1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kreon 35 000 Ph. Eur. Lipase Einheiten, magensaftresistente Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Hartkapsel enthält 420 mg Pankreatin*, entsprechend

lipolytische Aktivität: 35.000 Ph. Eur.-Einheiten
amylolytische Aktivität: 25.200 Ph. Eur.-Einheiten
proteolytische Aktivität: 1.400 Ph. Eur.-Einheiten

*hergestellt aus Pankreasgewebe vom Schwein

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Hartkapsel

Zweifarbige Hartgelatinekapsel (Größe 00, verlängert) mit orangem undurchsichtigem Ober- und durchsichtigem Unterteil gefüllt mit bräunlichen magensaftresistenten Pellets (minimicrospheres).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Pankreasenzym-Ersatzbehandlung bei exokriner Pankreasinsuffizienz aufgrund von Mukoviszidose oder anderen Zuständen (z. B. chronische Pankreatitis, Pankreatektomie oder Pankreaskrebs).

Kreon 35 000 magensaftresistente Hartkapseln können bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Die Dosierung richtet sich nach den individuellen Bedürfnissen und hängt von der Schwere der Erkrankung und der Zusammensetzung der Nahrung ab.
Die Therapie sollte mit der niedrigsten empfohlenen Dosis begonnen, und schrittweise erhöht werden, wobei die Reaktion des Patienten, die Symptome und der Ernährungszustand sorgfältig überwacht werden sollte. Patienten sollten angewiesen werden, die Dosierung nicht selbst zu erhöhen.
Änderungen in der Dosierung können eine Anpassungsdauer von mehreren Tagen erfordern.

Dosierung bei Mukoviszidose

Kinder:
Bei Patienten unter einem bestimmten Körpergewicht, abhängig vom Alter, sind die Stärken mit 20.000 und 35.000 Ph. Eur. Lipase-Einheiten für den Therapiebeginn möglicherweise nicht geeignet.
Bei Kindern unter 4 Jahren wird eine Anfangsdosis mit 1.000 Ph. Eur. Lipase-Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht pro Mahlzeit empfohlen, bei Kinder ab 4 Jahren mit 500 Ph. Eur. Lipase-Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht pro Mahlzeit.
Die Dosis, die in dieser Patientengruppe benötigt wird, muss daher mit Dosierungsformen mit weniger Lipase-Einheiten (z. B. 10.000 oder 5.000 Lipase-Ph.Eur.-Einheiten) eingestellt werden.

Jugendliche und Erwachsene:
Eine gewichtsbasierte Enzymdosierung sollte mit 500 Ph. Eur. Lipase-Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht pro Mahlzeit begonnen werden.

Alle Altersgruppen:
Die Dosierung sollte entsprechend der Schwere der Erkrankung, der Kontrolle der Steatorrhoe und der Erhaltung eines guten Ernährungszustands angepasst werden.
Patienten sollten 2.500 Ph. Eur Lipase-Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht pro Mahlzeit oder 10.000 Ph. Eur Lipase-Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag oder 4.000 Ph. Eur. Lipase-Einheiten pro Gramm Fettaufnahme nicht überschreiten. Bei Patienten mit Mukoviszidose die mehr als 10.000 Ph. Eur Lipase-Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag einnahmen, wurde über eine fibrosierende Kolonopathie berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung bei anderen Erkrankungen, die mit einer exokrinen Pankreasinsuffizienz einhergehen

Jugendliche und Erwachsene:
Die Dosierung sollte individuell nach dem Grad der Maldigestion und dem Fettgehalt der Mahlzeit eingestellt werden. Die erforderliche Dosis für eine Mahlzeit liegt im Bereich von etwa 25.000 bis 80.000 Ph. Eur. Lipase-Einheiten und die Hälfte der Einzeldosis für eine Zwischenmahlzeit.

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.

Es wird empfohlen die Enzyme während oder direkt nach einer Mahlzeit einzunehmen.
Die Kapseln sollten ungeöffnet und unzerkaut während oder direkt nach einer Mahlzeit oder einer Zwischenmahlzeit mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen.
Sollte das Schlucken der Kapseln schwierig sein (z. B. kleine Kinder oder ältere Patienten), können die Kapseln vorsichtig geöffnet werden und die Pellets einer sauren, weichen Nahrung (pH < 5,5), welche kein Kauen erfordert, oder einer sauren Flüssigkeit (pH < 5,5) beigemengt werden. Dies könnte Apfelmus, Joghurt oder Fruchtsaft mit einem pH-Wert von weniger als 5,5 sein, z.B. Apfel-, Orangen- oder Ananassaft. Diese Mischung sollte nicht gelagert werden. Die Pellets sollten nicht mit Wasser, Milch oder warmen Speisen gemischt werden.
Alle Mischungen von Pellets mit weicher Nahrung oder Flüssigkeiten sollten sofort und ohne zu kauen heruntergeschluckt werden. Anschließend ausreichend Wasser oder Saft trinken um eine vollständige Einnahme sicherzustellen. Zerdrücken oder Zerkauen der Pellets oder das Mischen in Nahrung oder Flüssigkeiten mit einem pH höher als 5,5 kann die magensaftresistente Hülle der Pellets zerstören. Dadurch können die Enzyme vorzeitig in der Mundhöhle freigesetzt werden, wodurch die Wirksamkeit vermindert, und die Schleimhäute geschädigt werden können. Es sollte darauf geachtet werden, dass keine Produktreste in der Mundhöhle verbleiben.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Fibrosierende Kolonopathie
Bei Patienten mit Mukoviszidose wurde unter hohen Dosen von Pankreatinpräparaten von Strikturen des Ileozökums und des Dickdarms (fibrosierende Kolonopathie) berichtet. Als Vorsichtsmaßnahme sollten ungewöhnliche abdominale Symptome oder Veränderungen der abdominalen Symptome medizinisch untersucht werden, um die Möglichkeit einer fibrosierenden Kolonopathie auszuschließen, insbesondere wenn der Patient mehr als 10.000 Ph. Eur. Lipase-Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag einnimmt.

Anaphylaktische Reaktionen
In seltenen Fällen wurde von anaphylaktische Reaktionen bei Pankreasenzymprodukten berichtet. Wenn diese Reaktion auftritt, sollten die Patienten angewiesen werden, die Behandlung sofort abzubrechen und dringend medizinische Hilfe zu suchen.
Um das Risiko von Nebenwirkungen aufgrund von Überempfindlichkeit zu reduzieren, ist Vorsicht bei Patienten mit Allergien gegen Schweineproteine geboten.

Reizung der Mundschleimhaut
Schmerzen im Mund, Reizungen (Stomatitis), Blutungen und Bildung von Geschwüren im Mund können auftreten, wenn die Kapseln gekaut und/oder zu lange im Mund behalten werden. Das Spülen des Mundes und das Trinken eines Glases Wasser können helfen, wenn erste Anzeichen einer Reizung des Mundes auftreten.

Hepatitis-E-Virusinfektion
Trotz der Maßnahmen, die im Rahmen der Herstellung zur Risikominimierung ergriffen wurden, ist das Vorhandensein des Hepatitis-E-Virus (HEV) in Arzneimitteln, die pulverförmige Pankreasextrakte tierischen Ursprungs (vom Schwein) enthalten, möglich. Eine Querschnittsstudie deutet bei Patienten mit zystischer Fibrose unter Pankreasenzym-Ersatztherapie auf eine höhere HEV-Seroprävalenz hin als bei Personen, die Pankreatin nicht anwenden. Diese Studie unterliegt erheblichen Einschränkungen, einschließlich Unsicherheiten in Bezug auf den Zeitpunkt einer früheren Infektion sowie der Möglichkeit anderer HEV-Quellen. Als Vorsichtsmaßnahme sollten immunsupprimierte Patienten, die eine hohe tägliche Dosis erhalten, über Symptome einer viralen Hepatitis aufgeklärt und angewiesen werden einen Arzt aufsuchen, wenn solche Symptome auftreten.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Es liegen keine oder nur sehr begrenzte Daten (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) aus der Anwendung von Schweinepankreasenzymen bei Schwangeren vor. Es liegen keine Daten aus tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3), jedoch zeigen Tierstudien keine Hinweise auf eine Resorption von Schweinepankreasenzymen. Daher ist keine Reproduktions- oder Entwicklungstoxizität zu erwarten.
Dieses Arzneimittel kann falls notwendig während der Schwangerschaft angewendet werden, um einer schwangeren Frau mit exokriner Pankreasinsuffizienz eine ausreichende Ernährungsunterstützung zu bieten.

Stillzeit
Es werden keine Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene / Kleinkind erwartet, da die systemische Exposition gegenüber Schweinepankreasenzymen bei der stillenden Frau vernachlässigbar ist.
Kreon 35 000 kann während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität
Es werden keine Auswirkungen auf die Fertilität erwartet, da Pankreasenzyme nicht aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert werden.

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

Kreon 35 000 hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die wichtigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen, die bei Pankreasenzym-Arzneimitteln beobachtet werden, sind anaphylaktische Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4) und fibrosierende Kolonopathie (siehe Abschnitt 4.4).

In klinischen Studien waren mehr als 1000 Patienten Kreon ausgesetzt.
Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren gastrointestinale Störungen und waren in erster Linie leicht oder mäßig ausgeprägt.
Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei den unten angegebenen Häufigkeiten beobachtet

Organsystem	Sehr häufig (≥1/10)	Häufig (≥1/100, <1/10)	Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)	Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfind-lichkeit*, anaphylaktische Reaktionen*
Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts	Bauch-schmerzen	Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Völlegefühl, Diarrhoe		Strikturen der Ileozökalregion und des Dickdarms (fibrosierende Kolonopathie)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell-gewebes			Ausschlag	Pruritus, Urtikaria

* Die folgenden Symptome einer Überempfindlichkeit wurden nach Markteinführung beobachtet:
Generalisierter Hautausschlag, Angioödem, Anschwellen der Lippen, Anschwellen der Mundschleimhaut und des Gesichts, Brennen und Schwellungen um die Augen, asthmatische Beschwerden. Darüber hinaus wurde über Tachykardie und Hypotonie im Rahmen eines anaphylaktischen Schocks berichtet.

Kinder und Jugendliche
In der pädiatrischen Population wurden keine spezifischen Nebenwirkungen festgestellt. Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen waren bei Kindern mit Mukoviszidose im Vergleich zu Erwachsenen ähnlich.

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 dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: https://www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Chronisch hohe Dosen von Pankreasenzymprodukten wurden mit fibrosierender Kolonopathie in Verbindung gebracht, in einigen Fällen mit Kolonstrikturen als Folge (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).
Extrem hohe Dosen von Pankreatin wurden Berichten zufolge mit Hyperurikosurie und Hyperurikämie in Verbindung gebracht.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Multienzyme (Lipase, Protease etc.)
ATC-Code: A09A A02

Wirkmechanismus
Kreon 35 000 enthält Schweinepankreaspulver (Pankreatin), formuliert als magensaftresistente (säureresistente) Pellets (minimicrospheres) in Gelatinekapseln.
Die Kapseln lösen sich schnell im Magen auf und geben zahlreiche magensaftresistente Pellets frei. Dieses Prinzip der Multidosie-

rung wurde entwickelt um eine gute Durchmischung mit dem Chymus, eine gleichzeitige Entleerung mit dem Speisebrei aus dem Magen und, nach der Freisetzung, eine gute Verteilung der Enzyme im Speisebrei zu ermöglichen.

Klinische Wirksamkeit:
Insgesamt wurden 33 Studien zur Wirksamkeit von Kreon (Kreon Kapseln mit 10000, 25000 oder 40000 Ph. Eur.-Lipase-Einheiten und Kreon 5000) bei Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz durchgeführt. Hierunter waren 11 placebokontrollierte Studien, die bei Patienten mit zystischer Fibrose, chronischer Pankreatitis oder postoperativen Zuständen durchgeführt wurden.
Bei allen randomisierten, placebokontrollierten Wirksamkeitsstudien war das vordefinierte Primärziel, eine Überlegenheit von Kreon gegenüber Placebo für den primären Wirksamkeitsparameter, dem Fettabsorptionskoeffizienten (CFA), nachzuweisen.

Der Fettabsorptionskoeffizient erfasst den Prozentsatz an Fett der im Körper aufgenommen wird, unter Berücksichtigung der Gesamtfettaufnahme und der fäkalen Fettausscheidung. In den placebokontrollierten PEI-Studien lag der mittlere CFA unter Kreon-Behandlung (83,0 %) höher als unter Placebo (59,1 %). In allen Studien, unabhängig vom Design, war nach Ende der Behandlung mit Kreon der mittlere CFA-Wert vergleichbar mit dem mittleren CFA-Wert in den placebokontrollierten Studien.
Die Behandlung mit Kreon verbessert deutlich die Symptome der exokrinen Pankreasinsuffizienz einschließlich Stuhlkonsistenz, Bauchschmerzen, Blähungen und Stuhlgang, unabhängig von der Grunderkrankung.

Kinder und Jugendliche
Bei Mukoviszidose wurde die Wirksamkeit von Kreon an 340 pädiatrischen Patienten, in einem Altersbereich vom Neugeborenen bis zum Jugendlichen, nachgewiesen. In allen Studien lagen die mittleren CFA-Werte am Ende der Behandlung mit Kreon bei über 80%, unabhängig von der Altersgruppe.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Da Tierstudien keinen Hinweis darauf geben, dass intakte Enzyme resorbiert werden, wurden keine klassischen pharmakokinetischen Studien durchgeführt. Pankreasenzyme erfordern für die Entfaltung ihrer Wirksamkeit keine Resorption. Im Gegenteil, ihre volle therapeutische Aktivität kommt im Darmlumen zum Einsatz. Darüber hinaus unterliegen sie als Proteine, während der Passage durch den Gastrointestinaltrakt, der proteolytischen Verdauung bevor sie als Peptide und Aminosäuren resorbiert werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten zeigen keine relevante chronische Toxizität. Tierexperimentelle Studien zeigen keine Hinweise auf eine Resorption von Schweinepankreasenzymen aus dem Gastrointestinaltrakt nach oraler Verabreichung. Studien zur Genotoxizität, Kanzerogenität oder Reproduktionstoxizität wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:
Hypromellosephthalat
Macrogol 4000
Triethylcitrat
Dimeticon 1000
Cetylalkohol
Kapselhülle:
Gelatine
Eisen(III)-oxid (E 172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E 172)
Natriumdodecylsulfat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach dem Öffnen nicht über 25 °C lagern und innerhalb von 6 Monaten verbrauchen. Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Flasche mit PP-Drehverschluss mit 50 Kapseln, 60 Kapseln, 100 Kapseln, 120 Kapseln, 200 Kapseln.
Klinikpackung als Bündelpackung mit 400 (8 x 50) Kapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatris Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMER

99527.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 28. März 2019
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. Juli 2023

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig