

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Creon 5.000, maagsapresistent granulaat

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

100 mg minimicrosferen (equivalent met een maatlepel) komt overeen met 60.12 mg pancreatine welke volgende pancreasenzymen bevat:

Lipase 5000 Ph. Eur. eenheden

Amylase 3600 Ph. Eur. eenheden

Protease 200 Ph. Eur. eenheden

Product uit pancreasweefsel van varkensorigine.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistent granulaat

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van exocriene pancreasinsufficiëntie bij pediatrie en volwassen patiënten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering is gericht op de individuele behoeften en hangt af van de ernst van de ziekte en de samenstelling van het voedsel.

Pediatrie patiënten

Het wordt aanbevolen om de enzymen in te nemen tijdens of onmiddellijk na de maaltijden.

Creon 5.000:

Creon 5.000 is een specifieke doseringsvorm met een kleine grootte van minimicrosferen en is in het bijzonder bestemd voor gebruik bij zuigelingen en kinderen die niet in staat zijn om capsules in te slikken. Creon 5.000 laat een verbeterde individuele dosering toe als lage dosissen lipase vereist zijn voor de adequate behandeling van jonge kinderen.

Wijze van toediening

De minimicrosferen kunnen toegevoegd worden aan kleine hoeveelheden zuur zacht voedsel [pH < 5.5] dat niet moet gekauwd worden (bv. appelmoes) of ze kunnen ingenomen worden met een zure vloeistof [pH < 5.5]. Dit kan bv. appelmoes, yoghurt of fruitsap zijn met een pH lager dan 5,5 zoals appelsap, sinaasappelsap en ananassap. Elk mengsel van Creon 5.000 met zacht voedsel of met een vloeistof moet onmiddellijk, zonder plat te drukken of te kauwen, ingeslikt worden en gevolgd door water of fruitsap om zeker te zijn dat er geen geneesmiddel overblijft in de mond. Het mengsel van minimicrosferen met voeding of vloeistoffen mag niet bewaard worden.

Het plat drukken of het kauwen van de minimicrosferen of het mengsel met voeding of vloeistoffen met een pH hoger dan 5,5 kan de beschermende maagsapresistente omhulling aantasten. Dit kan leiden tot een vroegtijdige vrijgave van de enzymen in de mondholte en resulteren in een verminderde werkzaamheid alsook een irritatie van de slijmvliezen. Anderzijds kunnen de minimicrosferen met een beetje melk gemengd worden en zo direct aan de baby (kindje) toegediend worden. De minimicrosferen mogen niet toegevoegd worden aan de zuigfles.

Men zal er dus specifiek op toezien dat er geen product achterblijft in de mond.

Dosering bij pediatrische en volwassen patiënten met cystische fibrose

Op basis van een aanbeveling van de Cystic Fibrosis (CF) Consensus Conference, de US CF Foundation case-control studie, en de UK case-control studie, kan de volgende algemene aanbeveling voor de dosering van de substitutietherapie van pancreasenzymen worden voorgesteld:

- Bij zuigelingen die behandeld worden met Creon 5.000 zal men starten met een dosering van 5.000 lipase eenheden per maaltijd. Deze wordt aangepast tot een dosering die 2.500 lipase eenheden/kg/maaltijd niet overschrijdt met een maximale dagelijkse dosering van 10.000 lipase eenheden/kg/dag.
- De toediening van een dosis enzymen bepaald op basis van het gewicht moet starten met 1000 lipase eenheden/kg/maaltijd bij kinderen jonger dan 4 jaar en met 500 lipase eenheden/kg/maaltijd bij kinderen ouder dan 4 jaar.
- De dosering moet aangepast worden volgens de ernst van de ziekte, de controle van de steatorrhea en het behoud van een goede voedingstoestand.
- Bij de meeste patiënten moet de dosis lager blijven dan of niet hoger zijn dan 1000 lipase eenheden/kg lichaamsgewicht per dag of 4000 lipase eenheden/gram vetinname.
- Teneinde de nodige hoeveelheid maagsapresistent granulaat toe te dienen, moet men de daartoe voorziene maatlepel aanwezig in de verpakking gebruiken. Deze maatlepel bevat 100 mg (5.000 lipase eenheden).

Dosering bij andere ziekten die geassocieerd zijn met exocriene pancreasinsufficiëntie

De dosering moet individueel aangepast worden volgens de graad van maldigestie en het vetgehalte van de maaltijd. De vereiste dosis voor een maaltijd varieert van 25.000 tot 80.000 Eur. Ph. eenheden lipase en de helft van de individuele dosis voor tussendoortjes.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Er werden bij patiënten met cystische fibrose (mucoviscidose) die hoge doses pancreatine preparaten innamen stenosen van het ileo-caecum en het colon (fibroserende colopathie) gerapporteerd.

Uit voorzorg moeten ongewone abdominale symptomen of veranderingen van abdominale symptomen medisch geëvalueerd worden om de mogelijkheid van fibroserende colopathie uit te sluiten, in het bijzonder als de patiënt meer dan 10.000 eenheden lipase/kg/dag inneemt.

Traceerbaarheid

Om de traceerbaarheid van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid en zwangerschap

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot zwangerschappen blootgesteld aan pancreasenzymen.

Studies met betrekking tot het effect van pancreasenzymen op de vruchtbaarheid werden niet gerealiseerd. Studies op dieren toonden geen evidentie voor eender welke absorptie van pancreasenzymen van varkenssoorsprong. Bijgevolg verwacht men geen toxiciteit op de voortplanting en de ontwikkeling.

Creon 5.000 dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk.

Borstvoeding

Er zijn geen effecten op de zuigeling te anticiperen aangezien studies op dieren geen systemische blootstelling voor pancreasenzymen suggereren bij vrouwen die borstvoeding geven. Pancreasenzymen mogen dus tijdens de borstvoeding gebruikt worden.

Indien dit nodig blijkt tijdens de zwangerschap of de borstvoeding zou Creon gebruikt moeten worden in een voldoende dosis om een adequate nutritionele behoefte te garanderen.

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

Creon 5.000 heeft geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

In klinische studies kregen meer dan 900 patiënten die lijden aan exocriene pancreasinsufficiëntie tengevolge van cystische fibrose (mucoviscidose), chronische pancreatitis of een chirurgische ingreep Creon toegediend.

De meest frequente gerapporteerde bijwerkingen waren gastro-intestinale aandoeningen en waren meestal zwak tot matig.

De volgende bijwerkingen werden met de hieronder vermelde frequenties waargenomen gedurende klinische studies.

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				Overgevoeligheidsreactie (anafylactische reactie)
Maag-darmstelsel-aandoeningen	Abdominale pijn*	Nausea, braken, obstipatie, opgezetten buik, diarree*		Vernauwingen van het ileum-caecum en de dikke darm (fibroserende colonopathie)
Huid- en onderhuid-aandoeningen			Rash	Urticaria, pruritis

*Gastro-intestinale aandoeningen worden meestal geassocieerd met een onderliggende ziekte. Analoge of lagere incidentie vergeleken met placebo werd gerapporteerd voor diarree (frequent, ≥1/100, <1/10) en voor abdominale pijn (zeer frequent, ≥1/10).

Er is melding gemaakt van stenosen van het ileo-caecum en van het colon (fibroserende colopathie) bij patiënten met mucoviscidose die hoge dosissen namen van preparaten op basis van pancreatine, zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik.

Pruritus en urticaria werden additioneel als bijwerkingen gerapporteerd gedurende postmarketing gebruik. Omdat deze reacties spontaan werden gerapporteerd uit een populatie met niet gekende grootte is het niet mogelijk om met zekerheid de frequentie te bepalen.

Verscheidene klinische studies werden in andere patiëntgroepen uitgevoerd: HIV, acute pancreatitis, diabetes mellitus. Er werden geen additionele bijwerkingen geïdentificeerd binnen deze 3 patiëntgroepen.

Pediatrische populatie

Er werden geen specifieke bijwerkingen geïdentificeerd in de pediatrie populatie. De frequentie, het type en de ernst der bijwerkingen was identiek bij kinderen als bij volwassenen met een cystische fibrose (mucoviscidose).

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 worden 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

Hoge doses pancreatine werden gerapporteerd in associatie met hyperuricosurie en hyperuricemie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Multienzymen (amylase, lipase, protéase), ATC-code: A09A A02

Creon 5.000 bevat varkenspancreatine geformuleerd als enteric-coated (maagsapresistente) minimicrosferen; dit is een multidosis principe dat ontworpen werd om een goede vermenging te bekomen met de chyme, een lediging vanuit de maag samen met de chyme en na vrijstelling, een goede distributie van de enzymen in de chyme.

Als de minimicrosferen de dunne darm bereiken, zal de omhulling snel desintegreren (bij een pH > 5.5); hierbij komen enzymen met lipolytische, amylolytische en proteolytische activiteit vrij om de vertering van vetten, zetmeel en proteïnen te verzekeren. De producten van de

pancreasvertering worden daarna geabsorbeerd, hetzij direct of na verdere hydrolyse door de darmenzymen.

Klinische efficiëntie

Globaal werden er 30 studies uitgevoerd die de werkzaamheid van Creon (Creon 5.000 met 5000 Eur Ph. eenheden lipase) bestudeerden bij patiënten met exocriene pancreasinsufficiëntie. Tien van deze studies waren gecontroleerde studies versus placebo of versus de begintoestand die uitgevoerd werden bij patiënten met cystische fibrose, chronische pancreatitis of postoperatieve 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 vetresorptiecoëfficiënt (CFA) bepaalt het percentage vetten dat door het lichaam geresorbeerd wordt, door de hoeveelheid ingenomen vetten te vergelijken met de eliminatie van vetten in de feces. In placebogecontroleerde studies naar EPI was de gemiddelde CAG (%) hoger bij de patiënten die met Creon werden behandeld (83%) dan in de placebogroep (62,2%). In alle studies, ongeacht hun opzet, was de gemiddelde CAG (%) op het einde van de behandelingsperiode met Creon gelijk aan de gemiddelde CAG-waarden in de placebogecontroleerde studies.

Creon verbetert significant de symptomen van exocriene pancreasinsufficiëntie, waaronder de consistentie van de stoelgang, buikpijn, flatulentie en de frequentie van de stoelgang, en dat ongeacht de onderliggende aandoening.

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid van Creon bij cystische fibrose (CF) is aangetoond bij 288 pediatrische patiënten die in leeftijd varieerden tussen zuigelingen en adolescenten.

In alle studies waren de gemiddelde waarden van de CFA met Creon hoger dan 80% en vergelijkbaar in alle pediatrische leeftijdsgroepen.

Bijkomende gegevens in de pediatrische populatie voor Creon 5.000 :

Creon 5.000 werd specifiek ontwikkeld om een doseringsvorm aan te bieden voor zuigelingen en kinderen.

Een specifieke studie aangepast op basis van de begintoestand die werd uitgevoerd gedurende 8 weken bij zuigelingen toonde aan dat Creon 5.000 effectief was om de CFA en de vetexcretie in de stoelgang , alsook het fecaal energieverlies, te verbeteren na twee weken behandeling.

Deze studie werd hoofdzakelijk ontworpen om de werkzaamheid van Creon 5.000 te evalueren bij 12 zuigelingen van 1-23 maanden. De analyse van de resultaten toonde aan dat de primaire werkzaamheidsparameter, CFA, significant gestegen was van een initieel gemiddelde van 58.0% tot een gemiddelde van 84.7% (gemiddelde stijging van 26.7%, $p=0.0013$, gepaarde t-test). De lengte en het gewicht namen toe, maar de percentiel van gewicht versus lengte bleef bijna constant en in de buurt van 100%.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Dierstudies toonden geen aanwijzingen van de absorptie van intacte enzymen en bijgevolg werden er geen klassieke farmacokinetische studies uitgevoerd.

Pancreasenzym-supplementen moeten niet geabsorbeerd worden om hun effecten uit te oefenen. Integendeel, hun volledige therapeutische activiteit wordt uitgeoefend in het lumen van de gastro-intestinale tractus. Bovendien zijn het proteïnen en daarom ondergaan ze een proteolytische vertering tijdens hun passage in de gastro-intestinale tractus vooraleer ze geabsorbeerd worden onder de vorm van peptiden en aminozuren.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De preklinische gegevens tonen geen relevante acute, subchronische of chronische toxiciteit. Er werden geen studies uitgevoerd op het vlak van genotoxiciteit, carcinogeniciteit of reproductieve toxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de pellet: macrogol 4000

Omhulling: hypromelloseftalaat, dimethicon 1000, triethylcitraat, cetylalcohol

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende verpakking: 3 jaar.

Na openen: 3 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Creon 5.000 in glazen potje: hou het potje goed gesloten ter bescherming tegen vocht.

Bewaren beneden 25°C. Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Creon 5.000 in glazen potje met LDPE sluiting: 20 g

Het maatlepeltje komt overeen met 100 mg granulaat.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Viatri Healthcare
Terhulpesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

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

BE467644

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12/12/2014
Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

02/2023

Datum van goedkeuring: 04/2023