

# SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

## 1. HEITI LYFS

Creon 20.000 sýrupolin hylki, hörð

Creon 35.000 sýrupolin hylki, hörð

## 2. INNIHALDSLÝSING

Creon 20.000:

Eitt hylki inniheldur 300 mg af brisdufti\* sem samsvarar

Lípasi 20.000 Ph.Eur. einingar

Amýlasi 16.000 Ph. Eur. einingar

Próteasi 1.200 Ph.Eur. einingar

Creon 35.000:

Eitt hylki inniheldur 420 mg af brisdufti\* sem samsvarar

Lípasi 35.000 Ph.Eur. einingar

Amýlasi 25.200 Ph. Eur. einingar

Próteasi 1.400 Ph.Eur. einingar

\*framleitt úr svínabrisi

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Sýrupolið hylki, hart.

Tvívítt, hart hylki úr gelatíni (stærð 0 ílangt) með brúnu ógegnsæju loki og gegnsæjum bol, fylltum af brúnleittum sýrupolnum kornum (örkúlur (minimicrospheres)).

Tvívítt, hart hylki úr gelatíni (stærð 00 ílangt) með appelsínugulu (burnt orange) ógegnsæju loki og gegnsæjum bol, fylltum af brúnleittum sýrupolnum kornum (örkúlur (minimicrospheres)).

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Uppbótarmeðferð með brisensímum hjá sjúklingum með innkirtlavanstarfsemi í brisi vegna slímseigjusjúkdóms (cystic fibrosis) eða annarra kvilla (t.d. langvinnrar brisbólgu, brisnáms eða krabbameins í brisi).

Creon sýrupolin hylki eru ætluð börnum, unglungum og fullorðnum.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

#### Skammtar

Skammtar eru lagaðir að einstaklingsbundnum þörfum og fara eftir alvarleika sjúkdómsins og samsetningu fæðu.

Hefja á meðferð með minnsta ráðlögðum skammti og auka hann smám saman, að viðhöfðu nánu eftirliti með svörun sjúklingsins, einkennum og næringarstöðu. Gefa á sjúklingum fyrirmæli um að auka ekki skammta að eigin ákvörðun.

Breytingar á skömmtum geta kallað á nokkurra daga aðlögunartíma.

## **Skammtar hjá sjúklingum með slímseigjúsúkdóm**

### Börn:

Hugsanlega hentar ekki að nota styrkleikana 20.000 og 35.000 Ph. Eur. einingar af lípasa til að hefja meðferð hjá sjúklingum undir tiltekinni líkamsþyngd, og fer það eftir aldri.

Hjá börnum yngri en 4 ára er ráðlagt að hefja ensímskömmun með 1.000 Ph. Eur. einingum af lípasa á hvert kg líkamsþyngdar við hverja máltíð, en með 500 Ph. Eur. einingum af lípasa á hvert kg líkamsþyngdar við hverja máltíð hjá börnum 4 ára og eldri.

Því getur þurft að ákvarða nauðsynlega skammta handa þessum sjúklingahópi með styrkleikum sem innihalda færri einingar af lípasa (t.d. 10.000 eða 5.000 Ph.Eur. einingar af lípasa).

### Unglingar og fullorðnir:

Hefja á ensímskömmun miðað við líkamsþyngd með 500 Ph. Eur. einingum af lípasa á hvert kg líkamsþyngdar við hverja máltíð.

### Allir aldurshópar:

Stilla á skammta eftir alvarleika sjúkdómsins, stjórn á fitu í hægdum og viðhaldi góðrar næringarstöðu. Sjúklingar eiga ekki að fá meira en 2.500 Ph. Eur. einingar af lípasa á hvert kg líkamsþyngdar við hverja máltíð eða 10.000 Ph. Eur. einingar af lípasa á hvert kg líkamsþyngdar á dag eða 4.000 Ph. Eur. einingar af lípasa á hvert gramm fitu sem tekið er inn. Tilkynnt hefur verið um bandvefsmýndun í ristli hjá sjúklingum með slímseigjúsúkdóm sem tóku meira en 10.000 einingar af lípasa á hvert kg líkamsþyngdar á dag (sjá kafla 4.4).

## **Skammtar við öðrum kvillum sem tengjast ófullnægjandi seytingu brisensíma**

### Unglingar og fullorðnir:

Laga á skammta að þörfum hvers einstaklings að teknu tilliti til alvarleika meltingarraskana og fituinnihalds í máltíðinni. Nauðsynlegur skammtur fyrir hverja máltíð er á bilinu 25.000 til 80.000 Ph. Eur. einingar af lípasa og taka á hálfan einstaklingsmiðaðan skammt við minni máltíðir.

## **Lyfjagjöf**

Til inntöku.

Ráðlagt er að taka ensímin með eða strax að lokinni máltíð.

Gleypa á hylkin heil, án þess að mylja þau eða tyggja, með nægum vökva með eða eftir máltíð.

Ef erfitt er að gleypa hylkin (t.d. fyrir lítil börn eða aldraða sjúklinga) er hægt að opna hylkin varlega og blanda sýrupólnu kornunum við súra og mjúka fæðu [pH <5,5] sem ekki þarf að tyggja eða súran drykk [pH <5,5]. T.d. má nota eplamauk, jógúrt eða ávaxtasafa með pH undir 5,5, t.d. epla-, appelsínu- eða ananassafa. Ekki á að geyma slíka blöndu. Ekki á að blanda sýrupólnu kornunum við vatn, mjólk eða heitan mat.

Kyngja á matar- eða drykkjarblöndunni strax án þess að tyggja og skola á eftir með vatni eða ávaxtasafa til að tryggja algera inntöku. Ef sýrupólnu kornin eru mulin eða tuggin eða þeim blandað við mat eða drykk með pH hærra en 5,5 getur sýrupólmi hlífðarhjúpurinn rofnað. Það getur valdið ótímabærri losun ensíma í munnum og leitt til skertrar verkunar og ertingar í slímhúð.

Gæta skal þess að ekkert lyf verði eftir í munnum.

## **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

## **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

### Bandvefsmýndun í ristli (fibrosing colonopathy)

Tilkynnt hefur verið um þrengingar á mótum mjólgarnar og botnlanga (ileo-caecum) og í ristli (bandvefsmýndun í ristli) hjá sjúklingum með slímseigjúsúkdóm sem taka stóra skammta af lyfjum sem innihalda pancreatín. Í varúðarskyni á að leita álits læknis á öllum óvenjulegum einkennum frá kvið og breytingum á einkennum frá kvið til að útiloka bandvefsmýndun í ristli, einkum ef sjúklingurinn tekur meira en 10.000 Ph. Eur. einingar af lípasa á hvert kg líkamsþyngdar á dag.

### Bráðaofnæmisviðbrögð

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið tilkynnt um bráðaofnæmisviðbrögð við notkun lyfja sem innihalda efni úr brisi. Ef slík viðbrögð koma fram á að ráðleggja sjúklingum að hætta meðferð og leita læknaaðstoðar tafarlaust.

Til að draga úr hættu á aukaverkunum af völdum ofnæmis er sjúklingum með ofnæmi gegn svínapróteinum ráðlagt að gæta varúðar við notkun lyfsins.

### Ertling slímhúðar í munni

Verkur, erting (munnbólga), blæðing og sáramyndun í munni geta komið fram ef hylkin eru tuggin og/eða höfð of lengi í munninum. Gagnlegt getur verið að skola munninn og drekka glas af vatni þegar fyrstu merki ertingar í munni koma fram.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

### Meðganga

Lítill sem engin gögn liggja fyrir um notkun brisensíma úr svínum á meðgöngu (færri en 300 meðgöngur). Engin gögn um eituráhrif á æxlun liggja fyrir úr dýrarrannsóknum (sjá kafla 5.3), en dýrarrannsóknir hafa ekki sýnt neinar vísbendingar um frásog brisensíma úr svínum. Því er ekki búist við neinum eituráhrifum á æxlun eða þroska.

Óhætt er að nota lyfið á meðgöngu ef þörf krefur, til að veita fullnægjandi stuðning við næringu þungaðra kvenna með ófullnægjandi seytingu brisensíma.

### Brjóstgjöf

Ekki er búist við neinum áhrifum á nýbura/ungbörn sem eru á brjósti, vegna þess að altæk útsetning móðurinnar fyrir brisensímum úr svínum er hverfandi.

Óhætt er að nota Creon meðan barn er haft á brjósti.

### Frjósemi

Ekki er búist við neinum áhrifum á frjósemi, vegna þess að brisensím frásogast ekki frá meltingarvegi.

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Creon hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

## **4.8 Aukaverkanir**

Mikilvægustu alvarlegu aukaverkanir sem tengjast lyfjum sem innihalda brisensím eru bráðaofnæmisviðbrögð (sjá kafla 4.4) og bandvefsmyndun í ristli (fibrosing colonopathy) (sjá kafla 4.4).

Fleiri en 1.000 sjúklingar hafa fengið Creon í klínískum rannsóknum.

Þær aukaverkanir sem oftast hefur verið tilkynnt um eru meltingarfærakvillar og voru þeir yfirleitt vægir eða miðlungi alvarlegir.

Eftirtaldir aukaverkanir hafa sést, með þeirri tíðni sem gefin er upp:

Líffæraflokkur	Mjög algengar ≥1/10	Algengar ≥1/100 til <1/10	Sjaldgæfar ≥1/1.000 til <1/100	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)
<b>Ónæmiskerfi</b>				ofnæmi*, bráðaofnæmis- viðbrögð*
<b>Meltingarfæri</b>	kviðverkir	ógleði, uppköst, hægðatregða, þaninn kviður, niðurgangur		þrengingar á mótum mjógarnar og botnlanga (ileo- caecum) og í ristli (bandvefsmýndun í ristli)
<b>Húð og undirhúð</b>			útbrot	kláði, ofsakláði

\* Eftirtalin einkenni ofnæmis hafa sést við notkun eftir að lyfið fékk markaðsleyfi:

Útbreidd útbrot, ofnæmisjúgur (angioedema), þroti í vörum, þroti í slímhúð í munni og í andliti, sviði og þroti umhverfis augu, astmaeinkenni. Auk þess hefur verið tilkynnt um hraðslátt og lágþrýsting hjá sjúklingum með bráðaofnæmislost.

### Börn

Engar sértækar aukaverkanir hafa sést hjá börnum. Tíðni, eðli og alvarleiki aukaverkana er með svipuðum hætti hjá börnum með slímseigjusjúkdóm og hjá fullorðnum.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmun**

Langvarandi meðferð með stórum skömmtum af brisensímum hafa verið tengdir við bandvefsmýndun í ristli (fibrosing colonopathy) og stundum þrengingu í ristli (colonic strictures) sem afleiðingu af því (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Tilkynnt hefur verið um að mjög stórir skammtar af pancreatíni tengist þvagsýrumigu (hyperuricosuria) og þvagsýrudreyra (hyperuricaemia).

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Meltingarlyf, þ.á.m. ensím; ensímblöndur, ATC-flokkur: A09AA02.

### Verkunarháttur

Creon inniheldur duft úr svínabrisi (pancreatín), mótað í sýruþolin korn (örkúlur), sem eru í hylkjum úr gelatíni. Hylkin leysast hratt upp í maganum og losa mikið magn af sýruþolnum kornum sem blandast við fæðumaukið í maganum (chyme), berast með því úr maganum og dreifast ensímin vel um fæðumaukið eftir losun úr sýruþolnu kornunum.

### Klínísk verkun:

Alls hafa verið gerðar 33 rannsóknir á verkun Creon (Creon hylkjum með 10.000, 25.000 eða 40.000 Ph. Eur einingum af lípasa og Creon 5.000) hjá sjúklingum með ófullnægjandi seytingu brisensíma. Ellefu af þessum rannsóknum voru með samanburði við lyfleysu hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm, langvinna brisbólgu eða sem höfðu gengist undir skurðaðgerð. Fyrirfram skilgreint markmið allra slembiröðuðu rannsókna með samanburði við lyfleysu var að sýna yfirburði Creon yfir lyfleysu varðandi fitufrásogsstuðul (CFA), sem var aðalmælibreyta fyrir verkun.

Fitufrásogsstuðull sýnir hlutfall fitu sem tekið er upp í líkamann, að teknu tilliti til fituinntöku og útskilnaðar fitu í hægðum. Í rannsóknum með samanburði við lyfleysu var meðaltal CFA (%) hærra við meðferð með Creon (83,0%) en lyfleysu (59,1%). Í öllum rannsóknum, óháð hönnun þeirra, var meðalgildi CFA við lok meðferðar með Creon svipað og meðalgildi CFA hjá þeim sem fengu Creon í rannsóknum með samanburði við lyfleysu.

Meðferð með Creon dregur verulega úr einkennum ófullnægjandi seytingar brisensíma, þ.m.t. varðandi áferð hægða, kviðverki, vindgang og tíðni hægða, óháð undirliggjandi kvillum.

### Börn

Sýnt hefur verið fram á verkun Creon hjá 340 börnum með slímseigjusjúkdóm (cystic fibrosis), allt frá nýburum til unglinga. Í öllum rannsóknunum var meðaltal CFA við lok meðferðar með Creon yfir 80% í öllum aldurshópum.

## **5.2 Lyfjahvörf**

Dýrarannsóknir benda ekki til frásogs heilla ensímsameinda og því hafa ekki verið gerðar hefðbundnar rannsóknir á lyfjahvörfum. Uppbótarbrisensím þurfa ekki að frásogast til að hafa áhrif, heldur kemur full lækningaleg virkni þeirra fram í holi meltingarvegarins. Þau eru líka prótein og verða því fyrir próteinrjúfandi niðurbroti á leið sinni um meltingarveginn og frásogast síðan sem peptíð og amínósýrur.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinna eiturverkana sem máli skipta eftir endurtekna skammta. Dýrarannsóknir benda ekki til frásogs brisensíma úr svínum frá meltingarvegi eftir inntöku. Engar rannsóknir hafa verið gerðar á hugsanlegum eituráhrifum á erfðaefni, krabbameinsvaldandi áhrifum eða eituráhrifum á æxlun.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Innihald hylkis:

Hýprómellósaphthalat

Macrogol 4000

Tríetýlsítrat

Dimeticon 1000

Cetýlalkóhól

Hylkisskel:

Gelatín

Rautt og gult járnnoxíð (E 172)

Svart járnnoxíð (E 172)

Natríumlárýlsúlfat

Títantvíoxíð (E 171)

## **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

## **6.3 Geymsluþol**

2 ár.

Eftir að umbúðir hafa verið rofnar á að geyma lyfið við lægri hita en 25°C og nota það innan 6 mánaða. Geymið ílátid vel lokað til varnar gegn raka.

## **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið við lægri hita en 25 °C.

Geymsluskilyrði eftir að pakkning lyfsins hefur verið rofin, sjá kafla 6.3.

## **6.5 Gerð íláts og innihald**

Glös úr HDPE með skrúfloki úr PP

Creon 20.000: 50 hylki, 60 hylki, 100 hylki, 120 hylki, 200 hylki, 250 hylki

Creon 35.000: 50 hylki, 60 hylki, 100 hylki, 120 hylki, 200 hylki

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Viatrix ApS  
Borupvang 1  
2750 Ballerup  
Danmörk

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

IS/1/18/107/01-02

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 25. október 2018.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 17. ágúst 2023.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

9. nóvember 2023.