

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Creon 10000 harde enterokapsler
Creon 25000 harde enterokapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 kapsel Creon 10000 inneholder 150 mg pankreatin tilsvarende lipase 10000 Ph.Eur.enheter, amylase 8000 Ph.Eur.enheter og protease 600 Ph.Eur.enheter.

1 kapsel Creon 25000 inneholder 300 mg pankreatin tilsvarende lipase 25000 Ph.Eur.enheter, amylase 18000 Ph.Eur.enheter og protease 1000 Ph.Eur.enheter.

Fremstilt av pankreasvev fra svin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Enterokapsel, hard.

Creon 10000 : Kapselen er tofarget (brun/transparent) og inneholder gastroresistente minimikrosfærer.
Creon 25000: Kapselen er tofarget (rødbrun/transparent) og inneholder gastroresistente minimikrosfærer.

Reseptfri.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av eksokrin pankreasinsuffisiens med malabsorpsjon hos barn og voksne.
Eksokrin pankreasinsuffisiens er ofte assosiert med, men ikke begrenset til:

- kronisk pankreatitt
- cystisk fibrose
- pankreas cancer
- pankreaskirurgi
- gastrektomi
- akutt pankreatitt
- gastrointestinal by-pass operasjon (f.eks Billroth II gastroenterostomi)
- obstruksjon i gallekanalene eller den felles gallegangen (f.eks fra neoplasma)
- Shwachman-Diamonds syndrom

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Doseringen er individuell og avhenger av sykdommens alvorlighetsgrad samt sammensetningen av kosten. Det anbefales å ta enzymene under eller umiddelbart etter måltidene.

Kapslene bør svelges hele med mye væske, og de skal ikke knuses eller tygges. Ved svelgebesvær (f.eks. småbarn og eldre pasienter) kan kapslene åpnes forsiktig og minimikrosfærene blandes med syrlig, myk mat (pH < 5,5) som ikke krever tygging, eller minimikrosfærene kan tas med syrlig væske (pH < 5,5). Dette kan være eplemos eller yoghurt eller fruktjuice med en pH lavere enn 5,5, f.eks.

eple-, appelsin- eller ananasjuice. Denne blandingen må ikke lagres. Knusing eller tygging av minimikrosfærene eller blanding med mat eller væske med pH over 5,5 kan ødelegge beskyttelseslaget. Dette kan resultere i tidlig utslipp av enzymer i munnhulen og kan føre til redusert effekt og irritasjon av slimhinnene. Det er derfor viktig at ikke noe av legemiddelet forblir i munnen.

Det er viktig å sikre tilstrekkelig væsketilførsel hele tiden, spesielt i perioder med økt væsketap. Utilstrekkelig væsketilførsel kan forverre forstoppelse. Enhver blanding av minimikrosfærene med mat eller væske må anvendes umiddelbart og ikke lagres.

Barn og voksne med cystisk fibrose

Basert på en anbefaling av Cystic Fibrosis (CF) Consensus Conference, en case-kontroll studie fra US CF Foundation og en case-kontroll studie i Storbritannia, kan følgende generelle doseringsanbefaling for behandling av pankreasenzymsubstitusjon foreslås:

- Vektbasert enzymdosering bør starte med 1000 lipaseenheter/kg/måltid for barn under 4 år og 500 lipaseenheter/kg/måltid for barn over 4 år.
- Doseringen bør tilpasses etter sykdommens alvorlighetsgrad, kontroll av steatorré og opprettholdelse av god ernæringsmessig status.
- De fleste pasientene bør ikke overstige 10000 lipaseenheter/kg kroppsvekt/dag eller 4000 lipaseenheter/gram fettinntak.

Tilstander assosiert med eksokrin pankreasinsuffisiens ekskl. cystisk fibrose

Doseringen bør tilpasses individuelt basert på graden av fordøyelsesforstyrrelser og fettinnholdet i måltidet.

Den nødvendige dosen for et måltid varierer fra ca 25000 til 80000 Ph.Eur.enheter lipase og halvparten av den individuelle dosen ved mellommåltider. Dette tilsvarer 1-3 kapsler av Creon 25000 for et måltid.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Dårlig tarmpassasje (strikturer) i nedre del av tynntarm/blindtarm og tykktarm (fibroserende kolonopati) er rapportert hos pasienter med cystisk fibrose som tar høye doser pankreatinprodukter.

Som en forsiktighetsregel bør uvanlige symptomer fra magen eller endringer i symptomer fra magen vurderes medisinsk for å utelukke mulig skade på kolon, særlig hvis pasienten tar mer enn 10000 enheter lipase/kg/dag.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver doseenhed, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

For pankreasenzymmer foreligger ingen kliniske data ved bruk under graviditet. Dyrestudier indikerer ikke systemisk opptak av pankreasenzymmer. Forsiktighet bør allikevel utvises ved forskrivning til gravide kvinner.

Amming

Dyrestudier indikerer ikke systemisk opptak av pankreasenzymmer. Det forventes ingen effekt på diende barn. Pankreasenzymmer kan brukes ved amming.

Ved bruk hos gravide og ammende bør Creon gis i doser som gir tilstrekkelig god ernæring.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Creon har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Mer enn 900 pasienter har brukt Creon i kliniske studier. De vanligst rapporterte bivirkningene er gastrointestinale forstyrrelser som var milde til moderate.

Følgende bivirkninger er observert i studier med frekvens som indikert nedenfor.

Organsystem	Svært vanlige $\geq 1/10$	Vanlige $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Mindre vanlige $> 1/1000$ til $< 1/100$	Ukjent frekvens
Gastrointestinale sykdommer	Magesmerter*	kvalme, oppkast, forstoppelse, utspilt mage, diaré*		dårlig tarmpassasje (strikturer) i nedre del av tynntarm/blindtarm og tykktarm (fibroserende kolonopati)
Hud- og underhudssykdommer			utslett	pruritus og urtikaria
Forstyrrelser i immunsystemet				hypersensitivitet (anafylaktiske reaksjoner), allergiske reaksjoner

*Gastrointestinale forstyrrelser er vanligvis assosiert med den underliggende sykdommen. Lik eller lavere forekomst sammenlignet med placebo ble rapportert for magesmerter og diaré.

Dårlig tarmpassasje (strikturer) i nedre del av tynntarm/blindtarm og tykktarm (fibroserende kolonopati) har blitt rapportert hos pasienter med cystisk fibrose som bruker høye doser av pankreatinpreparater, se avsnitt 4.4 Spesielle advarsler og forsiktighetsregler for bruk.

Pediatrik populasjon

Ingen spesifikke bivirkninger er identifisert hos den pediatrike populasjonen. Frekvens, type og alvorlighetsgrad var lik hos barn med cystisk fibrose sammenlignet med voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Overdreven bruk av pankreatin kan forårsake hyperurikosuri og hyperurikemi.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Multienzymer (lipase, amylase, protease). ATC-kode: A09A A02

Klassifisering: Animalske fordøyelsesenzymer. Høyt enzyminnhold, særlig lipase.

Virkningsmekanisme: Substitusjon av naturlige fordøyelsesenzymer. Pankreasenzymene amylase og protease spalter karbohydrater og proteiner til mindre enheter (di- og monosakkarider, oligopeptider og aminosyrer). Pankreaslipase spalter fett via monoglyserider og frie fettsyrer. Cellulose spaltes ikke.

Creon inneholder pankreatin utvunnet fra svin formulert som en enterodrasjerte (syreresistente) minimikrosfærer i en gelatinkapsel. Kapselen løses raskt i magen og frigjør rikelig med minimikrosfærer. Dette multidoseprinsippet er konstruert for å oppnå god blanding og magetømming med chymus, samt etter frisetting, en god distribusjon av enzymer inne i chymus.

Når minimikrosfærene når tynntarmen, løses drasjeringen raskt (ved pH > 5,5) og dermed frisettes enzymene med lipolytisk, amylolytisk og proteolytisk aktivitet for å sikre fordøyelse av fett, stivelse og proteiner. Produktene fra nedbrytning av pankreatin absorberes deretter direkte eller hydrolyseres ytterligere av intestinale enzymer.

Klinisk effekt:

Det er gjennomført 30 studier for å vurdere effekt av Creon (Creon kapsler med 10000 eller 25000 Ph.Eur.enheter med lipase og Creon 5000) hos pasienter med eksokrin pankreasinsuffisiens. Ti av disse var placebokontrollerte studier med pasienter med cystisk fibrose, kronisk pankreatitt eller postoperative tilstander. I alle randomiserte, placebokontrollerte, effektstudier var det forhåndsdefinerte primærmålet å vise at Creon var bedre enn placebo med hensyn til primær effektparameter; fettabsorpsjonskoeffisienten (CFA).

Fettabsorpsjonskoeffisienten (CFA) fastslår den absorberte fettprosenten i kroppen med hensyn på fettinntak og mengde fett i avføringen. Gjennomsnittet av CFA (%) i placebokontrollerte PEI-studier var høyere med Creonbehandling (83,0 %) sammenlignet med placebo (62,2 %). I alle studier, uavhengig av design, var gjennomsnittet av CFA (%) ved slutten av behandlingsperioden med Creon lik gjennomsnittet av CFA-verdiene for Creon i placebokontrollerte studier.

I alle studier, uavhengig av etiologi, ble det også vist en bedring av sykdomsspesifikk symptomatologi (avføringsfrekvens, avføringskonsistens og flatulens).

Pediatrisk populasjon

Ved cystisk fibrose (CF) ble effekten av Creon vist hos 288 pediatriske pasienter i aldersgrupper fra spebarn til ungdom. Ved behandlingslutt med Creon viste alle studier gjennomsnittlige CFA-verdier på over 80 %, for alle pediatriske aldersgrupper.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Dyrestudier tyder ikke på absorpsjon av intakte enzymer og derfor er klassiske farmakokinetikkstudier ikke utført. Pankreasenzymsubstitusjon krever ikke absorpsjon for å utøve effekt. Tvert imot skjer hele den terapeutiske aktivitet innenfra lumen i mage-tarmkanalen. Videre er dette proteiner som brytes ned mens de passerer gjennom fordøyelseskanaalen før de absorberes som peptider og aminosyrer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ikke vist akutt toksisitet, kronisk toksisitet, mutagent eller karsinogenet potensiale eller reproduksjonstoksitet i forbindelse med bruk av Creon.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kjerne:

Makrogol 4000

Drasjering:

Hypromelloseftalat

Cetylalkohol

Trietylsitrat

Dimetikon 1000

Kapsel Creon 10000:

Jernoksid, (E 172)

Titandioksid (E 171)

Natriumlaurylsulfat

Gelatin

Kapsel Creon 25000:

Jernoksid, (E 172)

Natriumlaurylsulfat

Gelatin

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Hold plastboksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.
Holdbar i 6 måneder etter første åpning.

6.5 Emballasje (type og innhold)

HDPE-boks.

Creon 10000, 25000: 100 kapsler

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viatis AS

Postboks 194

1371 Asker

Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

Creon 10000: 7087

Creon 25000: 7715

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Creon 10000: 20.12.1985 / 30.03.2008

Creon 25000: 02.03.1992 / 02.03.2007

10. OPPDATERINGSDATO

01.12.2022