



CREON®
pancreatina
cápsulas sob a forma de minimicroesferas
com revestimento acidorresistente



BULA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Creon®

pancreatina

APRESENTAÇÕES

Cápsulas (10.000): cartuchos com 30 cápsulas de pancreatina sob a forma de minimicroesferas com revestimento acidorresistente.

Cápsulas (25.000): cartucho com 20 e 30 cápsulas de pancreatina sob a forma de minimicroesferas com revestimento acidorresistente.

VIA ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÕES

Cada cápsula de CREON® (pancreatina) contém:

	CREON® 10.000		CREON® 25.000	
	U.F.Eur.⁽¹⁾/FIP⁽²⁾	U.USP⁽³⁾	U.F.Eur.⁽¹⁾/FIP⁽²⁾	U.USP⁽³⁾
lipase	10.000	10.000	25.000	25.000
amilase	8.000	33.200	18.000	74.700
protease	600	37.500	1.000	62.500

⁽¹⁾ Unidade de atividade enzimática determinada conforme a European Pharmacopoeia

⁽²⁾ Unidade de atividade enzimática determinada conforme a Fédération Internationale
Pharmaceutique

⁽³⁾ Unidade de atividade enzimática determinada conforme a United States Pharmacopoeia

Excipientes: macrogol, ftalato de hipromelose, álcool cetílico, citrato de trietila, dimeticona, gelatina, óxido de ferro anidro (III), óxido de ferro hidratado (III), óxido de ferro (II, III)*, dióxido de titânio, laurilsulfato de sódio..... q.s.p. 1 cápsula

*somente para CREON® 10.000

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento da insuficiência exócrina do pâncreas de adultos e crianças, normalmente associada, mas não exclusivamente, às seguintes situações:

- Fibrose cística;
- Pancreatite crônica;
- Cirurgia pancreática;
- Gastrectomia;
- Câncer pancreático;
- Cirurgia de *bypass* gastrointestinal (por exemplo: gastroenterostomia de Billroth II);
- Obstrução dos ductos pancreáticos ou ducto biliar comum (por exemplo: por neoplasia);
- Síndrome de Schwachman-Diamond;



2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de CREON® (pancreatina) em pacientes com insuficiência exócrina do pâncreas (IEP) foi avaliada em 30 estudos clínicos, dez dos quais foram estudos com placebo como controle, em pacientes com fibrose cística, pancreatite crônica ou em condições pós-cirúrgicas.

Em todos os estudos de eficácia, randomizados, placebo-controlados, o objetivo principal foi demonstrar a superioridade de CREON® (pancreatina) quando comparado com placebo em relação ao parâmetro primário de eficácia, o coeficiente de absorção de gordura (CFA).

O coeficiente de absorção de gordura determina a porcentagem de gordura absorvida pelo corpo, considerando a ingestão de gordura e sua eliminação através das fezes. Em estudos de IPE controlados com placebo, o aumento médio do CFA foi maior no tratamento com CREON® (pancreatina) (83,0%) quando comparado com placebo (62,6%). Em todos os estudos, independentemente do desenho, a média de CFA no final do período de tratamento com CREON® foi similar ao valor médio de CFA para CREON® nos estudos placebo controlados.

Em todos os estudos realizados, independente da etiologia, também foi demonstrada significativa melhora nos sintomas específicos da doença (frequência das evacuações, consistência das fezes e flatulência).

População pediátrica:

A eficácia de CREON® em pacientes com fibrose cística (FC) foi demonstrada em 288 pacientes pediátricos que cobrem uma faixa etária de recém-nascidos a adolescentes. Em todos os estudos, o valor médio de CFA do final do tratamento excedeu 80% para CREON® (pancreatina) comparando todos os grupos pediátricos.

Referências bibliográficas

1. Solvay Pharmaceuticals GmbH. A double-blind, randomized, multi-center, placebo-controlled, cross-over study to assess the efficacy and safety of pancrelipase delayed release 24,000 unit capsule in subjects with pancreatic exocrine insufficiency due to cystic fibrosis. Clinical Study Report 2008 (S245.3.126).
2. Solvay Pharmaceuticals Inc. USA. A comparison of the efficacy and safety of Creon 20, 000 MMS and placebo in the treatment of steatorrhea in pediatric and adolescent Cystic Fibrosis subjects with clinical exocrine pancreatic insufficiency. Internal Integrated Medical and Statistical Report 1996 (S223.3.101).
3. BÜCHLER, M.; SANDER-STRUCKMEIER, S.; SCHMIDTMANN, B. Double-blind, multicenter, placebocontrolled, randomized, parallel group study to prove superior efficacy of Creon® 20,000 Minimicrospheres™ in sachets in subjects with pancreatic exocrine insufficiency caused by total or partial gastrectomy. Solvay Pharmaceuticals Report 2000 (S245.3.102).
4. DUHAMEL, J. F.; HOSANSKY, F.; PATRIS, A. Open-label, multicenter, randomised cross-over study to investigate the patient's preference of Creon® 10,000 Minimicrospheres™ over Creon® 12,000 in subjects with pancreatic exocrine insufficiency caused by Cystic Fibrosis. Solvay Pharma (France) Report 1997 (K245.5.002).
5. MÖSSNER, K.; SAUERMANN, W.; SANDER, S. Double-blind, multicenter, randomized, cross-over study to prove the equivalent efficacy of Creon® 10, 000 Minimicrospheres™ and Creon® 10,000 Microspheres in subjects with pancreatic exocrine insufficiency caused by Chronic Pancreatitis. Solvay Pharmaceuticals Report 1998 (K245.5.003).
6. O'KEEFE, S. J.; SANDER, S.; GRÄVE, M. Double-blind, multicenter, randomized, parallel group comparative study to prove superior efficacy of Creon® 10,000 Minimicrospheres™ versus placebo in patient with pancreatic exocrine insufficiency caused by Chronic Pancreatitis. Solvay Pharmaceuticals Report 1996 (K245.5.005).
7. SANDER-STRUCKMEIER, S.; BECKMANN, K. Double-blind, multicenter, placebo-controlled, randomized, parallel-group study to investigate the efficacy of Creon® 10,000 MMS versus placebo



in diabetes mellitus subjects (type 1 and 2) with pancreatic exocrine insufficiency. Solvay Pharmaceuticals Report 2001 (S245.3.112113).

8. SANDER-STRUCKMEIER, S.; SCHMIDTMANN, B. Double-blind, single-center, randomized, cross-over study to prove the equivalent efficacy and tolerance of Creon® 25,000 MMS versus Creon® 25,000 MS in subjects with pancreatic exocrine insufficiency caused by partial or total pancreatectomy. Solvay Pharmaceuticals Report 1999 (S248.3.001).
9. SANDER-STRUCKMEIER, S.; SAUERMANN, W. Double-blind bicenter, randomized, cross-over study to prove equivalent efficacy and tolerance of Creon® 25,000 MMS versus Creon® 25,000 MMS (Pankreon Forte) in subjects with pancreatic exocrine insufficiency caused by Cystic Fibrosis. Solvay Pharmaceuticals Report 1998 (S248.3.002).
10. SANDER-STRUCKMEIER, S. Open-label, single-arm, multicenter study to evaluate the efficacy and tolerability of Creon for children in infants with pancreatic exocrine insufficiency caused by Cystic Fibrosis. Solvay Pharmaceuticals Report 2006 (S248.3.003)
11. SINAASAPPEL, M.; SAUERMANN, W.; SANDER, S. Double-blind, multicenter, randomized, cross-over study to prove the equivalent efficacy of Creon® 10,000 Minimicrospheres™ and Creon 8,000 Microspheres in subjects with pancreatic exocrine insufficiency caused by Cystic Fibrosis. Solvay Pharmaceuticals Report 1998 (K245.5.004).
12. SMYTH, R.L.; COLLINS, S.; SAUERMANN, W. Open, randomized, cross-over, multicenter study to investigate relative patient preference for Creon® 10,000 Minimicrospheres™ versus Creon® 8,000 Microspheres in subjects with pancreatic exocrine insufficiency caused by Cystic Fibrosis. Solvay Pharmaceuticals Report 1999 (S245.3.105).
13. Solvay Pharmaceuticals Inc. USA. Double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled, parallel group study of the effects of oral pancreatic enzymes (Creon® 10,000 MMS) on steatorrhea in subjects with Chronic Pancreatitis. Internal Integrated Medical and Statistical Report 1996 (223.2.01).
14. Solvay Pharmaceuticals Inc. USA. A comparison of the efficacy and safety of Creon® 25,000 MMS and placebo in the treatment of steatorrhea in adult Cystic Fibrosis subjects with clinical exocrine pancreatic insufficiency. Internal Integrated Medical and Statistical Report 1997 (S223.3.102).
15. Solvay Seiyaku K. K. Japan. The clinical Phase II study of Creon® Minimicrospheres (SA-001). Internal Integrated Medical and Statistical Report 1999 (K245.5.703).
16. Solvay Seiyaku K. K. Japan. A Clinical Phase III Long-Term Administration Study of SA-001. Internal Integrated Medical and Statistical Report 2003 (S245.3.103).
17. Solvay Seiyaku K. K. Japan. A Clinical Phase III Open-Label Study of SA-001. Internal Integrated Medical and Statistical Report 2003 (S245.3.104).
18. Solvay Seiyaku K. K. Japan. A Clinical Study of SA-001-Cystic Fibrosis. Internal Integrated Medical and Statistical Report 2003 (S245.2.002).
19. Solvay Seiyaku K. K. Japan S245.3.117. A Clinical Study of SA001 -Cystic Fibrosis. Interim Report. Internal Integrated Medical and Statistical Report 2004 (S245.3.117).
20. Solvay Seiyaku K. K. Japan. A double-blind, multicenter, randomized, parallel-group comparative study to prove superior efficacy of SA001 versus placebo in subjects with pancreatic exocrine insufficiency caused by Chronic Pancreatitis or pancreatectomy. Internal Integrated Medical and Statistical Report 2003 (S245.3.115).
21. Solvay Pharmaceuticals GmbH. Open-label, cross-over, randomized, reference-controlled multicenter study to investigate the parents' preference for Creon® for children over Creon® 12000 U in infants with pancreatic exocrine insufficiency due to cystic fibrosis. Clinical Study Report 2006 (S245.3.118).
22. Solvay Pharmaceuticals GmbH. Double-blind, placebo controlled, randomized, multicenter, parallel group study to investigate the efficacy of Creon® 25,000 Minimicrospheres versus placebo in subjects in a refeeding status after acute pancreatitis. Clinical Study Report 2005 (S248.4.001).
23. Solvay Pharmaceuticals GmbH. A double blind, placebo controlled, single center, pilot study to investigate the efficacy of Creon® 25,000 Minimicrospheres in subjects recovered from acute



pancreatitis with symptoms of mild pancreatic insufficiency. Clinical Study Report 2005 (S248.4.002).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

CREON® contém pancreatina de origem porcina formulada como minimicroesferas de revestimento entérico (acidorresistentes), em cápsulas gelatinosas.

As cápsulas dissolvem rapidamente no estômago liberando várias minimicroesferas; o princípio de dose múltipla foi desenvolvido para que a mistura com o quimo seja adequada, de forma que a mistura deixe o estômago juntamente com o quimo e após sua liberação, ocorra boa distribuição das enzimas no mesmo. Quando as minimicroesferas chegam ao intestino delgado, o revestimento se desintegra rapidamente (pH > 5,5) e libera as enzimas com atividade lipolítica, amilolítica e proteolítica, promovendo a digestão de gorduras, carboidratos e proteínas. Os produtos da digestão pancreática são absorvidos imediatamente ou após hidrólise pelas enzimas intestinais.

Propriedades farmacocinéticas

Estudos em animais não demonstraram absorção das enzimas intactas. Não foram realizados estudos farmacocinéticos clássicos.

Os suplementos de enzimas pancreáticas não necessitam de absorção para exercer o seu efeito. Pelo contrário, a atividade terapêutica total ocorre no lúmen do trato gastrintestinal. Além disso, as enzimas pancreáticas são proteínas e, como tal, sofrem uma digestão proteolítica ao longo do trato gastrintestinal, sendo posteriormente absorvidas como peptídeos e aminoácidos.

O início da ação farmacológica é esperado tão logo as enzimas cheguem junto ao quimo no duodeno (pH > 5,5).

Dados de segurança pré-clínica

Dados pré-clínicos não demonstraram toxicidade aguda, subcrônica ou crônica relevantes. Estudos sobre genotoxicidade, carcinogenicidade ou toxicidade reprodutiva não foram realizados.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com conhecida hipersensibilidade à pancreatina de origem suína ou aos demais componentes do medicamento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Estenose da região íleo-cecal e do intestino grosso (colonopatia fibrosante) foi relatada por pacientes com fibrose cística submetidos a altas doses de preparações contendo pancreatina. Como precaução, sintomas abdominais incomuns ou alterações nos sintomas abdominais devem ser cuidadosamente avaliados para excluir a possibilidade de colonopatia fibrosante, especialmente se o paciente estiver recebendo mais de 10.000 unidades de lipase/kg/dia.

Gravidez e Lactação

Gravidez e Fertilidade: não há dados clínicos de exposição de mulheres grávidas às enzimas pancreáticas. Estudos em animais não mostraram evidências para qualquer absorção da enzima pancreática porcina. Portanto, não é esperada nenhuma toxicidade reprodutiva ou de desenvolvimento. Cuidado ao prescrever CREON® (pancreatina) a mulheres grávidas. O medicamento não deve ser usado durante a gravidez e lactação a menos que essencialmente necessário.

Lactação: Nenhum efeito na criança amamentada é prevista uma vez que estudos em animais sugerem ausência de exposição sistêmica da mulher à enzima pancreática.

Se necessário durante a gravidez e lactação, CREON® (pancreatina) deve ser usado em doses suficientes para garantir um adequado estado nutricional.

Categoria de risco na gravidez: C



Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Efeitos sob a capacidade de dirigir e operar máquinas

Este medicamento não altera ou altera de forma não significativa a habilidade de dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nenhum estudo de interação medicamentosa foi realizado.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

Se armazenados nas condições recomendadas, CREON® 10.000 e 25.000 se manterão próprios para consumo pelo prazo de 24 meses, a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

A cápsula de CREON® 10.000 é bicolor com corpo transparente e tampa marrom opaco, preenchida com minimicroesferas acidorresistentes marrons.

A cápsula de CREON® 25.000 é bicolor com corpo transparente e tampa laranja opaco, preenchida com minimicroesferas acidorresistentes marrons.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A posologia deve ser ajustada segundo as necessidades de cada paciente e depende da gravidade da doença e do tipo de alimento ingerido.

Recomenda-se administrar as enzimas durante ou imediatamente após as refeições.

As cápsulas devem ser ingeridas intactas, sem amassá-las ou mastigá-las, com quantidade suficiente de líquido durante ou após cada refeição ou lanche.

Caso a ingestão das cápsulas inteiras seja difícil (por exemplo, crianças pequenas ou idosos), recomenda-se abrir as cápsulas cuidadosamente e adicionar as minimicroesferas a alimentos ácidos que não requerem mastigação (pH < 5,5) ou administrá-las juntamente com um líquido ácido (pH < 5,5). Estes alimentos podem ser creme de maçã, iogurte de fruta ou suco de fruta com pH menor que 5,5, por exemplo suco de maçã, laranja ou abacaxi.

Qualquer mistura das minimicroesferas com alimentos ou líquidos deve ser ingerida imediatamente, não devendo ser armazenada. Amassar ou mastigar as minimicroesferas ou misturá-las com alimentos ou bebidas com pH acima de 5,5 pode romper o revestimento acidorresistente. Isso pode resultar em uma liberação antecipada de enzimas na cavidade oral e pode levar a uma redução da eficácia e irritação das membranas da mucosa.

Deve-se certificar que nenhum produto permaneceu na boca do paciente.

É importante garantir adequada hidratação do paciente, principalmente em períodos de grande perda de líquido. Uma hidratação inadequada pode agravar a constipação.

Posologia na fibrose cística (FC) para adultos e crianças:

De acordo com a “Cystic Fibrosis (CF) Consensus Conference” e estudos promovidos pelas fundações da FC nos Estados Unidos e no Reino Unido, recomenda-se o seguinte esquema posológico para a terapia de reposição enzimática:



- A dose de enzimas baseada no peso deve começar com 1000 unidades de lipase/kg/refeição para crianças com menos de 4 anos de idade, e com 500 unidades de lipase/kg/refeição para crianças com mais de 4 anos;
- A dose deve ser ajustada de acordo com a gravidade da doença, o controle da esteatorreia e a manutenção de um bom estado nutricional;
- De um modo geral, os pacientes não devem exceder a dose de 10.000 unidades de lipase/kg de peso corporal por dia.

Posologia em outros distúrbios da insuficiência exócrina do pâncreas:

A dose deve ser individualizada e determinada conforme o grau de má absorção e o conteúdo de gordura das refeições.

A dose requerida por refeição pode variar de 25.000 a 80.000 unidades de lipase U. F. Eur/FIP e metade da dose individual para lanches.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Em estudos clínicos, mais de 900 pacientes foram expostos ao CREON® (pancreatina).

As reações adversas mais comumente relatadas foram alterações gastrintestinais leves ou moderadas.

As reações adversas abaixo descritas foram observadas durante estudos clínicos nas frequências indicadas:

Sistema	Reação muito comum ($\geq 1/10$)	Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$)	Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$)	Frequência desconhecida
Alterações gastrintestinais	Dor abdominal*	náusea, vômito, constipação, distensão abdominal e diarreia*		Estenose da região íleo-cecal e do intestino grosso (colonopatia fibrosante)
Alterações da pele e tecidos subcutâneos			rash cutâneo	prurido e urticária
Alterações do sistema imune				hipersensibilidade (reações anafiláticas)

* As alterações gastrintestinais são principalmente associadas às doenças subjacentes. Incidências similares ou menores, quando comparado com placebo, foram relatadas para diarreia (comum) e dor abdominal (muito comum). Estenose da região íleo-cecal e do intestino grosso (colonopatia fibrosante) foi relatada por pacientes com fibrose cística submetidos a altas doses de preparações contendo pancreatina, veja seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.

Reações alérgicas principalmente, mas não exclusivamente limitadas a pele, foram observadas e identificadas como reações adversas durante a fase pós-comercialização. Como estas reações foram espontaneamente relatadas por uma população de tamanho não definido, não é possível estimar uma frequência precisa.

População pediátrica

Nenhuma reação adversa específica foi identificada. A frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas apresentadas pelas crianças com fibrose cística foram semelhantes às dos adultos.

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa.index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

10. SUPERDOSE



Doses excessivas de pancreatina podem desencadear hiperuricosúria e hiperuricemias.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.0553.0337

Farm. Resp.: Ana Paula Antunes Azevedo - CRF-RJ nº 6572

Fabricado por:
Abbott Laboratories GmbH.
Neustadt - Alemanha

Importado e Embalado por:
Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rio de Janeiro - RJ
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Registrado por:
Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo – SP
CNPJ: 56.998.701/0001-16

(BU 31)

ABBOTT CENTER
Central de Relacionamento com o Cliente
0800-7031050
www.abbottbrasil.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 06/03/2015.





Histórico de alterações do texto de bula – CREON®

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da Peticão/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação da peticão	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
05/06/2013	0445712/13-9	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	1 ^a submissão no Bulário Eletrônico, deferimento da inclusão de local de embalagem do produto em sua embalagem primária e secundária.	VP/VPS	150 MG CAP GEL DURA CT BL AL/AL X 30 (MINIMICROESFERAS) 300 MG CAP GEL DURA CT BL AL/AL X 20 (MINIMICROESFERAS) 300 MG CAP GEL DURA CT BL AL/AL X 30 (MINIMICROESFERAS)
15/07/2014	0564822/14-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	As bulas de CREON® apresentam alterações de acordo com CCDS nos itens: - 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	150 MG CAP GEL DURA CT BL AL/AL X 30 (MINIMICROESFERAS) 300 MG CAP GEL DURA CT BL AL/AL X 20 (MINIMICROESFERAS) 300 MG CAP GEL DURA CT BL AL/AL X 30 (MINIMICROESFERAS)
06/03/2015		10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/01/2012	0009747/12-1	1533 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Concentração	08/12/2014	Atualização geral do texto de bula para o paciente, conforme foi aprovado pela RE Nº 4.724, de 5 de dezembro de 2014, publicada no DOU de 08/12/2014.	VPS	150 MG CAP GEL DURA CT BL AL/AL X 30 (MINIMICROESFERAS) 300 MG CAP GEL DURA CT BL AL/AL X 20 (MINIMICROESFERAS) 300 MG CAP GEL DURA CT BL AL/AL X 30 (MINIMICROESFERAS)