KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PACREA 10000 IU sert kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:
Her bir kapsül 240 mg domuz kaynaklı pankreatin pellet'e eşdeğer;

Proteaz……. 600 IU/ kapsül
Lipaz……10000 IU/kapsül
Amilaz…….....8000 IU/kapsül

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Sert kapsül
Gövde kısmı şeffaf, kapak kısmı kahverengi opak renkli, krem renkli pellet içeren kapsül

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Pankreatik ekzokrin yetmezliği tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli
Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler (yaşlılar dahil)
Başlangıç dozu, her yemek sırasında veya hemen sonrasında bir veya iki kapsüldür.
Doz artışı gerekiyorsa, klinik yanıt ve belirtiler dikkatle izlenerek yavaş yavaş yapılmalıdır.

Uygulama şekli:
Kapsüller bütün olarak yutulmalıdır, ya da uygulama kolaylığı için kapsüller açılabilir ve granüller asidik bir sıvı veya yumuşak bir yiyecek ile, fakat çiğnenmeden alınabilir.
Bu, elma püresi, yoğurt veya pH'ı 5.5'ten düşük herhangi bir meyve suyu (elma, portakal veya ananas) olabilir. Eğer granüller sıvı veya yiyecek ile karıştırılırsa, karışımın hemen

tüketilmesi ve saklanmaması gerekmektedir, aksi takdirde, enterik kaplama çözünebilir. Enterik kaplamayı korumak için granüllerin ezilmemesi veya çiğnenmemesi gerekmektedir. Granüllerin ezilmesi, çiğnenmesi veya pH'ı 5.5'ten daha yüksek bir yiyecek veya sıvı ile karıştırılması, koruyucu enterik kaplamayı bozabilir. Bu, enzimlerin ağız boşluğunda erken salıverilmesiyle sonuçlanabilir; bu durum etkinin azalmasına ve mukoz membranlarda irritasyona yol açabilir. Ürünün ağızda kalmamasına dikkat edilmelidir. PACREA tedavisi sırasında hastaların gerekli hidrasyonunun sağlanması önemlidir.

10000 ünite lipaz/kg/gün'den daha yüksek doz alan kistik fibrozlu hastalarda fibrozan kolonopati bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4)

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

PACREA'nın bu hasta grubunda kullanımına ilişkin özel bir veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Bebekler (12 aya kadar)

Bebeklere 120 mL formül mama başına veya emzirme başına 2000-4000 ünite lipaz verilebilir.

Uygulamadan önce PACREA kapsül içeriği doğrudan formül mamaya veya anne sütüne karıştırılmamalıdır.

12 Aydan Büyük ve 4 Yaşından Küçük Çocuklar

Enzim dozlaması, 4 yaşından küçük çocuklar için öğün başına 1000 ünite lipaz/kg vücut ağırlığı ile başlamalı ve öğün başına maksimum 2500 ünite lipaz/kg vücut ağırlığı (veya günde 10000 ünite lipaz/kg vücut ağırlığına eşit veya daha az) veya günde 4000 ünite lipaz/gtüketilen yağdan daha az olmalıdır.

4 Yaş ve Üzeri Çocuklar

Enzim dozlaması, 4 yaşından büyükler için öğün başına 500 ünite lipaz /kg vücut ağırlığı ile başlamalı ve öğün başına maksimum 2500 ünite lipaz /kg vücut ağırlığı (veya günde 10000 ünite lipaz /kg vücut ağırlığına eşit veya daha az) veya günde 4000 ünite lipaz /g tüketilen yağdan daha az olmalıdır.

Öğün başına vücut ağırlığının kg'ı başına 6000 ünite lipazdan daha yüksek dozlar, 12 yaşından küçük çocuklarda fibrozan kolonopatinin göstergesi olan bağırsak striktürü ile ilişkilendirilmiştir. Halihazırda öğün başına vücut ağırlığının kg'ı başına 6000 ünite lipazdan daha yüksek dozlar alan hastalar muayene edilmeli ve dozaj ya hemen azaltılmalı ya da daha düşük bir aralığa titre edilmelidir.

Geriyatrik popülasyon:
Doz yetişkinlerde olduğu gibidir.

4.3 Kontrendikasyonlar
Domuz pankreatini veya yardımcı maddelerden (bkz bölüm 6.1) herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
Yüksek dozda pankreatin preparatları alan kistik fibrozlu hastalarda ileo-çekum ve kalın bağırsak stiriktürleri (fibrozan kolonopati) bildirilmiştir. Bir önlem olarak, özellikle 10000 ünite/kg/gün'den yüksek dozda lipaz alan hastalarda fibrozan kolonopati ihtimalini dışlamak için, olağan dışı abdominal semptomlar veya abdominal semptomlardaki değişiklikler tıbbi açıdan değerlendirilmelidir.

Bu tıbbi ürün her kapsülde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani ihmal edilebilir miktarda sodyum içerir.

Hayvansal (domuz) kaynaklı protein alerjisi olan kişilerde dikkatli kullanılmalıdır.

<u>Takip edilebilirlik:</u>
Biyolojik tıbbi ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Özel popülasyonlar üzerinde etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyon üzerinde etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik Kategorisi: C
Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):
Herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi:
Pankreatinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonal/fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3).
İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.
PACREA gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi:
Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, emziren annelerin, sistemik olarak pankreatik enzimlere maruz kalmadığını gösterdiğinden, anne sütü alan çocuklarda herhangi bir etki beklenmemektedir.

Pankreatik enzimler laktasyon sırasında kullanılabilir.

Hamilelik veya emzirme sırasında kullanımı gerekli ise, PACREA yeterli nutrisyonel statüyü sağlayacak dozlarda kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite:
Herhangi bir veri bulunmamaktadır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerinde etkiler

PACREA'nın, araç ve makina kullanımı üzerinde etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Advers olayların sıklığı aşağıdaki sıralamaya göre belirtilmiştir: Çok yaygın (≥1/10), yaygın (≥1/100, <1/10), yaygın olmayan (≥1/1,000, <1/100), seyrek (≥1/10,000, <1/1,000), çok seyrek (<1/10,000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Klinik çalışmalarda, 900'den fazla hastaya pankreatin verilmiştir.

En yaygın rapor edilen yan etkiler gastrointestinal bozukluklar olup esas olarak hafif veya orta şiddettedir.
Klinik çalışmalar esnasında aşağıdaki advers reaksiyonlar belirtilen sıklıklarla gözlenmiştir:

Organ sistemi	Çok yaygın ≥ 1/10	Yaygın ≥ 1/100 ila < 1/10	Yaygın olmayan ≥ 1/1000 ila < 1/100	Sıklığı bilinmiyor
Bağışıklık sistemi hastalıkları				Hipersensitivite (anafilaktik reaksiyonlar)
Gastrointestinal hastalıklar	Karın ağrısı*	Bulantı, kusma, konstipasyon, karın şişkinliği, diyare*		İleo-çekum ve kalın bağırsakta striktür (fibrozan kolonopati)
Deri ve deri altı dokusu hastalıkları			Döküntü	Kaşıntı, ürtiker

* Gastrointestinal bozukluklar esas olarak altta yatan hastalık ile ilişkilidir. Diyare ve karın ağrısı için plasebo ile benzer veya daha düşük insidanslar bildirilmiştir.
Yüksek doz pankreatin preparatı alan kistik fibrozlu hastalarda ileo-çekum ve kalın bağırsakta striktür (fibrozan kolonopati) bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4 Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri).

Onay sonrası kullanım sırasında esas olarak ciltle ilgili olan ancak sadece bununla sınırlı olmayan alerjik reaksiyonlar gözlenmiştir ve bunlar advers reaksiyon olarak tanımlanmıştır. Bu reaksiyonların sıklıklarının güvenilir bir şekilde tahmin edilmesi, büyüklüğü belli olmayan bir popülasyonda spontan olarak bildirilmeleri nedeniyle mümkün değildir.

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyonda spesifik advers reaksiyonlar tespit edilmemiştir. Kistik fibrozlu çocuklarda yan etkilerin sıklığı, çeşidi ve şiddeti yetişkinlerle benzerdir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Pankreatinin çok yüksek dozlarının hiperürikozüri ve hiperürisemi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.
Enzim tedavisinin durdurulması ve yeterli rehidrasyonun sağlanmasını içeren destekleyici önlemler tavsiye edilmektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikleri

Farmakoterapötik grubu: Multienzimler (amilaz, lipaz, proteaz)
ATC Kodu: A09AA02
PACREA, jelatin kapsüller içinde enterik kaplı (aside dayanıklı) granüller halinde domuz pankreası içerir. Kapsüllerin midede hızla çözülmesi ile çok sayıda çoklu doz ilkesi ile formüle edilmiş granül salıverilir. Çoklu doz ilkesinin amacı, granüllerin, kimus (mide içeriği) ile iyi karışmasını, kimus ile beraber mideden uzaklaşmasını ve salımdan sonra enzimlerin kimus içerisine iyi dağılmalarını sağlamaktır.

Granüller ince bağırsağa ulaştığında kaplama hızla çözülerek (pH > 5.5'te) yağ, nişasta ve proteinlerin sindirimini sağlamak için lipolitik, amilolitik ve proteolitik aktivitesi olan enzimler salınır. Takiben, pankreatik sindirim ürünleri doğrudan absorbe edilir veya bağırsak enzimleri tarafından ileri hidrolize uğrar.

Klinik etkililik:

Pankreatik ekzokrin yetersizliği olan hastalarda pankreatine etkililiğini araştıran toplam 30 çalışma yürütülmüştür. Bunlardan 10 tanesi kistik fibroza, kronik pankreatite ya da cerrahi sonrası durumlara sahip hastalarda gerçekleştirilen plasebo kontrollü çalışmalardır.

Bütün randomize, plasebo kontrollü etkililik çalışmalarında önceden tanımlanan birincil amaç pankreatinin primer etkililik parametresi olan yağ emilim katsayısı (CFA) üzerindeki plaseboya üstünlüğünü göstermektir.

Yağ emilim katsayısı, yağ alımı ve feçesle yağ atılımı dikkate alınarak, vücüda alınan yağ yüzdesini belirler. Plasebo kontrollü "Pankreatik Ekzokrin Yetmezlik (PEY)" çalışmalarında ortalama CFA (%, ortalama ± SS), plaseboyla (% 62.6 ± 21.8) karşılaştırıldığında, pankreatin tedavisiyle daha yüksek bulunmuştur (% 83.0 ± 12.6). Her iki tedavide de medyan tedavi süresi 7 gün olmuştur. Bütün çalışmalarda, dizayndan bağımsız olarak, pankreatin ile yapılan tedavi periyodu sonundaki ortalama CFA (%), plasebo kontrollü çalışmalardaki pankreatin için olan ortalama CFA değerlerine benzer bulunmuştur.

Pankreatin ile tedavi, altta yatan hastalıktan bağımsız olarak, dışkı kıvamı, abdominal ağrı, gaz ve dışkı sıklığı da dahil olmak üzere pankreas ekzokrin yetmezliği semptomlarını belirgin şekilde iyileştirir.

Semptomların günlüklerde toplandığı plasebo kontrollü çalışmalarda, en sık rapor edilen oran olarak "abdominal ağrısı olmayan" deneklerin yüzdesi, pankreatin tedavisi sırasında plasebo tedavisine göre (%52) daha yüksek olmuştur (%73). En sık rapor edilen dışkı kıvamı, pankreatin tedavisi sırasında deneklerin %63'ünde ve plasebo tedavisi sırasında deneklerin %17'sinde "oluşmuş/normal" olmuştur. Pankreatin tedavisi sırasında, en sık rapor edilen oran olarak "gazı olmayan" deneklerin yüzdesi, plasebo tedavisine göre (%19) daha yüksek olmuştur (%30).
Pankreatin tedavisi sırasında ortalama günlük dışkı sayısı, plasebo tedavisine göre daha düşük olmuştur (ortalama±SS: 1,89±0,87'ye karşı 3,16±1,51).

Bu çalışmalarda kistik fibroza bağlı PEY'li deneklerde, en sık rapor edilen oran olarak "abdominal ağrısı olmayan" deneklerin yüzdesi, pankreatin tedavisi sırasında %94 ve plasebo tedavisi sırasında %60 olmuştur. En sık rapor edilen dışkı kıvamı, pankreatin tedavisi sırasında deneklerin %73'ünde ve plasebo tedavisi sırasında deneklerin %18'inde

"oluşmuş/normal" olmuştur. En sık rapor edilen oran olarak "gazı olmayan" deneklerin yüzdesi, pankreatin tedavisi sırasında %37 ve plasebo tedavisi sırasında %26 olmuştur. Ortalama günlük dışkı sayısı (ortalama±SS), pankreatin tedavisi sırasında 1,78±0,78 ve plasebo tedavisi sırasında 3,24±1,49 olmuştur.

Bu çalışmalarda kronik pankreatite bağlı PEY'li deneklerde, en sık rapor edilen oran olarak "abdominal ağrısı olmayan" deneklerin yüzdesi, pankreatin tedavisi sırasında %55 ve plasebo tedavisi sırasında %46 olmuştur. En sık bildirilen dışkı kıvamı, pankreatin tedavisi sırasında deneklerin %45'inde ve plasebo tedavisi sırasında deneklerin %18'inde "oluşmuş/normal" olmuştur. En sık bildirilen oran olarak "gazı olmayan" deneklerin yüzdesi, pankreatin tedavisi sırasında %26 ve plasebo tedavisi sırasında %13 olmuştur. Ortalama günlük dışkı sayısı (ortalama±SS), pankreatin tedavisi sırasında 2,07±1,08 ve plasebo tedavisi sırasında 2,89±1,55 olmuştur.

Pediyatrik popülasyon:
Kistik fibrozda (KF) pankreatinin etkililiği, yeni doğandan ergenliğe kadar olan yaş aralığını kapsayan 288 pediyatrik hastada gösterilmiştir. Bütün çalışmalarda, pankreatin ile tedavi sonu ortalama CFA değerleri, tüm pediyatrik yaş gruplarında % 80'i geçmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler Genel özellikler

Emilim:
Yapılan hayvan çalısmaları bozulmamış enzimlerin absorbsiyonunu göstermemiştir, bu nedenle farmakokinetik çalışmalar yapılmamıştır. Pankreatik enzim suplemanlarının etkilerini göstermeleri için absorbsiyonları gerekmez.

Dağılım:
Tüm terapötik etkilerini gastrointestinal bölgenin lümeni içerisinde gösterirler.

Biyotransformasyon
Pankreatik enzim suplemanları protein olmalarından dolayı peptid ve aminoasit olarak absorbe olmadan önce gastrointestinal kanaldan geçerek proteolitik sindirime uğrarlar.

Eliminasyon:

Pankreatin sindirim yolunda enzimler tarafından sindirilir ve emilime uğrar, bu nedenle elimine edilmez.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Mevcut değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Hipermelloz (HPMC)
Kroskarmeloz sodyum
Gastro-resistant film kaplama malzemesi

Sert kapsül içeriği;
Siyah demir oksit
Kırmızı demir oksit
Sarı demir oksit
Titanyum dioksit
Jelatin (sığır kaynaklı)

6.2 Geçimsizlikler
Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü
24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C altındaki oda sıcaklığında, orijinal ambalajı içerisinde saklanmalıdır. Açıktan sonra 25°C altındaki oda sıcaklığında saklanması koşuluyla 6 ay içinde kullanılmalıdır. Nemden korumak için kabı sıkıca kapalı tutulmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği
Karton kutu içerisinde, sealinli kapak ile kapatılan HDPE şişe ambalajda 100 kapsül bulunur.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

World Medicine İlaç San ve Tic. A.Ş.
Bağcılar / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2023/401

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 11.10.2023
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ