

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kreon® 40 000

Hartkapseln mit magensaftresistenten Pellets

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

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Hartkapsel mit magensaftresistenten Pellets enthält 400 mg Pankreas-Pulver, hergestellt aus Pankreasgewebe vom Schwein, entsprechend

(Aktivitäten in  
Ph. Eur.-Einheiten)

lipolytische Aktivität: 40 000 Ph. Eur.E  
amylolytische Aktivität: 25 000 Ph. Eur.E  
proteolytische Aktivität: 1 600 Ph. Eur.E

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapseln mit magensaftresistenten Pellets

Zweifarbige Kapsel mit braunem Ober- und durchsichtigem Unterteil.

## 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 dem Schweregrad der Pankreasinsuffizienz und der Zusammensetzung der Mahlzeit ab.

#### Dosierung bei Kindern

Bei Kindern unter 4 Jahren sollte die gewichtsbasierte Dosierung mit 1.000 Ph. Eur.-Einheiten Lipase pro kg Körpergewicht pro Mahlzeit beginnen, bei Kindern ab 4 Jahren mit einer Dosierung von 500 Ph. Eur. Einheiten Lipase pro kg Körpergewicht pro Mahlzeit.

#### Dosierung bei Jugendlichen und Erwachsenen

Die Dosierung sollte individuell auf den Patienten ausgerichtet sein, abhängig von der Schwere der Maldigestion und dem Fettgehalt der Mahlzeit. Als allgemeine Richtdosis wird ein Lipaseanteil pro Mahlzeit zwischen 20 000 und 80 000 Ph. Eur.-Einheiten (entsprechend 1 bis 2 Kapseln Kreon 40 000) empfohlen. Die erforderliche Dosis kann je nach Schweregrad der Verdauungsschwäche aber auch erheblich darüber liegen.

#### Empfohlene Tageshöchstdosis

Besonders bei Patienten mit Mukoviszidose sollte die Dosis unter Berücksichtigung von Menge und Zusammensetzung der Mahlzeiten die für eine adäquate Fettresorption notwendige Enzymdosis nicht überschreiten. Eine Erhöhung der Dosis sollte nur unter

ärztlicher Kontrolle erfolgen und an der Verbesserung der Symptome (z. B. Steatorrhoe, Bauchschmerzen) ausgerichtet sein. Eine tägliche Enzymdosis von 15 000–20 000 Ph. Eur.-Einheiten Lipase pro Kilogramm Körpergewicht oder von 4000 Ph. Eur.-Einheiten Lipase pro Gramm aufgenommenem Fett sollte nicht überschritten werden.

#### Art der Anwendung

Die Kapseln werden ungeöffnet und unzerkaut während oder direkt nach einer Mahlzeit oder einer Zwischenmahlzeit mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen. Sollte das Schlucken der Kapseln schwierig sein (z. B. kleine Kinder, ältere Patienten), können die Kapseln vorsichtig geöffnet und die Pellets weicher Nahrung (pH < 5,5), welche kein Kauen erfordert (z. B. Apfelmus), beigemischt werden oder die Pellets werden mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen.

Alle Mischungen von Pellets mit Nahrung oder Flüssigkeiten sollten sofort verwendet und nicht aufbewahrt werden.

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, in ihrer Wirksamkeit vermindert sein und dort die Schleimhaut schädigen. Es sollte darauf geachtet werden, dass keine Produktreste in der Mundhöhle verbleiben. Auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist zu achten.

### 4.3 Gegenanzeigen

Kreon 40 000 darf nicht eingenommen werden bei nachgewiesener Überempfindlichkeit gegen Schweinefleisch (Schweinefleischallergie) oder einen anderen Bestandteil von Kreon 40 000.

### 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.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es sind keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt worden.

### 4.6 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 vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

### 4.8 Nebenwirkungen

In klinischen Studien wurden mehr als 900 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	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle

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.

Organsystem	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Häufigkeit nicht bekannt
Gastrointestinaltrakt	Bauchschmerzen	Übelkeit Erbrechen, Obstipation, Diarrhoe und Völlegefühl		Strikturen der Ileozökalregion und des Colon ascendens (fibrosierende Kolonopathie)
Haut und Unterhautzellgewebe			Ausschlag	Pruritus und Urtikaria
Immunsystem				Überempfindlichkeit (anaphylaktische Reaktionen)

## 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](http://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 40000 enthält Pankreaspulver, hergestellt aus Pankreasgewebe vom Schwein in Form von magensaftresistenten Pellets in Hartgelatine kapseln.

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 ak-

tiviert 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, sind in leicht lösliche Hartgelatine kapseln eingeschlossen. Die Kapseln lösen sich pH-unabhängig innerhalb von 2 bis 3 Minuten bereits im Magen auf und geben zahlreiche Pellets frei. Dieses Prinzip der Multidosierung wurde entwickelt, 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 bei exokriner Pankreasinsuffizienz 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.

Bei allen durchgeführten Studien konnte unabhängig von der Ätiologie auch eine Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptome (Stuhlfrequenz, Stuhlkonsistenz, Flatulenz) gezeigt werden.

## 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

#### Pellets

Cetylalkohol  
Triethylcitrat  
Dimeticon 1000  
Macrogol 4000  
Hypromellosephthalat

#### Kapselhülle

Gelatine  
Natriumdodecylsulfat  
Titandioxid  
Eisen(III)-oxid  
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H<sub>2</sub>O  
Eisen(II,III)-oxid

#### 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: 2 Jahre
- nach Anbruch  
der HDPE Dosen: 3 Monate

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Zusätzlich für HDPE-Mehrdosenbehältnis: Die Dose fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

#### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Mehrdosenbehältnis:

Originalpackungen mit:

- 50 Hartkapseln mit magensaftresistenten Pellets
- 100 Hartkapseln mit magensaftresistenten Pellets
- 200 Hartkapseln mit magensaftresistenten Pellets

Klinikpackungen mit:

- 400 (= 8 × 50) Hartkapseln mit magensaftresistenten Pellets

Zusätzlich unverkäufliches Muster mit:

- 20 Hartkapseln mit magensaftresistenten Pellets in HDPE-Mehrdosenbehältnis oder Aluminium-Aluminium Blister.

#### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine speziellen Hinweise.

#### 7. INHABER DER ZULASSUNG

Abbott Laboratories GmbH  
Freundallee 9A  
30173 Hannover

Mitvertrieb:

Mylan Healthcare GmbH  
Freundallee 9A  
30173 Hannover

Telefon: 0511 / 6750-2400

Telefax: 0511 / 6750-3120

E-Mail: mylan.healthcare@mylan.com

#### 8. ZULASSUNGSNUMMER

26176.00.01

#### 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

26.04.2004

#### 10. STAND DER INFORMATION

08/2015

#### 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt