

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CREONIFE 20000 U.Ph.Eur. capsule rigide gastroresistenti
CREONIFE 35000 U.Ph.Eur. capsule rigide gastroresistenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

CREONIFE 20000 U.Ph.Eur:

Una capsula contiene 300 mg di pancrelipasi* pari a
Lipasi 20.000 U.Ph.Eur.
Amilasi 16.000 U.Ph.Eur.
Proteasi 1.200 U.Ph.Eur.

CREONIFE 35000 U.Ph.Eur:

Una capsula contiene 420 mg di pancrelipasi* pari a
Lipasi 35.000 U.Ph.Eur.
Amilasi 25.200 U.Ph.Eur.
Proteasi 1.400 U.Ph.Eur.

* prodotto da tessuto pancreatico suino

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida gastroresistente

CREONIFE 20000 U.Ph.Eur: capsula di gelatina rigida bicolore (allungata di dimensione 0) con testa marrone opaco e corpo trasparente contenente granuli gastroresistenti di colore brunastro (minimicrosfere).

CREONIFE 35000 U.Ph.Eur: capsula di gelatina rigida bicolore (allungata di dimensione 00) con testa di colore rosso-marrone opaco e corpo trasparente contenente granuli gastroresistenti di colore brunastro (minimicrosfere).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia sostitutiva con enzimi pancreatici per l'insufficienza pancreatica esocrina dovuta a fibrosi cistica o altre condizioni (p. es. pancreatite cronica, pancreatectomia o cancro pancreatico).

Le capsule gastroresistenti di CREONIFE sono indicate nei bambini, negli adolescenti e negli adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La posologia deve essere determinata su base individuale e dipende dalla gravità della malattia e dalla composizione della dieta.

La terapia deve essere iniziata alla dose minima raccomandata e deve essere aumentata gradualmente monitorando attentamente la risposta del paziente, i suoi sintomi e il suo stato nutrizionale. I pazienti devono essere istruiti di non aumentare il dosaggio di propria iniziativa.

Modifiche del dosaggio possono richiedere un periodo di aggiustamento di diversi giorni.

Dosaggio nella fibrosi cistica

Bambini:

I dosaggi di 20.000 e 35.000 di unità lipasiche potrebbero non essere adatte per l'inizio della terapia in pazienti che non raggiungono un determinato peso corporeo, a seconda dell'età.

Nella fascia di età pediatrica, si consiglia di iniziare la somministrazione con 1.000 unità lipasiche per chilogrammo di peso corporeo per pasto nei bambini di età inferiore ai quattro anni e con 500 unità lipasiche per chilogrammo di peso corporeo a pasto nei bambini di età pari o superiore a 4 anni.

È quindi necessario stabilire la dose necessaria in questa popolazione con forme di dosaggio contenenti meno unità lipasiche (ad es. 10.000 o 5.000 unità lipasiche).

Adolescenti e adulti:

La dose enzimatica in base al peso deve iniziare con 500 unità lipasiche per chilogrammo di peso corporeo a pasto.

Tutti i gruppi di età:-

Il dosaggio deve essere regolato in base alla gravità della malattia, al controllo della steatorrea e al mantenimento di un buon stato nutrizionale.

I pazienti non devono superare le 2.500 unità lipasiche per kg di peso corporeo per pasto o 10.000 unità lipasiche per chilogrammo di peso corporeo al giorno o 4.000 unità lipasiche per grammo di grassi ingerito. Nei pazienti con fibrosi cistica sono stati segnalati casi di colonpatia fibrosante in caso di assunzione di un dosaggio superiore a 10000 unità lipasiche per chilogrammo di peso corporeo al giorno (vedere paragrafo 4.4).

Dosaggio in altre condizioni associate all'insufficienza pancreatica esocrina

Adolescenti e adulti:

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

Modo di somministrazione

Per uso orale.

Si consiglia di assumere gli enzimi durante o immediatamente dopo i pasti.

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 i granuli gastroresistenti aggiunti a cibi acidi semi-solidi (pH < 5.5) che non richiedono masticazione o assunti insieme a liquidi acidi (pH < 5.5). Per esempio purea di mela o yogurt o succo di frutta con un pH inferiore a 5,5, ad es. succo di mela, arancia o ananas. Questa miscela non deve essere conservata. I granuli gastroresistenti non devono essere miscelati con acqua, latte o cibi caldi.

Qualsiasi miscela con cibi semi-solidi o liquidi deve essere assunta immediatamente senza masticarla, seguita da acqua o succo, per assicurare l'ingestione completa. La rottura o la masticazione dei granuli gastroresistenti, così come la loro aggiunta a cibi o liquidi con pH maggiore di 5.5 può distruggere il rivestimento gastroprotettivo. 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.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Colonpatia fibrosante

In pazienti con fibrosi cistica trattati con dosi elevate di preparati a base di pancreatina sono state segnalate stenosi ileocecale e dell'intestino crasso (colonpatia fibrosante). Come precauzione, in presenza di sintomi addominali insoliti o variazioni della sintomatologia addominale il paziente deve essere sottoposto ad accertamenti medici per escludere la possibilità di colonpatia fibrosante, in particolare se il paziente assume oltre 10.000 unità lipasiche/kg/die.

Reazioni anafilattiche

Raramente, sono state segnalate reazioni anafilattiche con l'assunzione di prodotti a base di enzimi pancreatici. Qualora si manifesti questa reazione, i pazienti devono essere avvisati di interrompere immediatamente il trattamento e richiedere assistenza medica urgente.

Per ridurre il rischio di reazioni avverse a causa di ipersensibilità, si consiglia cautela nei pazienti con allergia alle proteine di origine suina.

Irritazione della mucosa orale

Dolore al cavo orale, irritazione (stomatite), sanguinamento e formazione di ulcere in bocca possono verificarsi nel caso in cui le capsule vengano masticate e/o mantenute troppo a lungo in bocca. Risciacquare la bocca e bere un bicchiere d'acqua può essere di aiuto in caso compaiano i primi segni di irritazione della bocca.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè è praticamente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso degli enzimi pancreatici suini in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato (meno di 300 gravidanze esposte). Non ci sono dati da studi su animali riguardo alla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3), ma 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. Questo medicinale può essere usato durante la gravidanza se necessario per fornire un adeguato apporto nutrizionale a una donna incinta con insufficienza pancreatica esocrina.

Allattamento

Non sono attesi effetti sull'allattamento poiché l'assorbimento sistemico degli enzimi pancreatici di origine suina nella donna che allatta è trascurabile. CREONIFE può essere somministrato durante l'allattamento.

Fertilità

Non sono previsti effetti sulla fertilità, dal momento che gli enzimi pancreatici non vengono assorbiti dal tratto gastrointestinale.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse serie più importanti osservate con medicinali a base di enzimi pancreatici sono reazioni anafilattiche (vedere paragrafo 4.4) e colonpatia fibrosante (vedere paragrafo 4.4).

Negli studi clinici, più di 1000 pazienti sono stati esposti a CREONIFE.

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.

Classe sistemico-organica	Molto comune ≥ 1/ 10	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema immunitario				ipersensibilità*, reazioni anafilattiche*
Patologie gastrointestinali	dolore addominale	nausea, vomito, stipsi, gonfiore addominale, diarrea		stenosi dell'ileo e cieco e dell'intestino crasso (colonpatia fibrosante)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			rash cutaneo	prurito, orticaria

* Durante l'uso post-approvazione sono stati osservati i seguenti sintomi di ipersensibilità: rash generalizzato, angioedema, gonfiore delle labbra, gonfiore di mucosa orale e del viso, bruciore e gonfiore intorno agli occhi, disturbi asmatici. Inoltre, sono state segnalate tachicardia e ipotensione in caso di shock anafilattico.

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.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione <http://www.aifa.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

Dosi elevate croniche di prodotti a base di enzimi pancreatici sono state associate a colonpatia fibrosante e di conseguenza, in alcuni casi, a stenosi del colon (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Dosi elevate di pancreatina sono state associate a iperuricosuria e iperuricemia.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: digestivi, inclusi gli enzimi; preparati a base di enzimi; codice ATC: A09AA02

Meccanismo d'azione:

CREONIFE contiene polvere di pancreas suina (pancreatina) formulata come granuli gastroresistenti (minimicrosfere) all'interno di capsule di gelatina.

Le capsule si dissolvono rapidamente nello stomaco rilasciando innumerevoli granuli gastro-resistenti, un principio multi-unità posologica progettato per garantire una buona miscelazione con il chimo, permettere lo svuotamento dallo stomaco insieme al chimo e dopo il rilascio, avere una buona distribuzione degli enzimi all'interno del chimo.

Efficacia clinica:

Complessivamente sono stati condotti 33 studi che hanno valutato l'efficacia di CREONIFE (capsule di Creon 10000, 25000 o 40000 unità lipasiche e Creon 5000) in pazienti con insufficienza pancreatica esocrina. Undici di questi erano studi controllati con placebo condotti su pazienti con fibrosi cistica, pancreatite cronica o condizioni post-chirurgiche.

In tutti gli studi di efficacia randomizzati, controllati con placebo, l'obiettivo primario predefinito era quello di dimostrare la maggiore efficacia di CREONIFE rispetto al placebo in relazione al parametro di efficacia primaria, il coefficiente di assorbimento lipidico (CFA).

Il coefficiente di assorbimento lipidico determina la percentuale di lipidi che viene assorbita nel corpo tenendo conto dell'assunzione di lipidi e dell'escrezione dei grassi fecali. Negli studi sulla PEI (insufficienza pancreatica esocrina) controllati verso placebo, il CFA medio (%) era più elevato nel trattamento con CREONIFE (83,0%) rispetto al placebo (59,1%). In tutti gli studi, indipendentemente dal disegno, il CFA medio (%) alla fine del periodo di trattamento con CREONIFE era simile ai valori CFA medi per CREONIFE negli studi controllati con placebo.

Il trattamento con CREONIFE migliora notevolmente i sintomi dell'insufficienza pancreatica esocrina, compresa la consistenza delle feci, il dolore addominale, la flatulenza e la frequenza delle feci, indipendentemente dalla malattia di base.

Popolazione pediatrica

Nella fibrosi cistica (CF) l'efficacia di CREONIFE è stata dimostrata in 340 pazienti pediatrici in una fascia d'età compresa tra l'infanzia e l'adolescenza. In tutti gli studi, i valori medi di CFA di fine trattamento hanno superato l'80% con CREONIFE in modo comparabile in tutti i gruppi di età pediatrici.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Gli studi sugli animali non hanno dimostrato alcuna evidenza di assorbimento degli enzimi intatti e pertanto non sono stati condotti studi classici di farmacocinetica. Gli integratori di enzimi pancreatici non richiedono assorbimento per esercitare i loro effetti. Al contrario, la loro completa attività terapeutica viene esercitata dall'interno del lume del tratto gastrointestinale. Inoltre, essendo proteine, come tali subiscono la digestione proteolitica mentre attraversano il tratto gastrointestinale prima di essere assorbite come peptidi e amminoacidi.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non mostrano tossicità rilevante a dose ripetuta. Gli studi su animali non evidenziano alcun assorbimento di enzimi pancreatici suini da parte del tratto gastrointestinale dopo somministrazione orale. Non sono stati condotti studi di genotossicità, cancerogenicità o tossicità riproduttiva.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula:

Ipromellosa ftalato

Macrogol 4000

Trietilcitrato
Dimeticone 1000
Cetil-alcool
Involucro della capsula:
Gelatina
Ossidi di ferro rosso, giallo e nero (E 172)
Sodio laurilsolfato
Titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

2 anni

Dopo l'apertura conservare a temperatura non superiore a 25 °C e utilizzare entro 6 mesi. Mantenere il contenitore perfettamente sigillato al fine di proteggere il medicinale dall'umidità.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 25 °C.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

1 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi in HDPE con sistema di chiusura a vite in PP

CREONIFE 20000 U.Ph.Eur. capsule rigide gastroresistenti: 50 – 60 – 100 – 120 – 200 – 250 capsule

CREONIFE 35000 U.Ph.Eur. capsule rigide gastroresistenti: 50 – 60 – 100 – 120 – 200 capsule

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.4 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

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN, Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CREONIFE 20000 U.Ph.Eur. capsule rigide gastroresistenti - 50 capsule AIC n. 047002011
CREONIFE 20000 U.Ph.Eur. capsule rigide gastroresistenti - 60 capsule AIC n. 047002023
CREONIFE 20000 U.Ph.Eur. capsule rigide gastroresistenti - 100 capsule AIC n. 047002035
CREONIFE 20000 U.Ph.Eur. capsule rigide gastroresistenti - 120 capsule AIC n. 047002047
CREONIFE 20000 U.Ph.Eur. capsule rigide gastroresistenti - 200 capsule AIC n. 047002050
CREONIFE 20000 U.Ph.Eur. capsule rigide gastroresistenti - 250 capsule AIC n. 047002062
CREONIFE 35000 U.Ph.Eur. capsule rigide gastroresistenti - 50 capsule AIC n. 047002074
CREONIFE 35000 U.Ph.Eur. capsule rigide gastroresistenti - 60 capsule AIC n. 047002086
CREONIFE 35000 U.Ph.Eur. capsule rigide gastroresistenti - 100 capsule AIC n. 047002098
CREONIFE 35000 U.Ph.Eur. capsule rigide gastroresistenti - 120 capsule AIC n. 047002100
CREONIFE 35000 U.Ph.Eur. capsule rigide gastroresistenti - 200 capsule AIC n. 047002112

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 17.12.2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco