

БЕКТЕМ
Кыргыз Республикасынын
Саламаттык сактоо министрлигинин
Дары-дармектер жана медициналык
техникалар менен камсыздандыруу
департаментинин директорунун
орун басары
Джанкорозова М.К.
«14» январь 2020-ж.



ДАРЫ КАРАЖАТЫН МЕДИЦИНАДА КОЛДОНУУ БОЮНЧА
НУСКАМА

КРЕОН® 10000 (KREON® 10000)

КРЕОН® 25000 (KREON® 25000)

Соодадагы аталышы

Креон® 10000, Креон® 25000

Эл аралык патенттелбеген аталышы

Панкреатин.

Дарынын түрү

Ичегиде эрий турган капсулалар.

Курамы

Таасир берүүчү зат: панкреатин.

Креон® 10000: 1 капсула өзүнө төмөнкүлөрдү камтыйт: 150 мг панкреатин, бул 10000 бирд. ЕФ липазанын, 8000 бирд. ЕФ амилазанын жана 600 бирд. ЕФ протеазанын ферментативдик активдүүлүгүнө ылайык келет;

Көмөкчү заттар: гранулалардын борбордук бөлүгү - макрогол 4000, гранулалардын сырткы кыртышы - гипромеллоза фталат, цетил спирти, триэтилцитрат, диметикон 1000; *ка-туу желатин капсуласы* - желатин, темир оксидинин кызыл боёгу (Е 172), темир оксидинин сары боёгу (Е 172), темир оксидинин кара боёгу (Е 172), титан диоксиди (Е 171), натрий лаурилсульфат.

Креон® 25000: 1 капсула өзүнө төмөнкүлөрдү камтыйт: 300 мг панкреатин, бул 25000 бирд. ЕФ липазанын, 18000 бирд. ЕФ амилазанын жана 1000 бирд. ЕФ протеазанын ферментативдик активдүүлүгүнө ылайык келет;

Көмөкчү заттар: гранулалардын борбордук бөлүгү - макрогол 4000, гранулалардын сырткы кыртышы - гипромеллоза фталат, цетил спирти, триэтилцитрат, диметикон 1000; *ка-туу желатин капсуласы* - желатин, темир оксидинин кызыл боёгу (Е 172), темир оксидинин сары боёгу (Е 172), титан диоксиди (Е 171), натрий лаурилсульфат.

Сүрөттөмөсү

Креон® 10000: 2 көлөмүндөгү эки түстөгү катуу желатин капсулалары, күрөң тунук эмес капкакчасы менен жана түссүз тунук тулкусу менен, ачык-күрөң келген жана ичегиде эриген гранулалар менен толтурулган (минимикросфералары менен™);

Креон® 25000: 0 көлөмүндөгү эки түстөгү катуу желатин капсулалары, кызгылт сары-күрөң тунук эмес капкакчасы менен жана түссүз тунук тулкусу менен, ачык-күрөң келген жана ичегиде эриген гранулалар менен толтурулган (минимикросфералары менен™);

Фармадарылык тобу

Тамак сиңирүүгө көмөк көрсөтүүчү дарылар, ошондой эле ферменттик дарылар. Тамак сиңирүүчү ферменттик дарылар. Панкреатин.

АТХ коду: A09AA02.

Фармакологиялык касиеттери:

Фармакодинамикасы

Креон® доңыздан алынган панкреатинди камтыйт (доңыздун уйку безинин тканынан жасалган), ичегиде эриген минимикросфералар кыртышы менен жабылган түрдө (кычкыл чөйрөгө чыдамдуу), желатин капсулаларында.

Уйку безинин порошогун уйку безинин ферменттерин камтыйт, липаза, альфа-амилаза, трипсин, химотрипсин жана башка ферменттер сыяктуу. Ага кошумча, уйку безинин порошогун ферментативдик таасири жок көмөкчү компоненттерди камтыйт. Эрибеген заттар тамак сиңирүүчү суюктуктар же бактериялар менен эритилет. Тамак сиңирүүгө жеткиликтүү фермент жана галеникалык формалардын таасирдүүлүгү аныкталган. Липазанын ферментативдүү активдүүлүгү трипсиндин курамындагылар сыяктуу эле негизгилеринен болуп саналат, амилаolitikалык таасирдүүлүк муковисцидозду дарылоодо гана маанилүү, анткени өнөкөт панкреатитте да тамак-аштагы полисахариддердин кыйроосу козголбойт. Трипсин автокаталетикалык түрдө трипсинден же ичке ичегинин энтерокиназынан кыймылга келет жана пептиддерди курамдык бөлүкчөлөргө эритет, ал эндопептидаз сыяктуу аракеттенип лизин жана аргинин тарабынан тартууланган пептиддик байланыштарды эритет. Акыркы изилдөөлөргө таянып, уйку безинин секрециясы ичке ичегинин үстүнкү бөлүгүндө кыймыл аракетте болгон трипсин тарабынан терс тескери байланыш боюнча ингибирлениши божомолдонот. Бир канча изилдөөлөрдө сүрөттөлгөн уйку безинин порошогунун дарыларынын анальгетикалык таасири да ушул эффектке жазылган.

Альфа-амилаза глюкозасы бар полисахариддерди абдан тездик менен эндоамилаза сыяктуу аракеттенип эритет, ошондуктан оорунун аркасынан уйку безинин секретордук таасирдүүлүгү алда канча төмөндөгөн учурда да альфа-амилазанын таасири ага жетет.

Креондун галеникалык түрү тамак-ашты сиңирүү үчүн уйку безинин порошогунун ферментативдик таасирдүүлүгүнүн оптималдуу ишке ашуусун шарттайт. Уйку безинин бардык ферменттерин аралашмасын камтыган ичегиде эриген минимикросфералар, оңой эрий турган катуу желатин капсулаларына салынган. Капсулалар pH 4 жараша ашказанда 2-3 минутада эрийт жана көп сандаган минимикросфераларды бошотушат. Мындай көп сандуулуктун принциби минимикросфералардын химус менен жакшы аралашуусу үчүн ойлонуп чыгарылган, мындай жол менен минимикросфералар ашказандан он эки эли ичегиге химус менен чогу жетишет жана ферменттер алардын бошотулушунан кийин бирдей бөлүштүрүлөт. Минимикросфералардын ичке ичегиге баруулары менен алардын

сырткы катмары тездик менен эрийт ($\text{pH} > 5.5$) жана ферменттер бошотулат. Ошентип химустун бөлүнүшү тамактын сиңирүүсүнүн физиологиялык жолундагыдай эле башталышы мүмкүн.

Креон дарысы галендердин дарылык формасынан улам карын зилинин концентрирленген кислотасында ферменттеринин таасирдүүлүгү жоголбойт. Ферменттердин бошолуусу рН-ка көз каранды.

Клиникалык натыйжалуулугу

Уйку безинин экзокриндик жетишсиздиги бар бейтаптарга Креон дарысынын натыйжалуу таасирине жалпы 30 изилдөө жүргүзүлгөн. Алардын ону плацебо-башкарылбаган изилдөөлөр болгон, аларга муковисцидозу, уйку безинин өнөкөт сезгенүүсү бар, же хирургиялык кийлигишүүлөрдөн кийинки абалдагы бейтаптар катышкан.

Бардык рандомизирленген (тандалган) плацебо-башкарылган изилдөөлөрдө, майларды сиңирүү коэффициенти (МСК) Креондун баштапкы натыйжалуулугунун көрсөткүчү боюнча плацебого үстөмдүгүн далилдөө - алдын ала аныкталган баштапкы максат болгон. Майлардын сиңүү коэффициенти, майларды тамак-аш менен кабыл алууну жана майлардын заң менен бөлүнүп чыгуусун эсепке алуу менен организмде абсорбцияланган майлардын пайызын чагылдырат. Уйку безинин сырткы-бездик жетишсиздигин плацебо-башкарылган изилдөөлөрдө, МСК (%) орто мааниси, плацебону (62.6%) колдонууга караганда, Креон (83.0%) менен дарылоодо жогору болгон. Бардык изилдөөлөрдө, алардын дизайнына көз карандысыз, Креон менен дарылоо мезгилинин соңуна карай МСК (%) орточо мааниси, Креонду плацебо-башкарылган изилдөөлөрдө колдонгон майлардын сиңүү коэффициенти орто маанилерине окшош болгон.

Оорунун этиологиясына көз карандысыз, бардык жүргүзүлгөн изилдөөлөрдө мүнөздүк симптоматиканын (заңдын консистенциясы жана жыштыгы, метеоризм сыяктуу) жакшы болуусу байкалган.

Балдар

Жаңы төрөлгөндөн баштап өспүрүм курагына чейинки муковисцид болуп ооруган 288 бейтаптарда Креон® дарысынын таасирдүүлүгү көрсөтүлгөн. Баардык изилдөөлөрдө ар кандай курактагы балдардын, Креон дарысы менен дарыланып бүткөндөн кийинки орточо МСК көрсөткүчү 80% дан жогору болгон.

Фармакокинетикасы

Жаныбарларга жүргүзүлгөн изилдөөлөрдө ферменттердин өзгөрбөгөн түрдө сиңип кетүүсү байкалган эмес, ошондуктан классикалык фармакокинетикалык изилдөөлөр жүргүзүлгөн жок. Ферменттер өз функцияларын аткаруу үчүн сиңирилбөөсү керек. Тескерисинче, алардын толук дарылык таасири ичегиде жүрөт. Ферменттер курамына жараша белоктор болгондуктан, аутолиз жана протеолиз жолу менен ичегиде жүрүп отуруп эрийт жана пептиддер, аминокислоталар сыяктуу сиңирилет.

Медициналык колдонууга көрсөтмөлөр

Уйку безинин экзокриндик функциясынын бузулуусу, тамак сиңирүүнүн бузулуусу менен коштолуп. Муковисцидоздо уйку безинин жетишсиз экзокриндик функциясын толуктоо үчүн.

Колдонуу жолу жана дозасы

Дарынын дозасын оорунун түрүнө жана диетанын курамына жараша жеке түрдө тандалат. Адекваттуу жеке дозаны тандоо үчүн, дарынын үч дозасы бар - Креон® 10000, Креон® 25000.

Дарыны тамактануу учурунда же андан кийин колдонуу сунушталат.

Капсулаларды бүтүн боюнча жутуу керек, сындырбастан жана чайнабастан, керектүү өлчөмдөгү суу менен жутуу керек, же жеңил тамак менен жутса болот.

Эгер капсула бүтүн бойдон жутулбай жатса (балдар жана улгайган адамдар), аны ачып гранулаларын чайноонун кереги жок болгон жана кычкыл даамы бар болгон ($\text{pH} < 5.5$) жумшак тамакка кошсо болот, же болбосо ошондой эле кычкыл даамы бар ($\text{pH} < 5.5$) суюктук менен ичсе болот. Мисалы, минимикросфераларды алманын пюресине, йогуртка же мөмө жемиштердин ширесине (алма, апельсин же ананас ширелери) $\text{pH} 5.5$. тен аз эмес. Мындай кошулмаларды дароо ичүү жана сактабоо керек.

Минимикросфераларды майдалоо жана чайноо, ошондой эле аларды тамак менен жана $\text{pH} 5.5$ тен жогору болгон суюктук менен аралаштыруу, алардын коргоочу ичегиде эриген катмарын бузушу мүмкүн. Бул ферменттердин ооздон эле эрте чыгып таасирдүүлүктү азайтып былжыр катмардын дүүлүгүүсүнө алып келиши мүмкүн. Ооздо минимикросфералардын калбаганын текшерүү керек.

Креон® 10000, Креон® 25000 дарылары менен дарылануу учурунда жетишээрлик өлчөмдөгү суюктукту ичүү абдан маанилүү, өзгөчө анын жогорку жоготуулары учурунда. Суюктуктун жетишсиздиги ич катууга алып келиши мүмкүн.

Муковисцидоз учурунда чоңдордун жана балдардын дозалары

Муковисцидоз (МВ) боюнча макулдашуу конференциясынын сунуштамаларына негиздеп, АКШ МВ Ассоциацияларынын "көзөмөлдүү учур" изилдөөлөрүндө жана Улуу Британияда "көзөмөлдүү учур" изилдөөлөрүндө, уйку безинин ферменттери менен ордун алмаштыруучу дарылоо боюнча төмөнкү жалпы рекомендацияларды сунуштаса болот:

- балдардын 4 жашка чейинки баштапкы дозасы 1000 бирд. липаза килограмм дене салмагына ар бир тамактануу учурунда; 4 жаштан улууларга 500 бирд. липаза кг дене салмагына ар бир тамактануу учурунда.

- дозаны индивидуалдык түрдө тандоо керек, оорунун түрүнө жараша, стеаторея контролу жана дарыгердин көзөмөлдөөсү менен келе турган нутритивдик статусту колдоо.

- фиброзирлеген колонопатиянын келип чыгуусунан улам, уйку безинин ферменттерин чоң дозада кабыл алуу учурунда бейтаптардын көбүнө 1000 бирд. ашкан липаза/кг/суткада же 4000 бирд. липаза колдонулган майдын граммына кабыл алуу сунушталынбайт.

Уйку безинин экзокриндик жетишсиздигинин башка түрлөрүндө дозалары

Тамак сиңирүүнүн бузулуусуна жараша жана тамак-аштын курамындагы майлуулука жараша дозаны индивидуалдык түрдө тандоо керек.

Негизги тамактануунун ар биринде күнүмдүк баштапкы доза 10000 ден 25000 бирд. чейин липазаны түзөт. Негизги тамактануунун ар биринде доза 25000 ден 80000 бирд. чейин липазаны түзүшү мүмкүн, ал эми жеңил тамактанууда индивидуалдык дозанын жарымын түзүшү керек.

Креон® дарысын кабыл алуунун узактыгы оорунун жүрүшүнө жана дарыгерге байланыштуу болот.

Кыйыр таасири

Клиникалык изилдөөлөрдө 900 дөн ашык бейтаптар Креон® ду кабыл алыпкан.

Көбүрөөк маалымдалган кыйыр таасирлер тамак сиңирүү системасынын жеңил жана орто даражадагы бузулуусу болгон.

Кийинки кыйыр таасирлер клиникалык изилдөөлөр учурунда байкалган, төмөндө көрсөтүлгөн жыштыктары менен:

Органдардын системасы	Абдан жыш, $\geq 1/10$	Жыш, $\geq 1/100$ чейин $<1/10$	Жыш эмес, $\geq 1/1000$ чейин $<1/100$	Жыштыгы белгисиз
Ашказан-ичеги жолу тарабынан бузулуулар	Ичтин оорушу*	Көңүл айнуу, кусуу, ич катуу, ичтин көбүүсү, ич өтүү*		Жамбаш, мөөн жана жоон ичеги стриктуралары (фиброзирлеген колонопатия)
Тери жана тери алдындагы ткандар тарабынан бузулуулар			бөртмө	кычышуу, бөрү жатыш
Иммундук система тарабынан бузулуулар				Жогорку сезимталдуулук (анафилактикалык реакциялар)

* - Ашказан-ичеги жолдорунун бузулуусунун башкы себеби негизги оору менен байланыштуу. Ичтин оорушу жана диарея сыяктуу жагымсыз реакциялардын пайда болуу жыштыгы плацебону колдонууда окшош же андан төмөн болот.

Муковисцидоз менен ооруган жана панкреатин дарыларын жогорку дозада кабыл алган бейтаптарда жоон ичеги, кара ичеги жана мөөндүн (фиброзирлеген колонопатия) структуралары байкалган («медициналык колдонууда алдын ала этияттык чаралары» бөл. караңыз).

Байкалган аллергиялык реакциялар негизинен тери менен чектелген, бирок бардык учурда эмес, каттоонун алдындагы колдонуудагы кыйыр таасирлер катары аныкталган. Себеби бул реакциялар тууралуу маалыматтар сырткы таасирден эмес жана белгисиз көлөмдөгү популяциядан алынган, бул реакциялардын так жыштыгын баамдоо мүмкүн эмес.

Балдар

Спецификалык жагымсыз реакциялар балдарда аныкталган эмес. Муковисцидозу бар балдарда жыштык, тип жана кыйыр таасирлердин оордугу чоңдордукунан айырмаланган эмес.

Каршы көрсөтмөлөр

Доңуздун этине (доңузга аллергия) жана капсуланын курам бирдигинин кайсынысына болбосун жогорку сезимталдуулуктун бар экендиги аныкталса креондун капсулаларын колдонууга болбойт.

Медициналык колдонууда алдын алуу этияттык чаралары

Муковисцидоз менен ооругандар панкреатиндин жогорку дозасын кабыл алганда, аларда жоон ичеги жана ичегилеринин (фиброзирлеген колонопатия) илеоцекалдык бөлүмүнүн ичкерүүсүн байкашкан. Эгер өзгөчө бир абдоминалдык оору белгилер пайда болсо же не-

гизги оорунун белгилеринин өзгөчөлүктөрү өзгөрүлсө, эскертүү чаралары катары жоон ичегинин жабыркоо мүмкүнчүлүгүн алып таштоо сунушталат, айрыкча бейтап 10000 бирд. липаза/кг/сут колдонуп жаткан болсо.

Ашыкча доза

Панкреатиндин башка дарыларын абдан чоң дозада кабыл алганда гиперурикемия жана гиперурикозурия байкалган.

Башка дары каражаттары менен болгон өз ара таасири

Башка дары каражаттары менен изилдөөлөр жүргүзүлгөн эмес.

Кош бойлуулук же эмчек эмизүү мезгилинде колдонуу

Кош бойлуу учурда уйку безинин ферменттеринин өз ара таасирдешүүсү боюнча берилген клиникалык изилдөөлөр жок, ошондуктан дарыны кош бойлуу айымдарга этияттык менен дайындоо керек. Доуздан келип чыккан уйку бездеринин ферменттеринин сиңирилүү белгилеринин жоктугун жаныбарларга жүргүзүлгөн изилдөөлөр көрсөтүштү. Ошентип, төрөткө жана түйүлдүктүн өрчүүсүнө токсиндүү таасирдин пайда болуу мүмкүнчүлүгү күтүлбөйт.

Эмизип жаткан айымда уйку безинин ферменттеринин системалык экспозициясынын жок экендигине жаныбарларга жүргүзүлгөн изилдөөлөр күбө болгондуктан, сүт эмип жаткан балага болгон кандайдыр бир таасирдин пайда болуусу күтүлбөйт. Ошондуктан эмизип жаткан учурда уйку бездеринин ферменттерин кабыл алууга болот.

Абдан керек болгон учурда эмизип жаткан айымдар же кош бойлуу айымдар Креонду® кабыл алса болот, адекваттуу нутритивдик статусту каржылоо үчүн жетиштүү дозаларда кабыл алууга болот.

Авто унааларды жана механизмдерди башкаруу жөндөмдүүлүгүнө тийгизген таасири

Авто унааларды жана механизмдерди башкарууда Креон® дарысынын жөндөмдүүлүкө тийгизген таасири жок же абдан сейрек кездешет.

Таңгакчасы

Алгачкы ачууда көзөмөлү бар, полипропиленден жасалган буралуучу капкакчасы менен ак түстөгү жогорку тыгыздуу полиэтиленден жасалган флакондордо 20 капсуладан салынган. 1 флакон медицинада колдонуу боюнча нускамасы менен бирге картон кутучага салынган.

Алюминий/алюминий блистерге 10 капсуладан салынган. 2 блистер медицинада колдонуу боюнча нускамасы менен кошо картон кутучасына салынган.

Сактоо шарты

Жогорку тыгыздыктагы полиэтилен флакондору: бекем жабылган өзүнүн таңгакчасында, 25°C дан жогору эмес аба табында сактоо керек.

Алюминий фольгасынан турган блистерлер: 25°C дан жогору эмес аба табында сактоо керек.

Балдар жетпеген жерде сактоо керек.

Жарактуулук мөөнөтү

2 жыл.

Флаконду биринчи ачкандан кийинки жарактуулук мөөнөтү - 6 ай.

Таңгакчада көрсөтүлгөн жарактуулук мөөнөтү аяктагандан кийин колдонууга болбойт.

Берүү шарты

Рецепти жок.

Каттоо күбөлүгүнүн ээси

Эбботт Лабораториз ГмбХ,

Фройндаallee 9А,

30173 Ганновер, Германия.

Өндүрүүчү

Эбботт Лабораториз ГмбХ,

Юстус-вон-Либиг-Штрассе 33,

31535, Нойштадт, Германия.

Керектөөчүлөрдөн арыз-доолорду кабыл алуучу уюмдун аталышы, дареги жана байланыш маалыматтары:

ЖЧШ «Абботт Казакстан»

050060 Алмата шаары, Казакстан Республикасы,

Ходжанова көчөсү 92, 90-кеңсе

тел.: +7 7272447544, +7 7272447644,

e-mail: pv.kazakhstan@abbott.com