

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Creon 40.000, 400 mg maagsapresistente capsules, hard

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén maagsapresistente capsule, hard van Creon 40.000 bevat:

Pancreatine 400 mg equivalent aan:

Amylasen 25.000 eenheden Eur.Ph.,

Lipasen 40.000 eenheden Eur.Ph.,

Proteasen 1.600 eenheden Eur.Ph..

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

Verkregen uit pancreaspoeder afkomstig van varkens.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Gekleurde maagsapresistente capsules, hard: ondoorschijnende, bruine kop en doorschijnend lichaam.

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

Orale toediening.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Creon 40.000 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-Diamondsyndroom
- 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 40.000 worden niet gesorbeerd 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 in hun geheel ingenomen worden tijdens de maaltijden of met de tussendoortjes.

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 met een beetje vloeistof (pH < 5,5) of vermengd met zacht voedsel (pH < 5,5) 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 moeten direct ingenomen worden en mogen niet bewaard worden.

## **Dosering bij pediatrie en volwassen patiënten met 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 volgens de evolutiegraad van de ziekte, de respons (steatorroe) en de handhaving van een goede voedingstoestand.
- De meeste patiënten zouden minder of niet meer dan 10.000 E. lipase/kg lichaamsgewicht/per dag moeten innemen of 4.000 E. lipase/gram ingenomen vet, 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 dezelfde zijn als 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 bedraagt 10.000 (Creon 10.000) tot 25.000 E. (Creon 25.000) 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.

Er is melding gemaakt van een fibroserende colonopathie bij patiënten met mucoviscidose die een dosis van meer dan 10.000 eenheden lipase/kg/dag innamen (zie rubriek 4.4).

## **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**

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 hooggedoseerde pancreatinepreparaten. 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.

Buiten het bereik van kinderen bewaren.

#### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interactiestudies uitgevoerd.

Zoals uitgelegd in rubriek 4.2, 'wijze van toediening' hangt de afgifte en de werkzaamheid van Creon 40.000 af van een zure pH (pH<5,5). Gelijktijdige toediening van behandelingen tegen aandoeningen die verband houden met de zuurtegraad in de maag (zoals remmers van de maagzuursecretie of antiacida) en Creon 40.000 is dan ook niet aanbevolen of moet zorgvuldig overwogen worden in geval van klinische noodzaak.

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

Creon 40.000 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 terechtkomen. Pancreasenzymen kunnen gebruikt worden tijdens de periode van het geven van borstvoeding.

Indien gebruik van Creon 40.000 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 40.000 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 lichte tot matig ernstige gastro-intestinale aandoeningen.

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

MedDRA- 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)
Maag-darmstelsel- 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
Immuunsysteem- aandoeningen				Overgevoeligheid (anafylactische reacties)

\*Gastro-intestinale aandoeningen houden meestal verband met de 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,  $\geq 1/10$ ).

Er is melding gemaakt van vernauwingen van het ileum-caecum en de dikke darm (fibroserende colonopathie) bij patiënten met mucoviscidose die hoge dosissen van pancreatinepreparaten hadden gekregen, zie rubriek 4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik.

Allergische reacties die vooral maar niet uitsluitend betrekking hadden op de huid werden als bijwerkingen gerapporteerd gedurende postmarketinggebruik. Omdat deze reacties spontaan werden gerapporteerd uit een populatie met onbekende grootte is het niet mogelijk om de frequentie te bepalen.

#### Pediatrische populatie

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

Er zijn gevallen van stenose van de ileo-caecale zone en van het colon en van colitis gerapporteerd bij patiënten met mucoviscidose die hoge dosissen pancreasenzymen innamen.

#### 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 de website van het FAGG [www.fagg.be](http://www.fagg.be) of via e-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.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 40.000 bevat varkenspancreatine in de vorm van minimicrogranulen met een zuurbestendige omhulling, samengebracht in gelatinecapsules.

In de maag ontbinden de capsules zich snel en stellen veel minimicrogranulen vrij; dit is een multidosisprincipe dat ontworpen werd met het oog op een goede vermenging 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 of ondergaan een aanvullende hydrolyse door de darmenzymen.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

Tien van deze studies waren placebocontroleerd of basislijngecontroleerd 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 placebogecontroleerde studies.

In alle uitgevoerde studies, ongeacht de etiologie, verbeterden ook de ziektesymptomen (frequentie en consistentie van de stoelgang, flatulentie) aantoonbaar.

### Pediatrische patiënten

De werkzaamheid van Creon bij mucoviscidose werd aangetoond ten opzichte van een placebo bij 288 pediatrische 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 pediatrische 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 geen enkel specifiek risico voor de mens aan het licht. Er werden geen studies uitgevoerd op de genotoxiciteit, de carcinogeniciteit en de reproductietoxiciteit.

# **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

## **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Pelletkern: macrogol 4000

Omhulling: methylhydroxypropylcelluloseftalaat - dimethicon 1000 – tri-ethylcitraat - cetylalcohol.

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

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Langdurig contact van Creon 40.000 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 container is het product stabiel gedurende 6 maanden. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

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

Verpakking met 50, 100 en 200 maagsapresistente capsules, hard in HDPE flacon.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten.

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Mylan EPD bvba/sprl  
Terhulpesteenweg, 6A  
B-1560 Hoeilaart

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

BE415685

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

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

- A. Datum van laatste herziening van de SKP: 11/2017
- B. Datum van goedkeuring van de SKP: 08/2018