Fachinformation
(Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kreon® für Kinder
Magensaftresistente Pellets

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

100 mg magensaftresistente Pellets (eine Messlöffelfüllung) enthalten 60,12 mg Pankreas-Pulver, hergestellt aus Pankreasgewebe vom Schwein, entsprechend

	(Aktivitäten in Ph. Eur.-Einheiten)
lipolytische Aktivität:	5 000 Ph. Eur.E
amylolytische Aktivität:	3 600 Ph. Eur.E
proteolytische Aktivität:	200 Ph. Eur.E

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

3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Pellets.
Runde, hellbraune magensaftresistente Pellets.

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:
Als Richtdosis werden Säuglingen zu jeder Mahlzeit 100 mg magensaftresistentes Granulat entsprechend 5 000 Lipaseeinheiten (eine Messlöffelfüllung) gegeben.

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.

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 5 bis 16 Messlöffel Kreon für Kinder) und die Hälfte der Einzeldosis für eine Zwischenmahlzeit.

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.
Kreon für Kinder ist eine spezielle Dosierungsform mit einer sehr geringen Größe der Pellets, die besonders zur Anwendung bei Kleinkindern und Kindern gedacht ist, die keine Kapseln schlucken können. Kreon für Kinder ermöglicht eine verbesserte individuelle Dosierung, wenn niedrige Lipase-Dosen für eine angemessene Behandlung von jungen Kindern notwendig sind.
Die verordneten Lipaseeinheiten werden in dem der Packung beigefügten Messlöffel abgemessen. Dabei entsprechen 100 mg der magensaftresistenten Pellets 5 000 Lipaseeinheiten (einer Messlöffelfüllung).

Es wird empfohlen die Enzyme während oder direkt nach einer Mahlzeit / Zwischenmahlzeit einzunehmen /zu verabreichen.

Die Pellets können 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.

Alternativ können die Pellets auch mit einer geringen Menge Milch auf einem Löffel gemischt, und den Kindern sofort verabreicht werden. Die Pellets sollten nicht in eine Babyflasche gegeben 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.

Die magensaftresistenten Pellets können auch durch eine Magensonde verabreicht werden.

Verabreichung über PEG Magensonden
Die magensaftresistenten Pellets können bei medizinischer Indikation auch über eine PEG (Perkutane endoskopische Gastrostomie) Magensonde verabreicht werden. 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 für Kinder darf nicht eingenommen werden bei nachgewiesener Überempfindlichkeit gegen Schweinefleisch (Schweinefleischallergie) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile von Kreon für Kinder.

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.

Hepatitis-E-Virusinfektion
Trotz der Maßnahmen, die im Rahmen der Herstellung zur Risikominimierung ergriffen wurden, ist das Vorhandensein des Hepatitis-E-Virus (HEV) in Arzneimitteln, die pulverförmige Pankreasextrakte tierischen Ursprungs (vom Schwein) enthalten, möglich. Eine Querschnittsstudie deutet bei Patienten mit zystischer Fibrose unter Pankreasenzym-Ersatztherapie auf eine höhere HEV-Seroprävalenz hin als bei Personen, die Pankreatin nicht anwenden. Diese Studie unterliegt erheblichen Einschränkungen, einschließlich Unsicherheiten in Bezug auf den Zeitpunkt einer früheren Infektion sowie der Möglichkeit anderer HEV-Quellen. Als Vorsichtsmaßnahme sollten immunsupprimierte Patienten, die eine hohe tägliche Dosis erhalten, über Symptome einer viralen Hepatitis aufgeklärt und angewiesen werden einen Arzt aufzusuchen, wenn solche Symptome auftreten.

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 (23 mg) pro 5 000 Lipaseeinheiten (eine Messlöffelfüllung), 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 1 000 Behandelten betreffen
Sehr selten	kann bis zu 1 von 10 000 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-hautzellgewebe			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 für Kinder enthält Pankreas-Pulver, hergestellt aus Pankreasgewebe vom Schwein, in Form von magensaftresistenten Pellets.

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, stellen im Prinzip eine Multidosierung dar, die entwickelt wurde, 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 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

Cetylalkohol
Triethylcitrat
Dimeticon 1 000
Macrogol 4 000
Hypromellosephthalat

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: 3 Jahre
- nach Anbruch: 3 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
Das Glas in der Originalverpackung aufbewahren.
Behältnis fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Mehrdosenbehältnis aus Glas.
Der Packung ist ein Messlöffel beigefügt, dessen Füllgewicht 100mg der magensaftresistenten Pellets bzw. 5 000 Ph.Eur.-Lipaseeinheiten entspricht.

Originalpackung mit:
- 20 g magensaftresistenten Pellets

Klinikpackung mit:
- 100 g (= 5 x 20 g) magensaftresistenten Pellets

Unverkäufliches Muster mit:
- 20 g magensaftresistenten Pellets

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Verabreichung über PEG (Perkutane endoskopische Gastrostomie) Magensonde (Eignung der gewählten Spritze und der Sonde sorgfältig testen). Kreon für Kinder hat eine Pellet-/Sphärengröße mit einem Durchmesser von 0,7-1 mm und sollte Sonden ≥ 12 Fr passieren können.

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 15 ml eingedickter Flüssigkeit/Apfelmus pro 1-2 Löffel Kreon für Kinder).
2. Geben Sie die benötigte Menge 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 für Kinder über PEG Magensonden **<12FR** oder nasal bzw. oral applizierter Ernährungssonden nicht empfohlen werden, da es zur Verstopfung dieser Sonden kommen könnte.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Abbott Laboratories GmbH
Justus-von-Liebig-Straße 33
31535 Neustadt am Rübenberge

Mitvertrieb:
Viatris Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMER

6076233.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

28.11.2005

10. STAND DER INFORMATION

07.2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig