

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kreon 5.000 U granulado gastrorresistente.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada 100 mg de granulado (equivalente a una cuchara medidora) contiene 60,12 mg de pancreatina (procedente de tejido pancreático porcino de animales que se utilizan para la producción de alimentos de consumo humano), en forma de minimicroesferas gastrorresistentes equivalentes a:

5.000 U. Ph. Eur. de Lipasa
3.600 U. Ph. Eur. de Amilasa
200 U. Ph. Eur. de Proteasa

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Granulado gastrorresistente (minimicroesferas) redondo, de color marrón claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la insuficiencia pancreática exocrina en niños y adultos.

4.2. Posología y forma de administración

La posología se ajustará individualmente según la gravedad de la enfermedad y la composición de la comida. Se recomienda tomar las enzimas durante o inmediatamente después de las comidas.

Kreon 5.000 U es una presentación especial de minimicroesferas de tamaño pequeño para el uso en lactantes y niños que no pueden tragar cápsulas. Kreon 5.000 U permite realizar una mejor posología individual cuando hace falta administrar dosis bajas de lipasa para el tratamiento adecuado en niños pequeños.

Las minimicroesferas pueden añadirse a pequeñas cantidades de alimentos ligeramente ácidos ($\text{pH} < 5,5$) que no requieren masticación o pueden tomarse con líquidos ($\text{pH} < 5,5$). Podría ser compota de manzana o yogur o zumo de frutas con un pH inferior a 5,5; por ejemplo de manzana, naranja o de piña. Esta mezcla no debe ser almacenada.

Alternativamente las minimicroesferas pueden mezclarse con una pequeña cantidad de leche y administrarlas inmediatamente al niño. Las minimicroesferas no deben añadirse al biberón del niño.

La trituración y la masticación de las minimicroesferas o el mezclado con alimentos o líquidos con un pH superior a 5,5 puede romper el recubrimiento entérico protector. Esto puede provocar la liberación temprana de enzimas en la cavidad oral y puede llevar a una reducción de la eficacia y a la irritación de las membranas mucosas. Debe tenerse precaución para que el medicamento no se retenga en la boca.

Es importante asegurar en todo momento una hidratación suficiente, especialmente durante los períodos de mayor deshidratación. Una hidratación insuficiente puede empeorar el estreñimiento. Cualquier mezcla con

comida o bebida debe tomarse inmediatamente sin triturar o masticar, seguido de agua o zumo para asegurar la ingesta completa.

Dosificación en pacientes pediátricos y adultos con fibrosis quística

Basándose en una recomendación de la Conferencia de Consenso sobre Fibrosis Quística (FQ), en el estudio de casos y controles de la Fundación para la FQ estadounidense y el estudio británico de casos y controles, para el tratamiento sustitutivo con enzimas pancreáticas puede proponerse la posología siguiente:

- La dosis en niños (de hasta 2 años) debe iniciarse con una dosis de hasta 5.000 unidades de lipasa por comida (calculado para tomas de comida de aproximadamente un biberón de 120 ml), y ajustarlo hasta una dosis máxima de 2.500 unidades de lipasa/kg/comida, con una dosis máxima de 10.000 unidades de lipasa/kg/día.
Una cuchara medidora equivale a 5.000 U de lipasa.
- Dosificación en función del peso corporal: la dosis inicial debe ser 1.000 unidades de lipasa/kg/comida en niños menores de 4 años y con 500 unidades de lipasa/kg/comida para los mayores de 4 años.

La dosis se ajustará en función de la gravedad de la enfermedad, el control de la esteatorrea y el mantenimiento de un estado nutricional satisfactorio.

En la mayoría de los pacientes, la dosis administrada debe mantenerse por debajo o no debe sobrepasar las 10.000 unidades de lipasa/kg de peso corporal y día o las 4.000 unidades de lipasa/g de grasa ingerida.

Dosificación en otras condiciones asociadas a insuficiencia pancreática exocrina

La dosis debe ajustarse de forma individual de acuerdo con el grado de malabsorción y malabsorción y el contenido en grasas de la dieta. La dosis necesaria por comida varía entre alrededor de 25.000 a 80.000 unidades Ph.Eur. de lipasa y la mitad de la dosis individual en el caso de comidas ligeras.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se ha notificado el desarrollo de estenosis ileocecales y de colon (colonopatía fibrosante) en pacientes con fibrosis quística que toman dosis altas de preparados con pancreatina. A modo de precaución deben estudiarse clínicamente los síntomas abdominales no habituales o los cambios en los síntomas abdominales para excluir la posibilidad de que exista una colonopatía fibrosante, sobre todo si el paciente está tomando más de 10.000 unidades de lipasa/kg/día.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Fertilidad y embarazo

No se dispone de datos clínicos en mujeres embarazadas expuestas al tratamiento con enzimas pancreáticas.

Los estudios realizados en animales no muestran indicios de absorción de las enzimas pancreáticas porcinas.

Por tanto, no se prevé ninguna toxicidad para la reproducción ni el desarrollo. Deben tomarse precauciones a la hora de prescribir esta medicación a las embarazadas.

Lactancia

No se prevé ningún efecto en los lactantes puesto que los estudios realizados en animales no indican exposición sistémica a las enzimas pancreáticas en las mujeres durante el período de lactancia. Las enzimas pancreáticas pueden emplearse durante la lactancia.

En caso de que sea necesario emplear Kreon durante el embarazo y la lactancia debe administrarse en dosis que sean suficientes para obtener un estado nutricional adecuado.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Kreon sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas es insignificante

4.8. Reacciones adversas

En los ensayos clínicos se trató a más de 900 pacientes con Kreon. Las reacciones adversas más frecuentes fueron los trastornos gastrointestinales y fueron principalmente de leves a moderados en intensidad.

Se han observado las siguientes reacciones adversas durante los ensayos clínicos con las frecuencias indicadas debajo.

Las reacciones adversas descritas durante ensayos clínicos controlados con placebo se enumeran a continuación, clasificadas por órganos y sistemas y en función de la frecuencia, según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), incluyendo casos aislados; frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Órgano-sistema	Muy frecuente $\geq 1/10$	Frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuente $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	dolor abdominal*	náuseas, vómitos, estreñimiento, distensión abdominal, diarrea*		estenosis ileocecales y de intestino grueso (colonopatía fibrosante)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			rash	prurito, urticaria
Trastornos del sistema inmunológico				hipersensibilidad (reacciones anafilácticas)

*Los trastornos gastrointestinales están asociados principalmente con la enfermedad subyacente. Se refirieron incidencias similares o menores al compararlo con placebo para el dolor abdominal y la diarrea.

Se han referido estenosis ileocecales y de intestino grueso (colonopatía fibrosante) en pacientes con fibrosis quística que toman altas dosis de preparaciones con pancreatina, ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.

Se han observado e identificado como reacciones adversas durante la postcomercialización, reacciones alérgicas, principalmente, pero no exclusivamente, limitadas a la piel. Debido a que estas reacciones fueron reportadas de forma espontánea y por una población de tamaño incierto, no es posible estimar su frecuencia de manera fiable.

Población pediátrica:

No se identificaron reacciones adversas específicas en la población pediátrica. La frecuencia, tipo o gravedad de las reacciones adversas fue similar en niños con fibrosis quística en comparación con los adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

4.9. Sobredosis

Se ha notificado que la administración de dosis extremadamente altas de pancreatina se asocia a hiperuricosuria e hiperuricemia.

Se instaurará un tratamiento sintomático incluyendo la supresión de la terapia enzimática y procurando una rehidratación adecuada del paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Código ATC: A09A A02 Enzimas pancreáticos

Kreon contiene pancreatina porcina formulada en minimicroesferas con recubrimiento entérico (resistente al ácido), un principio multidosis diseñado para lograr una buena mezcla con el quimo, para que salga del estómago junto a él y para que, una vez liberado, permita una buena distribución de las enzimas en el quimo.

Cuando las minimicroesferas llegan al intestino delgado, el recubrimiento se desintegra de forma rápida (a pH >5,5) para liberar enzimas con actividad lipolítica, amilolítica y proteolítica de manera que se garantiza la digestión de grasas, almidones y proteínas. Los productos de la digestión pancreática se absorben a continuación directamente o después de una hidrólisis adicional llevada a cabo por las enzimas intestinales.

Eficacia clínica:

En conjunto, se han llevado a cabo 30 estudios que investigaron la eficacia de Kreon (Kreon cápsulas con 10.000, 25.000 ó 40.000 unidades Ph. Eur. de lipasa y Kreon para uso pediátrico) en pacientes con insuficiencia pancreática exocrina. Diez de estos estudios fueron controlados con placebo y se llevaron a cabo en pacientes con fibrosis quística, pancreatitis crónica o trastornos posquirúrgicos.

En todos los estudios de eficacia, aleatorizados y controlados con placebo, el objetivo principal predefinido fue demostrar la superioridad de Kreon para uso pediátrico frente a placebo en cuanto al parámetro principal de eficacia, el coeficiente de absorción de grasas (CFA).

El CFA determina el porcentaje de grasa absorbida por el organismo con respecto a la ingesta de grasas y la grasa eliminada por las heces. En los estudios IPE controlados con placebo, el valor de CFA (%) fue mayor

con el tratamiento de Kreon (83%) comparado con el placebo (62,6%). En todos los estudios, independientemente del diseño, el valor medio de CFA (%) al final del periodo de tratamiento con Kreon fue similar a los valores medios de CFA para Kreon en los estudios controlados con placebo.

En todos los estudios realizados, con independencia de la etiología, también se demostró una notable mejoría en los síntomas específicos de la enfermedad (frecuencia defecatoria, consistencia de las heces, flatulencia).

Población pediátrica

En la fibrosis quística (FQ), se demostró la eficacia de Kreon en 288 pacientes pediátricos con un rango de edad que osciló desde recién nacidos hasta adolescentes. En todos los estudios, los valores medios de CFA al final del tratamiento sobrepasaron el 80% con Kreon comparativamente en todos los grupos de edad pediátricos.

Kreon para uso pediátrico se ha desarrollado específicamente con el fin de disponer de una formulación para lactantes y niños.

Un estudio específico ajustado en función de los datos del período inicial que se llevó a cabo durante 8 semanas en lactantes, demostró que Kreon para uso pediátrico fue eficaz en cuanto a la mejora del CFA y la eliminación de grasas en las heces y también en la pérdida de energía fecal tras dos semanas de tratamiento.

Este estudio se diseñó principalmente para evaluar la eficacia de Kreon para uso pediátrico en 12 lactantes de 1 a 23 meses de edad. El análisis de los resultados demostró que el parámetro principal de eficacia, el CFA, aumentó de forma significativa desde un valor medio inicial del 58 % a una media del 84,7 % (incremento medio del 26,7 %, $p = 0,0013$, prueba de la t para datos emparejados). Se incrementaron la altura y el peso, pero el percentil de peso para la altura se mantuvo prácticamente constante y próximo al 100%.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

No se han realizado estudios farmacocinéticos puesto que los estudios en animales demostraron que no había evidencia de absorción enzimática. Los preparados de enzimas pancreáticas no precisan absorberse para ejercer su acción. Por el contrario, la actividad terapéutica tiene lugar en el lumen del tracto gastrointestinal. Además, se trata de proteínas y como tales sufren proteólisis mientras pasan por el tracto gastrointestinal, siendo absorbidos en forma de péptidos y aminoácidos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No se ha encontrado prueba de toxicidad aguda, crónica, potencial mutagénico, carcinogénico o potencial tóxico en la reproducción.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del gránulo: macrogol 4000

Recubrimiento: ftalato de hipromelosa, dimeticona 1000, citrato trietilico, alcohol cetílico

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años en frascos de vidrio.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Mantener el envase perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad. Una vez abierto, no conservar a temperatura superior a 25 °C y usar en los 3 meses posteriores.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Fracos de vidrio con cierre de polietileno de baja densidad (LDPE): 20 g
Cuchara dosificadora de poliestireno (una cuchara contiene 100 mg de minimicrosfemas).

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate, Dublín 13
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

77205

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Febrero 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2016

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<https://www.aemps.gob.es/>).