

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Creon 20.000, harde maagsapresistente capsules 20.000 eenheden

Creon 35.000, harde maagsapresistente capsules 35.000 eenheden

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Creon 20.000:

Eén capsule bevat 300 mg pancreaspoeder\* overeenkomend met:

Lipase: 20.000 Ph.Eur. eenheden

Amylase: 16.000 Ph.Eur. eenheden

Protease: 1200 Ph.Eur. eenheden

Creon 35.000:

Een capsule bevat 420 mg pancreaspoeder\* overeenkomend met:

Lipase: 35.000 Ph.Eur. eenheden

Amylase: 25.200 Ph.Eur. eenheden

Protease: 1400 Ph.Eur. eenheden

\* verkregen uit varkenspancreasweefsel.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde maagsapresistente capsules.

Creon 20.000:

Tweekleurige, harde gelatinecapsules (maat 0, verlengd) met een bruine ondoorzichtige cap en een doorzichtige onderkant gevuld met bruinige maagsapresistente korrels (mini-microkorrels).

Creon 35.000:

Tweekleurige, harde gelatinecapsules (maat 00, verlengd) met een donker oranje ondoorzichtige cap en een doorzichtige onderkant gevuld met bruinige maagsapresistente korrels (mini-microkorrels).

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Pancreasenzym vervangende behandeling bij exocriene pancreasinsufficiëntie als gevolg van cystische fibrose of andere aandoeningen (bijv. chronische pancreatitis, pancreatectomie of pancreaskanker).

Creon harde maagsapresistente capsules zijn geïndiceerd bij kinderen, jongeren en volwassenen.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

De dosering is individueel bepaald en hangt af van de ernst van de ziekte en van de samenstelling van het voedsel.

De behandeling moet gestart worden met de laagst aanbevolen dosis en geleidelijk worden verhoogd op geleide van de reactie van de patiënt, de klachten en de voedingstoestand. Patiënten moeten worden geïnstrueerd dat zij niet op eigen initiatief de dosering mogen verhogen. Bij veranderingen in dosering kan een aanpassingsperiode van een aantal dagen nodig zijn.

### **Dosering bij Cystische Fibrose**

#### Kinderen:

Het kan zijn dat de sterktes van 20.000 en 35.000 Ph.Eur. lipase-eenheden niet geschikt zijn om de behandeling te starten bij patiënten die onder een bepaald gewicht zitten, afhankelijk van de leeftijd.

Bij de pediatrische patiënten is de aanbevolen startdosering 1.000 Ph.Eur. eenheden lipase per kilogram lichaamsgewicht per maaltijd bij kinderen jonger dan 4 jaar en met 500 Ph.Eur. eenheden lipase per kilogram lichaamsgewicht per maaltijd bij kinderen ouder dan 4 jaar.

Het kan daarom zijn dat de dosering in deze populatie vastgesteld moet worden met een product in een lagere sterkte (bijv. 10.000 of 5.000 Ph.Eur. eenheden lipase).

#### Jongeren en volwassenen:

De op gewicht gebaseerde enzymdosering moet starten met 500 Ph.Eur. eenheden lipase per kilogram lichaamsgewicht per maaltijd.

#### Alle leeftijdsgroepen:

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

Patiënten mogen niet meer dan 2.500 Ph.Eur. eenheden lipase per kilogram lichaamsgewicht per maaltijd of 10.000 Ph.Eur. eenheden lipase per kilogram lichaamsgewicht per dag, of 4.000 Ph.Eur. eenheden lipase per gram vet innemen. Strictuurvorming in het colon is gemeld bij patiënten met cystische fibrose die meer dan 10.000 eenheden lipase per kilogram lichaamsgewicht per dag gebruikten (zie rubriek 4.4).

### **Dosering bij andere aandoeningen die geassocieerd zijn met exocriene pancreasinsufficiëntie**

#### Jongeren en volwassenen:

De dosering wordt voor de patiënten individueel vastgesteld aan de hand van de ernst van de maldigestie en de hoeveelheid vet in een maaltijd. De benodigde dosering voor een maaltijd varieert van 25.000 tot 80.000 Ph.Eur. eenheden lipase en de helft van de individuele dosis voor een snack.

### **Wijze van toediening**

Voor oraal gebruik.

Het wordt aanbevolen om de enzymen tijdens of direct na de maaltijd in te nemen.

De capsules moeten in zijn geheel worden doorgeslikt, zonder te vermalen of kauwen, met genoeg vloeistof, tijdens of na elke maaltijd of snack.

Als het moeilijk is de capsules door te slikken (bijvoorbeeld bij kleine kinderen of ouderen), kan de capsule voorzichtig worden opengemaakt. De kleine korrels kunnen worden toegevoegd aan een kleine hoeveelheid zacht, zuur voedsel (pH < 5,5) dat niet gekauwd hoeft te worden of gemengd worden met een zure vloeistof (pH < 5,5). Dat kan bijvoorbeeld appelmoes of yoghurt zijn of fruitsap (bijv. appel-, sinaasappel- of ananassap) met een pH die lager is dan 5,5 zijn. Het mengsel mag niet bewaard worden. De korrels niet mengen met water, melk of warm eten.

Het mengsel met het zachte voedsel of de vloeistof moet direct ingenomen worden zonder fijn te malen of te kauwen, gevolgd door water of sap om volledige inname te bewerkstelligen.

Vermalen of kauwen van de maagsapresistente capsules of het mengen met voedsel of vloeistof met een pH hoger dan 5,5 kan de beschermende maagsapresistente coating aantasten. Dit kan leiden tot een vroeger afgifte van enzymen in de mondholte en kan leiden tot een verminderde werkzaamheid en irritatie van de slijmvliezen.

Men moet er voor zorgen dat geen product in de mond achterblijft.

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

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

##### Strictuurvorming in het colon

Vernauwingen van het ileo-caecum en de dikke darm (strictuurvorming in het colon) zijn gemeld bij patiënten met cystische fibrose die hoge doseringen van pancreatinepreparaten gebruiken. Uit voorzorg moeten ongebruikelijke abdominale symptomen of veranderingen van abdominale symptomen medisch beoordeeld worden om de mogelijkheid van strictuurvorming in het colon uit te sluiten, met name wanneer de patiënt meer dan 10.000 Ph.Eur. eenheden lipase per kilogram lichaamsgewicht per dag inneemt.

##### Anafylactische reacties

Zelden zijn anafylactische reacties gemeld met pancreasenzym bevattende producten. Wanneer deze reactie optreedt, moet de patiënt geadviseerd worden de behandeling onmiddellijk te staken en direct medische hulp te zoeken.

Om het risico op bijwerkingen als gevolg van overgevoeligheidsreacties te verminderen is voorzichtigheid geboden bij patiënten met een allergie voor varkenseiwitten.

##### Irritatie van orale mucosa

Orale pijn, irritatie (stomatitis), bloedingen en ulceratie in de mond kan optreden wanneer op de capsules wordt gekauwd en/of wanneer deze te lang in de mond worden gehouden. Het spoelen van de mond en het drinken van een glas water kan helpen wanneer er vroege symptomen zijn van mondirritatie.

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

#### **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 varkenspancreasenzymen bij zwangere vrouwen. Er zijn geen gegevens uit dieronderzoek ten aanzien van reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3), maar dieronderzoek laat geen enkele absorptie zien van varkenspancreasenzymen. Derhalve wordt geen reproductie- of ontwikkelingstoxiciteit verwacht.

Dit geneesmiddel kan gebruikt worden tijdens de zwangerschap, wanneer het nodig is om adequate voedingsondersteuning te geven aan zwangere vrouwen met exocriene pancreasinsufficiëntie.

##### Borstvoeding

Er worden geen effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht aangezien de systemische blootstelling van de borstvoeding gevende vrouw aan varkenspancreasenzymen verwaarloosbaar is.

Creon mag gebruikt worden tijdens de borstvoeding.

##### Vruchtbaarheid

Er worden geen effecten op de vruchtbaarheid verwacht, aangezien pancreasenzymen niet geabsorbeerd worden uit het maagdarmkanaal.

#### **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 bijwerkingen die gezien zijn bij geneesmiddelen met pancreasenzymen zijn anafylactische reacties (zie rubriek 4.4) en strictuurvorming in het colon (zie rubriek 4.4.).

In klinische studies zijn meer dan 1000 patiënten blootgesteld aan Creon.

De meest gemelde bijwerkingen zijn gastro-intestinale aandoeningen en waren meestal mild of matig van aard.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld met de bijbehorende frequenties.

<b>Orgaansysteem</b>	<b>Zeer vaak ≥1/10</b>	<b>Vaak ≥1/100, &lt;1/10</b>	<b>Soms ≥1/1000, &lt;1/100</b>	<b>Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)</b>
Immuunsysteem-aandoeningen				overgevoelighedsreactie*, anafylactische reacties*.
Maagdarmstelsel-aandoeningen	buikpijn	misselijkheid, braken, obstipatie, abdominale distensie, diarree.		Vernauwingen van het ileum-caecum en dikke darm (strictuurvorming in het colon)
Huid- en onderhuid-aandoeningen			Huiduitslag	urticaria, pruritus

\* De volgende symptomen van overgevoeligheid zijn waargenomen tijdens het post-marketing gebruik:

Gegeneraliseerde huiduitslag, angio-oedeem, gezwollen lippen, orale mucosa en zwelling van het gezicht, brandende ogen en zwelling rond de ogen, astmatische klachten. Daarbij zijn ook tachycardie en hypotensie gemeld in geval van anafylactische shock.

#### Pediatrische populatie

Er zijn geen specifieke bijwerkingen gemeld bij de pediatriese populatie. Frequentie, type en ernst van de bijwerkingen zijn vergelijkbaar bij kinderen met cystische fibrose in vergelijking met 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 het Nederlandse Bijwerkingen Centrum Lareb, website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

#### 4.9 Overdosering

Chronische hoge doseringen van pancreasenzymproducten zijn geassocieerd met strictuurvorming in het colon en als gevolg daarvan in sommige gevallen colonvernauwingen (zie rubrieken 4.2 en 4.4.). Bij extreem hoge doseringen van pancreatine zijn hyperurikemie en hyperuricosurie gerapporteerd.

### 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

#### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Digestiva, incl. enzymen; enzympreparaten, ATC code: A09AA02.

### Werkingsmechanisme

Creon bevat varkenspancreaspoeder (pancreatine), dat in de vorm van maagsapresistente korrels (mini-microkorrels) in een gelatine capsule zit.

De capsule lost snel op in de maag en daarbij komen de vele maagsapresistente korrels vrij. Dit principe van meervoudige dosering zorgt ervoor dat de maagsapresistente korrels goed met het darmsap kunnen mengen, zodat ze tegelijk met het darmsap de maag kunnen verlaten en dat na afgifte de enzymen goed verdeeld zijn over het darmsap.

### Klinische werkzaamheid:

De werkzaamheid van Creon (Creon capsules met 10.000, 25.000 of 40.000 Ph.Eur. eenheden lipase en Creon 5000) is onderzocht in in totaal 33 studies bij patiënten met exocriene insufficiëntie van de pancreas. Elf van deze studies waren placebogecontroleerde studies uitgevoerd bij patiënten met cystische fibrose of chronische pancreatitis of bij patiënten die een pancreasoperatie hebben ondergaan.

In alle gerandomiseerde, placebogecontroleerde, werkzaamheidstudies was het vooraf vastgestelde hoofddoel om te laten zien dat de werkzaamheid en de vetabsorptiecoëfficiënt (CFA) bij Creongebruik beter was dan bij gebruik van placebo.

De vetabsorptiecoëfficiënt bepaalt het percentage vet dat geabsorbeerd wordt in het lichaam, rekening houdend met vetinname en fecale vetexcretie. In de placebogecontroleerde PEI-studies was de gemiddelde CFA (%) hoger met de Creonbehandeling (83,0 %) vergeleken met placebo (59,1%). In alle studies, onafhankelijk van het ontwerp, was de gemiddelde CFA (%) aan het einde van de behandelperiode met Creon vergelijkbaar met de gemiddelde CFA-waarden voor Creon in de placebogecontroleerde studies.

De behandeling met Creon verbetert duidelijk de symptomen van exocriene pancreasinsufficiëntie, waaronder de consistentie van de ontlasting, buikpijn, flatulentie en ontlastingsfrequentie, onafhankelijk van de onderliggende aandoening.

### Pediatrische patiënten

De werkzaamheid van Creon bij cystische fibrose (CF) 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 behandeling met Creon groter dan 80% en in alle leeftijdsgroepen vergelijkbaar.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Dierstudies gaven geen bewijs dat intacte enzymen geabsorbeerd worden en daarom zijn er geen conventionele farmacokinetische studies uitgevoerd. Pancreasenzym-supplementen hoeven niet geabsorbeerd te worden om effectief te zijn. In tegendeel, hun volledige therapeutische werking vindt juist plaats in het lumen van het maag-darmstelsel. Bovendien zijn het eiwitten die tijdens hun aanwezigheid in het maag-darmstelsel worden afgebroken en daarna worden geabsorbeerd als peptiden en aminozuren.

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

Preklinische gegevens lieten geen relevante chronische toxiciteit zien. Uit dierstudies is geen bewijs geleverd dat varkenspancreasenzymen uit het maag-darmkanaal worden geabsorbeerd na orale toediening. Studies naar genotoxiciteit, carcinogeniciteit of reproductietoxiciteit zijn niet uitgevoerd.

# **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

## **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Capsule-inhoud:  
Hypromelloseftalaat

Macrogol 4000  
Triethylcitraat  
Dimethicon 1000  
Cetylalcohol

Capsulewand 20.000:  
Gelatine  
IJzeroxides rood, geel en zwart (E172)  
Natriumlaurylsulfaat

Capsulewand 35.000:  
Gelatine  
IJzeroxides rood en geel (E172)  
Natriumlaurylsulfaat

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

Na openen beneden 25°C bewaren en binnen 6 maanden gebruiken. Houd de fles goed gesloten ter bescherming tegen vocht.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.

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

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

HDPE-flessen met PP-draaidop.

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

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

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

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

Mylan Healthcare B.V.  
Krijgsman 20  
1186 DM Amstelveen

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

Creon 20.000: RVG 120927  
Creon 35.000: RVG 120929

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 december 2018  
Datum van laatste verlenging van de vergunning: 06 september 2023

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

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 6.1: 16 juni 2024