

## **PREPARATOMTALE**

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Creon 20 000 harde enterokapsler  
Creon 35 000 harde enterokapsler

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

### Creon 20 000

1 kapsel inneholder 300 mg pankreaspulver\* tilsvarende:

Lipase 20 000 Ph.Eur.-enheter

Amylase 16 000 Ph.Eur.-enheter

Protease 1200 Ph.Eur.-enheter

### Creon 35 000:

1 kapsel inneholder 420 mg pankreaspulver\* tilsvarende:

Lipase 35 000 Ph.Eur.-enheter

Amylase 25 200 Ph.Eur.-enheter

Protease 1400 Ph.Eur.-enheter

\* produsert fra bukspyttkjertelvev fra svin

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Enterokapsel, hard

Tofarget hard gelatinkapsel (størrelse 0 avlang) med brun, ugjennomsiktig topp og gjennomsiktig bunn fylt med brunlige gastroresistente pellets (minimikrosfærer).

Tofarget hard gelatinkapsel (størrelse 00 avlang) med brunoransje, ugjennomsiktig topp og gjennomsiktig bunn fylt med brunlige gastroresistente pellets (minimikrosfærer).

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjoner**

Substitusjonsbehandling med pankreasenzym ved eksokrin pankreasinsuffisiens som følge av cystisk fibrose eller andre tilstander (f.eks. kronisk pankreatitt, pankreatektomi eller pankreaskreft).

Creon enterokapsler er indisert til barn, ungdom og voksne.

### **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

#### Dosering

Doseringen baseres på individuelle behov og avhenger av sykdommens alvorlighetsgrad samt sammensetningen av kosten.

Behandlingen bør initieres med den laveste anbefalte dosen og økes gradvis med nøye overvåkning av pasientens respons, symptomer og ernæringsstatus. Pasienten bør instrueres til ikke å øke dosen på egenhånd.

Endringer i dosering kan kreve en justeringsperiode på flere dager.

### Dosering ved cystisk fibrose

#### *Barn:*

Styrken på 20 000 og 35 000 Ph. Eur. lipaseenheter er ikke nødvendigvis egnet for innledende behandling hos pasienter under en bestemt kroppsvekt, avhengig av alder.

I den pediatrike aldersgruppen anbefales det å starte med en dosering på 1000 Ph. Eur lipaseenheter per kilo kroppsvekt per måltid hos barn under fire år, og med 500 Ph.Eur. lipaseenheter per kg kroppsvekt per måltid hos barn i alderen fire år og eldre.

Dosen som trengs i denne populasjonen kan derfor måtte fastsettes med doseringsformer som inneholder færre lipaseenheter (f.eks. 10 000 eller 5000 Ph.Eur. lipaseenheter).

#### *Ungdom og voksne:*

Vektbasert enzymdosering bør starte med 500 Ph.Eur. lipaseenheter per kg kroppsvekt per måltid.

#### *Alle aldersgrupper:*

Doseringen bør tilpasses sykdommens alvorlighetsgrad, kontroll av steatoré og opprettholdelse av god ernæringsstatus.

Pasienter bør ikke overstige 2500 Ph. Eur. lipaseenheter per kg kroppvekt per måltid eller 10 000 Ph. Eur. lipaseenheter per kg kroppsvekt per dag eller 4000 Ph. Eur. lipaseenheter per gram fettinntak. Fibroserende kolonopati er rapportert hos pasienter med cystisk fibrose som tok over 10 000 lipaseenheter per kg kroppsvekt per dag (se pkt. 4.4).

### Dosering ved andre tilstander assosiert med eksokrin pankreasinsuffisiens

#### *Ungdom og voksne:*

Doseringen bør tilpasses individuelt basert på graden av fordøyelsesforstyrrelser og fettinnhold i måltidet. Den nødvendige dosen for et måltid varierer fra ca. 25 000 til 80 000 Ph.Eur.lipaseenheter og halvparten av den individuelle dosen ved mellommåltider.

### Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Det anbefales å ta enzymene under eller umiddelbart etter måltidene.

Kapslene bør svelges hele med tilstrekkelig væske under eller etter hvert måltid eller mellommåltid.

Skal ikke knuses eller tygges.

Ved svelgebesvær (f.eks. for små barn eller eldre pasienter) kan kapslene åpnes forsiktig og de gastroresistente pelletsene blandes med syrlig, myk mat (pH < 5,5) som ikke krever tygging, eller med syrlig væske (pH < 5,5). Dette kan være eplemos eller yoghurt eller fruktjuice med en pH < 5,5, f.eks. eple-, appelsin- eller ananasjuice. Denne blandingen skal ikke lagres. De gastroresistente pelletsene bør ikke blandes med vann, melk eller varm mat. Den myke maten eller væskeblandingen bør svelges umiddelbart uten å tygges, etterfulgt av vann eller juice for å sørge for fullstendig inntak. Knusing eller tygging av de gastroresistente pelletsene eller blanding med mat eller væske med pH > 5,5 kan ødelegge den beskyttende enterodrasjeringen. Dette kan resultere i tidlig frisetting av enzymer i munnhulen og kan føre til redusert effekt og irritasjon av slimhinnene. Det er derfor viktig at ikke noe av legemidlet forblir i munnen.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

### Fibroserende kolonopati

Strikturer i ileo-caecum og tykktarmen (fibroserende kolonopati) har blitt rapportert hos pasienter med cystisk fibrose som tok høye doser av pankreatinpreparater. Som en forsiktighetsregel bør uvanlige symptomer fra magen eller endringer i symptomer fra magen vurderes medisinsk for å utelukke muligheten for fibroserende kolonopati, særlig hvis pasienten tar mer enn 10 000 Ph. Eur. lipaseenheter per kg kroppsvekt per dag.

#### Anafylaktiske reaksjoner

Anafylaktiske reaksjoner har i sjeldne tilfeller blitt rapportert med pankreasenzymprodukter. Hvis denne reaksjonen oppstår, bør pasienten straks avbryte behandlingen og søke akutt medisinsk hjelp. For å redusere risikoen for bivirkninger grunnet overfølsomhet, anbefales det å utøve forsiktighet hos pasienter med allergi mot svineproteiner.

#### Irritasjon av munnslimhinner

Oral smerte, irritasjon (stomatitt), blødning og sår dannelse i munnen kan oppstå hvis kapslene tygges og/eller holdes for lenge i munnen. Det å skylle munnen og drikke et glass vann kan hjelpe dersom det foreligger tidlige tegn på munnirritasjon.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver doseenheter, 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

Det er ingen eller begrenset mengde data (utfallet av mindre enn 300 graviditeter) på bruk av pankreasenzym fra svin hos gravide kvinner. Det foreligger ingen data fra studier på dyr med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3), men dyrestudier indikerer ikke systemisk opptak av pankreasenzym fra svin. Det forventes derfor ingen reproduksjons- eller utviklingstoksisitet. Dette legemidlet kan brukes under graviditet hvis det er nødvendig for å gi tilstrekkelig ernæringsstøtte til en gravid kvinne med eksokrin pankreasinsuffisiens.

#### Amming

Det forventes ingen effekt på nyfødte/spedbarn som ammes, da systemisk eksponering for pankreasenzym hos ammende kvinner er ubetydelig. Creon kan brukes under amming.

#### Fertilitet

Det forventes ingen effekter på fertilitet, da pankreasenzym ikke absorberes fra mage-tarmkanalen.

### **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**

De viktigste alvorlige bivirkningene som er observert med legemidler med pankreasenzym er anafylaktiske reaksjoner (se pkt. 4.4) og fibroserende kolonopati (se pkt. 4.4).

Over 1000 pasienter har brukt Creon i kliniske studier.

De vanligst rapporterte bivirkningene er gastrointestinale sykdommer som hovedsakelig var milde til moderate i alvorlighetsgrad.

Følgende bivirkninger er observert med frekvens som angitt nedenfor.

| Organsystem                              | Svært vanlige<br>≥ 1/10 | Vanlige<br>≥ 1/100 til < 1/10                               | Mindre<br>vanlige<br>≥ 1/1000 til<br>< 1/100 | Ikke kjent (kan<br>ikke anslås utifra<br>tilgjengelige<br>data)            |
|------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| <b>Forstyrrelser i<br/>immunsystemet</b> |                         |                                                             |                                              | Hypersensitivitet*,<br>anafylaktiske<br>reaksjoner*                        |
| <b>Gastrointestinale<br/>sykdommer</b>   | magesmerte              | kvalme, oppkast,<br>forstoppelse,<br>utspilt mage,<br>diaré |                                              | strikturer i<br>ileo-caecum og<br>tykktarm<br>(fibroserende<br>kolonopati) |
| <b>Hud- og<br/>underhudssykdommer</b>    |                         |                                                             | utslett                                      | kløe, urtikaria                                                            |

\*Følgende symptomer på hypersensitivitet har blitt observert ved bruk etter markedsføring: generalisert utslett, angioødem, hevelse av lepper, hevelse i munnslimhinner og ansikt, brennende følelse og hevelse rundt øynene, astmatiske plager. I tillegg har takykardi og hypotensjon blitt rapportert i forbindelse med tilstanden anafylaktisk sjokk.

#### Pediatrisk populasjon

Ingen spesifikke bivirkninger er identifisert hos den pediatriske populasjonen. Frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger var tilsvarende 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](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

### **4.9 Overdosering**

Kronisk høye doser med pankreasenzymprodukter har vært assosiert med fibroserende kolonopati, som i noen tilfeller resulterte i strikturer i kolon (se pkt. 4.2 og 4.4)  
Ekstremt høye doser av pankreatin har blitt rapportert å være forbundet med hyperurikosuri og hyperurikemi.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Digestiva, inkl. enzymer; Enzympreparater; ATC-kode: A09A A02

#### Virkningsmekanisme

Creon inneholder pankreaspulver (pancreatin) utvunnet fra svin formulert som gastroresistente pellets (minimikrosfærer) i gelatinkapsler. Kapslene løses raskt opp i magen og frigjør rikelig med gastroresistente pellets. Dette flerdoseprinsippet er konstruert for å oppnå god blanding med chymus, god ventrikkeltømming sammen med chymus samt god distribusjon av enzymer inne i chymus etter frisetting.

#### Klinisk effekt

Totalt 33 studier har undersøkt effekten av Creon (Creon kapsler med 10 000, 25 000 eller 40 000 Ph.Eur.-lipaseenheter og Creon 5000) hos pasienter med eksokrin pankreasinsuffisiens. Elleve av disse var placebokontrollerte studier med pasienter med cystisk fibrose, kronisk pankreatitt eller postoperative tilstander.

I alle randomiserte, placebokontrollerte, effektstudier var det forhåndsbestemte primærmålet å vise at Creon var bedre enn placebo med hensyn til det primære effektparameteret fettabsorpsjonskoeffisienten (CFA).

Fettabsorpsjonskoeffisienten (CFA) fastslår prosentandelen fett som absorberes i kroppen basert på fettinntak og fekal fetteskresjon. Gjennomsnittlig CFA (%) i de placebokontrollerte PEI-studiene var høyere med Creon-behandling (83,0 %), sammenlignet med placebo (59,1 %). I alle studiene, uavhengig av design, var gjennomsnittlig CFA (%) på slutten av behandlingsperioden med Creon tilsvarende gjennomsnittlig CFA-verdier for Creon i de placebokontrollerte studiene. Behandling med Creon viser markert symptombedring ved eksokrin pankreasinsuffisiens, inkludert avføringskonsistens, magesmerter, flatulens og avføringsfrekvens, uavhengig av underliggende sykdom.

#### Pediatrik populasjon

Ved cystisk fibrose (CF) ble effekten av Creon vist hos 340 pediatriske pasienter i aldersgrupper fra spedbarn til ungdom. Ved behandlingsslutt med Creon viste alle studier gjennomsnittlig CFA-verdier på over 80 % i alle pediatriske aldersgrupper.

### **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Dyrestudier indikerer ingen absorpsjon av intakte enzymer, og klassiske farmakokinetikkstudier er derfor ikke utført. Substitusjonsbehandling med pankreasenzym krever ikke absorpsjon for å utøve effekt. Hele den terapeutiske aktiviteten skjer derimot i lumen av mage-tarmkanalen. Videre er dette proteiner som gjennomgår proteolytisk fordøyelse ved passering gjennom mage-tarmkanalen, før de absorberes som peptider og aminosyrer.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen relevant toksisitet ved gjentatt dosering. Dyrestudier viste ingen tegn på absorpsjon av pankreasenzymer fra svin fra mage-tarmkanalen etter oral administrering. Studier på gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjonstoksisitet er ikke blitt utført.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Kapselinnhold:

Hypromelloseftalat

Makrogol 4000

Trietylsitrat

Dimetikon 1000

Cetylalkohol

#### Kapselskall Creon 20 000:

Gelatin

Jernoksid rød, gul og sort (E 172)

Natriumlaurylsulfat

Titandioksid (E 171)

#### Kapselskall Creon 35 000:

Gelatin

Jernoksid rød og gul (E 172)

Natriumlaurylsulfat

## **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

## **6.3 Holdbarhet**

2 år.

Etter anbrudd: Oppbevares ved høyst 25 °C. Brukes innen 6 måneder. Hold plastboksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen, se pkt 6.3.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

HDPE-boks med PP-skrulokk.

Creon 20 000: 50 kapsler, 60 kapsler, 100 kapsler, 120 kapsler, 200 kapsler, 250 kapsler

Creon 35 000: 50 kapsler, 60 kapsler, 100 kapsler, 120 kapsler, 200 kapsler

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Viatis Healthcare Ltd,  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN,  
Irland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

Creon 20 000: 17-11653

Creon 35 000: 17-11654

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 23.11.2018

Dato for siste fornyelse: 06.09.2023

## **10. OPPDATERINGSDATO**

10.10.2023