

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kreon Micro Granulat

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

100 mg Granulat (entsprechend 1 Messlöffel) enthalten 60,12 mg Pankreatin (Pankreasextrakt, hergestellt aus porcinem Bauchspeicheldrüsengewebe) entsprechend

5.000 Lipase-,
3.600 Amylase- und
200 Protease-Einheiten nach Ph.Eur.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Mikropellets als Granulat zum Einnehmen.

Aussehen: Rundes, hellbraunes Granulat (Mikropellets).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Therapie der exokrinen Pankreasinsuffizienz bei Säuglingen, Kleinkindern und Kindern, die häufig mit Mukoviszidose (zystischer Fibrose) in Zusammenhang steht, aber nicht darauf beschränkt ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Kreon Micro ist eine spezielle Darreichungsform mit besonders kleiner Pelletgröße, die vor allem zur Anwendung bei Säuglingen, Kleinkindern und Kindern, die Kapseln nicht schlucken können, geeignet ist. Kreon Micro erlaubt eine verbesserte individuelle Dosierung, wenn niedrige Lipase-Dosen für eine adäquate Behandlung von kleinen Kindern benötigt werden.

Der Pankreatinbedarf weist große individuelle Schwankungen auf; abhängig vom Schweregrad der Erkrankung und dem Fettgehalt des Essens soll die Dosis grundsätzlich vom Arzt dem Krankheitszustand des Patienten angepasst werden.

Dosierung:

Basierend auf den Empfehlungen der Konsens Konferenz für zystische Fibrose (CF), der US CF-Stiftung Fallstudie und der GB-Fallstudie können die folgenden Dosierungsempfehlungen abgegeben werden:

Bei Kindern unter 4 Jahren soll die Behandlung mit 1.000 Lipase-Einheiten/kg Körpergewicht/Mahlzeit begonnen werden, und bei Kindern über 4 Jahren mit 500 Lipase-Einheiten/ kg Körpergewicht/Mahlzeit.

Bei Kindern unter 2 Jahren soll die Behandlung mit 2.000 bis 5.000 Lipase-Einheiten pro Mahlzeit begonnen werden, und auf maximal 2.500 Lipase-Einheiten/kg Körpergewicht pro Mahlzeit angepasst werden, wobei die maximale Tagesdosis von 10.000 Lipase-Einheiten/kg Körpergewicht nicht überschritten werden soll.

Die Dosierung hängt jedoch vom Schweregrad der Erkrankung ab. Eine Erhöhung der Dosis sollte nur unter ärztlicher Kontrolle erfolgen und an der Verbesserung der Symptomatik (z.B. Steatorrhoe, Bauchschmerzen, Ernährungszustand) ausgerichtet sein.

Eine Tagesdosis von 10.000 Lipase-Einheiten/kg Körpergewicht oder 4.000 Lipase-Einheiten/g Fettaufnahme sollte bei Patienten mit Mukoviszidose nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.4).

Für höhere Dosierungen stehen andere Kreon Darreichungsformen mit höheren Enzymaktivitäten zur Verfügung.

Art der Anwendung:

Zum Einnehmen.

Kreon Micro unzerkaut während der oder unmittelbar nach den Mahlzeiten (Haupt- oder Zwischenmahlzeiten) einnehmen.

Kreon Micro kann einer kleinen Menge einer sauren weichen Speise (pH <5,5), die nicht gekaut werden muss, beigemischt werden oder es kann mit säurehaltiger Flüssigkeit (pH <5,5) eingenommen werden. Dies könnten Apfelmus, Joghurt oder Fruchtsaft sein mit einem pH von weniger als 5,5, z.B. Apfel- Orangen- oder Ananassaft. Diese Mischung darf nicht aufbewahrt werden. Jede Mischung mit Nahrung oder Flüssigkeiten muss unverzüglich, ungekaut eingenommen werden. Danach Wasser oder Saft trinken um eine komplette Aufnahme zu gewährleisten. Zerdrücken und zerkauen der Mikropellets oder mischen mit Speisen oder Flüssigkeiten mit einem pH höher als 5,5, kann den magensaftresistenten Schutzfilm zerstören. Dadurch kann es zu einer zu frühen Enzymfreisetzung in der Mundhöhle kommen und zu Wirkungsverlust und Schleimhautreizungen führen. Es ist darauf zu achten, dass kein Arzneimittel im Mund zurückbleibt.

Es ist wichtig ständig für ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu sorgen, speziell in Situationen mit erhöhtem Flüssigkeitsverlust. Ungenügende Flüssigkeitszufuhr kann eine Verstopfung verstärken. Jede Mischung der Mikropellets mit Nahrung oder Flüssigkeiten muss unverzüglich eingenommen werden und darf nicht aufbewahrt werden.

Das magensaftresistente Granulat kann auch durch eine Magensonde verabreicht werden.

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach dem Krankheitsverlauf und wird vom Arzt bestimmt.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff (Pankreatin, gewonnen aus Schweinepankreas), bzw. nachgewiesener Schweinefleischallergie oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kreon Micro enthält aktive Enzyme, die bei Freisetzung in der Mundhöhle, z.B. durch Zerkauen der magensaftresistenten Mikropellets, dort zu Schleimhautschädigungen (z.B. Ulcerationen der Mundschleimhaut) führen können. Es ist deshalb darauf zu achten, dass die Mikropellets unzerkaut geschluckt werden.

Unter Anwendung hochdosierter Pankreasenzympräparate wurden bei Patienten mit Mukoviszidose Stenosen des Ileum, Caecum und Dickdarms (fibrosierende Colonopathien) beobachtet. Aus Gründen allgemeiner Vorsicht sollten ungewöhnliche Bauchschmerzen oder Veränderungen von abdominalen Symptomen medizinisch abgeklärt werden, um eine mögliche fibrosierende Colonopathie auszuschließen, besonders wenn der Patient mehr als 10.000 Einheiten/kg Körpergewicht einnimmt.

So wie alle derzeit vermarkteten Pankreatin-hältigen Produkte, wird auch Kreon aus Bauchspeicheldrüsengewebe von zum Verzehr bestimmten Schweinen gewonnen. Obwohl bei Kreon das Risiko einer Übertragung eines infektiösen Erregers auf den Menschen durch Inaktivierung und Untersuchung auf zahlreiche bestimmte Viren während der Herstellung minimiert wurde, besteht ein theoretisches Übertragungsrisiko viraler Erkrankungen, insbesondere mit neuen oder unbekanntem Viren. Das Vorkommen von porcinen Viren, die zu einer Ansteckung beim Menschen führen können, kann nicht sicher ausgeschlossen werden. Tatsächlich wurden noch nie Fälle einer Übertragung infektiöser Erkrankungen im Zusammenhang mit Pankreasextrakten, gewonnen aus Schweinepankreas berichtet, obwohl diese schon sehr lange Zeit eingesetzt werden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosiereinheit, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Bislang sind keine Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen bekannt geworden.

Zur Vermeidung falsch positiver Befunde muss Kreon Micro mindestens 3 Tage vor einer Chymotrypsin-Bestimmung im Stuhl abgesetzt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität und Schwangerschaft:

Für Pankreasenzyme liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Tierexperimentelle Studien zeigten keinen Hinweis, dass Pankreatin, gewonnen aus Schweinepankreas, resorbiert wird. Daher sind keine Auswirkungen auf Schwangerschaft und embryonal/fetale Entwicklung, Geburt und postnatale Entwicklung zu erwarten. Bei der Anwendung in der Schwangerschaft ist Vorsicht geboten.

Stillzeit:

Es sind keine Auswirkungen auf den Säugling zu erwarten, nachdem aufgrund tierexperimenteller Erkenntnisse bei stillenden Frauen keine systemische Exposition mit Pankreasenzymen zu erwarten ist. Pankreasenzyme können während der Stillzeit angewendet werden.

Wenn die Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit medizinisch notwendig ist, sollte Kreon in Dosierungen eingenommen werden, die einen ausreichenden Ernährungszustand gewährleisten.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Kreon hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

In klinischen Studien wurden mehr als 900 Patienten mit Kreon behandelt. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren vorwiegend milde bis moderate gastrointestinale Beschwerden.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien mit den unten angegebenen Häufigkeiten beobachtet.

MedDRA Systemorganklassen	Sehr häufig ≥1/10	Häufig ≥1/100, <1/10	Gelegentlich ≥1/1.000, <1/100	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	abdominale Schmerzen*	Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Völlegefühl, Diarrhoe*		Stenosen des Ileum, Caecum und Dickdarms (fibrosierende Colonopathien)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Rash	Pruritus, Urticaria
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeit (anaphylaktische Reaktionen)

* Gastrointestinale Beschwerden sind hauptsächlich auf die Grunderkrankung zurückzuführen. Eine vergleichbare oder niedrigere Häufigkeitsrate im Vergleich zu Placebo wurde für Diarrhoe und für abdominale Schmerzen berichtet.

Stenosen des Ileum, Caecum und Dickdarms (fibrosierende Colonopathien) wurden bei Patienten beobachtet, die Pankreasenzympräparate in hohen Dosen eingenommen hatten (siehe Abschnitt 4.4).

Allergische Reaktionen, vorwiegend aber nicht ausschließlich auf die Haut beschränkt, wurden als Nebenwirkungen nach Markteinführung bekannt, Da es sich hierbei um Spontanberichte einer Population unbekannter Größe handelt, ist eine Abschätzung der Häufigkeitsrate nicht möglich.

Kinder und Jugendliche:

Bei Kindern und Jugendlichen wurden keine spezifischen Nebenwirkungen beobachtet. Die Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen bei Kindern mit Mukoviszidose war verglichen mit den Nebenwirkungen bei Erwachsenen gleich.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Exzessive Dosierung kann zu einer Erhöhung der Harnsäurewerte in Blut und Urin führen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Enzymhaltige Zubereitungen, Multienzyme
ATC-Code: A09AA02

Kreon Micro enthält Pankreatin gewonnen aus Schweinepankreas in Form von magensaftresistenten Mikropellets. Dieses Prinzip der Mehrfachdosierung wurde entwickelt um eine gute Durchmischung der Mikropellets mit dem Chymus sicher zu stellen, um eine gemeinsame Entleerung der Mikropellets aus dem Magen mit dem Chymus zu erreichen sowie eine gute Verteilung der Enzyme im Chymus nach deren Freisetzung.

Sobald die Mikropellets den Dünndarm erreichen, löst sich der Schutzfilm (bei einem pH > 5,5) rasch auf und gibt so die lipolytisch, amylolytisch und proteolytisch wirksamen Enzyme für die Fett-, Stärke- und Proteinverdauung frei. Die Produkte aus der Verdauung durch die Pankreasenzyme werden dann entweder direkt absorbiert oder durch intestinale Enzyme weiter hydrolysiert.

Klinische Wirksamkeit:

Insgesamt wurden 30 Studien, zur Untersuchung der klinischen Wirksamkeit von Kreon (Kreon Kapseln mit 10.000, 25.000 oder 40.000 Lipase-Einheiten gem. Ph.Eur. und Kreon Micro) bei exokriner Pankreasinsuffizienz, durchgeführt. Davon waren 10 entweder placebo- oder baselinedkontrollierte

Studien, die bei Patienten mit zystischer Fibrose, chronischer Pankreatitis oder nach einer Operation durchgeführt wurden.

Bei allen randomisierten, placebokontrollierten Wirksamkeitsstudien war das primäre Ziel, die Überlegenheit von Kreon über Placebo für den primären Zielparameter Fettabsorptionskoeffizient (CFA) zu zeigen. Der Fettabsorptionskoeffizient bestimmt den Prozentsatz des absorbierten Nahrungsfettes unter Berücksichtigung von Fettaufnahme zu fäkaler Fettausscheidung.

In den placebo-kontrollierten PEI-Studien war der mittlere CFA (%) unter Kreon-Behandlung höher (83,0%) als unter Placebo (62,6 %). In allen Studien, unabhängig vom Design, war der mittlere CFA (%) am Ende der Behandlung mit Kreon gleich hoch, wie der mittlere CFA Wert für Kreon in placebo-kontrollierten Studien.

Bei allen durchgeführten Studien, unabhängig von der Ätiologie, konnte auch eine Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptome (z.B. Stuhlfrequenz, Stuhlkonsistenz, Flatulenz) gezeigt werden.

Pädiatrische Population:

Bei zystischer Fibrose (CF) konnte die Wirksamkeit von Kreon an 288 pädiatrischen Patienten, den Altersbereich Neugeborene bis Jugendliche umfassend, gezeigt werden.

In allen Studien war der mittlere CFA Wert am Ende der Kreon-Behandlung in allen pädiatrischen Altersgruppen vergleichbar über 80 %.

Kreon Micro wurde speziell entwickelt um eine Darreichungsform für Säuglinge Kleinkinder und Kinder anzubieten.

Eine spezifische Basline bereinigte Studie, die bei Kleinkindern über 8 Wochen durchgeführt wurde, zeigte die Wirksamkeit von Kreon Micro nach 2 Behandlungswochen hinsichtlich der Verbesserung des CFA und der Fettausscheidung über den Stuhl als auch beim Energieverlust über den Stuhl. Diese Studie war hauptsächlich darauf ausgelegt die Wirksamkeit von Kreon Micro bei 12 Säuglingen und Kleinkindern im Alter von 1-23 Monaten zu untersuchen. Die Auswertung der Ergebnisse zeigte, dass der primäre Wirksamkeitsparameter, CFA, signifikant anstieg von im Mittel 58,0% zur Baseline auf im Mittel 84,7% (mittlerer Anstieg 26,7%, $p = 0,0013$, t-Test für gepaarte Stichproben). Körpergröße und Gewicht stiegen an, der Prozentsatz Gewicht zu Körpergröße blieb dabei nahezu konstant und beinahe 100%.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Aus Tierstudien gibt es keinen Hinweis, dass intakte Enzyme resorbiert werden, deshalb wurden keine klassischen Pharmakokinetikstudien durchgeführt. Pankreasenzyme müssen für die Entfaltung ihrer Wirksamkeit nicht absorbiert werden. Im Gegenteil, die volle therapeutische Aktivität wird im Darmlumen erreicht. Weiters sind Enzyme Proteine und werden als solche proteolytisch verdaut, während sie den Verdauungstrakt passieren, bevor sie als Peptide oder Aminosäuren resorbiert werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinischen Daten zeigen keine relevante akute, subchronische oder chronische Toxizität. Studien zur Genotoxizität, Karzinogenität und Reproduktionstoxizität wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikropelletkern:

Macrogol 4000

Überzug:

Hypromellosephthalat

Cetylalkohol

Triethylcitrat

Dimeticon 1000

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren und das Behältnis fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen!

Nach dem ersten Öffnen innerhalb von 6 Monaten aufbrauchen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißglasflaschen hydrolytische Klasse III oder I mit LDPE - Verschluss zu 20 g. Der Packung liegt ein Messlöffel aus Polystyrol, transparent blau, bei. Ein Messlöffel misst 100 mg Kreon Micro Granulat.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatrix Austria GmbH
1110 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 2-00391

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 06. Dezember 2011

Verlängerung der Zulassung: 02. März 2017

10. STAND DER INFORMATION

Jänner 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.