

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Creon granulaat 5000, maagsapresistent granulaat 5.000 eenheden

Creon 10.000, harde maagsapresistente capsules 10.000 eenheden

Creon 25.000, harde maagsapresistente capsules 25.000 eenheden

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Creon granulaat 5000:

Een maatlepeltje Creon granulaat 5000 bevat 100 mg granulaat dat 60,12 mg pancreatine (pancreaspoeder*) bevat, overeenkomend met:

- 5.000 Ph. Eur. eenheden lipase
- 3.600 Ph. Eur. eenheden amylase en
- 200 Ph. Eur. eenheden protease

Creon 10.000:

Een capsule bevat 150 mg pancreatine (pancreaspoeder*), overeenkomend met:

- 10.000 Ph. Eur. eenheden lipase
- 8.000 Ph. Eur. eenheden amylase en
- 600 Ph. Eur. eenheden protease

Creon 25.000:

Een capsule bevat 300 mg pancreatine (pancreaspoeder*), overeenkomend met:

- 25.000 Ph. Eur. eenheden lipase
- 18.000 Ph. Eur. eenheden amylase en
- 1.000 Ph. Eur. eenheden protease

* verkregen uit varkenspancreasweefsel.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Creon granulaat 5000:

Rond, licht bruin, maagsapresistent granulaat.

Creon 10.000, Creon 25.000:

Harde maagsapresistente capsules.

Creon 10.000:

Tweekleurige, harde gelatinecapsules (maat 2) met een bruine ondoorzichtige cap en een doorzichtige onderkant gevuld met bruinige maagsapresistente korrels (mini-microkorrels).

Creon 25.000:

Tweekleurige, harde gelatinecapsules (maat 0) met een 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 is 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:

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. Stricuurvorming 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 vroege 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 gebruikten. 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.

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.

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.

Orgaansysteem	Zeer vaak ≥1/10	Vaak ≥1/100, <1/10	Soms ≥1/1000, <1/100	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Immuunsysteem- aandoeningen				Overgevoeligheids- reactie*, 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 pediatrische 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.

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) los ingenomen kan worden of in een gelatine capsule zit.

De capsule lost snel op in de maag en daarbij komen de vele maagsapresistente korrels vrij.

De vele maagsapresistente korrels zorgen voor het principe van meervoudige dosering. Dit zorgt ervoor dat de maagsapresistente korrels goed met de spijsbrij kunnen mengen, zodat ze tegelijk met de chymus de maag kunnen verlaten en dat na afgifte de enzymen goed verdeeld zijn over de chymus.

Klinische werkzaamheid:

De werkzaamheid van Creon (Creon capsules met 10.000, 25.000 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 pediatrische 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.

Er werd met Creon granulaat 5000 gedurende 8 weken één baseline-gecorrigeerde studie uitgevoerd om de effectiviteit te evalueren bij 12 zuigelingen die tussen de 1 en 23 maanden oud waren. De analyse van de resultaten liet zien dat de primaire effectparameter (CFA) significant toenam van gemiddeld 58,0% tijdens baseline tot een gemiddelde van 84,7% (gemiddelde toename 26,7%, $p = 0,0013$, gepaarde t-test). Lengte en gewicht namen toe, maar de gewicht-lengte verhouding bleef ongeveer constant en was rond de 100%.

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 maagdarmsstelsel. Bovendien zijn het eiwitten die tijdens hun aanwezigheid in het maagdarmsstelsel 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 maagdarmlkanaal worden geabsorbeerd na orale toediening. Studies naar genotoxiciteit, carcinogeniciteit of reproductietoxiciteit zijn niet uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Granulaat (mini-microkorrels):
Methylhydroxypropylcellulosephtalaat
Macrogol 4000
Triethylcitraat
Dimethicon 1000
Cetylalcohol

Capsulewand (Creon 10.000, 25.000):
Gelatine
IJzeroxide(E172)
Natriumlaurylsulfaat
Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Creon granulaat 5000:

3 jaar.

Na openen: 3 maanden.

Creon 10.000, 25.000:

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

Creon granulaat 5000:

Glazen potje met LDPE sluiting: 20 g

Polystyreen maatlepeltje; één maatlepeltje komt overeen met 100 mg Creon granulaat 5000

Creon 10.000, 25.000:

HDPE-flessen met PP-draaidop met 100 capsules

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 granulaat 5000: RVG 107907

Creon 10.000: RVG 10656

Creon 25.000: RVG 16055

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

Creon granulaat 5000:

Datum van eerste verlening: 15 november 2011

Datum van laatste verlenging: 15 november 2016.

Creon 10.000:

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 juni 1988

Datum van laatste verlenging: 27 juni 2013

Creon 25.000:

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 maart 1994

Datum van laatste verlenging: 22 maart 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 1, 2, 3, 8, 9: 03 februari 2021