

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Creon 10.000, 150 mg, maagsapresistente capsules, hard

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Eén maagsapresistente capsule, hard bevat:

Pancreatine 150 mg equivalent aan:

Amylasen 8.000 Ph Eur.eenheden .,

Lipasen 10.000 Ph.Eur. eenheden..,

Proteasen 600 Ph.Eur. eenheden..

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

Bekomen vanaf pancreaspoeder van varkensorigine.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Maagsapresistente capsules, hard: ondoorschijnende, bruine kop en doorschijnend lichaam.

Elke capsule, hard bevat lichtbruine minimicrogranulen met een maagsapresistente omhulling.

Orale gebruik.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Creon 10.000 is aangewezen bij de behandeling van exocriene pancreasinsufficiëntie bij pediatrische patiënten en volwassenen veelal geassocieerd met maar niet gelimiteerd tot:

- Mucoviscidose
- Chronische pancreatitis
- Heelkundige ingreep van de pancreas
- Gastrectomie
- Kanker van de pancreas
- Gastro-intestinale bypass (bv. van het type Billroth II gastro-enterostomie)
- Kanaalobstructie van de pancreas of van het gemeenschappelijk galkanaal (bv. door een gezwel/tumor)
- Het Shwachman-Diamond syndroom
- De status na een aanval van acute pancreatitis en het opstarten van enterale of orale voeding

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

#### Dosering

##### *Pediatrische patiënten en volwassenen*

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

Het wordt aangeraden om de enzymen in te nemen gedurende of onmiddellijk na de maaltijd.

De enzymen (amylasen, lipasen en proteasen) in Creon 10.000 worden niet geresorbeerd door het organisme. Dit betekent dat de dosering niet veranderd hoeft te worden in geval van nier- of leverinsufficiëntie of bij bejaarde patiënten.

### Wijze van toediening

De capsules, hard moeten, zonder ze stuk te bijten of te kauwen, met voldoende vloeistof tijdens de maaltijden of met de tussendoortjes ingenomen worden.

Als het doorslikken van de capsule problemen geeft (bv. bij kleine kinderen of bij bejaarden), dan mag de capsule voorzichtig geopend worden, waarna de minimicrogranulen onmiddellijk, zonder ze stuk te bijten, met een beetje vloeistof (pH < 5) of vermengd met zacht voedsel (pH < 5) dat niet gekauwd hoeft te worden, moeten worden ingenomen. Dit kan appelmoes zijn of yoghurt of fruitsap met een pH lager dan 5,5 zoals bv. appel-, sinaasappel of ananassap. Dit mengsel mag niet bewaard worden.

Fijnmaken en kauwen van de minimicrogranulen of het mengen met voedsel of vloeistof met een pH hoger dan 5,5 kan de maagsapresistente omhulling aantasten. Dit kan een vroegtijdige vrijstelling 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.

Het is van groot belang om tijdens de hele duur van de behandeling een goede hydratatie te waarborgen, in het bijzonder tijdens periodes van groot vochtverlies. Onvoldoende hydratatie kan een constipatie verergeren. Alle mengsels van minimicrogranulen met voeding of vloeistoffen moet direct ingenomen worden en mag niet bewaard worden.

### Dosering bij mucoviscidose

Op grond van de aanbevelingen van de Cystic Fibrosis Consensus Conference, van de US CF Foundation case-control study en van de UK case-control study wordt de volgende dosering voorgesteld als enzymatische substitutietherapie:

- De aanvangsdosering, gebaseerd op het lichaamsgewicht, bedraagt 1.000 E. lipase/kg/maaltijd bij kinderen van minder dan 4 jaar en 500 E. lipase/kg/maaltijd bij oudere kinderen.
- De dosering zal aangepast worden in functie van de evolutiegraad van de ziekte, de respons (steatorroe) en de handhaving van een goede voedingstoestand.
- De meeste patiënten zouden onder of niet boven 10.000 E. lipase/kg lichaamsgewicht/per dag moeten blijven of 4.000 E. lipase/gram vet ingenomen, zie rubriek 4.4.

### Dosering bij andere stoornissen in samenhang met een exocriene pancreasinsufficiëntie

Bij kinderen en adolescenten met een erfelijke, chronische pancreatitis moet de dosering een kopie zijn van die voor mucoviscidosepatiënten van dezelfde leeftijd.

De dosering moet voor elke patiënt afzonderlijk bepaald en aangepast worden volgens de graad van maldigestie en de vetinhoud van de maaltijd. De vereiste dosis schommelt tussen 20.000 en 75.000 E. lipase voor een hoofdmaaltijd en tussen 5.000 en 25.000 E. lipase voor een tussendoortje.

De aanvangsdosis Creon 10.000 bedraagt 10.000 tot 25.000 E. lipase per hoofdmaaltijd.

Bij sommige patiënten is echter een hogere dosis nodig om de steatorroe onder controle te houden en een behoorlijke voedingstoestand te handhaven. De gangbare klinische praktijk geeft aan dat er bij de maaltijden minstens 20.000 tot 50.000 E. lipase toegediend zouden moeten worden.

## **4.3 Contra-indicaties**

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

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Er zijn meldingen van het ontstaan van vernauwingen van het ileo-caecum en de dikke darm (fibroserende colonopathie) bij patiënten met mucoviscidose tijdens het gebruik van hoog gedoseerde pancreasenzym preparaten.

Uit voorzorg moeten ongebruikelijke buikklachten of veranderingen in buikklachten medisch onderzocht worden om mogelijke fibroserende colonopathie uit te sluiten, vooral wanneer de patiënt meer dan 10.000 Ph. Eur. 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.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Buiten het bereik van kinderen bewaren.

### 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 gegevens bekend over het gebruik van pancreasenzymen bij zwangere vrouwen.

Studies van het effect van pancreasenzymen op de vruchtbaarheid werden niet uitgevoerd.

Studies in dieren geven geen bewijs voor absorptie van pancreasenzymen afkomstig van varkens. Daarom is er geen reproductieve of ontwikkelingstoxiciteit te verwachten.

Creon 10.000 mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap en de borstvoeding, tenzij de behandeling onontbeerlijk wordt geacht.

#### Borstvoeding

Er zijn geen effecten op de zuigeling te verwachten aangezien dierstudies hebben aangetoond dat de pancreasenzymen niet in de bloedstroom terecht komen.

Pancreasenzymen kunnen gebruikt worden tijdens de periode van het geven van borstvoeding.

Indien gebruik van Creon 10.000 capsules noodzakelijk is tijdens de zwangerschap of tijdens het geven van borstvoeding dan moet de dosis toereikend zijn om te voorzien in een adequate voedingsstatus.

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

Creon 10.000 heeft geen of een te verwaarlozen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

### 4.8 Bijwerkingen

Tijdens klinische studies zijn meer dan 900 patiënten blootgesteld aan Creon.

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	Zeerv 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)

Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Abdominale pijn*	Nausea, braken, obstipatie, opgezette 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,  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) en voor abdominale pijn (zeer frequent,  $\geq 1/10$ ).

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](http://www.eenbijwerkingmelden.be)  
e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be)

### **4.9 Overdosering**

Enkele zeldzame gevallen van hyperuricosurie en hyperurikemie zijn beschreven bij de toediening van zeer grote hoeveelheden pancreatine.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: substitutie enzymtherapie – Multi-enzymen (amylase, lipase, protease), ATC-code: A09A A02

#### Werkingsmechanisme

Creon 10.000 bevat varkenspancreatine in de vorm van minimicrogranulen met een zuurbestendige omhulling, samengebracht in gelatinecapsules.

Na inname ontbinden de capsules zich snel en stellen veel minimicrogranulen vrij; 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.

Wanneer de minimicrogranulen het duodenum bereiken, lost de zuurbestendige omhulling op (bij een pH > 5,5), waardoor de pancreasenzymen vrijkomen.

Deze pancreasenzymen met een lipolytische, amylolytische en proteolytische activiteit verzekeren de vertering van vetten, koolhydraten en proteïnen.

De producten van de pancreatische vertering worden ofwel rechtstreeks geabsorbeerd ofwel aan een bijkomende hydrolyse door de darmenzymen onderworpen.

#### Klinische efficiëntie

In totaal werden 30 studies uitgevoerd welke de werkzaamheid van Creon bestudeerden bij patiënten met een exocriene pancreasinsufficiëntie.

Tien van deze studies waren placebogecontroleerd of basislijn gecontroleerd en werden uitgevoerd bij patiënten met mucoviscidose, chronische pancreatitis of post-chirurgische condities.

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 absorptiecoëfficiënt van vetten bepaalt het percentage van geabsorbeerde vetten in het lichaam rekening houdend met de inname van vetten en de excretie van fecale vetten.

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

vergeleken met placebo (62,6%). In alle studies, ongeacht de studiedesign, was de gemiddelde CFA (%) op het einde van de studie met Creon vergelijkbaar met de gemiddelde CFA waarden in placebo gecontroleerde studies.

#### Pediatrie patiënten

De werkzaamheid van Creon bij mucoviscidose werd aangetoond bij 288 pediatrie patiënten in leeftijd variërend van pasgeborenen tot jongeren. In alle studies was de gemiddelde

CFA aan het einde van de behandelperiode met Creon groter dan 80% en in alle leeftijdsgroepen vergelijkbaar.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Studies bij dieren leverden geen bewijs van de absorptie van intacte enzymen. Daarom werden er geen farmacokinetische studies opgezet.

De als supplementen toegediende pancreasenzymen hoeven niet geabsorbeerd te worden om hun werking uit te oefenen, vermits hun 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 geabsorbeerd worden.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

De preklinische gegevens over de acute, subchronische en chronische toxiciteit brachten niet het minste speciale risico voor de mens aan het licht. Er werden geen studies uitgevoerd op de genotoxiciteit, de carcinogeniciteit en de toxiciteit voor de voortplanting.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Kern van de pellet: macrogol 4000

Omhuiling: methylhydroxypropylcellulosephtalaat, dimethicon 1000, triëthylcitraat, cetylalcohol.

Samenstelling van de capsule: gelatine, titaandioxide (E171), ijzeroxide (E172), natriumlaurylsulfaat.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Langdurig contact van Creon 10.000 met een milieu waarvan de pH hoger is dan 5,5 is onverenigbaar met het behoud van de zuurbestendigheid.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden **25°C**. De fles zorgvuldig gesloten houden. Na opening van de fles blijft het product stabiel gedurende 6 maanden. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Verpakking met 50 en 100 maagsapresistente capsules, hard in een HDPE flesje met volle veiligheidsdop in PP (polypropyleen).

Blisterverpakking (Alu/Alu) met 20 maagsapresistente capsules, hard.

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**

Viatrix Healthcare  
Terhulpsessesteenweg 6A  
B-1560 Hoeilaart

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

HDPE/PP flesje: BE134897

Blisterverpakking (Alu/Alu): BE467555

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

Samenvatting van de productkenmerken

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18/07/1986

Datum van laatste verlenging:

#### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

02/2023

Datum van goedkeuring: 04/2023