

CREON®
(pancrelipase)
Delayed-Release Capsules

Только по рецепту

ОСНОВНЫЕ СВЕДЕНИЯ О НАЗНАЧЕНИИ ПРЕПАРАТА

Приведенные здесь основные сведения отражают не всю информацию, необходимую для безопасного и эффективного применения препарата CREON. См. полную инструкцию по медицинскому применению препарата CREON.

CREON® (панкрелипаза), капсулы для приема внутрь с отсроченным высвобождением
Дата первичной регистрации в США: 2009

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Препарат CREON представляет собой комбинацию липаз, протеаз и амилазы свиного происхождения, предназначенную для лечения экзокринной недостаточности поджелудочной железы, вызванной кистозным фиброзом, хроническим панкреатитом, панкреатэктомией или другими состояниями. (1)

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат CREON не является взаимозаменяемым с какими-либо другими препаратами панкрелипазы. (2.1)

Не раздавливайте и не разжевывайте капсулы или их содержимое. Если препарат назначен грудному ребенку или пациенту, не способному проглотить целую капсулу, ее содержимое можно смешать с мягкой кислой пищей, например яблочным пюре. (2.1) Дозы не должны превышать рекомендованную максимальную дозу согласно «Рекомендациям консенсусных конференций Фонда кистозного фиброза». (2.2)

Младенцы (до 12 месяцев)

- Перед каждым кормлением младенцу можно ввести 3 000 единиц липазы (одну капсулу) на 120 мл молочной смеси или за одно кормление грудью. (2.1)
- Не смешивайте содержимое капсулы CREON непосредственно с молочной смесью или грудным молоком перед введением. (2.1)

Дети от 12 месяцев до 4 лет

- Для детей младше 4 лет начальная доза должна составлять от 1 000 единиц липазы на килограмм массы тела за один прием пищи до максимум 2 500 единиц липазы на килограмм массы тела за один прием пищи (или не более 10 000 единиц липазы на килограмм массы тела в сутки) или менее 4 000 единиц липазы на грамм жиров, потребленных в сутки. (2.2)

Дети от 4 лет и взрослые

- Для детей от 4 лет и взрослых начальная доза должна составлять от 500 единиц липазы на килограмм массы тела за один прием пищи до максимум 2 500 единиц липазы на килограмм массы тела за один прием пищи (или не более 10 000 единиц липазы на килограмм массы тела в сутки) или до 4 000 единиц липазы на грамм жиров, потребленных в сутки. (2.2)

Взрослые с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы, вызванной хроническим панкреатитом или панкреатэктомией

- Необходим индивидуальный расчет дозы с учетом клинических симптомов, степени стеатореи и содержания жиров в рационе. (2.2)

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И ДОЗИРОВКИ

- Капсулы с отложенным высвобождением: 3 000 единиц липазы по Фарм. США, 9 500 единиц протеазы по Фарм. США, 15 000 единиц амилазы по Фарм. США (3)
- Капсулы с отложенным высвобождением: 6 000 единиц липазы по Фарм. США, 19 000 единиц протеазы по Фарм. США, 30 000 единиц амилазы по Фарм. США (3)
- Капсулы с отложенным высвобождением: 12 000 единиц липазы по Фарм. США, 38 000 единиц протеазы по Фарм. США, 60 000 единиц амилазы по Фарм. США (3)
- Капсулы с отложенным высвобождением: 24 000 единиц липазы по Фарм. США, 76 000 единиц протеазы по Фарм. США, 120 000 единиц амилазы по Фарм. США (3)
- Капсулы с отложенным высвобождением: 36 000 единиц липазы по Фарм. США, 114 000 единиц протеазы по Фарм. США, 180 000 единиц амилазы по Фарм. США (3)

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Нет (4)

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

- Фиброзирующая колониопатия ассоциируется с применением высоких доз препаратов панкреатических ферментов при заместительной терапии пациентов с кистозным фиброзом. Необходимо соблюдать осторожность в случаях, когда дозы препарата CREON превышают 2 500 единиц липазы на килограмм массы тела за один прием пищи (или более 10 000 единиц липазы на килограмм массы тела в сутки). (5.1)
- Во избежание раздражения слизистой оболочки рта не разжевывайте CREON® (панкрелипаза) и не удерживайте его в полости рта. (5.2)
- Соблюдайте осторожность при назначении препарата CREON пациентам, страдающим подагрой, почечной недостаточностью или гиперурикемией. (5.3)
- Существует теоретический риск переноса вирусов с любыми препаратами панкреатических ферментов, в том числе с препаратом CREON. (5.4)
- Соблюдайте осторожность при введении панкрелипазы пациентам, у которых подтверждена аллергия на белки свиного происхождения. (5.5)

ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ

- Каждая из следующих побочных реакций была зарегистрирована по меньшей мере у 2 принимавших препарат CREON пациентов с кистозным фиброзом (не менее 4 %): тошнота, головокружение и кашель. (6.1)
- Каждая из следующих побочных реакций была зарегистрирована по меньшей мере у 1 принимавшего препарат CREON пациента, страдающего хроническим панкреатитом или перенесшего панкреатэктомию, (не менее 4 %): гипергликемия, гипогликемия, боль в животе, аномалии стула, метеоризм, частый стул и назофарингит. (6.1)

Чтобы сообщить о ПОДОЗРЕВАЕМЫХ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЯХ, обращайтесь в компанию AbbVie Inc. по телефону 1-800-633-9110 или в Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) по телефону 1-800-FDA-1088 или на сайте www.fda.gov/medwatch.

См. раздел 17 «ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА» и раздел «Информация о лекарственном средстве».

Последняя редакция документа: 03.2020.

ПОЛНАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ: СОДЕРЖАНИЕ *

- 1 ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ
- 2 СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ
 - 2.1 Способ применения
 - 2.2 Дозы
- 3 ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И ДОЗИРОВКИ
- 4 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
- 5 ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ
 - 5.1 Фиброзирующая колониопатия
 - 5.2 Возможность раздражения слизистой оболочки полости рта
 - 5.3 Возможный риск гиперурикемии
 - 5.4 Возможность переноса вирусных агентов из сырья, использованного для производства препарата
 - 5.5 Аллергические реакции
- 6 ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ
 - 6.1 Данные клинических исследований
 - 6.2 Пострегистрационные данные
- 7 ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ
- 8 ПРИМЕНЕНИЕ У ОТДЕЛЬНЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ
 - 8.1 Беременные женщины
 - 8.2 Кормящие матери
 - 8.4 Пациенты детского возраста
 - 8.5 Пациенты старшей возрастной группы
- 10 ПЕРЕДОЗИРОВКА
- 11 ОПИСАНИЕ
- 12 КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
 - 12.1 Механизм действия
 - 12.3 Фармакокинетика
- 13 РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ
 - 13.1 Канцерогенность, мутагенность, снижение фертильности
- 14 РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ
 - 14.1 Кистозный фиброз
 - 14.2 Хронический панкреатит или панкреатэктомия
- 15 СПРАВОЧНАЯ ЛИТЕРАТУРА
- 16 ФОРМЫ ВЫПУСКА / УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
- 17 ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ КОНСУЛЬТИРУЮЩЕГО СПЕЦИАЛИСТА
 - 17.1 Способ применения и дозы
 - 17.2 Фиброзирующая колониопатия
 - 17.3 Аллергические реакции

* Разделы или подразделы, пропущенные в полной информации о назначении препарата, отсутствуют в списке.

ПОЛНАЯ ИНФОРМАЦИЯ О НАЗНАЧЕНИИ ПРЕПАРАТА

1 ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Препарат CREON® (панкрелипаза) предназначен для лечения экзокринной недостаточности поджелудочной железы, вызванной кистозным фиброзом, хроническим панкреатитом, панкреатэктомией или другими состояниями.

2 СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат CREON не является взаимозаменяемым с другими продуктами панкрелипазы. Препарат CREON принимают внутрь. Лечение необходимо начинать с минимальной рекомендованной дозы и постепенно повышать ее. Дозу препарата CREON следует определять индивидуально с учетом клинических симптомов, степени стеатореи и содержания жиров в рационе, как описано в разделе «Ограничения, которые необходимо учитывать при расчете дозы» ниже [см. разделы «Способ применения и дозы» (2.2) и «Особые указания и меры предосторожности» (5.1)].

2.1 Способ применения

Младенцы (до 12 месяцев)

Препарат CREON следует вводить младенцам непосредственно перед каждым кормлением молочной смесью из расчета 3 000 единиц липазы на 120 мл смеси или перед каждым кормлением грудью. Содержимое капсулы можно ввести в рот младенца без подготовки или с небольшим количеством яблочного пюре. После введения препарата необходимо приступить к кормлению молочной смесью или грудью. Содержимое капсулы не следует смешивать с молочной смесью или грудным молоком, так как это может снизить эффективность препарата. Необходимо убедиться, что препарат CREON не был измельчен, пережеван, а также что он не остался во рту младенца после кормления, во избежание раздражения слизистой оболочки рта.

Дети и взрослые

Препарат CREON следует принимать с пищей, запивая достаточным количеством воды. Не следует раздавливать или пережевывать капсулы препарата CREON или их содержимое. Капсулы необходимо проглатывать целиком.

При назначении пациентам, неспособным проглотить целую капсулу, разрешается аккуратно вскрыть капсулу и смешать ее содержимое с небольшим количеством кислой

мягкой пищи с рН, равным 4,5 и менее, например яблочным пюре, при комнатной температуре. Смесь препарата CREON с мягкой пищей необходимо принять внутрь незамедлительно после приготовления, не раздавливая и не разжевывая, и запить водой или соком для полного проглатывания. Необходимо убедиться, что остаточные количества препарата не задержались в ротовой полости.

2.2 Дозы

Рекомендации по дозировке для заместительной терапии ферментами поджелудочной железы были опубликованы по итогам согласительных конференций, организованных Фондом по борьбе с муковисцидозом^{1, 2, 3}. Препарат CREON следует принимать способом, соответствующим рекомендациям согласительных конференций Фонда по борьбе с муковисцидозом («конференции»), представленным в следующих разделах, за исключением применения для младенцев. Несмотря на то, что, по итогам конференций, для младенцев до 12 месяцев рекомендованы дозы от 2 000 до 4 000 единиц липазы, препарат CREON поставляется в капсулах по 3 000 единиц липазы. Таким образом, рекомендованная доза препарата CREON для младенцев до 12 месяцев составляет 3 000 единиц липазы на 120 мл молочной смеси или за одно кормление грудью. Пациентам может быть предложена схема дозировки на основе количества усваиваемых жиров или массы тела.

Дополнительные рекомендации по лечению ферментами поджелудочной железы пациентов с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы, вызванной хроническим панкреатитом или панкреатэктомией, основаны на клиническом исследовании, проведенном в таких популяциях.

Младенцы (до 12 месяцев)

Препарат CREON выпускается в дозировке 3 000 единиц липазы по Фарм. США, поэтому доза для младенцев может составлять 3 000 единиц липазы (одна капсула) на 120 мл молочной смеси или на одно кормление грудью. Не смешивайте содержимое капсулы препарата CREON непосредственно с молочной смесью или грудным молоком перед введением [см. «Способ применения» (2.1)].

Дети от 12 месяцев до 4 лет

Доза фермента для детей младше 4 лет должна составлять от 1 000 единиц липазы на килограмм массы тела за один прием пищи до максимум 2 500 единиц липазы на килограмм массы тела за один прием пищи (или не более 10 000 единиц липазы на килограмм массы тела в сутки) или менее 4 000 единиц липазы на грамм потребляемого в сутки жира.

Дети от 4 лет и взрослые

Начальная доза фермента должна составлять от 500 единиц липазы на килограмм веса за один прием пищи для детей от 4 лет и взрослых до максимального количества в 2 500 единиц липазы на килограмм веса за один прием пищи (до 10 000 единиц липазы на килограмм веса в день) или до 4 000 единиц липазы на грамм жиров, усвоенных в день.

Как правило, с каждым перекусом необходимо принимать половину дозы препарата CREON, рассчитанной для одного полного приема пищи данного пациента. Общая суточная доза должна соответствовать примерно трем полноценным приемам пищи и двум или трем перекусам.

Дозы фермента, выраженные как единицы липазы на килограмм веса на прием пищи следует уменьшать для пожилых пациентов, поскольку они, как правило, весят больше, но усваивают меньше жиров на килограмм массы тела.

Взрослые с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы, вызванной хроническим панкреатитом или панкреатэктомией

Начальную дозу и увеличения дозы на один прием пищи необходимо назначать индивидуально на основе клинических симптомов, степени стеатореи и содержания жиров в рационе.

В рамках одного из клинических исследований пациенты получали препарат CREON в дозе 72 000 единиц липазы за один прием пищи, потребляя при этом как минимум 100 г жиров в сутки [см. раздел «Результаты клинических исследований» (14.2)]. Нижние начальные дозы, рекомендованные литературными источниками, соответствуют самой низкой начальной дозе, предусмотренной для взрослых пациентов в «Рекомендациях по результатам консенсусных конференций Фонда кистозного фиброза», т. е. 500 единиц липазы на килограмм массы тела за один прием пищи^{1, 2, 3, 4}. Как правило, с каждым перекусом принимают половину дозы препарата CREON, рассчитанной на один полноценный прием пищи для данного пациента.

Ограничения дозировки

Дозы не должны превышать рекомендованные максимальные значения, указанные в «Рекомендациях по результатам консенсусных конференций Фонда кистозного фиброза»^{1, 2, 3}. Если симптомы и признаки стеатореи сохраняются, доза препарата может быть увеличена лечащим врачом. Пациентов необходимо проинструктировать о том, что самостоятельное увеличение дозы недопустимо. Наблюдается значительная межиндивидуальная вариабельность ответа на прием ферментов; поэтому рекомендован диапазон доз. Изменение дозы может сопровождаться периодом адаптации продолжительностью в несколько дней. Если доза превышает 2 500 единиц липазы на килограмм массы тела за один прием пищи, необходимо провести дополнительные исследования. Дозы, превышающие 2 500 единиц липазы на килограмм массы тела за один прием пищи (или 10 000 единиц липазы на килограмм массы тела в сутки), следует принимать с осторожностью и только при наличии документальных доказательств их эффективности по результатам 3-дневного измерения содержания жиров в кале, свидетельствующих о значительном повышении коэффициента абсорбции жиров. Дозы, превышающие 6 000 единиц липазы на килограмм массы тела за один прием пищи, у детей младше 12 лет могут ассоциироваться со структурой толстой кишки, свидетельствующей о фиброзирующей колонопатии [см. раздел «Особые указания и меры предосторожности» (5.1)]. Пациенты, получающие в настоящий момент дозы, превышающие 6 000 единиц липазы на килограмм массы тела за один прием пищи, должны пройти обследование, и доза должна быть сокращена одновременно или подвергнута титрованию в сторону снижения.

3 ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И ДОЗИРОВКИ

Действующим веществом препарата CREON, в отношении которого проводились клинические исследования, является липаза. Расчет доз препарата CREON® (панкрелипаза) осуществляется в единицах липазы.

Другими активными компонентами являются протеаза и амилаза. Каждая капсула препарата CREON с отложенным высвобождением в соответствующей дозировке содержит указанное ниже количество липазы, протеазы и амилазы.

- 3 000 единиц липазы по Фарм. США; 9 500 единиц протеазы по Фарм. США; 15 000 единиц амилазы по Фарм. США; капсулы с отложенным высвобождением имеют непрозрачную крышку белого цвета с напечатанным на ней текстом «CREON 1203» и непрозрачный корпус белого цвета.
- 6 000 единиц липазы по Фарм. США; 19 000 единиц протеазы по Фарм. США; 30 000 единиц амилазы по Фарм. США; капсулы с отложенным высвобождением имеют непрозрачную крышку оранжевого цвета с напечатанным на ней текстом «CREON 1206» и непрозрачный корпус синего цвета.
- 12 000 единиц липазы по Фарм. США; 38 000 единиц протеазы по Фарм. США; 60 000 единиц амилазы по Фарм. США; капсулы с отложенным высвобождением имеют непрозрачную крышку коричневого цвета с напечатанным на ней текстом «CREON 1212» и бесцветный прозрачный корпус.
- 24 000 единиц липазы по Фарм. США; 76 000 единиц протеазы по Фарм. США; 120 000 единиц амилазы по Фарм. США; капсулы с отложенным высвобождением имеют непрозрачную крышку оранжевого цвета с напечатанным на ней текстом «CREON 1224» и бесцветный прозрачный корпус.
- 36 000 единиц липазы по Фарм. США; 114 000 единиц протеазы по Фарм. США; 180 000 единиц амилазы по Фарм. США; капсулы с отложенным высвобождением имеют непрозрачную крышку синего цвета с напечатанным на ней текстом «CREON 1236» и бесцветный прозрачный корпус.

4 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Нет.

5 ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

5.1 Фиброзирующая колонопатия

Развитие фиброзирующей колонопатии было зарегистрировано после терапии различными препаратами панкреатических ферментов^{5, 6}. Фиброзирующая колонопатия является редким и серьезным побочным явлением, первоначально описанным в связи с применением высоких доз панкреатических ферментов, как правило, в течение продолжительного периода времени, и наиболее часто наблюдающимся у пациентов детского возраста с кистозным фиброзом. Механизм, лежащий в основе развития фиброзирующей колонопатии, в настоящее время не изучен. У детей младше 12 лет была отмечена зависимость между применением препаратов панкреатических ферментов в дозах, превышающих 6 000 единиц липазы на килограмм массы тела за один прием пищи, и развитием стриктуры толстой кишки¹. Пациенты с фиброзирующей колонопатией должны находиться под тщательным мониторингом, поскольку некоторые из них могут быть подвержены риску образования стриктуры. В настоящее время не установлено, является ли фиброзирующая колонопатия обратимой¹. В качестве общего правила рекомендуется поддерживать дозу фермента на уровне менее 2 500 единиц липазы на килограмм массы тела за один прием пищи (т. е. менее 10 000 единиц липазы на килограмм массы тела в сутки) или менее 4 000 единиц липазы на грамм жира, потребленного за сутки, кроме случаев, когда имеются клинические показания к превышению этих доз [см. раздел «Способ применения и дозы» (2.1)].

Дозы, превышающие 2 500 единиц липазы на килограмм массы тела за один прием пищи (или 10 000 единиц липазы на килограмм массы тела в сутки), следует принимать с осторожностью и только при наличии документальных доказательств их эффективности по результатам 3-дневного измерения содержания жиров в кале, свидетельствующих о значительном повышении коэффициента абсорбции жиров. Пациенты, получающие дозы, превышающие 6 000 единиц липазы на килограмм массы тела за один прием пищи, должны пройти обследование, и доза должна быть снижена одновременно или оттитрована в сторону снижения.

5.2 Возможность раздражения слизистой оболочки полости рта

Необходимо убедиться, что после проглатывания во рту не осталось препарата. Препарат CREON® (панкрелипаза) не следует раздавливать, пережевывать или смешивать с пищей, имеющей значение рН выше 4,5. Эти действия могут привести к нарушению защитной кишечнорастворимой оболочки и преждевременному высвобождению ферментов, раздражению слизистой оболочки полости рта и (или) потере активности ферментов [см. разделы «Способ применения и дозы» (2.2) и «Информация для консультирующего специалиста» (17.1)]. При назначении пациентам, неспособным проглотить целую капсулу, разрешается аккуратно вскрыть капсулу и смешать ее содержимое с небольшим количеством кислой мягкой пищи с рН, равным 4,5 и менее, например яблочным пюре, при комнатной температуре. Смесь препарата CREON и мягкой пищи необходимо принять сразу после приготовления и запить водой или соком для лучшего проглатывания.

5.3 Возможный риск гиперурикемии

Необходимо проявлять осторожность при назначении препарата CREON пациентам, страдающим подагрой, почечной недостаточностью или гиперурикемией. Препараты панкреатических ферментов свиного происхождения содержат пурины, которые могут повысить уровень мочевой кислоты в крови.

5.4 Возможность переноса вирусных агентов из сырья, использованного для производства препарата

В качестве сырья при производстве препарата CREON используются ткани поджелудочной железы свиней, которых разводят для пищевых целей. Несмотря на то что риск передачи инфекционных агентов человеку через препарат CREON был снижен за счет тестирования на наличие определенных вирусов и инактивации определенных вирусов в процессе производства, существует теоретический риск заражения вирусными агентами, включая новые или неидентифицированные вирусы. Таким образом, присутствие в препарате свиных вирусов, способных инфицировать человека, не может быть окончательно исключено. Тем не менее случаев передачи инфекционных заболеваний в связи с применением экстрактов из поджелудочной железы свиней зарегистрировано не было.

5.5 Аллергические реакции

Необходимо проявлять осторожность при введении панкрелипазы пациенту с диагностированной аллергией на белки свиного происхождения. Зарегистрированы редкие случаи развития тяжелых аллергических реакций, включая анафилактический шок, астму, крапивницу и зуд, на фоне применения других препаратов панкреатических ферментов с разными составами, но одним и тем же действующим веществом (панкрелипазой). При принятии решения о дальнейшем применении препарата CREON у пациентов с тяжелой аллергией необходимо учитывать соотношение пользы и риска, а также общие клинические потребности пациента.

6 ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ

Наиболее серьезные побочные реакции, зарегистрированные при применении различных препаратов панкреатических ферментов с одинаковым действующим веществом (панкрелипазой) и описанные также в других разделах настоящей инструкции, включают фиброзирующую колонопатию, гиперурикемию и аллергические реакции [см. «Особые указания и меры предосторожности» (5)].

6.1 Данные клинических исследований

Поскольку клинические исследования проводятся в широком диапазоне условий, частоту возникновения побочных реакций в клинических исследованиях одного лекарства нельзя непосредственно сравнивать с частотой их возникновения в клинических исследованиях другого лекарства или на практике.

Оценка краткосрочной безопасности препарата CREON проводилась в рамках клинических исследований с участием 121 пациента с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы (ЭНПЖ): 67 пациентов с ЭНПЖ, обусловленной кистозным фиброзом (КФ), и 25 пациентов с ЭНПЖ, обусловленной хроническим панкреатитом или панкреатэктомией, получали препарат CREON.

Муковисцидоз

Исследования 1 и 2 проводились по протоколам рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых перекрестных исследований с участием 49 пациентов в возрасте от 7 до 43 лет с ЭНПЖ, обусловленной КФ. В исследовании 1 приняли участие 32 пациента в возрасте от 12 до 43 лет, в исследовании 2 — 17 пациентов в возрасте от 7 до 11 лет. В рамках этих исследований пациенты были в рандомизированы в группу терапии препаратом CREON в дозе 4 000 единиц липазы на грамм потребляемого в сутки жира и группу плацебо, продолжительность терапии на этом этапе составляла 5–6 дней, после чего каждая из групп была переведена на противоположный вариант терапии на дополнительные 5–6 дней. Средняя продолжительность терапии препаратом CREON в ходе этих исследований составила 5 дней.

В исследовании 1 у одного пациента были зарегистрированы дуоденит и гастрит средней тяжести через 16 дней после завершения терапии препаратом CREON. Преходящая нейтропения без клинических последствий была зарегистрирована в виде аномального результата лабораторных исследований у одного пациента, получавшего CREON и макролидный антибиотик.

В исследовании 2 среди побочных реакций, возникших как минимум у 2 пациентов, получавших CREON (что составило не менее 12 %), были рвота и головная боль. Рвота была зарегистрирована у 2 пациентов, принимавших CREON, и не наблюдалась у пациентов в группе плацебо; о головной боли сообщили 2 пациента в группе препарата CREON; у пациентов, получавших плацебо, головная боль не зафиксирована.

Наиболее частыми побочными реакциями (возникшими не менее чем у 4 % пациентов) в исследованиях 1 и 2 были рвота, головокружение и кашель. В таблице 1 приведены побочные реакции, зафиксированные как минимум у 2 пациентов, получавших препарат CREON (т. е. не менее чем у 4 %), которые в исследованиях 1 и 2 чаще возникали в группе препарата CREON, чем в группе плацебо.

Таблица 1. Побочные реакции, возникшие как минимум у 2 пациентов (не менее 4 %) с кистозным фиброзом (исследования 1 и 2)

Побочная реакция	Капсулы CREON n = 49 (%)	Плацебо n = 47 (%)
Рвота	3 (6)	1 (2)
Головокружение	2 (4)	1 (2)
Кашель	2 (4)	0

Дополнительное открытое несравнительное исследование было проведено для оценки краткосрочной безопасности и переносимости препарата CREON с участием 18 младенцев и детей в возрасте от 4 месяцев до 6 лет, страдающих ЭНПЖ, обусловленной кистозным фиброзом. Пациенты получали свой основной препарат заместительной ферментной терапии (в средней дозе 7 000 единиц липазы на килограмм массы тела в сутки в течение в среднем 18,2 дня), после чего переходили на прием препарата CREON (в средней дозе 7 500 единиц липазы на килограмм массы тела в сутки в течение в среднем 12,6 дня). Серьезные побочные реакции зарегистрированы не были. Побочные реакции, возникшие у пациентов на этапе терапии препаратом CREON, включали рвоту, раздражительность и снижение аппетита — каждая из этих побочных реакций была зарегистрирована у 6 % пациентов.

Хронический панкреатит или панкреатэктомия

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах было проведено с участием 54 взрослых пациентов в возрасте от 32 до 75 лет, страдающих ЭНПЖ в связи с хроническим панкреатитом или панкреатэктомией. Пациенты получали одностороннюю слепую терапию плацебо в течение 5-дневного вводного периода, после чего наступил переходный период продолжительностью до 16 дней, в течение которого исследователи должны были самостоятельно назначить пациентам лечение без ограничений в отношении заместительной ферментной терапии. Затем пациенты были рандомизированы в группу терапии препаратом CREON или в группу плацебо на период продолжительностью 7 дней. Пациенты получали препарат CREON в дозе 72 000 единиц липазы за основной прием пищи (3 раза в сутки) и 36 000 единиц липазы за один перекус (2 перекуса в сутки). Средняя продолжительность терапии препаратом CREON в ходе этого исследования у 25 пациентов составила 6,8 дня.

Самые распространенные побочные реакции, о которых сообщалось в ходе исследования, были связаны с гликемическим контролем и чаще возникали в ходе лечения препаратом CREON, чем при приеме плацебо.

В таблице 2 приведены побочные реакции, которые возникли как минимум у 1 пациента, получавшего препарат CREON® (панкрелипаза) (не менее 4 %), и зарегистрировались в группе терапии препаратом CREON чаще, чем в группе плацебо.

Таблица 2. Побочные реакции, возникшие как минимум у 1 пациента (не менее 4 %) в исследовании с участием пациентов с хроническим панкреатитом или панкреатэктомией

Побочная реакция	Капсулы CREON n = 25 (%)	Плацебо n = 29 (%)
Гипергликемия	2 (8)	2 (7)
Гипогликемия	1 (4)	1 (3)
Боль в животе	1 (4)	1 (3)
Аномалии стула	1 (4)	0
Флатуленция	1 (4)	0
Частый стул	1 (4)	0
Назофарингит	1 (4)	0

6.2 Пострегистрационные данные

Пострегистрационные данные для препарата CREON с настоящим составом доступны с 2009 г. Следующие побочные реакции были зарегистрированы в период пострегистрационного применения препарата CREON с данным составом. Поскольку сообщения об этих реакциях представляются в добровольном порядке популяцией неустановленного размера, не всегда имеется возможность достоверно оценить частоту возникновения таких реакций или установить наличие у них причинно-следственной связи с применением препарата.

Для этого состава препарата CREON сообщалось о желудочно-кишечных расстройствах (в том числе боли в животе, диарее, метеоризме, запорах и тошноте), воспалениях кожи (в том числе зуде, аллергической сыпи и высыпании), расфокусированном зрении, боли в мышцах, мышечных спазмах и асимптоматических увеличениях уровня ферментов печени.

Препараты панкреатических ферментов с отложенным и немедленным высвобождением, разного состава, но с одинаковым действующим веществом (панкрелипаза), используются для лечения пациентов с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы, обусловленной кистозным фиброзом и другими заболеваниями, такими как хронический панкреатит. Профиль долгосрочной безопасности этих препаратов был описан в медицинской литературе. Наиболее серьезные зарегистрированные побочные реакции включают фиброзирующую колонопатию, синдром дистальной интестинальной обструкции (СДИО), рецидив ранее диагностированной злокачественной опухоли, а также тяжелые аллергические реакции, в том числе анафилактический шок, астму, крапивницу и зуд.

7 ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Взаимодействие с другими лекарственными средствами не установлено. Официальные исследования взаимодействия препарата с другими лекарственными средствами не проводились.

8 ПРИМЕНЕНИЕ У ОТДЕЛЬНЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ

8.1 Беременные женщины

Сводные данные о рисках

Опубликованные данные из описаний клинических случаев применения панкрелипазы беременными женщинами не содержат свидетельств о существовании обусловленного терапией риска серьезных патологий развития плода, выкидыша или иных нежелательных исходов у плода или матери. Системная абсорбция панкрелипазы минимальна; в связи с этим предполагается, что применяемый матерью препарат не воздействует на плод. Для панкрелипазы не проводились исследования репродуктивной функции на животных.

Оценочный фоновый риск серьезных патологий развития плода и выкидыша для указанной популяции не определен. При любой беременности существует фоновый риск патологии развития плода, выкидыша или иных нежелательных исходов. Среди всех вставших на учет в медицинских учреждениях беременных женщин США оценочный фоновый риск серьезных патологий развития плода и выкидыша составляет 2–4 % и 15–20 % соответственно.

8.2 Кормящие матери

Сводные данные о рисках

Данные о выделении панкрелипазы с грудным молоком человека или животных, а также ее влияния на младенцев, находящихся на грудном вскармливании, и на выработку грудного молока отсутствуют. Системная абсорбция панкрелипазы после перорального применения является минимальной; в связи с этим предполагается, что применяемый кормящей матерью препарат не оказывает воздействия на младенца, находящегося на грудном вскармливании. При принятии решения о грудном вскармливании необходимо учитывать его положительное влияние на развитие и здоровье ребенка, а также клиническую потребность матери в применении препарата CREON и возможность негативного влияния препарата CREON или заболевания матери на вскармливаемого ребенка.

8.4 Пациенты детского возраста

Оценка краткосрочной эффективности и безопасности препарата CREON проводилась в рамках двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых перекрестных исследований с участием 49 пациентов с ЭНПЖ, обусловленной кистозным фиброзом, 25 из которых были пациентами детского возраста. В исследовании 1 приняли участие 8 подростков в возрасте от 12 до 17 лет. В исследовании 2 участвовали 17 детей в возрасте от 7 до 11 лет. В ходе этих исследований было установлено, что безопасность и эффективность препарата при применении пациентами детского возраста были аналогичными этим показателям у взрослых [см. разделы «Побочные реакции» (6.1) и «Результаты клинических исследований» (14)].

Открытое несравнительное краткосрочное исследование препарата CREON было проведено с участием 18 младенцев и детей в возрасте от 4 месяцев до шести лет, страдающих ЭНПЖ в связи с кистозным фиброзом. Пациенты получали свой основной препарат заместительной ферментной терапии (в средней дозе 7 000 единиц липазы на килограмм массы тела в сутки в течение в среднем 18,2 дня), после чего переходили на прием препарата CREON (в средней дозе 7 500 единиц липазы на килограмм массы тела в сутки в течение в среднем 12,6 дня). Средний уровень потребления жиров в сутки составил 48 грамм в период привычной для данных пациентов заместительной терапии препаратами панкреатических ферментов и 47 грамм в период лечения препаратом CREON. При переходе с привычной заместительной терапии препаратами панкреатических ферментов на лечение препаратом CREON пациенты демонстрировали аналогичные результаты выборочного исследования содержания жиров в кале; клиническая значимость выборочных исследований содержания жиров в кале не была установлена. Побочные реакции, зарегистрированные у пациентов в период терапии препаратом CREON, включали рвоту, раздражительность и снижение аппетита [см. раздел «Побочные реакции» (6.1)].

Безопасность и эффективность продуктов ферментов поджелудочной железы с различным содержанием панкреатической липазы, состоящих из одного и того же активного компонента (липазы, протеазы и амилазы), для лечения детей с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы вследствие муковисцидоза описаны в медицинской литературе и результатах клинических исследований.

Расчет доз для пациентов детского возраста необходимо осуществлять в соответствии с рекомендациями, составленными по результатам Консенсусных конференций Фонда кистозного фиброза [см. раздел «Способ применения и дозы» (2.1)]. Применение других препаратов панкреатических ферментов в дозах, превышающих 6 000 единиц липазы на килограмм массы тела за один прием пищи, продемонстрировало связь с развитием фиброзирующей колитопатии и стриктур толстой кишки у детей младше 12 лет [см. раздел «Особые указания и меры предосторожности» (5.1)].

8.5 Пациенты старшей возрастной группы

В связи с тем что популяция клинических исследований препарата CREON не включала достаточного количества субъектов в возрасте от 65 лет, невозможно однозначно определить, отличается ли ответ на терапию препаратом у данной группы от ответа более молодых субъектов. Прочие зарегистрированные данные о клиническом опыте применения препарата CREON не содержат свидетельств о различии в ответах на терапию у пожилых и молодых пациентов.

10 ПЕРЕДОЗИРОВКА

Случаи передозировки препаратом CREON с указанным составом не были зарегистрированы ни в клинических исследованиях, ни в ходе пострегистрационного наблюдения. Была установлена взаимосвязь между постоянным применением препаратов панкреатических ферментов в высоких дозах и развитием фиброзирующей колитопатии и стриктур толстой кишки [см. разделы «Способ применения и дозы» (2.2) и «Особые указания и меры предосторожности» (5.1)]. Кроме того, высокие дозы препаратов панкреатических ферментов были ассоциированы с развитием гиперурикозурии и гиперурикемии и должны применяться с осторожностью у пациентов с гиперурикемией, податрой и почечной недостаточностью в анамнезе [см. раздел «Особые указания и меры предосторожности» (5.3)].

11 ОПИСАНИЕ

CREON® (панкреатическая липаза) является препаратом панкреатических ферментов, включающим панкреатическую липазу — экстракт, полученный из поджелудочной железы свиньи. Панкреатическая липаза содержит различные классы ферментов, включая липазы, протеазы и амилазы свиного происхождения.

На вид панкреатическая липаза представляет собой аморфный порошок бежево-белого цвета. Она смешивается с водой в любых соотношениях и практически нерастворима или нерастворима в спирте и эфире.

Каждая капсула с отложенным высвобождением лекарственного вещества для перорального применения содержит гранулы диаметром 0,71–1,60 мм, покрытые кишечнорастворимой оболочкой.

Действующим веществом, в отношении которого проводятся клинические исследования, является липаза. Дозирование препарата CREON осуществляется на основе единиц липазы.

Другими активными компонентами являются протеаза и амилаза.

Препарат CREON содержит следующие неактивные компоненты: цетиловый спирт, диметикон, фталат гипромеллозы, полиэтиленгликоль и триэтилцитрат.

3 000 единиц липазы по Фарм. США; 9 500 единиц протеазы по Фарм. США; 15 000 единиц амилазы по Фарм. США; капсулы с отложенным высвобождением имеют непрозрачную крышку белого цвета с напечатанным на ней текстом «CREON 1203» и непрозрачный белый корпус. Оболочка капсулы содержит диоксид титана и гипромеллозу.

6 000 единиц липазы по Фарм. США; 19 000 единиц протеазы по Фарм. США; 30 000 единиц амилазы по Фарм. США; капсулы с отложенным высвобождением имеют непрозрачную крышку ярко-оранжевого цвета с напечатанным на ней текстом «CREON 1206» и непрозрачный синий корпус. Оболочка капсулы содержит краситель FD&C Blue № 2, желатин, красный оксид железа, лаурилсульфат натрия, диоксид титана и желтый оксид железа.

12 000 единиц липазы по Фарм. США; 38 000 единиц протеазы по Фарм. США; 60 000 единиц амилазы по Фарм. США; капсулы с отложенным высвобождением имеют непрозрачную крышку коричневого цвета с напечатанным на ней текстом «CREON 1212» и бесцветный прозрачный корпус. Оболочка капсулы содержит черный оксид железа, желатин, красный оксид железа, лаурилсульфат натрия, диоксид титана и желтый оксид железа.

24 000 единиц липазы по Фарм. США; 76 000 единиц протеазы по Фарм. США; 120 000 единиц амилазы по Фарм. США; капсулы с отложенным высвобождением имеют непрозрачную крышку ярко-оранжевого цвета с напечатанным на ней текстом «CREON 1224» и бесцветный прозрачный корпус. Оболочка капсулы содержит желатин, красный оксид железа, лаурилсульфат натрия, диоксид титана и желтый оксид железа.

36 000 единиц липазы по Фарм. США; 114 000 единиц протеазы по Фарм. США; 180 000 единиц амилазы по Фарм. США; капсулы с отложенным высвобождением имеют

непрозрачную крышку синего цвета с напечатанным на ней текстом «CREON 1236» и бесцветный прозрачный корпус. Оболочка капсулы содержит желатин, диоксид титана, краситель FD&C Blue № 2 и лаурилсульфат натрия.

12 КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

12.1 Механизм действия

Ферменты поджелудочной железы в препарате CREON являются катализатором гидролиза жиров до моноглицерида, глицерола и свободных жирных кислот, протеинов до пептидов и аминокислот и крахмала до декстринов и сахаров с короткой цепью, таких как мальтоза и мальтриоза, в двенадцатиперстной кишке и проксимальном отделе тонкой кишки, действуя, таким образом, как пищеварительные ферменты, физиологически выделяемые поджелудочной железой.

12.3 Фармакокинетика

Панкреатические ферменты, содержащиеся в препарате CREON, заключены в кишечнорастворимую оболочку для минимизации разрушающего и дезактивирующего воздействия желудочного сока. При применении препарата CREON высвобождение большинства ферментов происходит *in vivo* при значении pH примерно 5,5 или выше. Абсорбция панкреатических ферментов в желудочно-кишечном тракте в количествах, доступных для обнаружения, не происходит.

13 РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

13.1 Канцерогенность, мутагенность, снижение фертильности

Исследований канцерогенности, генетической токсикологии и фертильности у животных для панкреатической липазы не проводилось.

14 РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Оценка краткосрочной эффективности препарата CREON была проведена в рамках трех исследований с участием 103 пациентов с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы (ЭНПЖ). В двух исследованиях приняли участие 49 пациентов с ЭНПЖ, обусловленной кистозным фиброзом (КФ); одно исследование включало 54 пациента с ЭНПЖ в связи с хроническим панкреатитом или панкреатэктомией.

14.1 Кистозный фиброз

Исследования 1 и 2 проводились по протоколам рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых перекрестных исследований с участием 49 пациентов в возрасте от 7 до 43 лет с экзокринной недостаточностью панкреатической железы, обусловленной кистозным фиброзом. В исследовании 1 приняли участие пациенты в возрасте от 12 до 43 лет ($n = 32$). Размер популяции для итогового анализа составил 29 пациентов; 3 пациента были выведены из исследования в связи с нарушениями протокола. В исследовании 2 приняли участие пациенты в возрасте от 7 до 11 лет ($n = 17$). Размер популяции для итогового анализа составил 16 пациентов; 1 пациент отозвал согласие на участие в исследовании до сбора кала в ходе терапии препаратом CREON. В рамках каждого из этих исследований пациенты были рандомизированы в группу терапии препаратом CREON в дозе 4 000 единиц липазы на грамм потребляемого в сутки жира и группу соответствующего плацебо, продолжительность терапии на этом этапе составляла 5–6 дней, после чего каждая из групп была переведена на противоположный вариант терапии на дополнительные 5–6 дней. В ходе обоих периодов терапии все пациенты потребляли рацион с высоким содержанием жиров (не менее 90 грамм в сутки, 40 % потребленных за сутки калорий получены из жиров).

Коэффициент абсорбции жира (КАЖ) определяли на основе результатов анализа стула, сбор которого осуществлялся каждые 72 часа в ходе обоих периодов терапии, включавшего измерение показателей выделяемого и потребленного жира. Значение КАЖ, рассчитанное для каждого пациента при приеме плацебо, было принято за значение КАЖ без терапии.

В исследовании 1 среднее значение КАЖ составило 89 % при терапии препаратом CREON в сравнении с 49 % при приеме плацебо. Средняя разница значений КАЖ равнялась 41 процентному пункту в пользу препарата CREON с ДИ 95 %: (34, 47) и $p < 0,001$.

В исследовании 2 среднее значение КАЖ составило 83 % при терапии препаратом CREON в сравнении с 47 % при приеме плацебо. Средняя разница значений КАЖ равнялась 35 процентным пунктам в пользу препарата CREON с ДИ 95 %: (27, 44) и $p < 0,001$.

Анализ значений КАЖ по подгруппам в исследованиях 1 и 2 показал, что величина среднего изменения КАЖ при терапии препаратом CREON была больше у пациентов, чье значение КАЖ без терапии было ниже, чем у пациентов с более высокими КАЖ без терапии. Различий в ответах на терапию препаратом CREON® (панкреатическая липаза) в зависимости от возраста или пола не зарегистрировано, аналогичная реакция на лечение препаратом CREON наблюдалась у пациентов мужского и женского пола, у молодых (до 18 лет) и взрослых пациентов.

Коэффициент абсорбции азота (КАА) определяли на основании результатов анализа кала, сбор которого осуществлялся каждые 72 часа в ходе обоих периодов терапии, включавшего измерение показателя выделяемого азота и расчет показателя потребляемого азота с учетом фактического рациона (основываясь на предположении, что белки содержат 16 % азота). Значение КАА, рассчитанное для каждого пациента при приеме плацебо, было принято за значение КАА без терапии.

В исследовании 1 среднее значение КАА составило 86 % при терапии препаратом CREON в сравнении с 49 % при приеме плацебо. Средняя разница значений КАА равнялась 37 процентным пунктам в пользу препарата CREON с ДИ 95 %: (31, 42) и $p < 0,001$.

В исследовании 2 среднее значение КАА составило 80 % при терапии препаратом CREON в сравнении с 45 % при приеме плацебо. Средняя разница значений КАА равнялась 35 процентным пунктам в пользу препарата CREON с ДИ 95 %: (26, 45) и $p < 0,001$.

14.2 Хронический панкреатит или панкреатэктомия

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах было проведено с участием 54 взрослых пациентов в возрасте от 32 до 75 лет, страдающих ЭНПЖ в связи с хроническим панкреатитом или панкреатэктомией. Размер итоговой популяции для анализа составил 52 пациента; 2 пациента были выведены из исследования в связи с нарушениями протокола. У десяти пациентов в анамнезе была панкреатэктомия (7 пациентов получали препарат CREON). В рамках этого исследования пациенты получали плацебо в течение 5 дней

(подготовительный период), после чего они были переведены на заместительную терапию препаратами панкреатических ферментов, назначенными исследователем по собственному усмотрению, на период продолжительностью 16 дней, по окончании которого пациенты были рандомизированы в группы терапии препаратом CREON и соответствующего плацебо на 7 дней (период двойной слепой терапии). Для рандомизации в ходе периода двойной слепой терапии были отобраны только пациенты, чье значение КАЖ составляло менее 80 % в ходе подготовительного периода. Доза препарата CREON в период двойной слепой терапии составила 72 000 единиц липазы за основной прием пищи (3 раза в сутки) и 36 000 единиц липазы за перекус (2 раза в сутки). Во время терапии все пациенты потребляли рацион с высоким содержанием жиров (не менее 100 грамм жиров в сутки).

Показатель КАЖ рассчитывали на основании результатов анализа кала, сбор которого осуществлялся каждые 72 часа в ходе подготовительного периода и периода двойной слепой терапии с последующим измерением количества выделенных и потребленных жиров. Средняя величина изменения показателя КАЖ в группах терапии препаратом CREON и плацебо в конце периода двойной слепой терапии в сравнении с подготовительным периодом приведена в таблице 3.

Таблица 3. Изменение КАЖ в исследовании с участием пациентов с хроническим панкреатитом и панкреатэктомией (вводный период и конец периода двойной слепой терапии)

	CREON n = 24	Плацебо n = 28
КАЖ [%]		
Подготовительный период (среднее значение, стандартное отклонение)	54 (19)	57 (21)
Окончание периода двойного слепого исследования (среднее значение, стандартное отклонение)	86 (6)	66 (20)
Изменение КАЖ * [%]		
Значение показателя в подготовительный период и в конце периода двойной слепой терапии (среднее, стандартное отклонение)	32 (18)	9 (13)
Разница вариантов лечения (доверительный интервал 95 %)	21 (14, 28)	
* p < 0,0001		

Анализ показателя КАЖ по подгруппам показал, что средняя величина изменения КАЖ была выше у пациентов, чье значение КАЖ в подготовительный период было ниже, чем у пациентов с более высоким КАЖ в подготовительный период. Только 1 пациент с тотальной панкреатэктомией получал препарат CREON в рамках исследования. Значение КАЖ, зарегистрированное у этого пациента, составило 26 % в подготовительный период и 73 % в конце периода двойной слепой терапии. Остальные 6 пациентов с частичной панкреатэктомией в анамнезе, получавшие в исследовании терапию препаратом CREON, имели среднее значение КАЖ на уровне 42 % в подготовительный период и 84 % в конце периода двойной слепой терапии.

15 СПРАВОЧНАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Borowitz DS, Grand RJ, Durie PR, et al. Use of pancreatic enzyme supplements for patients with cystic fibrosis in the context of fibrosing colonopathy. *Journal of Pediatrics*. 1995; 127: 681–684.
- Borowitz DS, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *Journal of Pediatric Gastroenterology Nutrition*. 2002 Sep; 35: 246–259.
- Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, et al. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *Journal of the American Dietetic Association*. 2008; 108: 832–839.
- Dominguez-Munoz JE. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency. *Current Gastroenterology Reports*. 2007; 9: 116–122.
- Smyth RL, Ashby D, O’Hea U, et al. Fibrosing colonopathy in cystic fibrosis: results of a case-control study. *Lancet*. 1995; 346: 1247–1251.
- FitzSimmons SC, Burkhart GA, Borowitz DS, et al. High-dose pancreatic-enzyme supplements and fibrosing colonopathy in children with cystic fibrosis. *New England Journal of Medicine*. 1997; 336: 1283–1289.

16 ФОРМЫ ВЫПУСКА/УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

CREON® (панкрелипаза), капсулы с отложенным высвобождением

3 000 единиц USP липазы, 9 500 единиц USP протеазы, 15 000 единиц USP амилазы
Каждая капсула препарата CREON представляет собой состоящую из двух частей капсулу из гипромеллозы с белой непрозрачной крышечкой, надписью «CREON 1203» и белым непрозрачным корпусом, содержащую панкрелипазу отложенного высвобождения светло-коричневого цвета. Капсулы поставляются в следующих флаконах:
• 70 капсул (NDC 0032-1203-70).

CREON (панкрелипаза), капсулы с отложенным высвобождением лекарственного вещества
6 000 единиц USP липазы, 19 000 единиц USP протеазы, 30 000 единиц USP амилазы
Каждая капсула препарата CREON представляет собой состоящую из двух частей капсулу из желатина с оранжевой непрозрачной крышечкой, надписью «CREON 1206» и синим непрозрачным корпусом, содержащую панкрелипазу отложенного высвобождения светло-коричневого цвета. Капсулы поставляются в следующих флаконах:
• 100 капсул (NDC 0032-1206-01);
• 250 капсул (NDC 0032-1206-07);

CREON (панкрелипаза), капсулы с отложенным высвобождением лекарственного вещества
12 000 единиц USP липазы, 38 000 единиц USP протеазы, 60 000 единиц USP амилазы
Каждая капсула препарата CREON представляет собой состоящую из двух частей капсулу из желатина с коричневой непрозрачной крышечкой, надписью «CREON 1212» и бесцветным прозрачным корпусом, содержащую панкрелипазу отложенного высвобождения светло-коричневого цвета. Капсулы поставляются в следующих флаконах:
• 100 капсул (NDC 0032-1212-01);
• 250 капсул (NDC 0032-1212-07).

CREON (панкрелипаза), капсулы с отложенным высвобождением лекарственного вещества
24 000 единиц USP липазы, 76 000 единиц USP протеазы, 120 000 единиц USP амилазы
Каждая капсула препарата CREON представляет собой состоящую из двух частей капсулу из желатина с оранжевой непрозрачной крышечкой, надписью «CREON 1224» и бесцветным прозрачным корпусом, содержащую панкрелипазу отложенного высвобождения светло-коричневого цвета. Капсулы поставляются в следующих флаконах:
• 100 капсул (NDC 0032-1224-01);
• 250 капсул (NDC 0032-1224-07).

CREON (панкрелипаза), капсулы с отложенным высвобождением лекарственного вещества
36 000 единиц USP липазы, 114 000 единиц USP протеазы, 180 000 единиц USP амилазы
Каждая капсула препарата CREON представляет собой состоящую из двух частей капсулу из желатина с синей непрозрачной крышечкой, надписью «CREON 1236» и бесцветным прозрачным корпусом, содержащую панкрелипазу отложенного высвобождения светло-коричневого цвета. Капсулы поставляются в следующих флаконах:
• 100 капсул (NDC 0032-3016-13);
• 250 капсул (NDC 0032-3016-28).

• 100 капсул (NDC 0032-3016-13);
• 250 капсул (NDC 0032-3016-28).

Хранение и обращение

Препарат CREON следует хранить при комнатной температуре 15–25 °C (59–77 °F) в сухом месте. Допускается повышение температуры хранения в диапазоне 25–40 °C (77–104 °F) в течение не более 30 дней. Препарат следует утилизировать, если он подвергся воздействию более высокой температуры или относительной влажности выше 70 %. После вскрытия необходимо плотно закрывать флакон крышечкой после каждого применения для защиты препарата от воздействия влаги.

Флаконы с препаратом CREON концентрации 3 000 единиц USP липазы следует хранить и распространять в оригинальном контейнере.

Не раздавливайте капсулы CREON с отложенным высвобождением или их содержимое.

17 ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ КОНСУЛЬТИРУЮЩЕГО СПЕЦИАЛИСТА

См. этикетку для пациентов, утвержденную FDA (Информация о лекарственном средстве).

17.1 Способ применения и дозы

- Проинструктируйте пациентов и лиц, осуществляющих уход, о том, что препарат CREON следует принимать в строгом соответствии с указаниями лечащего врача. Пациентам необходимо сообщить о том, что общая суточная доза препарата не должна превышать 10 000 единиц липазы на килограмм массы тела в сутки, кроме случаев наличия критических показаний. Этому пункту необходимо уделить особое внимание при консультировании пациентов, практикующих большое количество приемов пищи и перекусов в сутки. Пациентам следует сообщить о том, что при пропуске дозы следующую дозу необходимо принять со следующим приемом пищи или перекусом в соответствии с инструкциями. Не следует удваивать дозы [см. раздел «Способ применения и дозы» (2)].
- Проинструктируйте пациентов и лиц, осуществляющих уход, о том, что препарат CREON необходимо всегда принимать во время еды. Пациентам необходимо объяснить, что капсулы CREON с отложенным высвобождением нельзя раздавливать или разжевывать, поскольку это может привести к преждевременному высвобождению ферментов и (или) потере ферментной активности. Во время приема пищи пациенты должны проглатывать целые капсулы, заливая их достаточным количеством жидкости. При необходимости капсулу можно вскрыть и смешать ее содержимое с мягкой кислой пищей [см. раздел «Способ применения и дозы» (2)].

17.2 Фиброзирующая колонопатия

Объясните пациентам и лицам, осуществляющим уход, что необходимо строго соблюдать указанные в инструкции дозы препарата, поскольку была установлена связь между приемом препаратов панкреатических ферментов в дозах, превышающих 6 000 единиц липазы на килограмм массы тела за один прием пищи, и развитием структур толстой кишки у детей младше 12 лет [см. раздел «Способ применения и дозы» (2)].

17.3 Аллергические реакции

Сообщите пациентам и лицам, осуществляющим уход, о необходимости связаться с их лечащим врачом незамедлительно в случае развития аллергических реакций на препарат CREON [см. раздел «Особые указания и меры предосторожности» (5.5)].

Производитель:
Abbott Laboratories GmbH
Ганновер, Германия

Поставщик:
AbbVie Inc.
North Chicago, IL 60064, U.S.A.

© AbbVie Inc., 2009–2020.

Номер: 03-C054-R4, март 2020 г.

LAB-3558 ENGLISH MASTER

LAB-3591 RUSSIAN MASTER

abbvie

ИНФОРМАЦИЯ О ЛЕКАРСТВЕННОМ СРЕДСТВЕ

CREON® (krē 'õn)

(панкрелипаза)

Капсулы с отложенным высвобождением лекарственного вещества

Ознакомьтесь с этой информацией перед тем, как начать принимать препарат CREON, и перечитывайте ее каждый раз при приобретении новой упаковки препарата. Она может дополняться. Приведенная здесь информация не заменяет консультацию с вашим лечащим врачом по поводу вашего заболевания или лечения.

Какую самую важную информацию мне следует знать о препарате CREON?

CREON® (панкрелипаза) может увеличить риск развития у вас редкого заболевания кишечника, которое называется фиброзирующая колонопатия. Это серьезное заболевание, которое может потребовать хирургического вмешательства. Вероятность возникновения этого заболевания можно снизить, следуя инструкциям по приему препарата, которые дал вам ваш врач. **Сразу свяжитесь с вашим лечащим врачом, если у вас возникнут какие-либо из следующих симптомов, которые являются необычными для вас или слишком интенсивными:**

- боль в животе (абдоминальная боль);
- вздутие живота;
- затрудненный стул (опорожнение кишечника);
- тошнота, рвота или диарея.

Принимайте препарат CREON, строго соблюдая назначения врача. Не принимайте больше или меньше препарата CREON, чем предписано вашим лечащим врачом.

Что такое CREON?

CREON — это рецептурный лекарственный препарат, применяемый для лечения людей, которые не могут нормально переваривать пищу, потому что их поджелудочная железа не производит достаточного количества ферментов по причине муковисцидоза, отека поджелудочной железы, который сохраняется долгое время (хронический панкреатит), хирургического удаления всей поджелудочной железы или ее части (панкреатэктомия) или при других заболеваниях. CREON® (панкрелипаза) может способствовать усвоению жиров, белков и сахаров, поступающих в ваш организм с пищей.

Препарат CREON содержит смесь пищеварительных ферментов, в том числе липазы, протеазы и амилазы, полученных из поджелудочной железы свиней.

О чем мне нужно рассказать своему лечащему врачу до того, как начать принимать CREON?

До начала применения препарата CREON расскажите своему лечащему врачу обо всех имеющихся у вас заболеваниях и особых состояниях организма, включая:

- аллергию на продукты свиного происхождения;
 - случавшуюся ранее кишечную непроходимость или образование шрамов на стенке кишечника и ее утолщение (фиброзирующая колонопатия);
 - подагру, почечную недостаточность или высокое содержание мочевой кислоты в крови (гиперурикемия);
 - проблемы с проглатыванием капсул;
 - прочие нарушения здоровья;
 - беременность или планирование беременности;
 - кормление грудью или планируемое кормление грудью.
- В настоящее время неизвестно, может ли препарат CREON проникать в грудное молоко. Проконсультируйтесь с вашим лечащим врачом о предпочтительном способе кормления вашего ребенка, если вы принимаете препарат CREON.

Расскажите вашему лечащему врачу обо всех лекарствах, которые вы принимаете, включая рецептурные и безрецептурные препараты, витамины и растительные добавки.

Вы должны знать, какие препараты принимаете. Составьте список лекарств, которые принимаете, и показывайте его вашему лечащему врачу и фармацевту при получении нового препарата.

Как принимать препарат CREON?

- Принимайте CREON в строгом соответствии с инструкциями вашего лечащего врача.
- Не следует заменять CREON другими препаратами панкреатических ферментов, не обсудив это сначала с вашим лечащим врачом.
- Не принимайте в сутки больше капсул, чем то количество, которое вам прописал ваш лечащий врач (общая суточная доза).
- Всегда принимайте CREON во время еды или перекуса и запивайте его достаточным количеством жидкости для полного проглатывания. Если вы часто едите или перекусываете за день, следите за тем, чтобы не превысить назначенную вам общую суточную дозу препарата.
- Ваш лечащий врач может изменить назначенную вам дозу препарата в зависимости от количества потребляемой вами жирной пищи или вашего веса.
- **Не раздавливайте и не разжевывайте капсулы препарата CREON или их содержимое, а также не удерживайте капсулу или ее содержимое во рту.** Раздавливание, разжевывание или удерживание во рту капсулы или ее содержимого может вызвать раздражение слизистой оболочки рта или повлиять на то, как препарат CREON будет работать в вашем организме.

Прием препарата CREON для младенцев (детей до 12 месяцев)

1. Давайте ребенку CREON непосредственно перед каждым кормлением молочной смесью или грудным молоком.
2. Не смешивайте содержимое капсулы CREON с молочной смесью или грудным молоком.
3. Вскройте капсулу и высыпьте ее содержимое непосредственно в рот вашего младенца или смешайте с небольшим количеством мягкой кислой пищи, имеющей комнатную температуру, например яблочного пюре. Для этого подойдет детское питание, которое продается в магазине, или иная пища, рекомендованная вашим лечащим врачом.
4. Если вы смешиваете CREON с пищей, дайте эту смесь своему ребенку сразу после приготовления. Не храните CREON в смеси с пищей.
5. Дайте вашему ребенку достаточно жидкости, чтобы он полностью проглотил содержимое капсулы CREON или смесь CREON и пищи.
6. Осмотрите рот вашего ребенка, чтобы убедиться, что он полностью проглотил лекарство.

Прием препарата CREON для детей и взрослых

1. Проглотите целую капсулу CREON и запейте ее достаточным количеством жидкости для полного проглатывания.
2. Если вам трудно проглотить целую капсулу, вскройте ее и высыпьте содержимое на небольшое количество кислой пищи, имеющей комнатную температуру, например яблочное пюре. Спросите вашего лечащего врача о других пищевых продуктах, с которыми вы можете смешивать содержимое капсул CREON.
3. Если вы смешиваете CREON с пищей, принимайте смесь сразу после приготовления и запивайте ее достаточным количеством воды или сока для полного проглатывания. Не храните CREON в смеси с пищей.
4. Если вы забыли принять CREON, свяжитесь с вашим лечащим врачом или дождитесь следующего приема пищи и примите обычное количество капсул. Примите следующую

дозу в обычное время. Не увеличивайте дозу, чтобы компенсировать пропущенный прием.

Каковы возможные побочные эффекты препарата CREON?

Препарат CREON может вызвать серьезные побочные эффекты, в том числе следующие.

- См. раздел «Какую самую важную информацию мне следует знать о препарате CREON?»
- Раздражение внутренней поверхности ротовой полости. Это может произойти, если препарат CREON не проглатывается полностью.
- Повышенное содержание мочевой кислоты в крови. Это может привести к ухудшению отеков и боли в суставах (подагра), которые вызваны повышением уровня мочевой кислоты в крови.
- Аллергические реакции, включая затрудненное дыхание, кожную сыпь или отек губ.

Если вы испытываете какие-либо из этих симптомов, немедленно обратитесь к врачу.

Наиболее часто возникающие побочные эффекты при приеме CREON® (панкрелипаза) включают следующее.

- Изменение уровня сахара в крови: повышение (гипергликемия) или понижение (гипогликемия)
- Боль в желудке (в области живота)
- Частый или аномальный стул
- Газообразование
- Рвота
- Тошнота
- Боль в горле и кашель

Другие возможные побочные эффекты

Препарат CREON® (панкрелипаза) и другие препараты панкреатических ферментов производятся из поджелудочной железы свиней — тех же самых свиней, от которых получают свинину для употребления в пищу. Свиньи могут быть переносчиками вирусов. Хотя об этом никогда не сообщалось, может быть возможным получение человеком вирусной инфекции при приеме ферментных препаратов, получаемых из поджелудочной железы свиней.

Сообщайте врачу о любых побочных эффектах, которые беспокоят вас или не проходят.

Это не исчерпывающий список побочных эффектов препарата CREON. За более подробной информацией обратитесь к вашему лечащему врачу или фармацевту.

Проконсультируйтесь со своим лечащим врачом в случае возникновения у вас побочных эффектов. Вы можете сообщить о побочных эффектах в Управление по контролю продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) по номеру 1-800-FDA-1088.

Можно также сообщать о побочных эффектах в компанию AbbVie Inc. по номеру 1-800-633-9110.

Как хранить препарат CREON?

- Препарат CREON следует хранить при комнатной температуре 15–25 °C (59–77 °F). Избегайте нагревания.
- Вы можете хранить препарат CREON при комнатной температуре от 25 °C до 40 °C (от 77 °F до 104 °F) в течение 30 дней. Выбрасывайте препарат CREON, хранящийся при этих температурах в течение более 30 дней.
- Храните препарат CREON в сухом месте в оригинальном контейнере.
- После первого открытия флакона плотно закрывайте его после каждого приема, чтобы защитить препарат от влаги.

Храните препарат CREON и все остальные лекарства в местах, недоступных для детей.

Общая информация о препарате CREON

Лекарства иногда назначают в целях, отличных от указанных в информации о лекарственном средстве. Не используйте препарат CREON для лечения какого-либо состояния, если он не был для него назначен врачом. Не давайте препарат CREON другим людям, даже если у них аналогичные вашим симптомы. Это может нанести им вред.

Эта информация о лекарственном препарате содержит самые важные сведения о препарате CREON. Если вам требуется дополнительная информация, обратитесь к врачу. Можно попросить у врача или фармацевта информацию о препарате CREON, составленную для работников здравоохранения. Для получения дополнительной информации посетите сайт www.creon-us.com или позвоните по бесплатному телефону [1-800-633-9110].

Какие компоненты входят в состав препарата CREON?

Активные компоненты: липаза, протеаза, амилаза

Неактивные компоненты: цетиловый спирт, диметикон, фталат гипромеллозы, полиэтиленгликоль и триэтилцитрат.

Оболочки капсул препарата CREON с концентрацией 6 000 единиц USP липазы, 12 000 единиц USP липазы и 24 000 единиц USP липазы содержат следующие компоненты: желатин, красный оксид железа, лаурилсульфат натрия, диоксид титана и желтый оксид железа.

Кроме того:

оболочки капсул препарата CREON с концентрацией

3 000 единиц USP липазы содержат диоксид титана и гипромеллозу; оболочки капсул препарата CREON с концентрацией 6 000 единиц USP липазы содержат краситель FD&C Blue № 2;

оболочки капсул препарата CREON с концентрацией 12 000 единиц USP липазы содержат черный оксид железа;

оболочки капсул препарата CREON с концентрацией 36 000 единиц USP липазы содержат желатин, диоксид титана, лаурилсульфат натрия и краситель FD&C Blue № 2.

Настоящая информация о лекарственном препарате была одобрена Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA).

Произведено по заказу:

AbbVie Inc.

North Chicago, IL 60064, U.S.A.

© AbbVie Inc., 2009–2020.

Номер: 03-C054-R4, март 2020 г.

LAB-3558 ENGLISH MASTER

LAB-3591 RUSSIAN MASTER

abbvie