ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение 1
Към Рег. № 20000035Б
Разрешение № 11-09-2026
BG/MA/MP - 72890 /
Одобрение № /

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Креон 10 000 Ph.Eur.U стомашно-устойчиви капсули, твърди
Kreon 10 000 Ph.Eur.U gastro-resistant capsules, hard

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула Креон 10 000 Ph.Eur.U съдържа 150 mg панкреатин (панкреасен прах) (*Pancreatin (Pancreas Powder)*), съответстващ на:

амилаза (*Amylase*)	8 000 Ph. Eur. единици
липаза (*Lipase*)	10 000 Ph. Eur. единици
протеаза (*Protease*)	600 Ph. Eur. единици

Произведени от свинска панкреасна тъкан.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Стомашно-устойчиви капсули, твърди

Двуцветна твърда желатинова капсула с кафява матова капачка и прозрачно тяло.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на панкреасна екзокринна недостатъчност при деца и възрастни.

Панкреасната екзокринна недостатъчност е често свързана, но не ограничена до:

- кистична фиброза (муковисцидоза)
- хроничен панкреатит
- хирургия на панкреаса
- гастректомия
- рак на панкреаса
- състояния след гастроинтестинален байпас (напр. Billroth II гастроентеростомия)
- обструкция на панкреасния или общия жлъчен канал (напр. при неоплазма)
- синдром на Shwachman-Diamond
- състояние след остър панкреатит и започване на ентерално или перорално хранене.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировката се определя от индивидуалните потребности и зависи от тежестта на заболяването и състава на храната.

<u>Начин на приложение</u>

Препоръчително е ензимите да се приемат по време или незабавно след хранене.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Капсулите трябва да се гълтат цели, без да се смачкват или дъвчат, с достатъчно количество течност по време или след всяко основно хранене или закуска. Когато гълтането на капсулите е затруднено (напр. при малки деца или пациенти в старческа възраст), капсулите могат да се отворят внимателно и минимикросферите да се добавят към мека храна (pH < 5,5), която не изисква дъвчене или микросферите да се приемат с течност (pH < 5,5). Това може да бъде ябълков сок, кисело мляко или плодов сок с pH < 5,5, напр. ябълков, портокалов сок или сок от ананас. Тази смес не трябва да се съхранява. Смачкване и дъвчене на минимикросферите или смесване с храна или течност с pH > 5,5 може да наруши защитното ентерично покритие. Това може да доведе до ранно освобождаване на ензими в устната кухина и до намалена ефикасност и дразнене на лигавичните мембрани.

Трябва да се внимава да не остава лекарство в устата.

Важно е да се осигури достатъчна хидратация през цялото време, особено през периоди на повишена загуба на течности. Недостатъчният прием на течности може да утежни констипация. Всяко смесване на минимикросферите с храна или течност трябва да се приложи незабавно и не трябва да се съхранява.

Дозировка при деца и възрастни с муковисцидоза

На база на препоръките на Конференцията за консенсус по муковисцидоза, Американската фондация по муковисцидоза и английските контролирани проучвания, може да се препоръчва следната обща дозировка при панкреасна ензимна заместителна терапия:

- Базираната на телесна маса дозировка на ензимите трябва да започне с 1 000 единици липаза/kg/на хранене за деца под 4-годишна възраст и с 500 единици липаза/kg/на хранене за деца над 4-годишна възраст.
- Дозата трябва да се пригоди в зависимост от тежестта на заболяването, контрола на стеатореята и поддържането на добър хранителен статус.
- Повечето пациенти трябва да останат под или да не надвишават 10 000 единици липаза/kg телесно тегло на ден или 4 000 единици липаза/g приети мазнини.

Дозировка при други заболявания, свързани с панкреасна екзокринна недостатъчност

Дозата трябва да бъде определена индивидуално за всеки пациент според степента на нарушение на храносмилането и съдържанието на мазнини в храната. Необходимата доза при основно хранене е в интервала от 25 000 до 80 000 Ph. Eur. единици липаза и половината от индивидуалната доза за закуските между храненията.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Съобщавани са стриктури на илео-цекума и дебелото черво (фиброзираща колонопатия) при пациенти с муковисцидоза, приемащи високи дози панкреатин. Като предпазна мярка, необичайни коремни симптоми или промени на коремни симптоми трябва да се преценяват медицински с оглед изключване на фиброзираща колонопатия, особено при пациенти, приемащи повече от 10 000 единици липаза/kg дневно.

Инфекция с вируса на хепатит Е

Въпреки мерките, предприети по време на производството за намаляване на риска, е възможно наличието на вируса на хепатит Е (HEV) в лекарствени продукти, съдържащи екстракт от панкреас от животински (свински) произход под формата на прах.

Едно кръстосано проучване предполага по-висока серопревалентност на HEV при пациенти с кистозна фиброза, които използват заместителна терапия с панкреасни ензими, отколкото при

лица, които не използват панкреатин. Това проучване е със съществени ограничения, включително несигурност по отношение на момента на прекараната инфекция, както и вероятност източникът на HEV да е друг. Като предпазна мярка имуносупресираните пациенти, получаващи високи дневни дози, трябва да бъдат информирани за симптомите на вирусен хепатит и да потърсят медицинска помощ, ако се появят такива симптоми.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Проследимост
За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Фертилитет и бременност
Няма налични клинични данни за бременни жени, използвали панкреасни ензими.
Проучвания при животни не дават доказателства за каквато и да е абсорбция на свинските панкреасни ензими. Следователно, не се очаква репродуктивна токсичност или токсичност за развитието на плода. Предписването на лекарството на бременни жени трябва да става предпазливо.

Кърмене
Не се очаква ефект върху кърмачета, тъй като на базата на изследвания върху животни се предполага, че няма системна експозиция на кърмещите жени с панкреасни ензими. Панкреасните ензими могат да бъдат използвани по време на кърмене.

Ако се налага Креон по време на бременност и кърмене трябва да се прилага в дози достатъчни да осигурят адекватен хранителен статус.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Креон няма или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

В клинични проучвания повече от 900 пациенти са приемали Креон.

Най-често съобщаваните нежелани реакции са били стомашно-чревни нарушения с основно средна до умерена тежест.

Следните нежелани реакции с посочената по-долу честота са наблюдавани по време на клинични проучвания:

MedDRA-база данни на системо-органни класове	**Много чести (≥1/10)**	**Чести (≥1/100 до <1/10)**	**Нечести (≥1/1 000 до <1/100)>**	**С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)**
Стомашно-чревни нарушения	коремна болка*	гадене, повръщане, запек, подуване		стриктури на илео-цекума и дебелото черво (фиброзираща

		на корема, диария*		колонопатия)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			обрив	пруритус, уртикария
Нарушения на имунната система				свръхчувствителност (анафилактична реакция).

*Стомашно-чревните нарушения са свързани главно с подлежащо заболяване. Подобна или по-ниска честота в сравнение с плацебо се съобщава за диария и коремна болка. Съобщавани са стриктури на илео-цекума и дебелото черво (фиброзираща колонопатия) при пациенти с муковисцидоза, приемащи високи дози панкреатин (вж. точка 4.4).

Наблюдавани са алергични реакции главно, но не само отнасящи се до кожата и те са идентифицирани като нежелани реакции по време на периода след издаване на разрешението за употреба. Тъй като тези реакции са докладвани спонтанно от популация с неопределен размер, не е възможно да се определи тяхната честота.

Педиатрична популация
Не са идентифицирани специфични нежелани реакции при педиатричната популация. Честотата, типа и тежестта на нежеланите реакции са подобни при деца с муковисцидоза в сравнение с възрастни.

Докладвана е връзка между изключително високи дози на панкреатин и хиперурикозурия и хиперурикемия.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев" № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Изключително високи дози панкреатин, могат да бъдат свързани със съобщения за хиперурикозурия и хиперурикемия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Мултиензими (амилаза, липаза, протеаза), АТС код: A09AA02

Механизъм на действие
Креон съдържа панкреатин от свински произход, формулиран като стомашно-устойчиви (киселинно устойчиви) минимикросфери, поставени в желатинови капсули.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Капсулите се разтварят бързо в стомаха, освобождавайки голямо количество минимикросфери – мултидозов принцип, създаден за да се постигне добро смесване със стомашното съдържимо, изпразване от стомаха заедно с химуса и след освобождаването - добро разпределение на ензимите химуса.

Когато минимикросферите достигнат тънките черва, обвивката се разгражда бързо (при pH>5.5), освобождавайки ензими с липолитична, амилолитична и протеолитична активност, което осигурява разграждането на мазнините, въглехидратите и протеините. Продуктите от панкреасното смилане след това или се абсорбират директно или са подложени на по-нататъшна хидролиза от чревните ензими.

Клинична ефикасност и безопасност

Проведени са общо 30 проучвания, изследващи ефикасността на Креон при пациенти с панкреасна екзокринна недостатъчност. Десет от тях са плацебо-контролирани, проведени при пациенти с муковисцидоза, хроничен панкреатит или постхирургични състояния.

Във всички рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания за ефикасност, предварително дефинираната първична цел е да докажат превъзходството на Креон спрямо плацебо по отношение на параметъра за първична ефикасност – коефициента на абсорбция на мазнините (*coefficient of fat absorption – CFA*).

Коефициентът на абсорбция на мазнини определя процента на мазнини, които се абсорбират от организма, като се има предвид приема и фекалната екскреция на мазнини. В плацебо-контролирани проучвания за панкреасна ензимна недостатъчност, средният CFA (%) е бил по-висок при лекувани с Креон (83,0%) в сравнение с плацебо (62,6%). Във всички проучвания, независимо от дизайна, средният CFA (%) в края на лечението с Креон е бил сходен на средните стойности CFA за Креон в плацебо-контролираните проучвания.

Лечението с Креон значително подобрява симптомите на панкреасна екзокринна недостатъчност, включително консистенция на изхожданията, коремна болка, метеоризъм и честота на изхожданията, независимо от основното заболяване.

Педиатрична популация

При муковисцидоза ефикасността на Креон е демонстрирана при 288 педиатрични пациенти във възрастовия интервал от новородени до юноши. Във всички проучвания средните стойности на CFA в края на лечението с Креон надвишават 80% във всички педиатрични възрастови групи.

5.2 Фармакокинетични свойства

Изследванията с животни не сочат данни за абсорбция на неразградени ензими и затова не са провеждани класически фармакокинетични проучвания. Панкреасните ензимни добавки не изискват абсорбция за осъществяване на техния ефект. Точно обратно, тяхната пълна терапевтична активност се проявява в лумена на стомашно-чревния тракт. Освен това те са протеини и са подложени на протеолитично разграждане по време на тяхното преминаване през стомашно-чревния тракт, преди да бъдат абсорбирани като пептиди и аминокиселини.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват остра, субхронична или хронична токсичност от практическо значение. Не са извършвани изследвания за генотоксичност, канцерогенност или репродуктивна токсичност.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на микросферите
макрогол 4000

Обвивка
хипромелозен фталат,
диметикон 1000
цетилов алкохол,
триетилов цитрат,

Капсули
желатин
железен оксид (E 172)
натриев лаурил-сулфат

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Бутилки
Да се съхранява под 25°C. След отваряне да се съхранява при температура под 25°C и да се използва до 6 месеца.
Бутилката да се съхранява плътно затворена, за да се предпази от влага.

Да се съхранява на места, недостъпни за деца.
Да се съхранява в оригиналната опаковка.

Блистери
Да се съхранява под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Креон стомашно-устойчиви капсули 10 000 Ph.Eur.U/caps по 50 и 100 броя в бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE) с отчупваща се при завъртане полипропиленова (PP) капачка. Всяка бутилка е поставена в картонена опаковка.

Креон стомашно-устойчиви капсули 10 000 Ph.Eur.U/caps по 20 броя се предлагат и в блистери от алуминий/ алуминиево фолио. Всеки блистер съдържа 10 капсули; 2 блистера са поставени в картонена кутия.

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за извърляне.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Виатрис ЕООД
офис сграда „Сердика офиси“
бул. Ситняково № 48, ет. 7
1505 София
България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20000354

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 08 юни 2000 г.
Дата на последно подновяване: 19 ноември 2010 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

07/2026