ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата
КРЕОН® 10000 (KREON® 10000)
КРЕОН® 25000 (KREON® 25000)
КРЕОН® 40000 (KREON® 40000)

Торговое название: Креон® 10000, Креон® 25000, Креон® 40000.
Международное непатентованное название: панкреатин.

Лекарственная форма: капсулы кишечнорастворимые.

Состав:
Действующее вещество: панкреатин.
Креон® 10000: 1 капсула содержит: 150 мг панкреатина в гранулах Креон Минимикросферы®, устойчивых к действию желудочного сока, что соответствует ферментативной активности липазы 10000 ед. ЕФ, амилазы 8000 ед. ЕФ и протеазы 600 ед. ЕФ;
вспомогательные вещества: ядро гранул - макрогол 4000, оболочка гранул - гипромеллозы фталат, цетиловый спирт, триэтилцитрат, диметикон 1000; *твердая желатиновая капсула* - желатин, краситель железа оксид красный (Е 172), краситель железа оксид желтый (Е 172), краситель железа оксид черный (Е 172), титана диоксид (Е 171), натрия лаурилсульфат.
Креон® 25000: 1 капсула содержит: 300 мг панкреатина в гранулах Креон Минимикросферы®, устойчивых к действию желудочного сока, что соответствует ферментативной активности липазы 25000 ед. ЕФ, амилазы 18000 ед. ЕФ и протеазы 1000 ед. ЕФ;
вспомогательные вещества: ядро гранул - макрогол 4000, оболочка гранул - гипромеллозы фталат, цетиловый спирт, триэтилцитрат, диметикон 1000, *твердая желатиновая капсула* - желатин, краситель железа оксид красный (Е 172), краситель железа оксид желтый (Е 172), натрия лаурилсульфат.
Креон® 40000: 1 капсула содержит: 400 мг панкреатина в гранулах Креон Минимикросферы®, устойчивых к действию желудочного сока, что соответствует ферментативной активности липазы 40000 ед. ЕФ, амилазы 25000 ед. ЕФ и протеазы 1600 ед. ЕФ;
вспомогательные вещества: ядро гранул - макрогол 4000, оболочка гранул - гипромеллозы фталат, цетиловый спирт, триэтилцитрат, диметикон 1000, *твердая желатиновая капсула* - желатин, краситель железа оксид красный (Е172), краситель железа оксид желтый (Е172), краситель железа оксид черный (Е172), титана диоксид (Е 171), натрия лаурилсульфат.

Описание:
Креон® 10000: двухцветные твердые желатиновые капсулы размером 2, с коричневой непрозрачной крышечкой и бесцветным прозрачным корпусом, заполненные светло-коричневыми кишечнорастворимыми гранулами (Креон Минимикросферы®);
Креон® 25000: двухцветные твердые желатиновые капсулы размером 0el, с оранжево-коричневой непрозрачной крышечкой и бесцветным прозрачным корпусом, заполненные светло-коричневыми кишечнорастворимыми гранулами (Креон Минимикросферы®);
Креон® 40000: двухцветные твердые желатиновые капсулы размером 00, с коричневой непрозрачной крышечкой и бесцветным прозрачным корпусом, заполненные светло-коричневыми кишечнорастворимыми гранулами (Креон Минимикросферы®).

Фармакотерапевтическая группа: Препараты, способствующие пищеварению, включая ферментные препараты. Полиферментные препараты (липаза + протеаза и т. д.).
Код АТХ: A09AA02.

Фармакологические свойства:
Фармакодинамика
Креон® содержит панкреатин свиного происхождения (произведен из ткани поджелудочной железы свиней), в гранулах Креон Минимикросферы®, покрытых кишечнорастворимой оболочкой (стойкой к кислой среде), в желатиновых капсулах.
Порошок поджелудочной железы содержит ферменты поджелудочной железы, такие как липаза, альфа-амилаза, трипсин, химотрипсин и другие ферменты. В дополнение, порошок поджелудочной железы содержит дополнительные компоненты без ферментативной активности. Не абсорбировавшиеся вещества расщепляются пищеварительными соками или бактериями. Определена пищеварительная доступность активности ферментов и галенической формы. Основными являются ферментативная активность липазы, также, как и содержание трипсина, тогда как амилолитическая активность является значимой только при лечении муковисцидоза, так как даже при хроническом панкреатите распад полисахаридов в пище не затрагивается.
Трипсин активируется автокаталетически из трипсиногена или энтерокиназой тонкого кишечника и расщепляет пептиды на составляющие, действуя как эндопептидаза, расщепляя пептидные связи, представленные лизином и аргинином. Основываясь на последних исследованиях, предполагается, что секреция поджелудочной железы ингибируется активным трипсином в верхних отделах тонкой кишки по типу отрицательной обратной связи. Анальгетическое действие препаратов порошка поджелудочной железы, описанное в нескольких исследованиях, также приписывается данному эффекту.
Альфа-амилаза очень быстро расщепляет глюкозосодержащие полисахариды, действуя как эндоамилаза, поэтому ее активности хватает даже в случае значительного снижения секреторной активности поджелудочной железы вследствие болезни.
Панкреалипаза высвобождает жирные кислоты из молекулы триацилглицерида в положениях 1 и 3. В результате, образуются свободные жирные кислоты и 2-моноглицериды. С помощью желчных кислот образовавшиеся продукты быстро всасываются в основном в верхней части тонкого кишечника.
Галеническая форма препарата Креон® обусловливает оптимальную реализацию ферментативной активности порошка поджелудочной железы для переваривания пищи. Кишечнорастворимые гранулы Креон Минимикросферы®, которые содержат смесь всех ферментов поджелудочной железы, помещены в легкорастворимые твердые желатиновые капсулы. Капсулы, в зависимости от pH, растворяются в желудке в течение 2–3 минут и высвобождают многочисленные минимикросферы. Такой принцип многочисленности был разработан, чтобы обеспечить хорошее перемешивание гранул Креон Минимикросферы® с химусом, таким образом, чтобы гранулы Креон Минимикросферы® попали из желудка в двенадцатиперстную кишку вместе с химусом, и ферменты равномерно распределились после их высвобождения. Как только гранулы Креон Минимикросферы® достигают тонкого кишечника, их оболочка быстро растворяется (при pH>5,5) и высвобождаются ферменты. Расщепление химуса может, таким образом, начаться, как и при физиологическом процессе пищеварения. Продукты пищеварения могут, как всасываться напрямую, так и гидролизоваться в дальнейшем кишечными пищеварительными ферментами.
Благодаря лекарственной форме галенов препарат Креон® не теряет активности ферментов в концентрированной кислоте желудочного сока. Высвобождение ферментов является pH-зависимым.

Клиническая эффективность

Всего было проведено 30 исследований эффективности препарата Креон® у пациентов с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы. Десять из них были плацебо-контролируемые исследования с участием пациентов с муковисцидозом, хроническим панкреатитом или после хирургических вмешательств.

Во всех рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях эффективности, заранее определенной первичной целью было доказательство превосходства препарата Креон® над плацебо по первичному показателю эффективности - коэффициенту всасывания жиров (КВЖ).

Коэффициент всасывания жиров отражает процент жиров, который абсорбировался в организме с учетом потребления жиров с пищей и выведения жиров с калом. В плацебо-контролируемых исследованиях внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, среднее значение КВЖ (%) было выше при лечении препаратом Креон® (83,0%), чем при использовании плацебо (62,6%). Во всех исследованиях независимо от их дизайна, среднее значение КВЖ (%) к концу периода лечения препаратом Креон® было сходно со средними значениями коэффициента всасывания жиров при применении препарата Креон® в плацебо-контролируемых исследованиях.

Во всех проведенных исследованиях, независимо от этиологии заболевания, наблюдалось улучшение характерной симптоматики (таких как частота и консистенция стула, метеоризм).

Дети

Эффективность препарата Креон® у больных муковисцидозом была продемонстрирована у 288 пациентов в возрасте от новорожденных до подростков. Во всех исследованиях средний показатель КВЖ у детей к концу лечения препаратом Креон® превышал 80% вне зависимости от возраста.

Фармакокинетика

Исследования на животных не выявили признаков всасывания ферментов в неизмененном виде, и поэтому классические фармакокинетические исследования не проводились. Ферменты для выполнения их функций не должны быть абсорбированы. Наоборот, их полное терапевтическое действие проявляется в просвете кишки. Ферменты, являясь белками по своему составу, расщепляются путем аутолиза или протеолиза при пассаже по кишечнику и абсорбируются в виде пептидов и аминокислот.

Показания к медицинскому применению

Нарушения экзокринной функции поджелудочной железы, сопровождающиеся нарушением пищеварения. При муковисцидозе для компенсации недостаточной экзокринной функции поджелудочной железы.

Способ применения и дозировка

Дозы препарата подбирают индивидуально, в зависимости от тяжести заболевания и состава диеты. Для подбора адекватной индивидуальной дозы существуют три дозировки препарата - Креон® 10000, Креон® 25000, Креон® 40000.

Препарат рекомендуется принимать во время или сразу после еды.

Капсулы следует глотать целыми, не разламывая и не разжевывая, и запивая достаточным количеством жидкости, или употребить с легкой закуской.

Если капсулу нельзя проглотить целой (дети и лица пожилого возраста), ее можно раскрыть и добавить гранулы к мягкой пище, не требующей пережевывания и имеющей кислый вкус (pH<5,5), или принимают с жидкостью, также имеющей кислый вкус (pH<5,5). Например, минимикросферы можно добавлять к яблочному пюре,

йогурту или фруктовому соку (яблочному, апельсиновому или ананасовому) с pH менее 5,5. Такую смесь следует принимать немедленно и не хранить.
Размельчение или разжевывание гранул Креон Минимикросферы®, а также смешивание их с пищей или жидкостью с pH более 5,5, может разрушить их защитную кишечнорастворимую оболочку. Это может привести к раннему высвобождению ферментов в полости рта, снижению эффективности и раздражению слизистых оболочек. Необходимо убедиться, что во рту не осталось гранул.
Во время лечения препаратами Креон® 10000, Креон® 25000, Креон® 40000 очень важно употребление достаточного количества жидкости, особенно в период ее повышенной потери. Дефицит жидкости может вызвать запор.

Дозирование для взрослых и детей при муковисцидозе
Основываясь на рекомендациях Согласительной конференции по муковисцидозу (МВ), исследованиях "случай-контроль" Ассоциации МВ США и исследованиях "случай-контроль" в Великобритании, можно предложить следующие общие рекомендации для заместительной терапии ферментами поджелудочной железы:
- начальная доза для детей до 4-х лет составляет 1000 ед. липазы на килограмм массы тела во время каждого приема пищи и для детей от 4-х лет - 500 ед. липазы на килограмм массы тела во время каждого приема пищи;
- дозу следует подбирать индивидуально, в зависимости от тяжести заболевания, контроля стеатореи и поддержания надлежащего нутритивного статуса только под наблюдением врача;
- из-за возможности возникновения фиброзирующей колонопатии, в случае приема больших доз ферментов поджелудочной железы, для большинства пациентов не рекомендуется употреблять более 10000 ед. липазы/кг/сутки или 4000 ед. липазы на грамм потребленного жира.

Дозировка при других видах экзокринной недостаточности поджелудочной железы
Дозу следует подбирать индивидуально, в зависимости от степени нарушения пищеварения и жирового состава пищи.
Обычная начальная доза составляет от 10000 до 25000 ед. липазы во время каждого основного приема пищи. Доза для приема во время основных приемов пищи может быть от 25000 до 80000 ед. липазы, а во время приема легкой закуски должна составлять половину индивидуальной дозы.
Длительность приема препарата Креон® зависит от течения болезни и определяется врачом.

Побочное действие
В клинических исследованиях более 900 пациентов принимали Креон®.
Наиболее часто сообщаемыми побочными реакциями были расстройства пищеварительного тракта, преимущественно легкой и средней степени тяжести.
Следующие побочные реакции наблюдались в течение клинических исследований, с указанной ниже частотой:

Системы органов	**Очень часто, ≥ 1/10**	**Часто, ≥ 1/100 до <1/10**	**Нечасто, ≥ 1/1000 до <1/100**	**Частота неизвестна**
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	боль в животе*	тошнота, рвота, запор, вздутие живота, диарея*		стриктуры подвздошной, слепой и толстой кишки (фиброзирующая колонопатия)

Системы органов	Очень часто, ≥ 1/10	Часто, ≥ 1/100 до <1/10	Нечасто, ≥ 1/1000 до <1/100	Частота неизвестна
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			сыпь	зуд, крапивница
Нарушения со стороны иммунной системы				гиперчувствительность (анафилактические реакции)

* - Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта связаны, главным образом, с основным заболеванием. Частота возникновения таких нежелательных реакций, как боль в области живота и диарея, была ниже или схожей с таковой при применении плацебо.
Стриктуры подвздошной, слепой и толстой кишки (фиброзирующая колонопатия) наблюдались у пациентов с муковисцидозом, получавших высокие дозы препаратов панкреатина (см. раздел «Меры предосторожности при медицинском применении»).
Аллергические реакции, которые наблюдались, главным образом, но не исключительно, ограничивались кожей и были обнаружены как побочные реакции при пострегистрационном применении. Поскольку сообщения об этих реакциях были спонтанными и получены из популяции неопределенного размера, точную частоту этих реакций оценить невозможно.

Дети
Специфические нежелательные реакции у детей не установлены. Частота, тип и тяжесть побочных реакций у детей с муковисцидозом были сходны с таковыми у взрослых.

Противопоказания
Капсулы Креон® не должны приниматься в случае доказанной гиперчувствительности к свинине (аллергия на свинину) или к любому другому компоненту капсул.

Меры предосторожности при медицинском применении
У больных муковисцидозом, которые принимали высокие дозы панкреатина, отмечали сужения илеоцекального отдела кишечника и толстой кишки (фиброзирующая колонопатия). В качестве предупредительной меры рекомендуется, в случае появления необычных абдоминальных симптомов или изменения характера симптомов основного заболевания, исключить возможность поражения толстой кишки, особенно если пациент принимает более 10000 ед. липазы/кг/сут.

Передозировка
Во время приема чрезвычайно высоких доз других препаратов панкреатина наблюдалась гиперурикемия и гиперурикозурия.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий
Исследование взаимодействия с другими лекарственными средствами не проводились.

Применение при беременности или в период грудного вскармливания
Данные клинических исследований по применению препарата Креон® у беременных отсутствуют.

Данные доклинических исследований на животных по изучению влияния препарата на течение беременности, эмбриональное развитие, роды и постнатальное развитие являются недостаточными. Потенциальный риск для человека неизвестен. Поэтому Креон® не следует принимать во время беременности или в период грудного вскармливания.

Влияние на способность управлять автотранспортом и механизмами
Влияние препарата Креон® на способность управлять транспортными средствами или другими механизмами отсутствует или является пренебрежимо малым.

Условия хранения
Флаконы из полиэтилена высокой плотности: хранить при температуре не выше 25°С, в плотно закрытой оригинальной упаковке.
Блистеры из алюминиевой фольги: хранить при температуре не выше 25°С.
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности
2 года.
Срок годности после первого вскрытия флакона - 6 месяцев.
Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска
Без рецепта.

Упаковка
По 20 капсул во флаконах из полиэтилена высокой плотности белого цвета, с навинчивающейся крышкой из полипропилена с контролем первого вскрытия. По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонную пачку.
По 50 капсул во флаконах из полиэтилена высокой плотности белого цвета, с навинчивающейся крышкой из полипропилена с контролем первого вскрытия. По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонную пачку.
По 10 капсул в блистер алюминий/алюминий. По 2 блистера вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонную пачку.

Владелец регистрационного удостоверения
Эбботт Лабораториз ГмбХ,
Фройндаллее 9А,
30173 Ганновер, Германия.

Производитель
Эбботт Лабораториз ГмбХ,
Юстус-вон-Либиг-Штрассе 33,
31535, Нойштадт, Германия.

Претензии по качеству лекарственного препарата направлять по адресу:
Представительство ООО «Abbott Laboratories GmbH» (Швейцарская Конфедерация), Республика Беларусь, 220073 Минск, 1-ый Загородный пер., д. 20, офис 1503.
тел.: +375 17 202 23 61, +380 44 498 6080 (круглосуточно; следуйте указаниям в конце голосового сообщения)
e-mail: pv.belarus@abbott.com.