1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kreon® 25 000
Hartkapseln mit magensaftresistenten Pellets

Wirkstoff: Pankreas-Pulver vom Schwein mit Amylase-/Lipase-/Protease-Aktivität

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Hartkapsel mit magensaftresistenten Pellets enthält 300 mg Pankreas-Pulver, hergestellt aus Pankreasgewebe vom Schwein, entsprechend

(Aktivitäten in Ph. Eur.-Einheiten)
lipolytische Aktivität: 25 000 Ph. Eur.E
amylolytische Aktivität: 18 000 Ph. Eur.E
proteolytische Aktivität: 1 000 Ph. Eur.E

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel mit magensaftresistenten Pellets
Zweifarbige Kapsel mit dunkelorangem Ober- und durchsichtigem Unterteil.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Störungen der exokrinen Pankreasfunktion, die mit einer Maldigestion einhergehen. Bei Mukoviszidose zur Unterstützung der ungenügenden Funktion der Bauchspeicheldrüse.

4.2 Dosierung, Art und Dauer 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 möglicherweise nicht alle Kreon Stärken für den Therapiebeginn geeignet.
Bei Kindern unter 4 Jahren wird eine Anfangsdosis mit 1.000 Ph. Eur. Lipase-Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht pro Mahlzeit empfohlen, bei Kindern 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 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 (entsprechend 1 bis 3 Kapseln Kreon 25 000) 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 werden.
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.

Zur Anwendung mittels PEG Magensonde
Die magensaftresistenten Pellets können bei medizinischer Indikation über eine PEG (Perkutane endoskopische Gastrostomie) Magensonde verabreicht werden. Kreon 10 000 Kapseln, Kreon 25 000 und Kreon 40 000 haben eine Pellet-/Sphärengröße mit einem Durchmesser von 0,7-1,6 mm. Kreon für Kinder hat eine Pellet-/Sphärengröße mit einem Durchmesser von 0,7-1 mm. Wichtig ist, dass die Eignung der gewählten Spritze und der Sonde sorgfältig getestet wird. Zubereitungs- und Verabreichungsanweisungen entnehmen Sie bitte Abschnitt 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung.

4.3 Gegenanzeigen

Kreon 25 000 darf nicht eingenommen werden bei nachgewiesener Überempfindlichkeit gegen Schweinefleisch (Schweinefleischallergie) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile von Kreon 25 000.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Strikturen der Ileozökalregion und des Colon ascendens (fibrosierende Kolonopathie) wurden bei Mukoviszidose-Patienten berichtet, die hohe Dosen von Präparaten mit Pankreas-Pulver einnahmen. Als Vorsichtsmaßnahme sollten ungewöhnliche abdominale Beschwerden oder Veränderungen im Beschwerdebild medizinisch untersucht werden, um die Möglichkeit einer fibrosierenden Kolonopathie auszuschließen. Dies betrifft besonders Patienten, die täglich über 10 000 Ph. Eur.-Einheiten Lipase pro kg Körpergewicht einnehmen.

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

Natrium:
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23mg) pro Kapsel, 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

Es liegen keine adäquaten Daten zur Anwendung von Kreon bei schwangeren Frauen vor. Bezüglich der Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Entbindung oder nachgeburtliche Entwicklung liegen nur unzureichende Daten aus Studien an Tieren vor. Daher ist das mögliche Risiko für den Menschen unbekannt. Kreon sollte daher in der Schwangerschaft oder Stillzeit nicht eingenommen werden, sofern die Einnahme nicht unbedingt erforderlich ist.

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 1000 Patienten mit Kreon behandelt. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren hauptsächlich milde bis moderate gastrointestinale Beschwerden.
Die folgenden Nebenwirkungen wurden während klinischer Studien beobachtet.
Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen
Häufig kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen
Gelegentlich kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen
Selten kann bis zu 1 von 1000 Behandelten betreffen
Sehr selten kann bis zu 1 von 10000 Behandelten betreffen
Nicht bekannt Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Organsystem	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Häufigkeit nicht bekannt
Gastrointestinal-trakt	Bauchschmerzen	Übelkeit Erbrechen, Obstipation, Diarrhoe und Völlegefühl		Strikturen der Ileozökalregion und des Colon ascendens (fibrosierende Kolonopathie)
Haut und Unter-hautzell-gewebe			Ausschlag	Pruritus und Urtikaria
Immunsystem				Überempfindlichkeit (anaphylaktische Reaktionen)

Strikturen der Ileozökalregion und des Colon ascendens (fibrosierende Kolonopathie) wurden bei Mukoviszidose-Patienten berichtet, die hohe Dosen von Pankreatinpräparaten einnahmen, siehe Abschnitt 4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung.

Nach Markteinführung sind allergische Reaktionen aufgetreten, die hauptsächlich jedoch nicht ausschließlich auf die Haut begrenzt sind.

Pädiatrische Population
Es wurden keine spezifischen Nebenwirkungen bei der pädiatrischen Population beobachtet. Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen war bei Kindern mit Mukoviszidose vergleichbar mit denen von Erwachsenen.

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: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurde berichtet, dass extrem hohe Dosen von Pankreas-Pulver insbesondere bei Mukoviszidosepatienten mit einer Erhöhung der Harnsäure in Serum und Urin assoziiert sein können.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Digestionsmittel, Multienzyme
ATC-Code: A09AA02

Kreon 25 000 enthält Pankreas-Pulver, hergestellt aus Pankreasgewebe vom Schwein in Form von magensaftresistenten Pellets in Hartgelatinekapseln.

In Pankreas-Pulver sind die exkretorischen Pankreasenzyme Lipase, Alpha-Amylase, Trypsin, Chymotrypsin und andere Enzyme enthalten. Außerdem enthält Pankreas-Pulver weitere Begleitstoffe ohne enzymatische Aktivität. Der nicht resorbierte Anteil wird durch die Verdauungssäfte oder bakteriell abgebaut und denaturiert. Die digestive Verfügbarkeit wird bestimmt von der Aktivität der Enzyme und der galenischen Form. Entscheidend ist die enzymatische Aktivität der Lipase sowie auch der Anteil an Trypsin, während die amylolytische Aktivität nur bei der Therapie der Mukoviszidose von Bedeutung ist, da auch bei chronischer Pankreatitis die Aufspaltung der Nahrungspolysaccharide noch ungestört abläuft.

Die Pankreaslipase spaltet aus einem Triacylglyceridmolekül die Fettsäuren in Stellung 1 und 3 ab. Die hierdurch entstehenden freien Fettsäuren und 2-Monoglyceride werden hauptsächlich vom oberen Dünndarm unter Zuhilfenahme der Gallensäuren schnell aufgenommen. Die tierische Pankreaslipase ist ähnlich wie die menschliche Lipase säure-instabil, so dass ihre lipolytische Aktivität bei einem pH < 4 zunehmend irreversibel inaktiviert wird.

Trypsin wird aus Trypsinogen autokatalytisch oder durch Dünndarmenterokinase aktiviert und spaltet als Endopeptidase Peptidbindungen, an denen Lysin und Arginin beteiligt sind. Aufgrund neuerer Untersuchungen wird für das Trypsin eine Feedback-Hemmung der stimulierten Pankreassekretion durch aktives Trypsin im oberen Dünndarm angenommen. Auf diesen Effekt wird die in einigen Studien beschriebene schmerzstillende Wirkung von Präparaten aus Pankreas-Pulver zurückgeführt.

Die Alpha-Amylase spaltet als Endoamylase glucosehaltige Polysaccharide sehr schnell auf, so dass ihre Aktivität auch bei krankheitsbedingt erheblich verminderter sekretorischer Aktivität der Bauchspeicheldrüse noch ausreicht.

Das galenische Prinzip von Kreon gewährleistet eine optimale Nutzung der enzymatischen Aktivitäten des Pankreas-Pulvers für die Verdauung der Nahrung. Die magensaftresistenten Pellets, die ein Gemisch aller Pankreasenzyme enthalten, sind in leicht lösli-

chen Hartgelatinekapseln eingeschlossen. Die Kapseln lösen sich pH-unabhängig innerhalb von 2 bis 3 Minuten bereits im Magen auf und geben zahlreiche Pellets frei. Dieses Prinzip der Multidosierung wurde entwickelt, um eine gute Durchmischung der Pellets mit dem Chymus zu ermöglichen.
So kann eine gemeinsame Entleerung der Pellets mit dem Nahrungsbrei aus dem Magen in das Duodenum sowie eine gute Verteilung der Enzyme im Chymus nach deren Freisetzung gewährleistet werden. Sobald die Pellets den Dünndarm erreichen, löst sich der Schutzfilm (bei einem pH > 5,5) rasch auf und gibt die Enzyme frei. Der Abbau des Nahrungsbreies kann dann genauso wie beim physiologischen Verdauungsprozess beginnen, denn Abbau und Resorption der Nahrungsstoffe sind ein zeitlich und örtlich begrenzter Vorgang. Die Abbau-Produkte werden entweder direkt resorbiert oder durch intestinale Enzyme weiter hydrolysiert.

Aufgrund der galenischen Zubereitung werden bei Kreon Aktivitätsverluste durch einen stark sauren pH im Magen vermieden. Die Verfügbarkeit der Enzyme ist pH-abhängig.

Klinische Wirksamkeit
Insgesamt wurden 30 Studien zur Untersuchung der klinischen Wirksamkeit von Kreon bei exokriner Pankreasinsuffizienz durchgeführt. Davon waren 10 placebokontrollierte Studien, die bei Patienten mit Mukoviszidose, chronischer Pankreatitis oder Patienten in post-operativen Zuständen durchgeführt wurden.
Bei allen randomisierten, placebokontrollierten Wirksamkeitsstudien war das primäre Ziel, die Überlegenheit von Kreon gegenüber Placebo für den primären Wirksamkeitsparameter, den Fettabsorptionskoeffizienten (CFA), zu zeigen. Der CFA beschreibt den %-Anteil des resorbierten Fettes in Bezug auf die Gesamtfettaufnahme.
In den placebokontrollierten PEI-Studien lag der mittlere CFA mit 83 % unter Kreon-Behandlung höher als unter Placebo (62,6%). In allen Studien, unabhängig vom Design, war nach Ende der Behandlung mit Kreon der mittlere CFA-Wert vergleichbar mit dem mittleren CFA-Wert in placebokontrollierten Studien.

Die Behandlung mit Kreon verbessert deutlich die Symptome der exokrinen Pankreasinsuffizienz, einschließlich Stuhlkonsistenz, Bauchschmerzen, Flatulenz und Stuhlfrequenz, unabhängig von der Grunderkrankung.

Pädiatrische Population
Bei Mukoviszidose wurde die Wirksamkeit von Kreon an 288 pädiatrischen Patienten, die einen Altersbereich vom Neugeborenen bis zum Erwachsenen abdeckte, gezeigt. In allen Studien lagen die mittleren CFA-Werte am Ende der Behandlung mit Kreon 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. Als Proteine werden die Pankreasenzyme im Darm hauptsächlich durch Autolyse bzw. Proteolyse verdaut, während sie den Gastrointestinaltrakt passieren und als Peptide und 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. Systemisch toxische Wirkungen für Pankreas-Pulver sind nach oraler Gabe nicht zu erwarten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pellets
Macrogol 4000
Hypromellosephthalat
Triethylcitrat
Dimeticon 1000
Cetylalkohol

Kapselhülle
Gelatine
Eisen(III)-oxid (E172)
Natriumdodecylsulfat
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172)

Hinweis:
Kreon enthält keinen Zucker und ist daher auch für Diabetiker geeignet.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

- im unversehrten Behältnis: 2 Jahre
- nach Anbruch der HDPE-Dosen: 3 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
Zusätzlich für HDPE-Mehrdosenbehältnis:
Die Dose fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Mehrdosenbehältnis:

Originalpackungen mit:

- 50 Hartkapseln mit magensaftresistenten Pellets
- 100 Hartkapseln mit magensaftresistenten Pellets
- 200 Hartkapseln mit magensaftresistenten Pellets

Klinikpackungen mit:

- 400 (= 8 x 50) Hartkapseln mit magensaftresistenten Pellets

Zusätzlich unverkäufliches Muster mit:

- 20 Hartkapseln mit magensaftresistenten Pellets in HDPE-Mehrdosenbehältnis oder Aluminium-Aluminium Blister.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zur Anwendung mittels PEG (Perkutane endoskopische Gastrostomie) Magensonde: Kreon 10 000 Kapseln, Kreon 25 000 und Kreon 40 000 können über Magensonden 16 Fr und größer verabreicht werden (Durchmesser der Pellets 0,7-1,6 mm). Kreon für Kinder hat eine Pellet-/Sphärengröße mit einem Durchmesser von 0,7-1 mm und sollte Sonden ≥ 12 Fr passieren können.
Wichtig ist, dass die Eignung der gewählten Spritze und der Sonde sorgfältig getestet wird. Bitte beachten Sie folgende Anweisungen zur Zubereitung und Verabreichung:

Allgemeine Empfehlung: Um die Pellets unversehrt zu lassen und Verstopfungen oder Hängenbleiben zu vermeiden, sollten die Pellets mit einer geringen Menge (eingedickter) saurer Flüssigkeit oder Babynahrung (wie Apfelmus, Fruchtsaft, Sirupus simplex, vollfetter Joghurt) (pH < 4,5) gemischt und die Ernährungssonde sollte vor und nach Verabreichung des Gemischs mit Wasser gespült werden.
1. Gießen Sie eine eingedickte saure Flüssigkeit (Apfelmus, Babynahrung, Sirupus simplex, vollfetter Joghurt) mit 'Nektarkonsistenz' in einen kleinen, sauberen Behälter (verwenden Sie dazu pro Kapsel 15 ml eingedickter Flüssigkeit/Apfelmus).
2. Öffnen Sie die Kreon-Kapsel und geben Sie den Inhalt (Pellets) in den Behälter. Vorsichtig umrühren, um die Pellets gleichmäßig mit der eingedickten sauren Flüssigkeit zu vermischen.
3. Unterbrechen Sie ggf. die Sondenernährung und spülen Sie die Magensonde mit einer entsprechenden Menge Wasser (20-30 ml Wasser).
4. Verwenden Sie eine Enteralspritze in einer für das Volumen und die Ernährungssondengröße geeigneten Größe, um das Gemisch aus dem Behälter aufzuziehen.
5. Verabreichen Sie das Gemisch unter Anwendung eines geringen Drucks langsam durch die PEG Ernährungssonde.
6. Spülen Sie die Ernährungssonde mit einer entsprechenden Menge Wasser (20-30 ml) und setzen Sie die Sondenernährung ggf. fort.

Auf Grund fehlender Daten kann die Verabreichung von Kreon 10 000 Kapseln, Kreon 25 000 und Kreon 40 000 über PEG Magensonden <16 Fr, bzw. von Kreon für Kinder über PEG Magensonden <12 Fr, oder über nasal bzw. oral applizierter Ernährungssonden nicht empfohlen werden, da es zur Verstopfung dieser Sonden kommen könnte.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Abbott Laboratories GmbH
Freundallee 9A
30173 Hannover

Mitvertrieb:
Viatris Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMER

22525.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

25.06.1996 / 23.11.2009

10. STAND DER INFORMATION

12.2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig