RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Creon® 25000 U
Gélules contenant des granulés gastro-résistants

2. COMPOSITION

Poudre de pancréas…….300,00 mg

Correspondant à l'activité de : Lipase 25,000 Ph. Eur.-u, Amylase 18,000 Ph. Eur.-u, Protease 1 000 Ph. Eur.-u

Liste des excipients : Macrogol 4000, Phtalate d'hypromellose, Alcool cétylique, Citrate de triéthyle, Diméthicone 1000, Gélatine, Oxyde de fer (III) anhydre E 172, Oxyde de fer (III) hydraté E 172, Dioxyde de titane E 171, Laurylsulfate de sodium.

Remarque :

Créon ne contient pas de sucre et convient donc aussi aux diabétiques

3. FORME PHARMACEUTIQUE ET PRÉSENTATION

Forme pharmaceutique :

Gélules à granulés gastro-résistants
Gélules à deux tons avec un dessus orange foncé et un fond transparent

Présentation :

Boite d'un flacon HDPE de 50 gélules contenant des granulés gastro-résistants.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Troubles de la fonction pancréatique exocrine associés à une mal digestion. Dans le cas de mucoviscidose, pour compenser une fonction pancréatique insuffisante.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie dépend des besoins individuels du patient, de la gravité de l'insuffisance pancréatique et de la composition des repas.

Le traitement doit être débuté à la dose la plus faible recommandée et augmenté progressivement tout en surveillant étroitement la réaction du patient, ses symptômes et son état nutritionnel. Les patients doivent être informés qu'ils ne doivent pas augmenter eux-mêmes la dose. Une période d'adaptation de plusieurs jours peut être nécessaire après une modification de la posologie.

Posologie dans la mucoviscidose :

Population pédiatrique :

En fonction de l'âge, tous les dosages de Creon peuvent ne pas être adaptés aux patients en dessous d'un certain poids corporel.

Chez les enfants âgés de moins de 4 ans, la dose initiale recommandée est de 1 000 unités de lipase Ph.Eur./kilogramme de poids corporel/repas.

Les enfants de plus de 4 ans doivent commencer le traitement avec une dose de 500 Ph.Eur. unités de lipase/kilogramme de poids corporel/repas.

La dose requise par ce groupe de patients doit donc être adaptée avec des formes pharmaceutiques contenant moins d'unités de lipase.

Adolescents et adultes :

La dose initiale d'enzyme recommandée en fonction du poids est de 500 unités de lipase Ph. Eur. par kilogramme de poids corporel par repas.

Tous les groupes d'âge :

La dose doit être ajustée en fonction de la sévérité du trouble, des contrôles de stéatorrhée et du maintien d'un bon état nutritionnel.

Les patients ne doivent pas dépasser 2 500 unités Ph. Eur. lipase/kilogramme de poids corporel/repas ou 10000 unités Ph. Eur. lipase/kilogramme de poids corporel/jour ou 4 000 unités Ph. Eur. lipase/gramme de graisses ingérées. Une colopathie fibrosante a été rapportée chez des patients atteints de mucoviscidose ayant ingéré plus de 10 000 unités Ph. Eur. lipase/kilogramme de poids corporel/jour (voir rubrique 4.4).

Posologie dans d'autres troubles associés à une altération de la fonction du pancréas exocrine :

Adolescents et adultes :

La dose doit être adaptée individuellement en fonction de la sévérité de la mal digestion et de la teneur en graisses du repas. La dose requise par repas varie entre environ 25 000 et 80 000 unités Ph.Eur. (correspondant à 1 à 3 capsules Creon 25 000) et la moitié de la dose unique pour un goûter.

Mode d'administration

Pour l'administration orale
Les enzymes doivent être prises avec ou immédiatement après le repas.

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

Si les gélules sont difficiles à avaler (par exemple chez les jeunes enfants, les personnes âgées), elles peuvent être ouvertes avec précaution et les granulés ajoutés à un aliment mou (pH < 5,5), qui ne nécessite pas d'être mâché, ou mélangés à un liquide acide (pH < 5,5) tel que du jus de pomme, du yaourt ou du jus de fruit dont le pH est inférieur à 5,5, par exemple du jus de pomme, d'orange ou d'ananas. Ce mélange ne doit pas être conservé.

Les granulés ne doivent pas être mélangés avec de l'eau, du lait ou des aliments chauds.
Tous les granulés mélangés à des aliments mous ou à des liquides doivent être avalées immédiatement sans être mâchés. Il faut ensuite boire une quantité suffisante d'eau ou de jus pour s'assurer que le mélange a été complètement avalé. Le fait d'écraser ou de mâcher les granulés ou de les mélanger avec des aliments ou des liquides dont le pH est supérieur à 5,5 peut détruire le revêtement gastro-résistant des granulés et entrainer une libération précoce des enzymes dans la cavité buccale, ce qui peut réduire leur efficacité et endommager la muqueuse. Il convient de veiller à ce qu'aucun résidu de produit ne reste dans la cavité buccale.

4.3. Contre-indications

Gélules Creon 25000 ne peuvent pas être prises en présence d'une hypersensibilité connue au porc (allergie au porc) ou à l'un des autres ingrédients mentionnés à la section 2 de Creon 25000 Gélules.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Des stries dans la région iléocæcale et le côlon ascendant (colopathie fibrosante) ont été rapportées chez des patients atteints de mucoviscidose, qui ont pris des doses élevées de préparations de poudre de pancréas.

Par précaution, des douleurs abdominales inhabituelles ou des changements dans le tableau clinique devraient être clarifiés médicalement afin d'exclure une éventuelle colopathie fibrosante. Ceci s'applique en particulier aux patients prenant plus de 10 000 unités de lipase Ph.Eur./kilogramme de poids corporel par jour.

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité d'un médicament biologique, le nom du médicament et le numéro de lot du médicament utilisé doivent être clairement documentés.

Sodium :
Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par capsule, c'est-à-dire qu'il est pratiquement exempt de sodium.

4.5. Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée pour détecter les interactions.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Il n'existe pas de données cliniques concernant l'utilisation de Creon chez les femmes enceintes. Les données provenant des études sur les animaux sont insuffisantes en ce qui concerne les effets sur la grossesse, le développement embryonnaire / foetal, la parturition et le

développement postnatal. Le risque possible pour les humains n'est pas connu. Creon ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ou l'allaitement, à moins qu'il ne soit absolument nécessaire.

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

Créon n'a pas, ou a une influence négligeable sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Au cours des essais cliniques, plus de 900 patients ont été exposés à Creon. Les effets indésirables les plus souvent rapportés ont été des troubles gastro-intestinaux et étaient d'intensité moyenne à modérée.

Les effets indésirables suivants ont été observés au cours des essais cliniques.
Ils sont classés par fréquence, selon la convention suivante :

Très fréquent : Peut affecter plus de 1 patient sur 10
Fréquent : Peut affecter jusqu'à 1 patient sur 10
Peu fréquent : Peut affecter jusqu'à 1 patient sur 100
Rare : Peut affecter jusqu'à 1 patient sur 1000
Très rare : Peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000
Fréquence indéterminée : (ne peut être estimée à partir des données disponibles)

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Gastro-intestinales	Douleurs abdominales	Nausées, vomissements, constipation, diarrhée et ballonnements		Sténose de l'iléo-caecum et du côlon (sténoses coliques)
Peau et tissu sous-cutané			Rash	Prurit et urticaire
Système immunitaire				Hypersensibilité (réactions anaphylactiques)

Des sténoses iléo-caecales et des sténoses coliques (colopathie fibrosante) ont été rapportées chez des patients atteints de mucoviscidose prenant des doses importantes de préparations pancréatiques, (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi.)

Des réactions principalement allergiques mais non exclusivement limitées à la peau ont été observées au cours de l'utilisation après commercialisation.

Population pédiatrique

Aucun effet indésirable spécifique n'a été identifié chez la population pédiatrique. La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables ont été identiques chez les enfants atteints de Mucoviscidose et 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 doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration des effets indésirables : Agence Marocaine des Médicaments et des Produits de Santé (AMMPS) - Site internet : https://ammps.gov.ma/

4.9. Surdosage

Des doses extrêmement élevées de pancréatine ont été associées à une concentration sérique et urinaire de l'acide urique en particulier chez les patients atteints de Mucoviscidose.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : enzymothérapie substitutive, multienzymes **Code ATC:** A09AA02.

Les gélules Créon 25 000 contiennent de la pancréatine sous forme de granulés gastro-résistantes d'origine porcine enfermées dans des gélules de gélatine dure.

La pancréatine contient les enzymes excrétrices pancréatiques lipase, l'alpha-amylase, la trypsine et la chymotrypsine, ainsi que d'autres enzymes.

La pancréatine contient également des substances présentes qui n'ont aucune activité enzymatique. La partie qui n'est pas absorbée est métabolisée et dénaturée par les jus digestifs ou les bactéries. La disponibilité digestive est déterminée par l'activité des enzymes et la présentation galénique. Un facteur décisif est l'activité enzymatique de la lipase ainsi que la proportion de trypsine. L'activité amylolytique est seulement pertinente dans le traitement de la Mucoviscidose, car la rupture des polysaccharides nutritionnels est encore sans entrave, même en présence de pancréatite chronique.

La lipase pancréatique élimine les acides gras de la molécule de triacylglycérol aux positions 1 et 3. Les acides gras libres et les 2-monoglycérides qui en résultent sont rapidement absorbés, principalement à partir de l'intestin grêle supérieur à l'aide de l'acide biliaire. La lipase pancréatique animale, comme la lipase humaine, est instable dans un environnement acide. Par conséquent, son activité lipolytique est de plus en plus inactivée à un pH <4, une situation qui est irréversible.

La trypsine est convertie à partir du trypsinogène par voie autocatalytique ou à travers l'entéroinase dans l'intestin grêle, et en tant qu'une endopeptidase clive les composés peptidiques qui comprennent la lysine et l'arginine.

Selon des études plus récentes, la trypsine est supposée être un inhibiteur de rétroaction de la sécrétion pancréatique stimulée, provoquée par la trypsine active dans l'intestin grêle supérieur. Dans certaines études, l'effet analgésique des produits de pancréatine est attribué à cette activité.

L'alpha-amylase est une endoamylase qui saisit très rapidement les polysaccharides contenant du glucose, ce qui signifie que son activité est encore suffisante si l'activité sécrétoire du pancréas est sévèrement réduite en raison de la maladie.

Le principe galénique de Creon garantit une utilisation optimale des activités enzymatiques de la pancréatine dans le cadre de la digestion des aliments. Les microsphères gastro-résistantes, contenant un mélange de toutes les enzymes pancréatiques, sont enfermées dans des gélules de gélatine dure facilement solubles. Indépendamment du pH, les Gélules ne durent que 2 à 3 minutes pour se dissoudre dans l'estomac, libérant un grand nombre de microsphères. Ce principe de dosage multiple a été développé de manière à permettre aux microsphères de bien se mélanger avec le chyme. Par conséquent, les microsphères sont censées être expulsées de l'estomac vers le duodénum avec le chyme, et les enzymes dans le chyme seront facilement dispersées une fois qu'elles sont libérées. À mesure que les microsphères atteignent l'intestin grêle, le film protecteur se dissout rapidement (à pH> 5,5), libérant les enzymes. Le chyme peut alors commencer à se décomposer exactement de la même manière que dans le processus physiologique de la digestion, car le métabolisme et l'absorption des nutriments sont restreints en ce qui concerne le temps et l'emplacement. Les métabolites sont soit absorbés directement, soit hydrolysés par des enzymes intestinales.

Compte tenu de la formulation galénique, toute perte d'activité dans Creon est empêchée par un pH très acide dans l'estomac. La disponibilité des enzymes dépend du pH.

Efficacité clinique

Un total de 30 études examinant l'efficacité de Creon chez des patients avec une insuffisance pancréatique exocrine (IPE) ont été réalisées. Dix de ces études étaient des études contrôlées par placebo réalisées chez des patients atteints de Mucoviscidose, de pancréatite chronique ou de troubles postopératoires.

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 CFA est le pourcentage de graisse absorbée par le corps par rapport à la consommation totale de graisse.

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, indépendamment du design, le CFA moyen avec Creon était, à la fin du traitement, semblable aux valeurs CFA moyennes dans les études placebo-contrôlées.

Le traitement par Creon améliore considérablement les symptômes de l'insuffisance pancréatique exocrine, y compris la consistance des selles, les douleurs abdominales, les flatulences et la fréquence des selles, indépendamment de la maladie sous-jacente.

Population pédiatrique

Pour la Mucoviscidose, l'efficacité de Creon a été démontrée chez 288 patients pédiatriques couvrant une tranche d'âge entre les nouveau-nés et les adultes. Dans toutes les études, les valeurs CFA moyennes (à la fin du traitement) dépassaient 80% avec Creon, quel que soit le groupe d'âge.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Des études chez des animaux n'ont pas prouvé l'absorption des enzymes intactes. Pour cette raison aucune étude pharmacocinétique n'a été effectué.
Pour exercer leur effet, les enzymes pancréatiques n'ont pas besoin d'être absorbées. En fait, leur activité thérapeutique complète est exercée dans la lumière intestinale. S'agissant de protéines, ces enzymes subissent une digestion autolytique ou protéolytique lors de leur passage dans le tractus gastro-intestinal avant d'être absorbées sous forme de peptides et d'amino-acides.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données précliniques n'ont montré aucune toxicité aiguë, subchronique ou chronique pertinente. Aucune étude de génotoxicité, cancérogénicité et de toxicité de la fonction de reproduction n'a été réalisée. Aucun effet toxique systémique n'est attendu de la pancréatine par voie orale.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Incompatibilités

Sans objet.

6.2. Durée de conservation

Non ouvert : 2 ans
Après ouverture des flacons HDPE : 3 mois

6.3. Précautions particulières de conservation

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

Reboucher soigneusement le flacon après chaque utilisation afin de le protéger contre l'humidité.

6.4. Nature du conditionnement primaire

Boite d'un seul flacon HDPE de 50 gélules contenant des granulés gastro-résistantes, avec un bouchon à vis en polypropylène.

6.5. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Liste I

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché au Maroc : MAPHAR S.A

Date de publication : Septembre 2026