# RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Creon 5.000, granulés gastro-résistants

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

100 mg de minimicrosphères (équivalent à une cuillère-mesure) contient 60.12 mg de pancréatine contenant les enzymes pancréatiques suivants:
Lipase 5.000 unités Ph.Eur.
Amylase 3.600 unités Ph.Eur.
Protease 200 unités Ph.Eur.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.
Produit à partir de tissus pancréatiques d'origine porcine.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Granulés gastro-résistants

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'insuffisance pancréatique exocrine chez les patients adultes et pédiatriques.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

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

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

Population pédiatrique

Creon 5.000 :
Creon 5.000 est une forme de dosage spécifique ayant une petite taille de minimicrosphères, et est particulièrement destiné aux bébés et aux enfants incapables d'avaler des gélules. Creon 5.000 permet d'améliorer l'ajustement individuel de la dose lorsque de faibles doses de lipase sont nécessaires pour le traitement adéquat de jeunes enfants.

Mode d'administration

Les minimicrosphères peuvent être ajoutées à de petites quantités d'aliments mous acides (pH < 5,5) n'ayant pas besoin d'être mâchés (par ex. compote de pommes), ou elles peuvent se prendre avec une boisson acide (pH < 5,5). Ceci peut être de la mousse de pomme, du yaourt ou un jus de fruit avec un pH inférieur à 5,5 comme par exemple jus de pomme, d'orange ou d'ananas. Tout mélange de Creon 5.000 avec de la nourriture molle ou liquide doit être avalé immédiatement sans l'écraser ni le mâcher et suivi par de l'eau ou du jus de fruit afin de s'assurer qu'il ne reste pas de médicament dans la bouche. Le mélange de minimicrosphères avec de la nourriture ou des liquides ne peut pas être conservé.
Sinon les minimicrosphères peuvent également être mélangés avec une petite quantité de lait dans une petite cuillère et administrés immédiatement au nourrisson. Les granulés ne doivent pas être ajoutés au contenu du biberon.

Le broyage ou le mâchage des minimicrosphères ou le mélange avec de la nourriture ou des liquides ayant un pH au-dessus de 5,5 peut affecter l'enrobage protecteur gastro-résistant. Ceci peut résulter dans une libération précoce des enzymes dans la cavité buccale et résulter en une efficacité diminuée ainsi qu'une irritation des membranes muqueuses.
Une attention toute particulière devra être prise afin de s'assurer qu'on ne retienne pas du produit dans la bouche.

Posologie chez les patients adultes et pédiatriques atteints de mucoviscidose
Sur base d'une recommandation de la Conférence de Consensus sur la Mucoviscidose, de l'étude cas-témoins de la fondation américaine de la mucoviscidose et de l'étude cas-témoins réalisée au RU, on peut proposer la recommandation générale suivante concernant la posologie de la thérapie de substitution d'enzymes pancréatiques :

- Chez les bébés sous Creon 5000, la dose initiale devrait être de 5.000 unités lipase par repas et être ajustée à une dose ne dépassant pas 2.500 unités de lipase/kg/repas avec une dose journalière maximale de 10.000 unités de lipase/kg/jour.
- L'administration d'une dose d'enzymes déterminée sur base du poids doit débuter avec 1.000 unités de lipase/kg/repas chez les enfants de moins de quatre ans, et avec 500 unités de lipase/kg/repas chez les enfants de plus de quatre ans.
- Il faut ajuster la posologie en fonction de la sévérité de la maladie, du contrôle de la stéatorrhée et du maintien d'un bon état nutritionnel.
- Chez la plupart des patients, la dose doit rester inférieure ou ne doit pas dépasser 10.000 unités de lipase/kg de poids corporel par jour ou 4.000 unités de lipase/gramme d'apport graisseux.
- Afin d'administrer la quantité nécessaire de granules gastro-résistants, il faut utiliser la cuillère-mesure contenu dans l'emballage et qui contient 100 mg (5.000 unités de lipase).

Posologie en cas d'autres affections associées à une insuffisance pancréatique exocrine
Il faut déterminer la posologie de manière individuelle, en fonction du degré de dysfonction digestive et du contenu en graisses du repas. La dose nécessaire pour un repas est d'environ 25.000 à 80.000 unités Ph. Eur. de lipase et équivaut à la moitié de la dose individuelle pour les collations.

## 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (voir rubrique 6.1).

## 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

On a rapporté des sténoses de l'iléo-caecum et du côlon (colopathie fibrosante) chez des patients atteints de mucoviscidose prenant de fortes doses de préparations à base de pancréatine. En guise de précaution, il faut évaluer médicalement tout symptôme abdominal inhabituel ou toute modification des symptômes abdominaux afin d'exclure la possibilité de colopathie fibrosante, en particulier si le patient prend des doses supérieures à 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.

## 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 en ce qui concerne des grossesses exposées aux enzymes pancréatiques. Des études sur l'effet des enzymes pancréatiques sur la fertilité n'ont pas été réalisées. Des études sur animaux n'ont pas démontré une évidence sur quelconque absorption d'enzymes porcines pancréatiques. Par conséquent, il n'y a pas de toxicité sur la reproduction ou le développement à prévoir. Creon 5.000 ne doit pas être utilisé à moins d'une nécessité absolue.

Allaitement
Il n'y a pas d'effets sur le nourrisson à anticiper depuis que des études animales ne suggèrent pas d'exposition systémique aux enzymes pancréatiques des femmes allaitantes. Les enzymes pancréatiques peuvent être utilisées durant l'allaitement.
Si cela est demandé durant la grossesse ou l'allaitement, Creon devrait être utilisé à des doses suffisantes pour garantir un statut nutritionnel adéquat.

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

Creon 5.000 n'a pas ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## 4.8 Effets indésirables

Dans des études cliniques, plus de 900 patients avec une insuffisance pancréatique exocrine, due à soit une fibrose cystique, soit une pancréatite chronique ou soit une chirurgie au pancréas, ont reçu Creon.
Les effets indésirables les plus rapportés étaient des troubles gastro-intestinaux et étaient faibles à modérés.
Les effets indésirables suivants ont été observés durant les études cliniques aux fréquences indiquées ci-dessous :

| Système d'organes MedDRA | Très fréquent (≥1/10) | Fréquents (≥1/100 ; < 1/10) | Peu fréquents (≥ 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, gonflement 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 en majeure partie associées avec une maladie sous-jacente. Comparé à un placébo, des cas similaires ou moindres ont été rapportés pour la diarrhée (fréquent (≥1/100, <1/10) et pour des douleurs abdominales (très fréquent, ≥1/10).

On a rapporté des sténoses de l'iléo-caecum et du côlon (colopathie fibrosante) chez des patients atteints de mucoviscidose prenant de fortes doses de préparations à base de pancréatine, voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi.

Prurit et urticaire ont été identifiés en complément d'effets indésirables durant l'utilisation post approbation. Vu que ces réactions ont été rapportées spontanément à partir d'une population d'un nombre indéterminé, il n'est pas possible de déterminer la fréquence avec exactitude.

Des études cliniques multiples ont été réalisées dans d'autres populations de patients : HIV, pancréatite aiguë, diabète sucré. On n'a pas identifié des effets indésirables additionnels dans ces 3 groupes de population.

Population pédiatrique
On n'a pas identifié des effets indésirables spécifiques dans la population pédiatrique. La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables étaient similaires chez des enfants avec une fibrose cystique (mucoviscidose) comparés avec des 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 doses très élevées de pancréatine ont été rapportées en association avec l'hyperuricosurie et l'hyperuricémie.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Multienzymes (amylase, lipase, protéase), code ATC: A09A A02.

Creon 5.000 contient de la pancréatine porcine sous forme de minimicrosphères gastro-résistantes, un principe multi-dose conçu pour obtenir un bon mélange avec le chyme, une évacuation de l'estomac avec le chyme et après libération, une bonne distribution des enzymes dans le chyme.

Lorsque les minimicrosphères atteignent l'intestin grêle, l'enrobage se désintègre rapidement (à un pH > 5,5) pour libérer les enzymes ayant une activité lipolytique, amylolytique et protéolytique, afin d'assurer la digestion des graisses, des amidons et des protéines. Les produits de digestion pancréatique sont alors absorbés, directement ou après une hydrolyse ultérieure par les enzymes intestinales.

Efficacité clinique :
Globalement, on a réalisé 30 études évaluant l'efficacité de Creon (Creon 5.000 contenant 5.000 unités Ph. Eur. de lipase) chez des patients ayant une insuffisance pancréatique exocrine. Dix de ces études étaient des études contrôlées par placebo ou par l'état initial, réalisées chez des patients ayant une mucoviscidose, une pancréatite chronique ou des affections postopératoires.
Dans toutes les études d'efficacité randomisées et contrôlées par placebo, l'objectif primaire prédéfini était la mise en évidence de la supériorité du Creon par rapport au placebo. Le critère d'évaluation primaire était l'efficacité, à savoir le coefficient d'absorption des graisses (CAG).
Le coefficient d'absorption de graisses (CAG) détermine le pourcentage de graisses absorbées par l'organisme en prenant compte les graisses ingérées et l'excrétion fécale des graisses. Dans des études PEI placebo contrôlées, le CAG moyen (%) était supérieur chez les patients traités par Creon (83,0%) par rapport au placebo (62,2%). Dans toutes les études, indépendamment du concept de l'étude, le CAG moyen (%) à la fin de la période de traitement avec Creon était identique aux valeurs CAG moyen de Creon dans des études placebo contrôlées.
Le traitement au Creon améliore significativement les symptômes d'insuffisance pancréatique exocrine y inclus la consistance des selles, la douleur abdominale, la flatulence et la fréquence des selles et ce indépendamment de la maladie sous-jacente.

*Population pédiatrique*
Au niveau de la mucoviscidose (CF) l'efficacité de Creon a été démontrée dans 288 patients pédiatriques couvrant une tranche d'âge de nouveaux nés à des adolescents.
Dans toutes les études, les valeurs moyennes de CFA dépassaient 80% pour Creon et étaient comparable dans tous les groupes d'âge pédiatrique.

Données supplémentaires concernant l'utilisation de Creon 5.000 au sein de la population pédiatrique:
Creon 5.000 a été spécialement développé pour fournir une forme pharmaceutique destinée aux bébés et aux enfants.

Une étude spécifique ajustée sur base de l'état initial et réalisée durant 8 semaines chez des bébés a révélé que Creon 5.000 était efficace pour améliorer le CAG et l'excrétion fécale de graisses ainsi que la perte fécale d'énergie après deux semaines de traitement.
Cette étude était principalement conçue pour évaluer l'efficacité de Creon 5.000 chez 12 bébés âgés de 1 à 23 mois.

L'analyse des résultats a révélé que le critère d'évaluation primaire de l'efficacité, à savoir le CAG, augmentait significativement, d'une valeur initiale moyenne de 58,0 % à une valeur moyenne de 84,7 % (augmentation moyenne de 26,7 %, p = 0,0013, test t pour séries appariées). La taille et le poids augmentaient, mais le percentile du poids par rapport à la taille restait presque constant et proche de 100 %.

### 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les études réalisées chez l'animal n'ont révélé aucune absorption des enzymes intactes et aucune étude pharmacocinétique classique n'a donc été réalisée. Les suppléments d'enzymes pancréatiques ne nécessitent aucune absorption pour exercer leurs effets. Au contraire, leur activité thérapeutique complète s'exerce à l'intérieur de la lumière du tractus gastro-intestinal. De plus, il s'agit de protéines et en tant que telles, elles subissent une digestion protéolytique durant leur passage 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 de sécurité préclinique n'ont révélé aucune toxicité aiguë, subchronique ou chronique pertinente. Aucune étude de génotoxicité, cancérogenèse ou toxicité sur les fonctions de reproduction n'a été réalisée.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Noyau du pellet: macrogol 4000
Enrobage: phtalate d'hypromellose, dimethicone 1000, triéthyl citrate, alcool cétylique

### 6.2 Incompatibilités

Sans objet.

### 6.3 Durée de conservation

Emballage non ouvert: 3 ans
Après ouverture: 3 mois

### 6.4 Précautions particulières de conservation

Creon 5.000 en flacon en verre: tenir le flacon bien fermé afin de protéger contre l'humidité. A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir la rubrique 6.3.

### 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en verre avec bouchon LDPE: 20 g
Une cuillère-mesure correspond à 100 mg de granules.
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

Viatris Healthcare
Terhulpsesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

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

BE : BE467644
LU : 2016110290
- 0825231 : 1*1 flacon (verre) 20g

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

Date de première autorisation : 12/12/2014
Date de dernier renouvellement :

## 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

02/2023

Date d'approbation: 04/2023