

## **RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Creon 20.000, 300 mg, gélules gastrorésistantes  
Creon 35.000, 420 mg, gélules gastrorésistantes

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Creon 20.000 :

Une gélule gastrorésistante contient 300 mg de poudre de pancréas\* correspondant à :

Lipase	20 000 unités Ph.Eur.,
Amylase	16 000 unités Ph.Eur.,
Protéase	1 200 unités Ph.Eur.

Creon 35.000 :

Une gélule gastrorésistante contient 420 mg de poudre de pancréas\* correspondant à :

Lipase	35 000 unités Ph.Eur.,
Amylase	25 200 unités Ph.Eur.,
Protéase	1 400 unités Ph.Eur.

\*produite à partir de tissu du pancréas de porc

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Creon 20.000 :

Gélules gastrorésistantes

Gélule bicolore (taille 0, allongée) avec tête brune opaque et corps transparent, remplie de pellets gastro-résistants de couleur brunâtre (minimicrosphères).

Creon 35.000

Gélules gastrorésistantes

Gélule bicolore (taille 00, allongée) avec tête brun-rouge opaque et corps transparent, remplie de pellets gastro-résistants de couleur brunâtre (minimicrosphères).

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de remplacement de l'enzyme pancréatique dans l'insuffisance pancréatique exocrine due à une mucoviscidose ou d'autres affections (p. ex., la pancréatite chronique, la pancréatectomie ou le cancer du pancréas).

Les gélules gastrorésistantes Creon sont indiquées chez les enfants, les adolescents et les adultes.

## 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 de la nourriture.

Le traitement doit être instauré à la plus faible dose recommandée et graduellement augmentée avec prudence tout en surveillant la réponse du patient, ses symptômes et son état nutritionnel. Il faut avertir les patients qu'ils ne doivent pas augmenter leur dose eux-mêmes.

Les modifications de la posologie peuvent nécessiter un ajustement sur plusieurs jours.

### **Administration en cas de mucoviscidose**

#### **Population pédiatrique :**

Il est possible que les formes de 20 000 et 35 000 unités Ph. Eur. de lipase ne conviennent pas pour l'instauration du traitement chez des patients dont le poids corporel se situe sous un certain seuil, selon leur âge.

Chez les patients pédiatriques, la dose de départ recommandée est de 1 000 unités Ph. Eur. de lipase par kilo de poids corporel par repas chez les enfants âgés de moins de quatre ans, et de 500 unités Ph. Eur. de lipase par kilo de poids corporel par repas chez les enfants âgés de quatre ans et plus.

La dose nécessaire dans cette population doit dès lors être établie avec des formes posologiques contenant moins d'unités de lipase (p. ex., 10 000 ou 5 000 unités Ph. Eur. de lipase).

#### **Adolescents et adultes :**

La dose de départ recommandée en fonction du poids doit débuter par 500 unités Ph. Eur. de lipase par kilogramme de poids corporel par repas.

#### **Tous les groupes d'âge :**

La posologie doit être ajustée en fonction de la sévérité de la maladie, le contrôle de la stéatorrhée et du maintien d'un bon statut nutritionnel.

Les patients ne doivent pas dépasser 2 500 unités Ph. Eur. de lipase par kilogramme de poids corporel par repas ou 10 000 unités Ph. Eur. de lipase par kilogramme de poids corporel par jour ou 4 000 unités Ph. Eur. de lipase par kilogramme de poids corporel par gramme de graisse avalé. Une colonopathie fibrosante a été rapportée chez les patients atteints de mucoviscidose prenant plus de 10 000 unités de lipase par kilo de poids corporel par jour (voir rubrique 4.4).

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

#### **Adolescents et adultes :**

La posologie devra être adaptée et déterminée par patient selon le degré de maldigestion et la teneur en graisses du repas. La dose requise varie de 25 000 à 80 000 unités Ph. Eur. de lipase pour un repas et sera la moitié de la dose individuelle pour une collation.

### **Mode d'administration**

Voie orale.

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

Les gélules doivent être avalées entières, sans être croquées ni mâchées, avec suffisamment de liquide pendant ou après chaque repas ou collation.

Si la déglutition de la gélule pose un problème (par exemple chez les petits enfants ou les patients âgés), la gélule peut être ouverte soigneusement et les pellets gastro-résistants ajoutés à de la nourriture molle acide [pH < 5,5] qui n'exige pas de mâcher, ou à un liquide acide [pH < 5,5]. Cela pourrait être de la compote de pommes ou du yaourt ou du jus de fruits avec un pH inférieur à 5,5, par exemple jus de pomme, orange ou ananas.

Ce mélange ne peut pas être conservé. Les pellets gastro-résistants ne doivent pas être mélangés à de l'eau, du lait ou de la nourriture chaude.

La nourriture molle ou le mélange liquide doit être avalé immédiatement sans être mâché, et suivi d'eau ou de jus afin de s'assurer que le médicament a été bien avalé.

Croquer ou mâcher les pellets gastro-résistants ou les 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.

#### **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**

##### Colonopathie fibrosante

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 Ph. Eur. de lipase par kilo de poids corporel par jour.

##### Réactions anaphylactiques

Des réactions anaphylactiques ont été rarement rapportées avec les produits enzymatiques pancréatiques. Si une telle réaction se produit, les patients doivent recevoir pour consigne d'arrêter immédiatement le traitement et de consulter d'urgence un médecin.

Pour réduire le risque de réactions indésirables dues à une hypersensibilité, la prudence est requise chez les patients allergiques aux protéines porcines.

##### Irritation de la muqueuse buccale

Des douleurs, une irritation (stomatite), des saignements et la formation d'ulcères dans la bouche peuvent apparaître lorsque les gélules sont mâchées et/ou gardées trop longtemps en bouche. Il peut être utile de rincer la bouche et de boire un verre d'eau si les premiers signes d'une irritation buccale apparaissent.

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

#### **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**

##### Grossesse

Il n'existe pas de données ou les données sont limitées (résultats provenant de moins de 300 grossesses) quant à l'utilisation des enzymes pancréatiques d'origine porcine chez la femme enceinte. Il n'existe pas de données issues des études réalisées chez l'animal sur la toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3), mais les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'absorption des enzymes pancréatiques porcines.

Par conséquent, il n'y a pas de toxicité sur la reproduction ou le développement à prévoir. Ce médicament peut être utilisé pendant la grossesse si nécessaire afin d'apporter un soutien nutritionnel adéquat à la femme enceinte atteinte d'une insuffisance pancréatique exocrine.

#### Allaitement

Aucun effet n'est attendu sur le nouveau-né/nourrisson allaité vu que l'exposition systémique de la femme allaitant aux enzymes pancréatiques porcines est négligeable.

Creon peut être utilisé durant l'allaitement.

#### Fertilité

Aucun effet sur la fertilité n'est attendu étant donné que les enzymes pancréatiques ne sont pas absorbées par le tractus gastro-intestinal.

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

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

### **4.8 Effets indésirables**

Les effets indésirables graves les plus importants observés avec les produits enzymatiques pancréatiques ont été les réactions anaphylactiques (voir rubrique 4.4) et la colonopathie fibrosante (voir rubrique 4.4).

Au cours des essais cliniques, plus de 1 000 patients ont été exposés à Creon.

Les effets indésirables rapportés le plus souvent étaient des troubles gastro-intestinaux, ceux-ci étaient principalement de sévérité mineure à modérée.

Les effets indésirables suivants ont été observés avec la fréquence indiquée ci-dessous.

<b>Système d'organes</b>	<b>Très fréquent ≥1/10</b>	<b>Fréquent ≥1/100 à &lt; 1/10</b>	<b>Peu fréquent ≥ 1/1 000 à &lt; 1/100</b>	<b>Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)</b>
Affections du système immunitaire				hypersensibilité*, réactions anaphylactiques*
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

\* Les symptômes suivants d'hypersensibilité ont été observés après l'approbation du médicament : rash généralisé, angio-œdème, gonflement des lèvres, gonflement de la muqueuse buccale et du visage, brûlures et gonflement autour des yeux, symptômes d'asthme. Une tachycardie et une hypotension ont également été rapportées en cas de choc anaphylactique.

### 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 étaient 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](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

E-mail : [adr@afmps.be](mailto: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](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

## **4.9 Surdosage**

Des doses élevées chroniques de produits enzymatiques pancréatiques ont été associées à une colonopathie fibrosante ayant entraîné, dans certains cas, une sténose du côlon (rubriques 4.2 et 4.4).

Des cas 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 : digestifs, y compris enzymes. Préparations enzymatiques, Multienzymes (amylase, lipase, protease), code ATC : A09AA02

#### Mécanisme d'action

Creon contient de la poudre de pancréas d'origine porcine (pancréatine) qui se présente sous forme de pellets gastro-résistants (minimicrosphères) dans des gélules en gélatine. Les gélules se dissolvent rapidement dans l'estomac libérant beaucoup de pellets gastro-résistants, 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.

#### Efficacité clinique

Un total de 33 études examinant l'efficacité de Creon (gélules Creon contenant 10 000, 25 000 ou 40 000 unités Ph. Eur. de lipase et Creon 5 000) chez des patients avec une insuffisance pancréatique exocrine ont été réalisées. Onze de ces études étaient des études contrôlées par placebo portant sur des patients souffrant de mucoviscidose, de pancréatite chronique ou d'affections post-chirurgicales.

Dans toutes les études d'efficacité randomisées et contrôlées par placebo, 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 de l'excrétion de graisses fécales. Dans les études PEI contrôlées par placebo, le CFA moyen (%) était plus élevé avec le Creon (83%) comparativement au placebo (59,1%). Dans toutes les études, quelle que soit leur conception, le CFA moyen (%) était, à la fin du traitement par Creon, semblable aux valeurs CFA moyennes obtenues pour Creon dans les études contrôlées par placebo. Le traitement par Creon améliore nettement les symptômes d'insuffisance pancréatique exocrine, notamment la consistance des selles, les douleurs abdominales, la flatulence et la fréquence des selles, quelle que soit la maladie sous-jacente.

### Population pédiatrique

Pour la mucoviscidose, l'efficacité de Creon a été démontrée chez 340 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 et étaient comparables dans tous les groupes pédiatriques.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Des études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'absorption des enzymes intactes. Pour cette raison aucune étude pharmacocinétique classique n'a été réalisée. 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 non cliniques n'ont révélé aucune toxicité pertinente en administration répétée. Les études chez l'animal n'ont montré aucun signe d'absorption des enzymes pancréatiques porcines à partir du tractus gastro-intestinal après administration orale. Aucune étude sur la génotoxicité, la carcinogénicité et la toxicité reproductive n'a été effectuée.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Noyau de la gélule :

Macrogol 4000

Phtalate d'hypromellose

Citrate de triéthyle

Diméthicone 1000

Alcool cétylique

Enveloppe de la gélule :

Gélatine

Oxydes de fer rouge, jaune et noir (E172)

Laurylsulfate de sodium

Dioxyde de titane (E171)

## 6.2 Incompatibilités

Sans objet

## 6.3 Durée de conservation

2 ans

Après ouverture, conserver à une température ne dépassant pas 25°C ; à utiliser dans les 6 mois. Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

## 6.4 Précautions particulières de conservation

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 HDPE munis d'un bouchon de sécurité plein en PP (polypropylène)

Creon 20.000 : 50, 60, 100, 120, 200 et 250 gélules

Creon 35.000 : 50, 60, 100, 120 et 200 gélules

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Viatrix Healthcare  
Terhulpesteenweg 6A  
B-1560 Hoeilaart

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

BE:

Creon 20.000, 300 mg gélules gastrorésistantes : BE536000

Creon 35.000, 420 mg gélules gastrorésistantes : BE536017

LU:

Creon 20.000, 300 mg gélules gastrorésistantes : 2019050069

- 0871085 : 1x50 gélules (fl. HDPE)
- 0871099 : 1x60 gélules (fl. HDPE)
- 0871104 : 1x100 gélules (fl. HDPE)
- 0871118 : 1x120 gélules (fl. HDPE)
- 0871121 : 1x200 gélules (fl. HDPE)
- 0871135 : 1x250 gélules (fl. HDPE)

Creon 35.000, 420 mg gélules gastrorésistantes : 2019050070

- 0871149 : 1x50 gélules (fl. HDPE)
- 0871152 : 1x60 gélules (fl. HDPE)
- 0871166 : 1x100 gélules (fl. HDPE)
- 0871183 : 1x120 gélules (fl. HDPE)
- 0871197 : 1x200 gélules (fl. HDPE)



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

Date de première autorisation : 07/11/2018

Date du dernier renouvellement : 21/06/2023

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

02/2023

Date d'approbation: 06/2023