

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CREON 10000 U.Ph.Eur. capsule rigide a rilascio modificato.

CREON 25000 U.Ph.Eur. capsule rigide a rilascio modificato.

CREON 40000 U.Ph.Eur. capsule rigide a rilascio modificato.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una capsula di Creon 10000 U.Ph.Eur. contiene:

Principio attivo: pancrelipasi mg 150 (pari a: amilasi 8000 U.Ph.Eur. - lipasi 10000 U. Ph. Eur. - proteasi 600 U.Ph.Eur.).

Una capsula di Creon 25000 U.Ph.Eur. contiene:

Principio attivo: pancrelipasi mg 300 (pari a: amilasi 18000 U.Ph.Eur. - lipasi 25000 U. Ph. Eur. - proteasi 1000 U.Ph.Eur.).

Una capsula di Creon 40000 U.Ph.Eur. contiene:

Principio attivo: pancrelipasi mg 400 (pari a: amilasi 25000 U. Ph. Eur. - lipasi 40000 U. Ph. Eur. - proteasi 1600 U. Ph. Eur.).

Prodotto da tessuto pancreatico suino.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide a rilascio modificato per somministrazione orale (capsula rigida di gelatina contenente granuli gastroresistenti (minimicrosfere).

Creon 10000 U.Ph.Eur.: capsule bicolori con testa marrone opaco e corpo trasparente.

Creon 25000 U.Ph.Eur.: capsule bicolori con testa di colore arancione opaco e corpo trasparente.

Creon 40000 U.Ph.Eur.: capsule bicolori con testa marrone opaco e corpo trasparente.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'insufficienza pancreatica esocrina causata da fibrosi cistica, pancreatite cronica, pancreatectomia, gastrectomia totale e resezioni gastriche parziali (BillrothI/II), ostruzione duttale da neoplasie (es. del pancreas o del coledoco).

La supplementazione di enzimi pancreatici può anche essere di aiuto nell'insufficienza pancreatica esocrina dell'anziano.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La posologia va adattata in base alle necessità e dipende dalla gravità della malattia e dalla composizione della dieta. Si consiglia di assumere gli enzimi durante o immediatamente dopo i pasti principali.

Le capsule devono essere ingerite intere senza romperle o masticarle, durante o immediatamente dopo ciascun pasto o spuntino, con una sufficiente quantità di liquido.

Se risultasse difficile deglutire le capsule (per esempio nei bambini piccoli o pazienti anziani), queste possono essere accuratamente aperte e le minimicrosfere aggiunte a cibi acidi semisolidi (pH < 5.5) che non richiedono masticazione o assunte insieme a liquidi acidi (pH < 5.5).

Questi possono essere purea di mela o yogurt o qualsiasi succo di frutta con un pH minore di 5.5, ad es. succo di mela, arancia o ananas. Tale modalità dovrà essere adottata nei pazienti gastrectomizzati.

Qualsiasi miscela di minimicrosfere con cibi o liquidi deve essere usata immediatamente e non deve essere conservata.

La rottura o la masticazione delle minimicrosfere, così come la loro aggiunta a cibi con pH maggiore di 5.5 può distruggere la membrana gastroprotettiva che riveste le minimicrosfere. Ciò può determinare il rilascio precoce degli enzimi nel cavo orale e può portare ad una ridotta efficacia del farmaco e all'irritazione delle mucose. Occorre prestare attenzione che non rimanga del farmaco nella bocca.

E' importante assicurare sempre una adeguata idratazione del paziente, specialmente durante i periodi di aumentata perdita di liquidi. Una idratazione inadeguata può aggravare la stipsi.

Dosaggio nella Fibrosi Cistica (adulti e bambini)

Sulla base delle raccomandazioni della Conferenza di Consenso sulla Fibrosi Cistica, dello studio caso-controllo della Fondazione sulla Fibrosi Cistica negli USA e dello studio caso-controllo in UK, si raccomanda il seguente dosaggio per la terapia sostitutiva degli enzimi pancreatici:

- il trattamento enzimatico deve iniziare con 1000 unità lipasiche a pasto per kg di peso corporeo nei bambini fino a 4 anni e con 500 unità lipasiche a pasto per kg di peso corporeo nei bambini di età superiore a 4 anni;
- il dosaggio deve essere adattato in base alla gravità della malattia in modo da assicurare il controllo della steatorrea ed il mantenimento di un buon stato nutrizionale;
- la maggior parte dei pazienti non deve superare 10000 unità lipasiche per kg di peso corporeo o 4000 unità lipasiche per grammo di grassi ingerito.

Dosaggio in altre condizioni associate all'insufficienza pancreatica esocrina

La posologia va adattata in base alle necessità individuali in base al grado di maldigestione ed al contenuto di grassi del pasto. Il dosaggio per pasto varia tra 25000 e 80000 unità lipasiche mentre è la metà per gli spuntini.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità alla pancreatina di origine suina o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Come per tutti i prodotti a base di pancrelipasi, non è indicato l'impiego negli stadi di pancreatite acuta.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

In pazienti affetti da fibrosi cistica in trattamento con alti dosaggi di pancreatina sono stati segnalati restringimenti stenosi del intestino a livello della regione ileo-cecale e dell'intestino crasso (colonpatia fibrosante).

In maniera precauzionale, sintomi intestinali insoliti o modifiche di sintomi intestinali devono essere valutati da uno specialista per escludere la colonpatia fibrosante, specialmente in caso di assunzione di un dosaggio superiore a 10000 unità lipasiche per kg di peso corporeo al giorno.

Come tutti i prodotti a base di enzimi pancreatici attualmente in commercio, Creon è prodotto a partire da tessuto pancreatico derivante da maiali per uso alimentare. Nonostante il rischio che Creon trasmetta all'uomo agenti infettivi sia stato ridotto con il controllo e l'inattivazione di certi virus durante la produzione, teoricamente esiste un rischio di trasmissione di malattia virale, comprese malattie causate da virus nuovi o non identificati. La presenza di virus porcini che potrebbero infettare l'uomo non può essere del tutto esclusa. Tuttavia, non è stato riportato nessun caso di trasmissione di malattia infettiva associato all'uso degli estratti pancreatici porcini, nonostante siano utilizzati da molto tempo.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità e gravidanza

Non sono disponibili dati clinici su gravidanze esposte agli enzimi pancreatici.

Studi animali evidenziano che non vi è alcun assorbimento di enzimi pancreatici suini. Di conseguenza, non è attesa alcuna tossicità sulla riproduzione o sullo sviluppo del feto.

Deve essere esercitata cautela quando si prescrive il farmaco in gravidanza.

Allattamento

Non sono attesi effetti sull'allattamento poiché studi animali suggeriscono che non vi dovrebbe essere alcun assorbimento sistemico degli enzimi pancreatici nella donna che allatta. Gli enzimi pancreatici possono essere somministrati durante l'allattamento.

Se Creon deve essere usato durante la gravidanza e l'allattamento, deve essere assunto in dosi sufficienti a garantire uno stato nutrizionale adeguato.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Creon non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Nel corso degli studi clinici, più di 900 pazienti sono stati esposti a Creon. Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono state disturbi gastrointestinali, prevalentemente di lieve o moderata gravità. Le seguenti reazioni avverse sono state segnalate durante gli studi clinici con le frequenze sotto indicate.

Patologie gastrointestinali

Comuni ($\geq 1/100$, $<1/10$): nausea, vomito, stipsi e gonfiore addominale. I disturbi gastrointestinali sono per lo più associati alla malattia. Un'incidenza simile o inferiore rispetto al placebo è stata segnalata per la diarrea (comune $\geq 1/100$, $<1/10$) e per il dolore addominale (molto comune ($\geq 1/10$)).

Frequenza non nota: restringimenti stenosi dell'intestino a livello della regione ileo-cecale e dell'intestino crasso (colonpatia fibrosante).

Restringimenti stenosi dell'intestino a livello della regione ileo-cecale e dell'intestino crasso (colonpatia fibrosante) sono stati riportati in pazienti con fibrosi cistica che

assumevano dosi elevate di enzimi pancreatici, vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$): rash

Frequenza non nota: prurito, orticaria

Patologie del Sistema Immunitario

Frequenza non nota: Ipersensibilità (reazioni anafilattiche).

Sono state osservate reazioni allergiche principalmente, ma non esclusivamente, limitate alla pelle ed identificate come reazioni avverse durante la commercializzazione. Poichè queste reazioni sono state riportate spontaneamente da una popolazione di numerosità non nota, non è possibile stimarne la frequenza in maniera attendibile.

Popolazione pediatrica

Nessuna specifica reazione avversa è stata identificata nella popolazione pediatrica. La frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse sono risultati simili nei bambini con fibrosi cistica rispetto agli adulti.

4.9 Sovradosaggio

Dosaggi estremamente alti di pancreatina sono stati associati a iperuricosuria e iperuricemia.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Preparati a base di enzimi: polienzimi

Codice ATC: A09AA02

E' opportuno far ricorso alla terapia sostitutiva in caso di assenza o riduzione (al di sotto del 10% del normale) di secrezione enzimatica pancreatica. L'assunzione per via orale di enzimi pancreatici è necessaria al fine di trasformare i nutrienti in costituenti atti all'assorbimento attraverso una adeguata digestione: la lipasi idrolizza i grassi, l'amilasi digerisce gli amidi e le proteasi scindono le proteine.

In alcuni studi condotti in pazienti affetti da fibrosi cistica, pancreatite cronica o sottoposti a chirurgia pancreatica, il trattamento con Creon ha migliorato i sintomi dell'insufficienza pancreatica esocrina tra i quali la consistenza delle feci, la flatulenza e la frequenza delle feci, indipendentemente dalla malattia sottostante.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La capsula di Creon si dissolve entro pochi minuti dall'assunzione orale nello stomaco e rilascia centinaia di minimicrosfere. Tutte le minimicrosfere sono rivestite per proteggere gli enzimi, instabili in ambiente acido, in particolare la lipasi dalla degradazione e denaturazione da parte del succo gastrico.

Il principio di questa multi-unità posologica garantisce una completa miscelazione delle minimicrosfere con il chimo.

La dimensione delle minimicrosfere è importante per assicurare il passaggio attraverso il piloro durante la fase digestiva post-prandiale; soltanto le minimicrosfere che posseggono un diametro “critico” di 1.4 mm , ± 0.3 lasciano lo stomaco contemporaneamente al cibo. Le caratteristiche di dissoluzione di un preparato enzimatico sono determinanti per garantire una biodisponibilità di enzimi attivi nel duodeno prossimale. A pH ≥ 5.5 il rivestimento protettivo si dissolve molto rapidamente e gli enzimi ora attivati vengono rilasciati ad una percentuale superiore all’80% entro 30 minuti al fine di assicurare un’appropriata e tempestiva digestione dei principi alimentari.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati riportati in letteratura effetti tossici acuti o cronici associati alla terapia con pancrelipasi. Né esistono prove di potere mutageno o di carcinogenicità potenziale o di tossicità riproduttiva.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Creon 10000 U.Ph.Eur.

Macrogol 4000, ipromellosa ftalato, dimeticone 1000, cetil-alcool, trietilcitrato, gelatina, ferro (III) ossido anidro E172, ferro (III) ossido idrato E172, ferro (II, III) ossido E172, titanio diossido E171, sodio laurilsolfato

Creon 25000 U.Ph.Eur.

Macrogol 4000, ipromellosa ftalato, dimeticone 1000, cetil-alcool, trietilcitrato, gelatina, ferro (III) ossido anidro E172, ferro (III) ossido idrato E172, titanio diossido E171, sodio laurilsolfato.

Creon 40000 U.Ph.Eur.

Macrogol 4000, ipromellosa ftalato, dimeticone 1000, cetil-alcool, trietilcitrato, gelatina, ferro (III) ossido anidro E172, ferro (III) ossido idrato E172, ferro (II, III) ossido E172, titanio diossido E171, sodio laurilsolfato.

6.2 Incompatibilità

La pancrelipasi è incompatibile chimicamente con alcali caustici, ioni di metalli pesanti, tannino.

6.3 Periodo di validità

24 mesi, a confezionamento integro e correttamente conservato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Creon 10000 U.Ph.Eur.: conservare a temperatura non superiore a 30° C.

Creon 25000 U.Ph.Eur.: conservare a temperatura non superiore a 25°C.

Creon 40000 U.Ph.Eur.: conservare a temperatura non superiore a 25°C. Dopo l’apertura utilizzare entro 6 mesi

Mantenere il contenitore ben chiuso.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Creon 10000 U.Ph.Eur.: contenitore in HDPE con tappo in polipropilene da 50 - 100 - 200 capsule.

Creon 25000 U.Ph.Eur.: contenitore in HDPE con tappo in polipropilene da 20 - 50 - 100 capsule.

Creon 40000 U.Ph.Eur.: contenitore in HDPE con tappo in polipropilene da 50 - 60 - 100 - 120 capsule.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO BGP PRODUCTS S.r.l. – Viale Giorgio Ribotta, 11 -00144 Roma

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Creon "10000 U.Ph.Eur. capsule rigide a rilascio modificato" - 50 capsule

AIC n. 029018052

Creon "10000 U.Ph.Eur. capsule rigide a rilascio modificato" - 100 capsule

AIC n. 029018064

Creon "10000 U.Ph.Eur. capsule rigide a rilascio modificato" - 200 capsule

AIC n. 029018076

Creon "25000 U.Ph.Eur. capsule rigide a rilascio modificato" - 20 capsule

AIC n. 029018025

Creon "25000 U.Ph.Eur. capsule rigide a rilascio modificato" - 50 capsule

AIC n. 029018037

Creon "25000 U.Ph.Eur. capsule rigide a rilascio modificato" - 100 capsule

AIC n. 029018049

Creon 40000 U.Ph.Eur. capsule rigide a rilascio modificato - 50 capsule

AIC n. 029018090

Creon 40000 U.Ph.Eur. capsule rigide a rilascio modificato - 60 capsule

AIC n. 029018102

Creon 40000 U.Ph.Eur. capsule rigide a rilascio modificato - 100 capsule

AIC n. 029018114

Creon 40000 U.Ph.Eur. capsule rigide a rilascio modificato - 120 capsule

AIC n. 029018126

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Rinnovo: 15/11/2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CREON 5000 U.Ph.Eur. granulato gastroresistente

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Creon 5000 U.Ph.Eur:

100 mg di granulato (equivalente ad un cucchiaino dosatore) contengono:

Principio attivo: pancrelipasi 60.12 mg (pari a: amilasi 3600 U.Ph.Eur. – lipasi 5000 U.Ph.Eur.

– proteasi 200 U.Ph.Eur.)

Prodotto da tessuto pancreatico suino.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato gastroresistente per uso orale costituito da granuli (minimicrosfere) rotondi, di colore marrone chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'insufficienza pancreatica esocrina causata da fibrosi cistica, pancreatite cronica, pancreatectomia, gastrectomia totale e resezioni gastriche parziali (Billroth I/II), ostruzione duttale da neoplasie (es. del pancreas o del coledoco).

La supplementazione di enzimi pancreatici può anche essere di aiuto nell'insufficienza pancreatica esocrina dell'anziano.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La posologia va adattata in base alle necessità e dipende dalla gravità della malattia e dalla composizione della dieta. Si consiglia di assumere gli enzimi durante o immediatamente dopo i pasti principali.

Creon 5000 U.Ph.Eur. è una forma di dosaggio costituita da minimicrosfere di piccole dimensioni particolarmente adatta per i neonati e i bambini che non sono in grado di inghiottire le capsule.

Creon 5000 U.Ph.Eur. permette un miglior dosaggio individuale nei casi in cui siano necessarie basse dosi di lipasi per trattare adeguatamente i bambini piccoli.

Le minimicrosfere possono essere aggiunte a piccole quantità di cibi acidi semi-solidi (pH < 5.5)

che non richiedono masticazione o assunte insieme a liquidi acidi (pH < 5.5). Questi possono essere purea di mela o yogurt o qualsiasi succo di frutta con un pH minore di 5.5, ad es. succo di mela, arancia o ananas. Questa miscela non deve essere conservata. In alternativa le minimicrosfere possono essere miscelate ad un piccolo quantitativo di latte in un cucchiaino (da svezzamento) e somministrate immediatamente al bambino. Le minimicrosfere non devono essere aggiunte al biberon.

Qualsiasi miscela di Creon 5000 U.Ph.Eur. con cibi semisolidi o liquidi deve essere assunta immediatamente senza macinarla o masticarla, e a seguire occorre bere acqua o un succo per assicurare una completa ingestione.

La rottura o la masticazione delle minimicrosfere, così come la loro aggiunta a cibi con pH maggiore di 5.5 può distruggere la membrana gastroprotettiva che riveste le minimicrosfere. Ciò può determinare il rilascio precoce degli enzimi nel cavo orale e può portare ad una ridotta efficacia del farmaco e all'irritazione delle mucose. Occorre prestare attenzione che non rimanga del farmaco nella bocca.

E' importante assicurare sempre una adeguata idratazione del paziente, specialmente durante i periodi di aumentata perdita di liquidi. Una idratazione inadeguata può aggravare la stipsi.

Dosaggio nella Fibrosi Cistica (pazienti adulti e pediatrici)

Sulla base delle raccomandazioni della Conferenza di Consenso sulla Fibrosi Cistica, dello studio caso-controllo della Fondazione sulla Fibrosi Cistica negli USA e dello studio caso-controllo in UK, si raccomanda il seguente dosaggio per la terapia sostitutiva degli enzimi pancreatici:

- Nei neonati e nei bambini sotto i 2 anni di età il dosaggio deve iniziare con una dose da 2000 a 5000 unità lipasiche ad ogni pasto e aggiustata fino ad una dose non maggiore di 2500 unità lipasiche a pasto per kg di peso corporeo con una dose massima giornaliera di 10000 unità lipasiche per kg di peso corporeo al giorno.
- il trattamento enzimatico deve iniziare con 1000 unità lipasiche a pasto per kg di peso corporeo nei bambini fino a 4 anni e con 500 unità lipasiche a pasto per kg di peso corporeo nei bambini di età superiore a 4 anni;
- il dosaggio deve essere adattato in base alla gravità della malattia in modo da assicurare il controllo della steatorrea ed il mantenimento di un buon stato nutrizionale;
- la maggior parte dei pazienti non deve superare 10000 unità lipasiche per kg di peso corporeo o 4000 unità lipasiche per grammo di grassi ingerito.

Dosaggio in altre condizioni associate all'insufficienza pancreatica esocrina

La posologia va adattata in base alle necessità individuali in base al grado di maldigestione ed al contenuto di grassi del pasto. Il dosaggio per pasto varia tra 25000 e 80000 unità lipasiche mentre è la metà per gli spuntini.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità alla pancreatina di origine suina o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Come per tutti i prodotti a base di pancrelipasi, non è indicato l'impiego negli stadi di pancreatite acuta.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

In pazienti affetti da fibrosi cistica in trattamento con alti dosaggi di pancreatina sono stati segnalati restringimenti stenosanti dell'intestino a livello della regione ileo-cecale e dell'intestino crasso (colonpatia fibrosante).

In maniera precauzionale, sintomi intestinali insoliti o modifiche di sintomi intestinali devono essere valutati da uno specialista per escludere la colonpatia fibrosante, specialmente in caso di assunzione di un dosaggio superiore a 10000 unità lipasiche per kg di peso corporeo al giorno.

Come tutti i prodotti a base di enzimi pancreatici attualmente in commercio, Creon 5000 U.Ph.Eur. è prodotto a partire da tessuto pancreatico derivante da maiali per uso alimentare. Nonostante il rischio che Creon 5000 U.Ph.Eur. trasmetta all'uomo agenti infettivi sia stato ridotto con il controllo e l'inattivazione di certi virus durante la produzione, teoricamente esiste un rischio di trasmissione di malattia virale, comprese malattie causate da virus nuovi o non identificati.

La presenza di virus porcini che potrebbero infettare l'uomo non può essere del tutto esclusa. Tuttavia, non è stato riportato nessun caso di trasmissione di malattia infettiva associato all'uso degli estratti pancreatici porcini, nonostante siano utilizzati da molto tempo.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità e gravidanza

Non sono disponibili dati clinici su gravidanze esposte agli enzimi pancreatici. Studi animali evidenziano che non vi è alcun assorbimento di enzimi pancreatici suini. Di conseguenza, non è attesa alcuna tossicità sulla riproduzione o sullo sviluppo del feto. Deve essere esercitata cautela quando si prescrive il farmaco in gravidanza.

Allattamento

Non sono attesi effetti sull'allattamento poiché studi animali suggeriscono che non vi dovrebbe essere alcun assorbimento sistemico degli enzimi pancreatici nella donna che allatta. Gli enzimi pancreatici possono essere somministrati durante l'allattamento. Se Creon 5000 U.Ph.Eur. deve essere usato durante la gravidanza e l'allattamento, deve essere assunto in dosi sufficienti a garantire uno stato nutrizionale adeguato.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Creon 5000 U.Ph.Eur. non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Nel corso degli studi clinici, più di 900 pazienti sono stati esposti a Creon.

Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono state disturbi gastrointestinali, prevalentemente di lieve o moderata gravità.

Le seguenti reazioni avverse sono state segnalate durante gli studi clinici con le frequenze sotto indicate.

Patologie gastrointestinali

Comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$): nausea, vomito, stipsi, e gonfiore addominale. I disturbi gastrointestinali sono per lo più associati alla malattia. Un'incidenza simile o inferiore rispetto al placebo è stata segnalata per la diarrea (comune $\geq 1/100$, $< 1/10$) e per il dolore addominale (molto comune $\geq 1/10$).

Frequenza non nota: restringimenti stenosi dell'intestino a livello della regione ileo-cecale e dell'intestino crasso (colonpatia fibrosante).

Restringimenti stenosi dell'intestino a livello della regione ileo-cecale e dell'intestino crasso (colonpatia fibrosante) sono stati riportati in pazienti con fibrosi cistica che assumevano dosi elevate di enzimi pancreatici, vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): rash.

Frequenza non nota: prurito, orticaria

Patologie del Sistema Immunitario

Frequenza non nota: Ipersensibilità (reazioni anafilattiche).

Sono state osservate reazioni allergiche principalmente, ma non esclusivamente, limitate alla pelle ed identificate come reazioni avverse durante la commercializzazione. Poiché queste reazioni sono state riportate spontaneamente da una popolazione di numerosità non nota, non è possibile stimarne la frequenza in maniera attendibile.

Più studi clinici sono stati condotti in altre popolazioni di pazienti: HIV, pancreatite acuta, diabete mellito. Nessuna reazione avversa aggiuntiva è stata identificata in questi tre gruppi di pazienti.

Popolazione pediatrica

Nessuna specifica reazione avversa è stata identificata nella popolazione pediatrica. La frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse sono risultati simili nei bambini con fibrosi cistica rispetto agli adulti.

4.9 Sovradosaggio

Dosaggi estremamente alti di pancreatina sono stati associati a iperuricosuria e iperuricemia.

In caso di sovradosaggio sono raccomandate misure di supporto che includono l'interruzione della terapia enzimatica e che assicurino una adeguata idratazione

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Preparati a base di enzimi: polienzimi

Codice ATC: A09AA02

E' opportuno far ricorso alla terapia sostitutiva in caso di assenza o riduzione (al di sotto del 10% del normale) di secrezione enzimatica pancreatica. L'assunzione per via orale di enzimi pancreatici è necessaria al fine di trasformare i nutrienti in costituenti atti all'assorbimento attraverso una adeguata digestione: la lipasi idrolizza i grassi, l'amilasi digerisce gli amidi e le proteasi scindono le proteine.

In alcuni studi condotti in pazienti affetti da fibrosi cistica, pancreatite cronica o sottoposti a chirurgia pancreatica, il trattamento con Creon ha migliorato i sintomi dell'insufficienza pancreatica esocrina tra i quali la consistenza delle feci, la flatulenza e la frequenza delle feci, indipendentemente dalla malattia sottostante.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Creon 5000 U.Ph.Eur. contiene pancrelipasi porcina formulata sotto forma di minimicrosfere con un rivestimento acido-resistente, un preparato multi-dose studiato per assicurare un buon mescolamento con il chimo, lo svuotamento dallo stomaco insieme al chimo e dopo il rilascio, una buona distribuzione degli enzimi nel chimo.

Creon 5000 U.Ph.Eur. è stato specificatamente sviluppato per offrire un dosaggio specifico per i neonati e i bambini.

Uno studio specifico corretto per i valori basali condotto in neonati per 8 settimane ha dimostrato che Creon 5000 U.Ph.Eur. è efficace nel migliorare il coefficiente di assorbimento dei grassi (CFA), l'escrezione di grasso nelle feci e la perdita fecale di energia dopo due settimane di trattamento.

Questo studio è stato principalmente progettato per valutare l'efficacia di Creon 5000 U.Ph.Eur. in 12 neonati di età compresa tra 1 e 23 mesi. L'analisi dei risultati ha mostrato che il parametro di efficacia primario, il CFA, è aumentato in maniera significativa da un valore basale medio di 58.0 % a un valore medio di 84.7 % (aumento medio 26.7 %, $p = 0.0013$, t-test appaiato).

Il peso e l'altezza sono aumentati, ma il percentile peso/altezza è rimasto costante e vicino al 100 %.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati riportati in letteratura effetti tossici acuti o cronici associati alla terapia con pancrelipasi. Né esistono prove di potere mutageno o di carcinogenicità potenziale o di tossicità riproduttiva.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo del granulo: macrogol 4000

Rivestimento del granulo: ipromellosa ftalato, dimeticone 1000, trietilcitrato, cetil-alcool.

6.2 Incompatibilità

La pancrelipasi è incompatibile chimicamente con alcali caustici, ioni di metalli pesanti, tannino.

6.3 Periodo di validità

36 mesi, a confezionamento integro e correttamente conservato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Tenere il contenitore ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità. Dopo l'apertura non conservare a temperatura superiore ai 25°C ed utilizzare entro 3 mesi.

Mantenere il contenitore ben chiuso.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di vetro con chiusura in LDPE: 20 g.

Cucchiaino dosatore in Polistirene (un cucchiaino contiene 100 mg di granulato).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BGP Products S.r.l. – Viale Giorgio Ribotta 11, 00144 Roma (RM)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Creon 5000 U.Ph.Eur. – flacone da 20 g AIC n. 029018088

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO