

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

КРЕОН® 10000

(KREON® 10000)

КРЕОН® 25000

(KREON® 25000)

КРЕОН® 40000

(KREON® 40000)

Склад:

діюча речовина: панкреатин;

КРЕОН® 10000: 1 капсула містить 150 мг панкреатину в гастрорезистентних гранулах (Креон мінімікросфери®), які мають ферментативну активність: ліпази 10000 од. ЄФ, амілази 8000 од. ЄФ, протеази 600 од. ЄФ;

КРЕОН® 25000: 1 капсула містить 300 мг панкреатину в гастрорезистентних гранулах (Креон мінімікросфери®), які мають ферментативну активність: ліпази 25000 од. ЄФ, амілази 18000 од. ЄФ, протеази 1000 од. ЄФ;

КРЕОН® 40000: 1 капсула містить 400 мг панкреатину в гастрорезистентних гранулах (Креон мінімікросфери®), які мають ферментативну активність: ліпази 40000 од. ЄФ, амілази 25000 од. ЄФ, протеази 1600 од. ЄФ;

допоміжні речовини:

КРЕОН® 10000, КРЕОН® 40000: макрогол 4000, гіпромелози фталат, спирт цетиловий, триетилцитрат, диметикон 1000, *капсула тверда:* желатин, заліза оксид (Е 172), титану діоксид (Е 171), натрію лаурилсульфат;

КРЕОН® 25000: макрогол 4000, гіпромелози фталат, спирт цетиловий, триетилцитрат, диметикон 1000, *капсула тверда:* желатин, заліза оксид (Е 172), натрію лаурилсульфат.

Лікарська форма. Капсули тверді з гастрорезистентними гранулами.

Основні фізико-хімічні властивості:

КРЕОН® 10000 – двокольорові тверді желатинові капсули розміру 2 з коричневою непрозорою кришкою і безбарвним прозорим тілом, заповнені коричнюватими гранулами (Креон мінімікросфери®);

КРЕОН® 25000 – двокольорові тверді желатинові капсули розміру 0el з оранжевою непрозорою кришкою і безбарвним прозорим тілом, заповнені коричнюватими гранулами (Креон мінімікросфери®);

КРЕОН® 40000 – двокольорові тверді желатинові капсули розміру 00 з коричневою непрозорою кришкою і безбарвним прозорим тілом, заповнені коричнюватими гранулами (Креон мінімікросфери®).

Фармакотерапевтична група. Препарати, що поліпшують травлення, включаючи ферменти. Поліферментні препарати. Код АТХ А09А А02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

КРЕОН® містить панкреатин свинячого походження у формі вкритих кишковорозчинною оболонкою (стійкою до кислого середовища) гранул у желатинових капсулах. Капсули швидко розчиняються у шлунку, вивільняючи велику кількість гранул за мультидозовим принципом, що забезпечує добре перемішування із вмістом шлунка, транспорт зі шлунка разом з його вмістом та після вивільнення гарний розподіл ферментів у вмісті кишечника. Коли гранули потрапляють до тонкого кишечника, оболонка швидко розчиняється (при рН > 5,5), вивільняючи ферменти з ліполітичною, амілолітичною та протеолітичною активністю, що забезпечує розщеплення жирів, вуглеводів та білків. Продукти панкреатичного травлення після цього всмоктуються або одразу, або після подальшого гідролізу кишковими ферментами.

Клінічна ефективність.

Загалом було проведено 30 досліджень ефективності препарату КРЕОН® за участю пацієнтів з екзокринною недостатністю підшлункової залози (ЕНПЗ). Десять з них були плацебо-контрольованими. У цих дослідженнях брали участь пацієнти з муковісцидозом, хронічним панкреатитом або післяопераційними станами.

В усіх рандомізованих, плацебо-контрольованих дослідженнях ефективності заздалегідь визначеною первинною метою було доведення більшої ефективності препарату КРЕОН® порівняно з плацебо за первинним показником ефективності – коефіцієнтом всмоктування жиру (КВЖ).

Коефіцієнт всмоктування жиру визначає відсотковий вміст жиру, який всмоктався в організм, з урахуванням споживання жиру та виведення жиру з фекаліями. У плацебо-контрольованих дослідженнях за участю пацієнтів з ЕНПЗ середнє значення КВЖ (%) було вищим у пацієнтів, які приймали КРЕОН® (83,0 %), порівняно з групою плацебо (62,6 %). У ході всіх досліджень незалежно від їх дизайну середнє значення КВЖ (%) у кінці періоду лікування препаратом КРЕОН® було подібним до середніх значень КВЖ для препарату КРЕОН®, що застосовувався у

ході плацебо-контрольованих досліджень.

Лікування препаратом КРЕОН® значно зменшує симптоми, спричинені порушенням екзокринної функції підшлункової залози, включаючи консистенцію випорожнень, абдомінальний біль, метеоризм та частоту випорожнень, незалежно від первинного захворювання.

Діти.

Ефективність препарату КРЕОН® була продемонстрована у 288 дітей від новонародженого до підліткового віку, хворих на муковісцидоз. У ході всіх досліджень середні значення КВЖ на кінець періоду лікування препаратом КРЕОН® перевищували 80 % у дітей всіх вікових груп.

Доклінічні дані з безпеки.

Дані доклінічних досліджень не вказують на відповідну гостру, субхронічну або хронічну токсичність. Досліджень генотоксичності, канцерогенності або токсичного впливу на репродуктивність не проводилося.

Фармакокінетика.

Дослідження на тваринах не виявили ознак всмоктування ферментів у незміненому вигляді, і тому класичних фармакокінетичних досліджень не проводилося. Препарати ферментів підшлункової залози не потребують всмоктування для досягнення свого ефекту. Навпаки, їхня повна терапевтична дія проявляється у просвіті шлунково-кишкового тракту. Більше того, як білки вони піддаються протеолітичному травленню, проходячи через шлунково-кишковий тракт, перш ніж абсорбуватися у вигляді пептидів та амінокислот.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування екзокринної недостатності підшлункової залози у дорослих і дітей, спричиненої різними захворюваннями та станами, в тому числі зазначеними нижче, але не обмеженими цим переліком:

- муковісцидоз;
- хронічний панкреатит;
- панкреатектомія;
- гастректомія;
- операції з накладенням шлунково-кишкового анастомозу (наприклад гастроентеростомія за Більротом II);
- синдром Швахмана-Даймонда;
- стан після атаки гострого панкреатиту та відновлення ентерального або перорального

харчування.

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження взаємодії не проводилися.

Особливості застосування.

У хворих на муковісцидоз, які приймали високі дози препаратів панкреатину, спостерігалися звуження ілеоцекального відділу кишечника і товстої кишки (фіброзуюча колонопатія). Як запобіжний захід рекомендовано у разі появи незвичних абдомінальних симптомів або зміни характеру абдомінальних симптомів звернутися за медичною консультацією, щоб виключити можливість фіброзуючої колонопатії, особливо якщо пацієнт приймає більше 10000 од. ЄФ ліпази/кг/добу.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

У зв'язку з тим, що відсутні дані клінічних досліджень щодо впливу ферментів підшлункової залози на перебіг вагітності, препарат слід з обережністю призначати вагітним жінкам. Дослідження на тваринах показали відсутність ознак всмоктування ферментів підшлункової залози. Таким чином, токсичного впливу на репродуктивну функцію та розвиток плода не очікується.

Оскільки дослідження на тваринах свідчать про відсутність системної експозиції ферментів підшлункової залози у жінок у період лактації, будь-якого впливу на дитину, яка перебуває на грудному вигодовуванні, не передбачається. Тому ферменти підшлункової залози можна застосовувати жінкам у період годування груддю.

При необхідності вагітні або жінки, які годують груддю, можуть приймати КРЕОН® у дозах, достатніх для забезпечення адекватного статусу харчування.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Вплив препарату КРЕОН® на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими механізмами відсутній або незначний.

Спосіб застосування та дози.

Дозування препарату базується на індивідуальних потребах хворого і залежить від ступеня тяжкості захворювання та складу їжі.

Препарат рекомендується приймати під час або одразу після вживання їжі.

Капсули і гранули слід ковтати цілими, не розламуючи та не розжовуючи, і запивати достатньою кількістю рідини під час або після прийому їжі, у т. ч. легкої закуски. Якщо пацієнт не може проковтнути капсулу цілою (наприклад, діти і пацієнти літнього віку), її можна обережно розкрити і додати гранули до м'якої їжі з кислим середовищем ($\text{pH} < 5,5$), що не вимагає розжовування, або до рідини з кислим середовищем ($\text{pH} < 5,5$). Це може бути яблучне пюре або йогурт, або фруктовий сік з $\text{pH} < 5,5$, наприклад яблучний, апельсиновий або ананасовий сік. Таку суміш не слід зберігати. Розламування та розжовування гранул або додавання їх до їжі або рідини з $\text{pH} > 5,5$ може руйнувати їх захисну кишковорозчинну оболонку. Це може призвести до передчасного вивільнення ферментів у ротовій порожнині, а також до зниження ефективності препарату та подразнення слизових оболонок.

Необхідно контролювати, щоб залишки препарату не залишилися у ротовій порожнині.

Під час лікування препаратами КРЕОН® 10000, КРЕОН® 25000, КРЕОН® 40000 дуже важливим є вживання достатньої кількості рідини, особливо в період її підвищеної втрати. Дефіцит рідини може посилити запори. Будь-яку суміш гранул з їжею або рідинами слід прийняти негайно і не зберігати.

Дозування при муковісцидозі.

Базуючись на рекомендаціях Погоджувальної конференції з муковісцидозу (МВ), дослідженні «випадок-контроль» Асоціації МВ США та дослідженні «випадок-контроль» у Великобританії, можна запропонувати такі загальні рекомендації дозування для замісної терапії ферментами підшлункової залози:

- початкова доза для дітей віком до 4-х років становить 1000 од. ЄФ ліпази на кілограм маси тіла під час кожного прийому їжі і для дітей віком від 4-х років – 500 од. ЄФ ліпази на кілограм маси тіла під час кожного прийому їжі;
- дозу слід підбирати індивідуально, залежно від тяжкості захворювання, контролю стеатореї і підтримки належного статусу харчування;
- підтримуюча доза для більшості пацієнтів не повинна перевищувати 10000 од. ЄФ ліпази на кілограм маси тіла на добу або 4000 од. ЄФ ліпази на грам спожитого жиру.

Дозування при інших видах екзокринної недостатності підшлункової залози:

- дозу слід підбирати індивідуально, залежно від ступеня порушення травлення і жирового складу їжі. При прийомі їжі необхідними є дози від 25000 до 80000 од. ЄФ ліпази та половина індивідуальної дози при легкій закусці.

Діти.

КРЕОН® можна застосовувати дітям.

Передозування.

Повідомлялося про випадки гіперурикозурії та гіперурикемії, які були пов'язані з прийомом надзвичайно високих доз панкреатину.

Побічні реакції.

У ході клінічних досліджень вплив препарату КРЕОН® вивчався більше ніж у 900 пацієнтів. Найчастіше повідомлялося про розлади шлунково-кишкового тракту, переважно від легкого до помірного ступеня тяжкості.

Побічні реакції, що спостерігалися протягом клінічних досліджень, та їх частота представлені далі.

З боку шлунково-кишкового тракту: дуже часто ($\geq 1/10$) – біль у животі*; часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) – нудота, блювання, запор, здуття живота, діарея*; частота невідома – звуження ілеоцекального відділу кишечника і товстої кишки (фіброзуюча колонопатія).

*Розлади шлунково-кишкового тракту головним чином були пов'язані з існуючим захворюванням. Про діарею та біль у животі повідомлялося з частотою, подібною або меншою, ніж при застосуванні плацебо.

З боку шкіри і підшкірної клітковини: нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$) – висипання; частота невідома – свербіж, кропив'янка.

З боку імунної системи: частота невідома – гіперчутливість (анафілактичні реакції).

Повідомлялося про звуження ілеоцекального відділу кишечника і товстої кишки (фіброзуюча колонопатія) у хворих на муковісцидоз, які приймали високі дози препаратів панкреатину (див. розділ «Особливості застосування»).

Алергічні реакції, що в основному проявлялися з боку шкіри, але не тільки, були виявлені як побічні реакції протягом післяреєстраційного застосування. Оскільки повідомлення про ці реакції були спонтанними та одержані від невизначеної кількості пацієнтів, точну частоту цих реакцій оцінити неможливо.

Діти

Специфічних побічних реакцій у дітей встановлено не було. Частота, тип та тяжкість побічних реакцій у дітей, хворих на муковісцидоз, були подібними до таких у дорослих.

Термін придатності.

2 роки. Термін придатності після першого розкриття – 6 місяців.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С у щільно закритій упаковці.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 20 або 50, або 100 капсул у флаконі з поліетилену високої щільності, по 1 флакону в картонній коробці.

КРЕОН® 25000, КРЕОН® 40000: по 10 капсул у блістері, по 2 блістери в картонній коробці.

КРЕОН® 10000: по 10 капсул у блістері, по 1 або 2, або 3 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску.

Без рецепта.

Виробник.

Абботт Лабораторіс ГмбХ, Німеччина/Abbott Laboratories GmbH, Germany.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Юстус-фон-Лібіг-Штрассе 33, Нойштадт, Нижня Саксонія, 31535, Німеччина/Justus-von-Liebig-Strasse 33, Neustadt, Niedersachsen, 31535, Germany.