FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kreon 20 000 U cápsulas duras gastrorresistentes
Kreon 35 000 U cápsulas duras gastrorresistentes

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Kreon 20 000 U:
Una cápsula contiene 300 mg de polvo de páncreas* que corresponde a

Lipasa	20.000 unidades. de Farmacopea Europea
Amilasa	16.000 unidades de Farmacopea Europea
Proteasa	1.200 unidades de Farmacopea Europea

Kreon 35 000 U:
Una cápsula contiene 420 mg de polvo de páncreas* que corresponde a

Lipasa	35.000 unidades de Farmacopea Europea
Amilasa	25.200 unidades. de Farmacopea Europea
Proteasa	1.400 unidades de Farmacopea Europea

* Producido a partir de tejido pancreático porcino
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura gastrorresistente
Kreon 20.000:
Cápsula de gelatina dura bicolor (talla 0 elongada) con tapa marrón opaco y cuerpo transparente relleno con gránulos parduzcos gastrorresistentes (microesferas).

Kreon 35.000:
Cápsula de gelatina dura bicolor (talla 00 elongada) con tapa naranja opaco y cuerpo transparente relleno con gránulos parduzcos gastrorresistentes (microesferas).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de sustitución de la enzima pancreática en insuficiencia pancreática exocrina debida a fibrosis quística u otras enfermedades (p. ej., pancreatitis crónica, pancreatectomía o cáncer pancreático).

Las cápsulas gastrorresistentes de Kreon están indicadas en niños, adolescentes y adultos.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La posología se centra en las necesidades individuales y depende de la gravedad de la enfermedad y de la composición de la comida.

El tratamiento se debe iniciar con la dosis más baja recomendada y aumentarse de forma gradual con una supervisión estrecha de la respuesta, de los síntomas y del estado nutricional del paciente. Se debe indicar a los pacientes que no deben aumentar la dosis ellos mismos.

Los cambios en la dosis pueden necesitar un periodo de ajuste de varios días.

Dosificación en caso de fibrosis quística

Niños:

Es posible que las concentraciones de 20.000 y 35.000 U. Ph.Eur. (unidades de Farmacopea Europea) de lipasa no sean adecuadas para el inicio del tratamiento en pacientes por debajo de un determinado peso corporal, según la edad.

En el grupo de edad pediátrico, se recomienda iniciar la dosificación con 1000 U. Ph.Eur de lipasa por kilogramo de peso corporal por comida en niños menores de cuatro años y con 500 U. Ph.Eur de lipasa por kilogramo de peso corporal por comida en niños a partir de cuatro años.

Por lo tanto, es posible que se tenga que establecer la dosis necesaria para esta población con formas de dosificación que contengan menos unidades de lipasa (p. ej., 10.000 o 5000 U. Ph.Eur de lipasa).

Adolescentes y adultos:

La dosificación de la enzima basada en peso debe empezar con 500 U. Ph.Eur por kilogramo de peso corporal por comida.

Todos los grupos de edad:

La dosis se debe ajustar según la gravedad de la enfermedad, el control de la esteatorrea y el mantenimiento de un buen estado nutricional.

Los pacientes no deben superar las 2500 U. Ph.Eur de lipasa de por kilogramo de peso corporal por comida o 10 000 U. Ph.Eur de lipasa por kilogramo de peso corporal por día o 4000 U. Ph.Eur de lipasa por gramo de grasa ingerido. Se ha detectado colonopatía fibrosa en pacientes con fibrosis quística que tomaban más de 10 000 U. de lipasa por kilogramo de peso corporal al día (consulte la sección 4.4).

Dosificación en otras condiciones asociadas con la insuficiencia pancreática exocrina

Adolescentes y adultos:

La dosis debe individualizarse según el paciente en función del grado de mala digestión y el contenido de grasa de la comida. La dosis necesaria para una comida oscila entre alrededor de 25 000 a 80 000 U. Ph.Eur de lipasa y la mitad de la dosis individual para los refrigerios.

Forma de administración

Para uso oral.

Se recomienda tomar las enzimas durante o inmediatamente después de las comidas.

Las cápsulas deben tragarse intactas, sin triturarlas ni masticarlas, con suficiente líquido durante o después de cada comida o refrigerio.

Cuando hay dificultades para tragar las cápsulas (p. ej., en el caso de niños pequeños o pacientes de edad avanzada), estas se pueden abrir cuidadosamente y añadir los gránulos gastrorresistentes a comida ácida suave [pH <5,5] que no requiera masticación o a líquido ácido [pH <5,5]. Podría ser compota de manzana, yogur o zumo de frutas con un pH inferior a 5,5, p. ej., zumo de manzana, naranja o piña. Esta mezcla no se debe almacenar. Los gránulos gastrorresistentes no se deben mezclar con agua, leche ni comida caliente.

La mezcla de comida suave o líquido debe ingerirse inmediatamente sin masticar e ir seguida de agua o zumo para garantizar la ingestión completa. Triturar o masticar los gránulos gastrorresistentes o mezclarlos con comida o líquidos con un pH superior a 5,5 puede alterar el recubrimiento entérico protector. Esto

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

puede resultar en una liberación temprana de las enzimas en la cavidad oral y puede provocar una eficacia reducida y la irritación de la membrana mucosa.
Se debe tener cuidado de que no se queden restos del producto en la boca.

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

Colonopatía fibrosa
Se han detectado casos de estenosis de la válvula ileocecal y del intestino grueso (colonopatía fibrosa) en pacientes con fibrosis quística que toman grandes dosis de preparaciones con pancreatina. Como precaución, los síntomas abdominales inusuales o los cambios en los síntomas abdominales deben recibir evaluación médica para excluir la posibilidad de colonopatía fibrosa, especialmente si el paciente toma más de 10 000 unidades de Ph.Eur de lipasa por kilogramo de peso corporal al día.

Reacciones anafilácticas
En raras ocasiones, se ha informado de reacciones anafilácticas con productos de enzima pancreática. Si se produce esta reacción, se debe aconsejar a los pacientes que interrumpan el tratamiento inmediatamente y busquen asistencia médica urgente.
Para reducir el riesgo de reacciones adversas debido a hipersensibilidad, se aconseja precaución en pacientes con alergia a las proteínas porcinas.

Irritación de la mucosa oral
Puede producirse dolor bucal, irritación (estomatitis), sangrado y formación de úlceras en la boca en caso de que se mastiquen las cápsulas o se mantengan demasiado tiempo en la boca. Enjuagar la boca y beber un vaso de agua puede ayudar si hay signos preliminares de irritación bucal.

Infección por el virus de la hepatitis E
A pesar de las medidas adoptadas durante la fabricación para reducir el riesgo, es posible que el virus de la hepatitis E (VHE) esté presente en medicamentos que contienen extractos en polvo de páncreas de origen animal (porcino).
Un estudio transversal ha sugerido una seroprevalencia de VHE más elevada en pacientes con enfermedad fibroquística que utilizan tratamiento de sustitución enzimática pancreática que en pacientes no tratados con pancreatina. Este estudio está sujeto a importantes limitaciones, como la incertidumbre con respecto al momento en que se produjo la infección pasada, así como la posibilidad de la existencia de otros orígenes del VHE. Como medida de precaución, se debe informar a los pacientes inmunodeprimidos tratados con una dosis diaria elevada sobre los síntomas de la hepatitis vírica y recomendarles que soliciten atención médica si presentan dichos síntomas.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis, por lo que se considera esencialmente exento de sodio.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

nes.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
No hay datos o estos son limitados (menos de 300 resultados de embarazo) relativos al uso de las enzimas pancreáticas porcinas en mujeres embarazadas. No hay datos de estudios animales con respecto a la toxicidad reproductiva (consulte la sección 5.3), pero los estudios animales no muestran evidencia de absorción de las enzimas pancreáticas porcinas. Por lo tanto, no se espera toxicidad reproductiva o de desarrollo.
Este producto medicinal se puede utilizar durante el embarazo si es necesario para proporcionar apoyo nutricional adecuado a una mujer embarazada con insuficiencia pancreática exocrina.

Lactancia
No se prevén efectos sobre el lactante/niño, ya que la exposición sistémica de la mujer que da el pecho a las enzimas pancreáticas porcinas es insignificante.
Kreon se puede utilizar durante la lactancia materna.

Fertilidad
No se prevén efectos sobre la fertilidad, ya que las enzimas pancreáticas no se absorben desde el tracto gastrointestinal.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas más importantes observadas con medicamentos de enzima pancreática son las reacciones anafilácticas (ver sección 4.4) y colonopatía fibrosa (ver sección 4.4).

En ensayos clínicos se ha expuesto a Kreon a más de 1000 pacientes.
Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia fueron desórdenes gastrointestinales y fueron sobre todo de gravedad leve o moderada.
Se han observado las siguientes reacciones adversas con las frecuencias indicadas a continuación:

Sistema orgánico	**Muy frecuentes ≥1/10**	**Frecuentes ≥1/100 a <1/10**	**Poco frecuentes ≥1/1000 a <1/100**	**Frecuencia no conocida (no puede calcularse a partir de los datos disponibles)**
Trastornos del sistema inmunológico				Hipersensibilidad*, reacciones anafilácticas*

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Náuseas, vómitos, estreñimiento, distensión abdominal, diarrea		Estenosis ileocecales y del intestino grueso (colonopatía fibrosa)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Erupción	Prurito, urticaria

* Se han observado los siguientes síntomas de hipersensibilidad durante el uso posterior a la aprobación: erupción generalizada, angioedema, hinchazón de labios, hinchazón de la cara y la mucosa oral, quemazón e hinchazón alrededor de los ojos, quejas de asma. Además, se ha informado de taquicardia e hipotensión en casos de shock anafiláctico.

Población pediátrica
No se identificaron reacciones adversas específicas en la población pediátrica. La frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas fueron similares en niños con fibrosis quística a las de 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 directamente a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Las dosis altas crónicas de productos con enzima pancreática se han asociado con colonopatía fibrosa y, en algunos casos, con estenosis colónica (ver secciones 4.2 y 4.4).
Se ha informado de que dosis extremadamente altas de pancreatina se han asociado con hiperuricosuria e hiperuricemia.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Digestivos, incluidas enzimas; preparaciones de enzimas; código ATC: A09A A02

Mecanismo de acción:
Kreon contiene polvo de páncreas porcino (pancreatina) formulado como gránulos gastrorresistentes (minimicroesferas) en cápsulas de gelatina.
Las cápsulas se disuelven rápidamente en el estómago liberando gran cantidad de gránulos gastrorresistentes, un principio de dosis múltiple diseñado para conseguir una buena mezcla con el quimo, vaciándose del estómago junto con el quimo y, después de la liberación, una buena distribución de las enzimas en el quimo.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Eficacia clínica:
Se han realizado un total de 33 estudios de investigación de la eficacia de Kreon (cápsulas de Kreon con 10.000, 25.000 o 40.000 unidades de Ph.Eur de lipasa y Kreon 5000) en pacientes con insuficiencia pancreática exocrina. Once de ellos fueron estudios controlados con placebo realizados en pacientes con fibrosis quística, pancreatitis crónica o enfermedades posquirúrgicas.
En los estudios de eficacia aleatorizados controlados por placebo, el objetivo principal definido previamente era demostrar la superioridad de Kreon en comparación con el placebo en el parámetro de eficacia principal, el coeficiente de absorción de grasa (CAG).

El coeficiente de absorción de grasa determina el porcentaje de grasa que absorbe el organismo teniendo en cuenta la ingesta de grasa y la excreción de grasa fecal. En los estudios de insuficiencia pancreática exocrina (IPE) controlados con placebo, la media de CAG (%) fue superior con el tratamiento con Kreon (83,0 %) en comparación con el placebo (59,1 %). En todos los estudios, independientemente del diseño, la media de CAG (%) al finalizar el periodo de tratamiento con Kreon fue similar a los valores de media de CAG para Kreon en los estudios controlados con placebo.
El tratamiento con Kreon mejora significativamente los síntomas de la insuficiencia pancreática exocrina, incluida la consistencia de las heces, el dolor abdominal, las flatulencias y la frecuencia de las deposiciones (diarrea o estreñimiento), independientemente de la enfermedad subyacente.

Población pediátrica
En la fibrosis quística (FQ), la eficacia de Kreon se demostró en 340 pacientes pediátricos que abarcaban todos los grupos de edad, desde recién nacidos a adolescentes. En todos los estudios, los valores medios de CAG al final del tratamiento sobrepasaban el 80 % con Kreon comparativamente en todos los grupos de edad pediátrica.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Los estudios animales no mostraron evidencia de absorción de enzimas intactas y, por lo tanto, no se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos clásicos. Los suplementos de enzima pancreática no necesitan absorción para provocar sus efectos. Al contrario, su actividad terapéutica completa tiene lugar en el lumen del tracto gastrointestinal. Además, se trata de proteínas y, como tales, se someten a una digestión proteolítica mientras avanzan por el tracto gastrointestinal antes de ser absorbidas como péptidos y aminoácidos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos no clínicos no muestran toxicidad en dosis repetidas. En los estudios con animales no se muestran evidencias de absorción de enzimas pancreáticas porcinas desde el tracto gastrointestinal después de la administración oral. No se han realizado estudios sobre genotoxicidad, carcinogenicidad ni toxicidad para la reproducción.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Contenido de la cápsula Kreon 20.000 y Kreon 35.000:
Ftalato de hipromelosa
Macrogol 4000
Citrato de trietilo
Dimeticona 1000
Alcohol cetílico

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Cubierta de la cápsula Kreon 20.000:
Gelatina
Óxidos de hierro rojo, amarillo y negro (E 172)
Laurilsulfato sódico
Dióxido de titanio (E 171)

Cubierta de la cápsula Kreon 35.000:
Gelatina
Óxidos de hierro rojo y amarillo (E 172)
Laurilsulfato sódico

)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.
Una vez abierto, no debe almacenarse por encima de 25 °C y debe utilizarse antes de que transcurran 6 meses. Mantenga el envase bien cerrado para protegerlo de la humedad.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No debe conservarse a temperatura superior a 25 °C.
Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frascos de HDPE con tapón de polipropileno roscado
Kreon 20.000: 50 cápsulas, 60 cápsulas, 100 cápsulas, 120 cápsulas, 200 cápsulas y 250 cápsulas.
Kreon 35.000: 50 cápsulas, 60 cápsulas, 100 cápsulas, 120 cápsulas y 200 cápsulas.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Viatris Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublín 15
Dublín
Irlanda

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

83861
83862

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

Febrero 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2026

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios