svakom trenutku važno je osigurati dobru hidraciju, osobito u razdoblju povećanog gubitka tekućine. Neprimjerena hidracija može pogoršati konstipaciju. **Bilo kakvu mješavinu minimikrosfera s hranom ili tekućinama treba uzeti odmah (u roku od pet minuta), a ne čuvati za poslije.**

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Strikture ileo-cekuma i debelog crijeva (fibrozirajuća kolonopatija) prijavljeni su u bolesnika s cističnom fibrozom koji su primali visoke doze pripravaka praška gušterače (vidjeti dio 4.8). Kao mjeru opreza, neuobičajene abdominalne simptome ili promjene simptoma treba razjasniti kako bi se isključila mogućnost fibrozirajuće kolonopatije, osobito u bolesnika koji uzimaju doze veće od 10 000 jedinica lipaze/kg/dan.

U ranoj fazi akutnog pankreatitisa, Kreon, kao i sve lijekove, ne treba primjenjivati oralno.

HALMED
10 - 11 - 2026
ODOBRENO

Infekcija virusom hepatitisa E
Unatoč mjerama koje se poduzimaju tijekom proizvodnje kako bi se smanjio rizik, moguća je prisutnost virusa hepatitisa E (HEV) u lijekovima koji sadrže ekstrakte praška gušterače životinjskog (svinjskog) podrijetla.
Presječno ispitivanje pokazalo je veću seroprevalenciju HEV-a u bolesnika s cističnom fibrozom koji primaju nadomjesnu terapiju enzimima gušterače nego u osoba koje ne koriste pankreatin. To ispitivanje podliježe važnim ograničenjima, uključujući neizvjesnost u pogledu vremena prethodne infekcije, kao i mogućnost drugih izvora HEV-a. Kao mjeru opreza, imunosuprimirane bolesnike koji primaju visoke dnevne doze treba savjetovati o simptomima virusnog hepatitisa te uputiti da potraže liječničku pomoć ako se takvi simptomi pojave.

Pomoćne tvari
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

Sljedivost
Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća i plodnost
Nema kliničkih podataka o primjeni pankreasnih enzima u trudnica. Ispitivanja na životinjama ukazuju da se enzimi pankreasa svinjskog porijekla ne apsorbiraju. Stoga se ne očekuje reproduktivna ili razvojna toksičnost. Potreban je oprez kada se lijek propisuje trudnicama.

Dojenje
Kako ispitivanja na životinjama ne pokazuju sistemsku izloženost dojilje pankreasnim enzimima, ne očekuje se učinak na dojenče.
Pankreasni enzimi mogu se koristiti tijekom dojenja.

Ako je tijekom trudnoće i dojenja potrebno, Kreon se treba koristiti u dozama koje su dovoljne za postizanje odgovarajućeg stanja uhranjenosti.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Kreon ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

U kliničkim je ispitivanjima više od 900 bolesnika s egzokrinom insuficijencijom pankreasa bilo izloženo Kreonu.
Najčešće zabilježene nuspojave bile su probavni poremećaji, primarno blage ili umjerene težine.
Sljedeće nuspojave zabilježene su u kliničkim ispitivanjima, uz naznačenu učestalost

Organski sustav	Vrlo često ≥1/10	Često ≥1/100 i <1/10	Manje često ≥1/1000 i <1/100	Nepoznata učestalost
Poremećaji probavnog sustava	abdominalna bol*	mučnina, povraćanje, konstipacija,		strikture ileo-cekuma i debelog crijeva

HALMED
10 - 11 - 2026
ODOBRENO

		distenzija abdomena, dijareja*		(fibrozirajuća kolonopatija)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			osip	svrbež, urtikarija
Poremećaji imunološkog sustava				preosjetljivost (anafilaktičke reakcije)

* Poremećaji probavnog sustava uglavnom su povezani s bolestima u podlozi. Za abdominalnu bol i dijareju je prijavljena slična ili niža incidencija u odnosu na placebo.

Strikture ileo-cekuma i debelog crijeva (fibrozirajuća kolonopatija) prijavljeni su u bolesnika s cističnom fibrozom koji su primali visoke doze pripravaka praška gušterače (vidjeti dio 4.4).

Alergijske reakcije, uglavnom kožne, ali bez ograničavanja na njih, opažene su i identificirane kao nuspojave nakon stavljanja lijeka u promet. Zbog toga što su spontano prijavljene iz populacije nesigurne veličine, nije moguće sa sigurnošću procijeniti učestalost.

Pedijatrijska populacija
U pedijatrijskoj populaciji nisu identificirane specifične nuspojave. Učestalost, vrsta i težina nuspojava u djece s cističnom fibrozom bila je slična u usporedbi s odraslima.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9. Predoziranje

Prijavljene su hiperurikozurija i hiperuricemija povezane s izrazito visokim dozama praška gušterače.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Digestivi, uključujući probavne enzime, enzimski pripravci,
ATK oznaka: A09AA02

Kreon sadrži prašak svinjske gušterače formuliran u obliku obloženih entero (acidorezistentnih) minimikrosfera napunjenih u želatinske kapsule.
Kapsule se brzo otapaju u želucu i oslobađaju mnogo minimikrosfera. To je princip višejediničnih doza koji osigurava dobro miješanje minimikrosfera s himusom, istodobno pražnjenje iz želuca s himusom i optimalnu raspodjelu enzima u himusu nakon oslobađanja.

Kada minimikrosfere stignu do tankog crijeva, njihova se ovojnica vrlo brzo otapa (pri pH>5,5), oslobađajući enzime s lipolitičkom, amiolitičkom i proteolitičkom aktivnošću, kako bi osigurali probavu masti, škroba i bjelančevina. Produkti enzimske probave zatim se apsorbiraju, odmah ili nakon daljnje hidrolize intestinalnim enzimima.

HALMED
10 - 11 - 2026
ODOBRENO

Klinička djelotvornost
Ukupno je provedeno 30 kliničkih ispitivanja djelotvornosti Kreona u bolesnika s egzokrinom insuficijencijom pankreasa. Deset ispitivanja u bolesnika s cističnom fibrozom, kroničnim pankreatitisom ili stanjima nakon kirurškog zahvata bilo je kontrolirano placebom.

U svim randomiziranim, placebom kontroliranim ispitivanjima djelotvornosti, unaprijed definirani cilj bio je pokazati superiornost Kreona u odnosu na placebo za koeficijent apsorpcije masti (CFA), primarni ishod za mjeru djelotvornosti.
Koeficijent apsorpcije masti utvrđuje postotak masti apsorbirane u organizam, uzimajući u obzir unos masti i izlučivanje masti putem stolice. U placebom kontroliranim ispitivanjima egzokrine insuficijencije pankreasa, srednja vrijednost CFA (%) bila je veća kod liječenja Kreonom (83,0%) u usporedbi s placebom (62,6%). U svim ispitivanjima, bez obzira na dizajn, srednja vrijednost CFA (%) na kraju perioda liječenja Kreonom bila je slična srednjoj vrijednosti CFA za Kreon iz placebom kontroliranih ispitivanja.
Liječenje Kreonom poboljšava simptome egzokrine insuficijencije pankreasa, uključujući učestalost i konzistenciju stolice, abdominalnu bol i flatulenciju, bez obzira na podležeću bolest.

Pedijatrijska populacija
Djelotvornost Kreona dokazana je u 288 pedijatrijskih bolesnika sa cističnom fibrozom u dobnom rasponu od novorođenčadi do adolescenata. U svim ispitivanjima, srednja vrijednost CFA na kraju perioda liječenja Kreonom prešla je 80%, slično u svim pedijatrijskim dobnim skupinama.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Kako ispitivanja na životinjama nisu pokazala apsorpciju intaktnih enzima, nisu provedena klasična farmakokinetička ispitivanja. Pripravci enzima pankreasa ne trebaju biti apsorbirani kako bi mogli djelovati. Naprotiv, njihovo potpuno terapijsko djelovanje odvija se unutar lumena gastrointestinalnog trakta. Nadalje, oni su proteini, te kao takvi podliježu proteolitičkoj probavi tijekom prolaska kroz gastrointestinalni trakt, prije nego što se apsorbiraju kao peptidi i aminokiseline.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude. Ne pokazuju relevantnu akutnu, kroničnu ili supkroničnu toksičnost. Nisu provedena konvencionalna ispitivanja genotoksičnosti, kancerogenosti ili reproduktivne i razvojne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra granule:
makrogol 4000

Ovojnica granule:
hipromelozaftalat
dimetikon 1000
cetilni alkohol
trietilcitrat

Kapsula:
želatina
željezov oksid, crveni (E 172)
željezov oksid, žuti (E 172)

HALMED
10 - 11 - 2026
ODOBRENO

željezov oksid, crni (E 172)
natrijev laurilsulfat.

Kapsule Kreona 25 000 ne sadrže željezov oksid crni (E172).

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine.
Nakon prvog otvaranja čuvati na temperaturi ispod 25ºC i upotrijebiti unutar 6 mjeseci. Spremnik čuvati čvrsto zatvoren.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25ºC.
Za uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti dio 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Kreon 10 000: 100 kapsula u plastičnom (HDPE) spremniku, u kutiji.
Kreon 25 000: 100 kapsula u plastičnom (HDPE) spremniku, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Viatris Hrvatska d.o.o.
Koranska 2
10 000 Zagreb

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Kreon 10 000: HR-H-423800596
Kreon 25 000: HR-H-724454677

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Kreon 10 000: 03. travnja 1997. / 19.05.2016.
Kreon 25 000: 03. travnja 1997. / 19.05.2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

HALMED
10 - 11 - 2026
ODOBRENO

24. srpnja 2026.

H A L M E D
10 - 11 - 2026
O D O B R E N O