

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Creon 10.000, 150 mg, gélules gastro-résistantes

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une gélule gastro-résistante Creon 10.000 contient:

Pancréatine 150 mg équivalent à:

Amylases 8.000 unités Ph.Eur.,

Lipases 10.000 unités Ph.Eur.,

Protéases 600 unités Ph.Eur.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

Obtenue à partir de poudre de pancréas d'origine porcine.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélules gastro-résistantes colorées ; tête brune opaque et corps transparent.

Chaque gélule contient des minimicrogranules brun-clair à enrobage gastro-résistant.

Voie orale.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Creon 10.000 est indiqué dans le traitement de **l'insuffisance pancréatique exocrine** chez les patients pédiatriques et adultes souvent associée mais sans s'y limiter à :

- la mucoviscidose
- la pancréatite chronique
- la chirurgie pancréatique
- la gastrectomie
- un cancer du pancréas
- le pontage gastro-intestinal (par exemple de type Billroth II gastroentérostomie)
- l'obstruction canalaire du pancréas ou du canal cholédoque (par exemple, de néoplasme)
- le Syndrome Shwachman-Diamond
- le statut après une attaque de pancréatite aiguë et l'initiation de l'alimentation entérale ou orale

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Population pédiatrique et adultes

La posologie vise à répondre aux besoins individuels et dépend de la sévérité de la maladie et de la composition de la nourriture.

Il est recommandé de prendre les enzymes pendant ou immédiatement après les repas.

Les enzymes (amylases, lipases et protéases) contenues dans le Creon 10.000 ne sont pas résorbées par l'organisme. Ceci implique que la posologie ne doit pas être modifiée en cas d'insuffisance rénale, hépatique ou chez les patients âgés.

Mode d'administration

Les gélules doivent être avalées entières, sans croquer ni mâcher, avec suffisamment de liquide pendant les repas ou avec des casse-croûtes.

Si la déglutition de la gélule pose un problème (par exemple chez des petits enfants ou des patients âgés), la gélule peut être ouverte soigneusement et les minimicrogranules ajoutés à la nourriture molle acide [pH < 5,5] qui n'exige pas de mâcher, ou les minimicrogranules seront prises avec un liquide acide [pH < 5,5].

Cela pourrait être de la compote de pommes ou du yaourt ou du jus de fruit avec un pH inférieur à 5,5, par exemple jus de pomme, d'orange ou d'ananas. Ce mélange ne peut pas être conservé. Croquer ou mâcher les minimicrogranules ou mélanger avec une nourriture ou un liquide avec un pH supérieur à 5,5 peut perturber l'enrobage entérique. Cela peut entraîner une libération précoce des enzymes dans la cavité buccale et peut conduire à une efficacité réduite et une irritation des muqueuses.

Il faut s'assurer qu'il ne reste plus de produit dans la bouche.

Il est important de garantir une hydratation adéquate durant tout le traitement, spécialement pendant les périodes où la perte de liquide est élevée. Une hydratation inadéquate peut aggraver une constipation. Tout mélange des minimicrogranules avec de la nourriture ou des liquides nécessite une prise immédiate et ne peut pas être conservé.

Posologie chez les patients pédiatriques et adultes atteints de mucoviscidose

Basée sur les recommandations du Cystic Fibrosis Consensus Conference, du US CF Foundation case-control study, et du UK case-control study, la posologie suivante pourrait être proposée pour le traitement enzymatique de substitution :

- Le dosage basé sur le poids commencera avec 1.000 U.de lipase/kg/repas chez les enfants de moins de 4 ans et avec 500 U.de lipase kg/repas chez les enfants plus âgés.
- La posologie sera adaptée en fonction du degré d'évolution de la maladie, de la réponse (stéatorrhée) et du maintien d'un bon état nutritionnel.
- La plupart des patients devraient rester en-dessous ou ne pas excéder 10.000 U. de lipase / kg de poids corporel et par jour ou 4.000 U de lipase / gramme de graisse avalé, voir rubrique 4.4.

Posologie en cas d'autres troubles associés à une insuffisance pancréatique exocrine

La posologie chez les enfants et les adolescents souffrant de pancréatite chronique héréditaire devra être calquée sur celle des patients mucoviscidosiques du même âge.

La posologie devra être adaptée et déterminée par patient selon le degré de maldigestion et le contenu en graisses du repas. La dose requise varie entre 20.000 à 75.000 U.de lipase pour un repas principal et entre 5.000 à 25.000 U.de lipase pour un casse-croûte.

La dose initiale du Creon est de 10.000 à 25.000 U.de lipase par repas principal.

Cependant, certains patients nécessitent une dose plus élevée pour contrôler la stéatorrhée et maintenir un bon état nutritionnel. La pratique clinique habituelle indique qu'au moins 20.000 U. à 50.000 U.de lipase devraient accompagner les repas.

Une colonopathie fibrosante a été rapportée chez des patients atteints de mucoviscidose prenant une dose excédant 10.000 unités de lipase/kg/jour (voir rubrique 4.4).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Des rétrécissements de l'iléo-caecum et du gros intestin (colonopathie fibrosante) ont été rapportés chez des patients atteints de mucoviscidose sous doses élevées de préparations de pancréatine. Par mesure de précaution, les symptômes abdominaux inhabituels ou les changements des symptômes abdominaux devraient être évalués au niveau médical afin d'exclure la possibilité d'une colonopathie fibrosante, en particulier si le patient prend plus de 10.000 unités de lipase/kg/jour.

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélulé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Conserver hors de portée des enfants.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité et grossesse

Il n'y a pas de données cliniques disponibles pour les enzymes pancréatiques utilisées lors de la grossesse. Des études de l'effet des enzymes pancréatiques sur la fertilité n'ont pas été effectuées. Des études sur animaux ne montrent pas d'évidence d'une absorption quelconque d'enzymes pancréatiques porcines. Par conséquent, il n'y a pas de toxicité sur la reproduction ou le développement à prévoir.

Creon 10.000 ne devrait pas être utilisé durant la grossesse ou l'allaitement sauf si vraiment nécessaire.

Allaitement

Aucun effet n'est attendu sur le nourrisson vu que les études sur animaux ne suggèrent aucune exposition systémique de la femme allaitante aux enzymes pancréatiques.

Les enzymes pancréatiques peuvent être utilisées durant l'allaitement.

Si cela est requis durant la grossesse ou l'allaitement, Creon 10.000 devrait être utilisé à des doses suffisantes pour fournir un statut nutritionnel adéquat.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Creon 10.000 n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Au cours des essais cliniques, plus de 900 patients ont utilisé Creon.

Les effets indésirables le plus souvent rapportés ont été des troubles gastro-intestinaux de sévérité mineure à modérée.

Les effets indésirables suivants ont été observés avec la fréquence indiquée au cours d'études placebo-contrôlées.

Système d'organes MedDRA	Très fréquent $\geq 1/10$	Fréquents $\geq 1/100$; < 1/10	Peu fréquents $\geq 1/1.000$; < 1/100	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections gastro-intestinales	douleur abdominale*	nausées, vomissements, constipation, ballonnement abdominal, diarrhée*		rétrécissements de l'iléo-caecum et du gros intestin (colonopathie fibrosante)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Rash	Prurit, urticaire
Affections du système immunitaire				Hypersensibilité (réactions anaphylactiques)

* Les affections gastro-intestinales sont principalement associées à la pathologie sous-jacente. Une incidence similaire ou inférieure à celle du groupe placebo a été rapportée pour les diarrhées et pour les douleurs abdominales.

Des rétrécissements de l'iléo-caecum et du gros intestin (colonopathie fibrosante) ont été rapportés chez des patients atteints de mucoviscidose sous doses élevées de préparations de pancréatine, voir rubrique 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi.

Des réactions allergiques principalement, mais pas exclusivement limitées à la peau ont été identifiées comme effets indésirables durant l'utilisation post autorisation. Du fait que ces réactions ont été rapportées spontanément à partir d'une population de taille incertaine, il n'est pas possible d'estimer leur fréquence.

Population pédiatrique

Aucun effet indésirable spécifique à la population pédiatrique n'a été identifié. La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables chez les enfants atteints de mucoviscidose ont été similaires à ceux observés chez les adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance
Boîte Postale 97
1000 Bruxelles
Madou
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail : adr@afmps.be

Luxembourg :

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Des cas rares d'hyperuricosurie et d'hyperuricémie ont été décrits lors d'administration de très grandes quantités de pancréatine.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : enzymothérapie substitutive – Multienzymes (amylase, lipase, protéase) code ATC : A09A A02

Mécanisme d'action

Creon 10.000 contient de la pancréatine porcine qui se présente sous forme de minimicrogranules à enrobage acido-résistant assemblés dans des gélules en gélatine. Les gélules se dissolvent rapidement dans l'estomac libérant beaucoup de minimicrogranules, un principe de multi-doses, conçus pour atteindre un bon mélange avec le chyme, la vidange de l'estomac avec le chyme et après la libération, une bonne répartition des enzymes dans le chyme.

Quand les minimicrogranules arrivent dans le duodénum, l'enrobage acido-résistant se désintègre (à un pH > 5,5) menant ainsi à la libération des enzymes pancréatiques.

Ces enzymes pancréatiques à activité lipolytique, amylolytique et protéolytique assurent la digestion de lipides, glucides et protéines.

Les produits de la digestion pancréatique sont soit absorbés directement soit soumis à une hydrolyse additionnelle par des enzymes intestinales.

Efficacité et sécurité clinique

Un total de 30 études examinant l'efficacité de Creon chez des patients avec une insuffisance pancréatique exocrine ont été réalisées. Dix de ces études étaient soit des études « placebo-contrôlé » ou soit « baseline-contrôlé » et portaient sur des patients souffrant de mucoviscidose, de pancréatite chronique ou de conditions post-chirurgie.

Dans toutes les études randomisées et placebo-contrôlées d'efficacité l'objectif primaire prédéfini était de démontrer la supériorité de Creon par rapport au placebo sur le paramètre primaire d'efficacité, le coefficient d'absorption de graisses (CFA).

Le coefficient d'absorption de graisses détermine le pourcentage de graisses absorbées dans le corps en tenant compte de la prise en graisses et l'excrétion de graisses fécales.

Dans les études PEI placebo-contrôlées, le CFA moyen (%) était plus élevé avec le Creon (83%) comparativement au placebo (62,6%). Dans toutes les études, irrespectif le design, le CFA moyen (%) avec Creon était, à la fin du traitement, semblable aux valeurs CFA moyennes dans les études placebo-contrôlées.

Dans toutes les études réalisées, en dépit de l'étiologie, une amélioration était également démontrée sur les symptômes liés à la maladie (la fréquence de défécation, la consistance des selles, la flatulence).

Population pédiatrique

Pour la mucoviscidose, l'efficacité de Creon par rapport au placebo a été démontrée chez 288 patients pédiatriques couvrant une tranche d'âge entre les nouveau-nés et les adolescents. Dans toutes les études, les valeurs CFA moyennes (à la fin du traitement) dépassaient 80% avec Creon, comparable dans tous les groupes pédiatriques.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Des études chez des animaux n'ont pas prouvé l'absorption des enzymes intactes. Pour cette raison on n'a effectué aucune étude pharmacocinétique.

Les suppléments d'enzymes pancréatiques n'ont pas besoin d'être absorbés pour exercer leur effet puisque leur activité thérapeutique s'exerce dans le lumen du tractus gastro-intestinal.

En outre, ces enzymes sont des protéines qui subissent une digestion protéolytique dans le tractus gastro-intestinal avant d'être absorbées sous forme de peptides et d'acides aminés.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques sur la toxicité aiguë, subchronique ou chronique n'ont révélé aucun risque particulier pour l'homme. Des études sur la génotoxicité, la carcinogénicité et la toxicité reproductive n'ont pas été effectuées.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du pellet : macrogol 4000

Enrobage : méthylhydroxypropylcellulose phtalate, diméthicone 1000, triéthyl citrate, alcool cétylique

Composition de l'enveloppe de la gélule : gélatine, dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer (E172), laurylsulphate de sodium.

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas **25°C**.

Conserver le flacon soigneusement fermé. Après ouverture du flacon, le produit est stable durant 6 mois. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Emballages de 50 ou 100 gélules gastro-résistantes sous flacon HDPE avec bouchon de sécurité plein en PP (polypropylène).

Emballages de 20 gélules gastro-résistantes sous plaquette Alu/Alu.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Viatrix Healthcare
Terhulpesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE:

Flacon HDPE/PP: BE134897

Plaquette Alu/Alu: BE467555

LU: 2004058259

- 0685014 : 1*100 gélules (fl.)

- 0685028 : 1*20 gélules (fl.)

- 0685031 : 1*50 gélules (fl.)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 18/07/1986

Date de dernier renouvellement:

10. DATE DE DERNIERE MISE A JOUR DU TEXTE

02/2023

Date d'approbation: 04/2023