

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Creon 20.000, 300 mg, maagsapresistente capsules, hard
Creon 35.000, 420 mg, maagsapresistente capsules, hard

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Creon 20.000:

Eén maagsapresistente capsule, hard bevat 300 mg pancreaspoeder*, equivalent aan:

Lipase	20 000 eenheden Eur. Ph.,
Amylase	16 000 eenheden Eur. Ph.,
Protease	1 200 eenheden Eur. Ph.

Creon 35.000:

Eén maagsapresistente capsule, hard bevat 420 mg pancreaspoeder*, equivalent aan:

Lipase	35 000 eenheden Eur. Ph.,
Amylase	25 200 eenheden Eur. Ph.,
Protease	1 400 eenheden Eur. Ph.

*geproduceerd uit weefsel van varkenspancreas
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Creon 20.000:

Maagsapresistente capsule, hard

Tweekleurige harde gelatinecapsule (maat 0, langwerpig) met een ondoorschijnende, bruine kop en doorschijnend lichaam, gevuld met bruinachtige maagsapresistente minimicrogranulen (minimicrosferen).

Creon 35.000:

Maagsapresistente capsule, hard

Tweekleurige harde gelatinecapsule (maat 00, langwerpig) met een ondoorschijnende, roodbruine kop en doorschijnend lichaam, gevuld met bruinachtige maagsapresistente minimicrogranulen (minimicrosferen).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Substitutiebehandeling met pancreasenzymen bij exocriene pancreasinsufficiëntie als gevolg van mucoviscidose of andere aandoeningen (bv. chronische pancreatitis, pancreatectomie of pancreaskanker).

Creon maagsapresistente capsules is aangewezen bij kinderen, adolescenten en volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering moet aan de individuele behoeften beantwoorden en hangt af van de ernst van de ziekte en de samenstelling van de voeding.

De behandeling moet gestart worden met de laagst mogelijke aanbevolen dosering en geleidelijk worden opgevoerd, waarbij de respons, de symptomen en de voedingstoestand

van de patiënt zorgvuldig gecontroleerd moeten worden. Er moet aan de patiënten gezegd worden dat ze de dosis niet op eigen initiatief mogen verhogen.

Bij veranderingen van de dosering kan een aanpassingsperiode van meerdere dagen nodig zijn.

Dosering bij mucoviscidose

Pediatrische patiënten:

De sterktes van 20 000 en 35 000 eenheden Ph. Eur. lipase zijn mogelijk niet geschikt om de behandeling te starten bij patiënten onder een bepaald lichaamsgewicht, afhankelijk van de leeftijd.

In de pediatrie leeftijdsgroep is de aanbevolen startdosering 1 000 Ph. Eur. eenheden lipase per kg lichaamsgewicht per maaltijd bij kinderen jonger dan vier jaar, en 500 Ph. Eur. eenheden lipase per kg lichaamsgewicht per maaltijd bij kinderen van vier jaar en ouder.

Om de vereiste dosering voor die populatie te bereiken, kan het dan ook nodig zijn om doseringsvormen te gebruiken die minder lipase-eenheden bevatten (bv. 10 000 of 5 000 Ph. Eur. eenheden lipase).

Adolescenten en volwassenen:

De op het gewicht gebaseerde aanvangsdosering van de enzymen bedraagt 500 Ph. Eur. eenheden lipase per kg lichaamsgewicht per maaltijd.

Alle leeftijdsgroepen:

De dosering moet worden aangepast op basis van de ernst van de ziekte, de controle van de steatorroe en het behoud van een goede voedingstoestand.

De patiënten mogen niet meer innemen dan 2 500 Ph. Eur. eenheden lipase per kg lichaamsgewicht per maaltijd of dan 10 000 Ph. Eur. eenheden lipase per kg lichaamsgewicht per dag of dan 4 000 Ph. Eur. eenheden lipase per gram vetinname. Er is melding gemaakt van fibroserende colopathie bij patiënten met mucoviscidose die meer dan 10 000 eenheden lipase per kg lichaamsgewicht per dag innamen (zie rubriek 4.4)

Dosering bij andere aandoeningen die gepaard gaan met exocriene pancreasinsufficiëntie

Adolescenten en volwassenen:

De dosering moet voor elke patiënt afzonderlijk worden aangepast volgens de ernst van de verteringsstoornis en de vetinhoud van de maaltijd. De vereiste dosering varieert van ongeveer 25 000 tot 80 000 Ph. Eur. eenheden lipase voor een maaltijd en de helft van de individuele dosering voor tussendoortjes.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Het verdient aanbeveling de enzymen tijdens of onmiddellijk na de maaltijden in te nemen.

De capsules moeten, zonder ze te pletten of te kauwen, in hun geheel worden ingeslikt met voldoende vloeistof tijdens of na elke maaltijd of elk tussendoortje.

Als het doorslikken van de capsules problemen geeft (bv. bij kleine kinderen of bij bejaarden), dan mag de capsule voorzichtig geopend worden, waarna de maagsapresistente minimicrogranulen met een beetje zure vloeistof (pH < 5,5) of vermengd met zacht zuur voedsel (pH < 5,5) dat niet gekauwd hoeft te worden, moeten worden ingenomen. Dat kan appelmoes zijn of yoghurt of fruitsap met een pH lager dan 5,5 zoals bv. appel-, sinaasappel- of ananassap. Het mengsel mag niet bewaard worden. De maagsapresistente minimicrogranulen mogen niet gemengd worden met water, melk of warm voedsel.

Het zachte voedsel of het vloeibare mengsel moet onmiddellijk zonder kauwen worden doorgeslikt, waarna wat water of fruitsap moet worden gedronken om er zeker van te zijn dat alles werd ingenomen. Fijnmaken en kauwen van de maagsapresistente minimicrogranulen of het mengen met voedsel of vloeistof met een pH hoger dan 5,5 kan de maagsapresistente omhulling aantasten. Dat kan een vroegtijdige vrijgave van de enzymen in de mondholte veroorzaken en kan leiden tot een verminderde werkzaamheid en een irritatie van de slijmvliezen.

Er moet op worden gelet dat er geen product achter blijft in de mond.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Fibroserende colopathie

Er zijn meldingen van het ontstaan van vernauwingen van het ileum-caecum en de dikke darm (fibroserende colopathie) bij patiënten met mucoviscidose tijdens het gebruik van hooggedoseerde pancreatinepreparaten. Uit voorzorg moeten ongebruikelijke buikklachten of veranderingen in buikklachten medisch onderzocht worden om mogelijke fibroserende colopathie uit te sluiten, vooral wanneer de patiënt meer dan 10 000 Ph. Eur. eenheden lipase/kg/dag inneemt.

Anafylactische reacties

Er zijn zeldzame gevallen van anafylactische reacties gemeld op producten met pancreasenzymen. Als die reactie optreedt, moeten patiënten de raad krijgen om de behandeling onmiddellijk stop te zetten en dringend medische hulp te vragen. Om het risico op bijwerkingen als gevolg van overgevoeligheid te verlagen, is voorzichtigheid geboden bij patiënten met een allergie voor varkenseiwitten.

Irritatie van de mond mucosa

Als er op de capsules gekauwd wordt en/of ze te lang in de mond worden gehouden, kan dat aanleiding geven tot pijn of irritatie in de mond (stomatitis), bloeding, en het ontstaan van zweren in de mond. Bij voortekenen van mondirritatie kan het helpen om de mond te spoelen en een glas water te drinken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per doseereenheid en is dus nagenoeg 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van pancreasenzymen bij zwangere vrouwen. Er zijn geen resultaten van dieronderzoek wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3), maar studies in dieren geven geen bewijs voor absorptie van pancreasenzymen afkomstig van varkens. Daarom is er geen reproductieve of ontwikkelingstoxiciteit te verwachten. Dit geneesmiddel kan gebruikt worden tijdens de zwangerschap als het vereist is om voldoende voedingsondersteuning te geven bij een zwangere vrouw met exocriene pancreasinsufficiëntie.

Borstvoeding

Er zijn geen effecten te verwachten op pasgeborenen/zuigelingen die borstvoeding krijgen aangezien de systemische blootstelling aan van varkens afkomstige pancreasenzymen verwaarloosbaar is bij vrouwen die borstvoeding geven. Creon kan gebruikt worden tijdens de periode van het geven van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen effecten op de vruchtbaarheid te verwachten aangezien pancreasenzymen niet geabsorbeerd worden uit de maag-darmtractus.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Creon heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De belangrijkste ernstige bijwerkingen die zijn waargenomen met geneesmiddelen die pancreasenzymen bevatten zijn anafylactische reacties (zie rubriek 4.4) en fibroserende colopathie (zie rubriek 4.4).

In klinische studies zijn meer dan 1 000 patiënten blootgesteld aan Creon.

De vaakst gerapporteerde bijwerkingen waren gastro-intestinale aandoeningen en waren meestal licht tot matig van ernst.

De volgende bijwerkingen werden met de hieronder vermelde frequenties waargenomen.

Orgaansysteem	Zeer vaak ≥1/10	Vaak ≥1/100, <1/10	Soms ≥1/1 000, <1/100	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Immuunsysteem-aandoeningen				Overgevoeligheid*, anafylactische reacties*
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Abdominale pijn	Nausea, braken, obstipatie, opgezette buik, diarree		Vernauwingen van het ileum-caecum en de dikke darm (fibroserende colopathie)
Huid- en onderhuid-aandoeningen			Rash	Pruritus, urticaria,

*De volgende symptomen van overgevoeligheid zijn waargenomen bij postmarketinggebruik: veralgemeende rash, angio-oedeem, zwelling van de lippen en de mondmucosa en zwelling van het gezicht, branderigheid en zwelling rond de ogen, astmatische klachten. Daarnaast zijn tachycardie en hypotensie gemeld bij anafylactische shock.

Pediatrie patiënten

Er werden geen specifieke bijwerkingen geïdentificeerd in de pediatrie populatie. De frequentie, het type en de ernst van de bijwerkingen bij kinderen met mucoviscidose waren vergelijkbaar met die bij volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

België:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
Postbus 97
1000 Brussel

Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

Chronische hoge doseringen van producten met pancreasenzymen zijn in verband gebracht met fibroserende colopathie en als gevolg daarvan met enkele gevallen van colonstricturen (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Uiterst hoge doseringen van pancreatine zijn in verband gebracht met hyperuricosurie en hyperurikemie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Spijsvertering, incl. enzymen. Enzympreparaten, multi-enzymen (lipase, protease, etc.), ATC-code: A09AA02

Werkingsmechanisme

Creon bevat pancreaspoeder afkomstig van varkens (pancreatine) in de vorm van maagsapresistente minimicrogranulen in gelatinecapsules.

De capsules lossen snel op in de maag en geven dan veel minimicrogranulen vrij; dat is een multidosisprincipe dat ontworpen werd om een goede vermenging te verkrijgen met de chymus, een lediging vanuit de maag samen met de chymus en na vrijgave een goede distributie van de enzymen in de chymus.

Klinische werkzaamheid

In totaal werden 33 studies uitgevoerd die de werkzaamheid van Creon (Creon-capsules met 10 000, 25 000 of 40.000 Ph. Eur. eenheden lipase en Creon 5 000) bestudeerden bij patiënten met een exocriene pancreasinsufficiëntie. Elf van die studies waren placebogecontroleerd en werden uitgevoerd bij patiënten met mucoviscidose, chronische pancreatitis of postchirurgische aandoeningen.

In alle gerandomiseerde, placebogecontroleerde werkzaamheidsstudies was de vooraf gedefinieerde primaire doelstelling het aantonen van de superioriteit van Creon ten opzichte van placebo voor de primaire werkzaamheidsparameter, de vetresorptiecoëfficiënt (CFA).

De resorptiecoëfficiënt van vetten bepaalt het percentage van in het lichaam geresorbeerde vetten rekening houdend met de inname van vetten en de fecale excretie van vetten.

In de placebogecontroleerde PEI-studies was de gemiddelde CFA (%) hoger met Creon (83,0%)

in vergelijking met placebo (59,1%). In alle studies, ongeacht de opzet ervan, was de gemiddelde CFA (%) op het einde van de studie met Creon vergelijkbaar met de gemiddelde CFA-waarden voor Creon in de placebogecontroleerde studies.

De behandeling met Creon leidt tot een aanzienlijke verbetering van de symptomen van exocriene pancreasinsufficiëntie, waaronder consistentie van de stoelgang, buikpijn, winderigheid en stoelgangsfrequentie, onafhankelijk van de onderliggende ziekte.

Pediatrie patiënten

De werkzaamheid van Creon bij mucoviscidose werd aangetoond bij 340 pediatrie patiënten in leeftijd variërend van pasgeborenen tot jongeren. In alle studies was de gemiddelde CFA aan het einde van de behandelperiode met Creon hoger dan 80% en in alle leeftijdsgroepen vergelijkbaar.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Studies bij dieren leverden geen bewijs van de resorptie van intacte enzymen. Daarom werden er geen klassieke farmacokinetische studies opgezet. De als supplementen toegediende pancreasenzymen hoeven niet geresorbeerd te worden om hun werking uit te oefenen, aangezien hun volledige therapeutische activiteit in het lumen van de gastro-intestinale tractus plaatsvindt. Bovendien zijn deze enzymen proteïnen die een proteolytische vertering in de gastro-intestinale tractus ondergaan, voordat ze in de vorm van peptiden en aminozuren geresorbeerd worden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op relevante toxiciteit bij herhaalde dosering. Uit dierstudies zijn geen bewijzen gebleken voor de resorptie van pancreasenzymen afkomstig van varkens uit de maag-darmtractus na orale toediening. Er werden geen studies uitgevoerd naar de genotoxiciteit, het carcinogeen potentieel en de reproductietoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule inhoud:

Macrogol 4000
Hypermelloseftalaat
Triëthylcitraat
Dimethicon 1000
Cetylalcohol

Capsulewand:

Gelatine
Rood, geel en zwart ijzeroxide (E172)
Natriumlaurylsulfaat
Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Na opening bewaren beneden 25 °C en binnen 6 maanden gebruiken. De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Voor de bewaarcondities na de eerste opening van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

HDPE-flessen met volle veiligheidsdop in PP (polypropyleen)

Creon 20.000 : 50, 60, 100, 120, 200 en 250 capsules

Creon 35.000: 50, 60, 100, 120 en 200 capsules

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Viatrix Healthcare
Terhulpsessesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Creon 20.000, 300 mg, maagsapresistente capsules, hard: BE536000
Creon 35.000, 420 mg, maagsapresistente capsules, hard: BE536017

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 07/11/2018
Datum van laatste verlenging: 21/06/2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

02/2023
Datum van goedkeuring: 06/2023