

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KREON® Mikro 5000 IU Minimikroküre

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde(ler):

Her 100 mg mide asidine dayanıklı minimikrokürelerde (bir ölçü kaşığına eşdeğer)

60,12 mg domuz kaynaklı pankreatine eşdeğer;

Lipaz5000 Ph. Eur. Ünite

Amilaz3600 Ph. Eur. Ünite

Proteaz200 Ph. Eur. Ünite

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız

3. FARMASÖTİK FORM

Mide asidine dayanıklı minimikroküre

KREON® Mikro, yuvarlak, açık kahve renkli mide asidine dayanıklı minimikroküredir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Pankreatik ekzokrin yetmezliği tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi:

Başlangıç dozu, her yemekle birlikte alınan 100 mg (5000 lipaz ünite) mide asidine dayanıklı minimikroküredir (bir ölçek). Doz artışı gerekiyorsa, hastanın cevabı ve şikayetleri dikkatle izlenerek, yavaş bir şekilde yapılmalıdır. Günlük maksimum doz 10000 ünite lipaz/kg/gün'den fazla olmamalıdır. Mide asidine dayanıklı minimikrokürelerin gerekli miktarı, ambalaj içerisinde sunulan 100 mg'lık ölçek ile sağlanmalıdır.

Uygulama şekli:

Küçük bebeklerde, minimikroküreler az miktar elma suyu ile karıştırılmalıdır ve beslenmelerinden hemen önce kaşıkla verilmelidir. Sütten kesilmiş bebeklere ise, minimikroküreler asidik sıvılarla veya yumuşak yiyeceklerle (örneğin elma suyu veya elma püresi ile karıştırılarak), yemeklerden hemen önce fakat çiğnetmeden verilmelidir. Küçük bebeklere ya da sütten kesilmiş bebeklere verilirken elma suyu seyreltilmemelidir.

Alternatif olarak, minimikroküreler az miktarda süt ile karıştırılabilir ve bebeklere hemen verilir. Minimikroküreler bebeğin biberonuna konulmamalıdır.

Eğer minimikroküreler sıvı veya yiyecek ile karıştırılırsa, karışımın hemen tüketilmesi ve saklanmaması gerekmektedir, aksi takdirde enterik kaplama çözünebilir. Enterik kaplamayı korumak için minimikrokürelerin ezilmemesi veya çiğnenmemesi gerekmektedir.

Minimikrokürelerin kırılması, çiğnenmesi veya pH'ı 5.5'ten daha yüksek bir yiyecek veya sıvı ile karıştırılması, koruyucu enterik kaplamayı bozabilir. Bu, enzimlerin ağız boşluğunda erken salıverilmesiyle sonuçlanabilir; bu durum etkinin azalmasına ve mukoz membranlarda irritasyona yol açabilir.

Ürünün ağızda kalmamasına dikkat edilmelidir.

KREON® Mikro'nun alımı esnasında hastaların gerekli hidrasyonunun sağlanması önemlidir.

10000 ünite lipaz/kg/gün'den daha yüksek doz alan kistik fibrozlu hastalarda fibrozan kolonopati bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

KREON® Mikro'nun bu hasta grubunda kullanımına ilişkin özel bir veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

KREON® Mikro'nun bu yaş grubunda kullanımında uygulama için 'Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi' bölümüne bakınız.

Geriatrik popülasyon:

Doz yetişkinlerde olduğu gibidir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Domuz pankreatini veya yardımcı maddelerden (bkz. bölüm 6.1) herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Yüksek dozda pankreatin preparatları alan kistik fibrozlu hastalarda ileo-çekum ve kalın bağırsak stirikürleri (fibrozan kolonopati) bildirilmiştir. Bir önlem olarak, özellikle 10000 ünite/kg/gün'den yüksek dozda lipaz alan hastalarda fibrozan kolonopati ihtimalini dışlamak için, olağan dışı abdominal semptomlar veya abdominal semptomlardaki değişiklikler tıbbi açıdan değerlendirilmelidir.

Hayvansal (domuz) kaynaklı protein alerjisi olan kişilerde dikkatli kullanılmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlar üzerinde etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyon üzerinde etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

Herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi:

Pankreatinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonal/fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

KREON® Mikro gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi:

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, emziren annelerin sistemik olarak pankreatik enzimlere maruz kalmadığını gösterdiğinden, anne sütü alan çocuklarda herhangi bir etki beklenmemektedir.

Pankreatik enzimler laktasyon sırasında kullanılabilir.

Hamilelik veya emzirme sırasında kullanımı gerekli ise, KREON® Mikro yeterli nütrisyonel statüyü sağlayacak dozlarda kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite:

Herhangi bir veri bulunmamaktadır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

KREON® Mikro'nun araç ve makine kullanımı üzerinde etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Advers olayların sıklığı aşağıdaki sıralamaya göre belirtilmiştir: Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$), çok seyrek ($< 1/10,000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Klinik çalışmalarda 900'den fazla hastaya KREON® Mikro verilmiştir. En yaygın rapor edilen yan etkiler gastrointestinal bozukluklar olup esas olarak hafif veya orta şiddettedir.

Klinik çalışmalar esnasında, aşağıdaki advers reaksiyonlar belirtilen sıklıklarla gözlenmiştir:

Organ sistemi	Çok yaygın ≥ 1/10	Yaygın ≥ 1/100 - < 1/10	Yaygın olmayan ≥1/1000 - <1/100	Sıklığı bilinmiyor
Bağışıklık sistemi hastalıkları				Hipersensitivite (anafilaktik reaksiyonlar)
Gastrointestinal hastalıklar	Karın ağrısı*	Bulanti, kusma, konstipasyon, karın şişkinliği, diyare*		İleo-çekum ve kalın bağırsakta striktür (fibrozan kolonopati)
Deri ve deri altı dokusu hastalıkları			Döküntü	Kaşıntı, ürtiker

* Gastrointestinal bozukluklar esas olarak altta yatan hastalık ile ilişkilidir. Diyare ve karın ağrısı için plasebo ile benzer veya daha düşük insidanslar bildirilmiştir.

Yüksek doz pankreatin preparatı alan kistik fibrozlu hastalarda ileo-çekum ve kalın bağırsakta striktür (fibrozan kolonopati) bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4 Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri).

Onay sonrası kullanım sırasında, esas olarak ciltle ilgili olan ancak sadece bununla sınırlı olmayan alerjik reaksiyonlar gözlenmiştir ve bunlar advers reaksiyon olarak tanımlanmıştır. Bu reaksiyonların sıklıklarının güvenilir bir şekilde tahmin edilmesi, büyüklüğü belli olmayan bir popülasyonda spontan olarak bildirilmeleri nedeniyle mümkün değildir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda spesifik advers reaksiyonlar tespit edilmemiştir. Kistik fibrozlu çocuklarda yan etkilerin sıklığı, çeşidi ve şiddeti yetişkinlerle benzerdir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel:0 800 314 00 08; faks:0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Pankreatinin çok yüksek dozlarının hiperürükozüri ve hiperürisemi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Enzim tedavisinin durdurulması ve yeterli rehidrasyonun sağlanmasını içeren destekleyici önlemler tavsiye edilmektedir.

5 FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikleri

Farmakoterapötik grubu: Pankreas enzimleri

ATC Kodu: A09AA02

KREON® Mikro, enterik kaplı (aside dayanıklı) minimikroküreler halinde, çoklu doz ilkesi ile formüle edilmiş domuz pankreası içerir. Çoklu doz ilkesinin amacı, minimikrokürelerin, kimus (mide içeriği) ile iyi karışmasını, kimus ile beraber mideden uzaklaşmasını ve salımdan sonra enzimlerin kimus içerisine iyi dağılmalarını sağlamaktır.

Minimikroküreler ince bağırsağa ulaştığında kaplama hızla çözülerek (pH > 5.5'te) yağ, nişasta ve proteinlerin sindirimini sağlamak için lipolitik, amilolitik ve proteolitik aktivitesi olan enzimler salınır. Takiben, pankreatik sindirim ürünleri doğrudan absorbe edilir veya bağırsak enzimleri tarafından ileri hidrolize uğrar.

Klinik etkililik:

Pankreatik ekzokrin yetersizliği olan hastalarda KREON®'un etkililiğini araştıran toplam 30 çalışma yürütülmüştür. Bunlardan 10 tanesi kistik fibroza, kronik pankreatite ya da cerrahi sonrası durumlara sahip hastalarda gerçekleştirilen plasebo kontrollü çalışmalardır.

Bütün randomize, plasebo kontrollü etkililik çalışmalarında önceden tanımlanan birincil amaç KREON®'un primer etkililik parametresi olan yağ emilim katsayısı (CFA) üzerindeki plaseboya üstünlüğünü göstermektedir.

Yağ emilim katsayısı, yağ alımı ve feçesle yağ atılımı dikkate alınarak, vücuda alınan yağ yüzdesini belirler. Plasebo kontrollü "Pankreatik Ekzokrin Yetmezlik (PEY)" çalışmalarında ortalama CFA (%), ortalama \pm SS), plaseboya (% 62.6 \pm 21.8) karşılaştırıldığında, KREON® tedavisiyle daha yüksek bulunmuştur (% 83.0 \pm 12.6). Her iki tedavide de medyan tedavi süresi 7 gün olmuştur. Bütün çalışmalarda, dizayndan bağımsız olarak, KREON® ile yapılan tedavi periyodu sonundaki ortalama CFA (%), plasebo kontrollü çalışmalardaki KREON® için olan ortalama CFA değerlerine benzer bulunmuştur.

Bütün çalışmalarda, etyolojiden bağımsız olarak, hastalığa özgü semptomatolojide (dışkı sıklığı, dışkı kıvamı, gaz) bir düzelme de gösterilmiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Kistik fibrozda (KF) KREON®'un etkililiği, yeni doğandan ergenliğe kadar olan yaş aralığını kapsayan 288 pediyatrik hastada gösterilmiştir. Bütün çalışmalarda, KREON® ile tedavi sonu ortalama CFA değerleri, tüm pediyatrik yaş gruplarında % 80'i geçmiştir.

KREON® Mikro için Pediyatrik popülasyon hakkında ek veriler:

KREON® Mikro özellikle bebek ve çocuklara yönelik bir dozaj formu olarak geliştirilmiştir.

Bebekler üzerinde yapılmış, 8 hafta süren ve başlangıç kriterleri ayarlanmış spesifik bir çalışmada, KREON® Mikro, CFA, dışkı yağ atılımı ve ayrıca dışkı enerji kaybında iyileşme bakımından tedavinin ikinci haftasının sonunda etkin bulunmuştur.

Bu çalışma, temel olarak KREON® Mikro'nun etkililiğini değerlendirmek için 1-23 aylık 12 bebek üzerinde yapılmıştır. Sonuçların analizine göre, birincil etkililik parametresi olan CFA, başlangıç ortalama düzeyi % 58.0'den anlamlı derecede artarak ortalama % 84.7 olmuştur

(ortalama artış % 26.7, % 95, CI [12.9; 40.4], p=0.0013, eşleştirilmiş t-test). Uzunluk ve ağırlık artmıştır, fakat yükseklik persentili için ağırlık neredeyse sabit kalmıştır ve % 100'e yakındır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Yapılan hayvan çalışmaları bozulmamış enzimlerin absorpsiyonunu göstermemiştir, bu nedenle farmakokinetik çalışmalar yapılmamıştır. Pankreatik enzim suplemanlarının etkilerini göstermeleri için absorpsiyonları gerekmez.

Dağılım:

Tüm terapötik etkilerini gastrointestinal bölgenin lümeni içerisinde gösterirler.

Biyotransformasyon

Pankreatik enzim suplemanları protein olmalarından dolayı peptid ve aminoasit olarak absorbe olmadan önce gastrointestinal kanaldan geçerek proteolitik sindirime uğrarlar.

Eliminasyon:

Pankreatin sindirim yolunda enzimler tarafından sindirilir ve emilime uğrar, bu nedenle elimine edilmez.

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Mevcut değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Hipromelloz ftalat

Makrogol 4000

Dimetikon

Setil alkol

Trietil sitrat

6.2. Geçimsizlikler

Bilinmemektedir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında, orijinal ambalajı içerisinde saklanmalıdır. Açtıktan sonra 25°C altındaki oda sıcaklığında saklanması koşuluyla 3 ay içinde kullanılmalıdır. Nemden korumak için kabı sıkıca kapalı tutulmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

20 g mide asidine dayanıklı minimikroküreler içeren LDPE kapaklı cam şişe içerisinde ambalajlanmıştır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Abbott Laboratuvarları İth. İhr. ve Tic. Ltd. Şti.
Saray Mah., Dr. Adnan Büyükdeniz Cad., No:2,
Kelif Plaza, 34768 Ümraniye –İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2017/384

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 12.06.2017

Ruhsat yenileme tarihi :....

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

: