

CREON®**(胰脂肪酶)**

缓释胶囊

仅凭处方销售

处方信息强调事项

这些强调事项并未包含安全有效地使用 CREON 所需的全部信息。参见 CREON 的完整处方信息。

CREON(胰脂肪酶)口服缓释胶囊

美国首次批准时间:2009 年

适应症与用途

CREON 适用于治疗胰腺外分泌机能不全的成人和儿童患者。

剂量与用法**重要剂量信息 (2.1)**

- CREON 是包含脂肪酶、蛋白酶和淀粉酶的酶混合物,服药剂量按脂肪酶单位计。剂量方案依据实际体重或脂肪摄入量确定。
- 根据临床症状、脂肪痢程度和饮食中的脂肪含量确定患者个体的服药剂量。
- 在未行进一步检查的情况下,成人和 12 个月以上儿童患者的服药剂量每餐不超过 2,500 个脂肪酶单位/kg,每日不超过 10,000 个脂肪酶单位/kg 或 4,000 个脂肪酶单位/g 脂肪摄入量。(5.1)
- 成人和 12 个月以上儿童患者每日药物的总摄入量应基于约三餐和每天两或三次零食。每次零食时应摄入一次正餐规定剂量的一半。
- 请勿用其他胰酶产品替代 CREON。从其他胰酶产品转为使用 CREON 时,监测患者是否出现胰腺外分泌机能不全的临床症状,并在必要时滴定剂量。

推荐剂量 (2.2)

成人和 12 个月以上儿童患者:推荐的初始剂量为:

- 对于成人和 4 周岁及以上儿童患者,每餐 500 个脂肪酶单位/kg。
- 对于患有慢性胰腺炎或接受胰腺切除术的成年患者,每餐 500 至 1,000 个脂肪酶单位/kg。
- 对于 12 个月以上 4 周岁以下的儿童患者,每餐 1,000 个脂肪酶单位/kg。
- 将剂量滴定至每餐 2,500 个脂肪酶单位/kg,每日 10,000 个脂肪酶单位/kg 或每日 4,000 个脂肪酶单位/g 脂肪摄入量。如果通过排泄物脂肪测定证明有效或吸收不良改善,则可以给予更高剂量。

刚出生至 12 月龄的儿童患者:推荐剂量为每 120 mL 婴儿配方奶或每次哺乳 3,000 个脂肪酶单位(1 粒胶囊)。

准备工作和给药说明 (2.3)

- 胶囊整粒吞服。对于无法吞服整粒胶囊的患者,可将胶囊内容物撒在酸性软食品(如苹果酱、香蕉、原味希腊酸奶)上。
- 切勿压碎或咀嚼 CREON 胶囊或胶囊内容物。
- 饮用足量液体以确保完整吞下 CREON。(5.2)
- 参见完整处方信息,了解刚出生至 12 月龄儿童患者的额外给药信息。

药物剂型与浓度**缓释胶囊 (3):**

- 3,000 个 USP 单位的脂肪酶;9,500 个 USP 单位的蛋白酶;和 15,000 个 USP 单位的淀粉酶
- 6,000 个 USP 单位的脂肪酶;19,000 个 USP 单位的蛋白酶;和 30,000 个 USP 单位的淀粉酶
- 12,000 个 USP 单位的脂肪酶;38,000 个 USP 单位的蛋白酶;和 60,000 个 USP 单位的淀粉酶
- 24,000 个 USP 单位的脂肪酶;76,000 个 USP 单位的蛋白酶;和 120,000 个 USP 单位的淀粉酶
- 36,000 个 USP 单位的脂肪酶;114,000 个 USP 单位的蛋白酶;和 180,000 个 USP 单位的淀粉酶

禁忌症

无 (4)

警告和注意事项

- 纤维化结肠病:与大剂量服药有关,常见于长期用药和患有囊性纤维化的儿童患者。不满 12 周岁且用药剂量超过每餐 6,000 个脂肪酶单位/kg 的儿童患者曾报告结肠狭窄。在治疗期间监测既存疾病的进展情况。除非有临床指征,否则请勿超过推荐剂量。(2.1, 5.1)
- 口腔黏膜刺激:包被胶囊内容物的保护性肠溶衣遭到破坏,从而可能刺激口腔黏膜。(2.3, 5.2)
- 高尿酸血症:大量服药时曾报告;考虑监测痛风、肾功能损害或高尿酸血症患者的血尿酸水平。(5.3)
- 病毒传播风险:无法明确排除存在猪源病毒,并感染人类的可能性。(5.4)
- 超敏反应:监测已知对猪源蛋白有反应的患者。如果出现症状,启动适当的医疗管理;考虑继续治疗的风险和获益。(5.5)

最常见的不良反应 (6.1)

囊性纤维化成人和儿童患者:

- 7 周岁及以上 (≥4%):呕吐、头晕、咳嗽。
- 4 月龄至 6 周岁 (6%):呕吐、易怒、食欲下降。

慢性胰腺炎或胰腺切除患者:

- 成年人 (≥4%):高血糖、低血糖、腹痛、粪便异常、肠胃气胀、频繁排便、鼻咽炎。

若要报告疑似不良反应,请联系 AbbVie Inc., 电话为 1-800-633-9110;或联系 FDA(美国食品药品监督管理局), 电话为 1-800-FDA-1088, 网址为 www.fda.gov/medwatch。

请参阅第 17 节“患者咨询信息”和“用药指南”。

修订日期:2024 年 2 月

完整处方信息:目录***1 适应症与用途****2 剂量与用法****2.1 重要剂量信息****2.2 推荐剂量****2.3 准备工作和给药说明****3 药物剂型与浓度****4 禁忌症****5 警告和注意事项****5.1 纤维化结肠病****5.2 口腔黏膜刺激****5.3 高尿酸血症****5.4 病毒传播风险****5.5 超敏反应****6 不良反应****6.1 临床试验经验****6.2 上市后经验****8 特定人群用药****8.1 妊娠期用药****8.2 哺乳期用药****8.4 儿科用药****8.5 老年人用药****10 过量****11 描述****12 临床药理学****12.1 作用机理****12.2 药效学****12.3 药物代谢动力学****14 临床研究****14.1 由囊性纤维化引起的胰腺外分泌机能不全****14.2 由慢性胰腺炎或胰腺切除引起的胰腺外分泌机能不全****16 包装规格/储存与处理****17 患者咨询信息**

* 完整处方信息中省略掉的部分或子部分未列出。

完整处方信息**1 适应症与用途**

CREON® 适用于治疗胰腺外分泌机能不全的成人和儿童患者。

2 剂量与用法**2.1 重要剂量信息**

CREON 是包含脂肪酶、蛋白酶和淀粉酶的酶混合物。CREON 服药剂量按脂肪酶单位计。

- 使用基于实际体重或脂肪摄入量的剂量方案。
- 从最低推荐剂量开始,并根据临床症状、脂肪痢程度和饮食中的脂肪含量确定患者个体的服药剂量。改变剂量需经过数天的剂量调节期。
- 在未行进一步检查的情况下,成人和 12 个月以上儿童患者的服药剂量每餐不超过 2,500 个脂肪酶单位/kg,每日不超过 10,000 个脂肪酶单位/kg 或 4,000 个脂肪酶单位/g 脂肪摄入量。【请参阅“警告与注意事项”(5.1)】。
- 成人和 12 个月以上儿童患者每日药物的总摄入量应基于约三餐和每天两或三次零食。每次零食时应摄入一次正餐 CREON 规定剂量的一半。
- 请勿用其他胰酶产品替代 CREON。从其他胰酶产品转为使用 CREON 时,监测患者是否出现胰腺外分泌机能不全的临床症状,并在必要时滴定剂量。

2.2 推荐剂量

成人和 12 个月以上儿童患者

推荐的初始口服剂量为:

- 对于成人和 4 周岁及以上儿童患者,每餐 500 个脂肪酶单位/kg。
- 对于患有慢性胰腺炎或接受胰腺切除术的成年患者,每餐 500 至 1,000 个脂肪酶单位/kg。
- 对于 12 个月以上 4 周岁以下的儿童患者,每餐 1,000 个脂肪酶单位/kg。

如果吸收不良的体征和症状持续存在,请增加服药剂量。将剂量滴定至每餐 2,500 个脂肪酶单位/kg,每日 10,000 个脂肪酶单位/kg 或每天 4,000 个脂肪酶单位/g 脂肪摄入量。如果通过排泄物脂肪测定证明有效,或者吸收不良的体征或症状(包括营养状况测定结果)有所改善,则可以给予更高剂量。

刚出生至 12 月龄的儿童患者

推荐口服剂量为每 120 mL 婴儿配方奶或每次哺乳 3,000 个脂肪酶单位。

2.3 准备工作和给药说明

告知成人和 12 个月以上儿童患者,或者他们的看护人以下事项:

- 在用餐和零食期间服用 CREON。如果本餐未服用药物,应在下一餐或下一次零食时服用下一剂量的药物。
- 胶囊整粒吞服。
- 对于无法吞服整粒胶囊的患者,可小心打开胶囊,将整个内容物撒在少量 pH 值等于或低于 4.5 的酸性软食品(如苹果酱、香蕉、原味希腊酸奶)上。立即吃完混有药物的整个食品。
- 切勿压碎或咀嚼 CREON 胶囊或胶囊内容物。
- 饮用足量液体(水或果汁)以确保完整吞下 CREON【请参阅“警告与注意事项”(5.2)】。

告知刚出生至 12 月龄儿童患者的看护人以下事项:

- 每次母乳喂养或每次饮用 120 mL 婴儿配方奶之前,小心打开一粒 CREON 胶囊(含有 3,000 个 USP 单位的脂肪酶),并使用以下两种方法之一给予全部内容物:
 - 撒在少量 pH 值等于或低于 4.5 的酸性软食品(如苹果酱、香蕉、原味希腊酸奶)上,小心不要压碎胶囊内容物。应立即将混有药物的整个食品喂给孩子。
 - 直接将胶囊内容物撒入婴儿口中。
- 服用 CREON 后,立即喂食额外的母乳或婴儿配方奶,以确保完全吞下胶囊内容物。
- 请勿将 CREON 胶囊内容物直接与一瓶母乳或婴儿配方奶混合。
- 请勿压碎 CREON 胶囊内容物,目视检查婴儿口腔以确保口中未留有药物【请参阅“警告与注意事项”(5.2)】。
- 如果本次未服用药物,应在下一次喂食时服用下一剂量的药物。

3 药物剂型与浓度

缓释胶囊规格如下:

- 3,000 个 USP 单位的脂肪酶;9,500 个 USP 单位的蛋白酶;和 15,000 个 USP 单位的淀粉酶封装于两件式胶囊内,白色不透明胶囊盖印有“CREON 1203”,胶囊体为白色不透明。
- 6,000 个 USP 单位的脂肪酶;19,000 个 USP 单位的蛋白酶;和 30,000 个 USP 单位的淀粉酶封装于两件式胶囊内,橙色不透明胶囊盖印有“CREON 1206”,胶囊体为蓝色不透明。
- 12,000 个 USP 单位的脂肪酶;38,000 个 USP 单位的蛋白酶;和 60,000 个 USP 单位的淀粉酶封装于两件式胶囊内,棕色不透明胶囊盖印有“CREON 1212”,胶囊体为无色透明。
- 24,000 个 USP 单位的脂肪酶;76,000 个 USP 单位的蛋白酶;和 120,000 个 USP 单位的淀粉酶封装于两件式胶囊内,橙色不透明胶囊盖印有“CREON 1224”,胶囊体为无色透明。
- 36,000 个 USP 单位的脂肪酶;114,000 个 USP 单位的蛋白酶;和 180,000 个 USP 单位的淀粉酶封装于两件式胶囊内,蓝色不透明胶囊盖印有“CREON 1236”,胶囊体为无色透明。

4 禁忌症

无。

5 警告和注意事项

5.1 纤维化结肠病

据报道,患者在经过胰酶产品治疗后,可能发生纤维化结肠病。纤维化结肠病是一种罕见的严重不良反应,最初被描述为与大剂量使用胰酶产品(且通常为长期使用)有关,并最常报告于患有囊性纤维化的儿童患者身上。12 周岁以下的儿童,当每餐摄取胰酶产品的剂量超过 6,000 个脂肪酶单位/kg 时,可能引发结肠狭窄(一种纤维化结肠病的并发症)。目前,纤维化结肠病的潜在机制并不清楚。

如果有纤维化结肠病的病史,应在 CREON 治疗期间监测患者,因为部分患者可能有进展为结肠狭窄形成的风险。尚不确定纤维化结肠病是否会消退。在未行进一步检查的情况下,成人和 12 个月以上儿童患者的服药剂量每餐不超过 2,500 个脂肪酶单位/kg,每日不超过 10,000 个脂肪酶单位/kg 或 4,000 个脂肪酶单位/g 脂肪摄入量这一推荐剂量。如果通过排泄物脂肪测定证明有效,或者吸收不良的体征或症状(包括营养状况测定结果)有所改善,则可以给予更高剂量。服药剂量高于每餐 6,000 个脂肪酶单位/kg 的患者应经常接受监测,以检查是否出现纤维化结肠病的症状,如果临床上适当,应减少剂量或通过滴定将服用剂量调节至较低的范围【请参阅“剂量与用法”(2.1)】。

5.2 口腔黏膜刺激

压碎或咀嚼 CREON 胶囊或将胶囊内容物与 pH 值大于 4.5 的食物混合可能会破坏包被胶囊内容物的保护性肠溶包衣,导致酶过早释放,从而刺激口腔黏膜和/或酶失去活性。

告知患者或看护人以下事项:

- 胶囊整粒吞服。对于无法吞服整粒胶囊的患者,可打开胶囊,将内容物撒在少量 pH 值等于或低于 4.5 的酸性软食品(如苹果酱、香蕉、原味希腊酸奶)上。
- 切勿压碎或咀嚼 CREON 胶囊或胶囊内容物。
- 服用 CREON 后立即饮用足量液体(果汁、水、母乳或婴儿配方奶)以确保完全吞下。
- 目视检查 12 个月以下儿童患者和无法吞服整粒胶囊的患者的口腔,以确保口中未留有药物以及未发生口腔黏膜刺激【请参阅“剂量与用法”(2.3)】。

5.3 高尿酸血症

胰酶产品含有嘌呤类,可能会增加血尿酸水平。大剂量服药会导致高尿酸血症和高尿酸血症【请参阅“过剂量”(10)】。

在 CREON 治疗期间,考虑监测痛风、肾功能损害或高尿酸血症患者的血尿酸水平。

5.4 病毒传播风险

CREON 来源于食用猪的胰腺组织。尽管 CREON 已经通过在制造过程中测试某些病毒,并且在制造过程中使某些病毒失活,减少了将传染性病原体传播给人类的风险,但理论上仍存在传播病毒疾病(包括由新的或未鉴定的病毒造成的疾病)的风险。因此,无法明确排除存在猪源病毒,并感染人类的可能性。但至今为止,与服用猪胰腺提取物有关的传染疾病传播的案例尚无报道。

5.5 超敏反应

胰酶产品报告有包括速发严重过敏反应、哮喘、荨麻疹和瘙痒症在内的严重过敏反应【请参阅“不良反应”(6.2)】。如果出现症状,启动适当的医疗管理。

在 CREON 治疗期间,监测已知对猪源蛋白有超敏反应的患者,以检查是否发生超敏反应。应根据患者的整体临床需要,对患有严重超敏反应的患者采用 CREON 进行持续治疗的利弊进行权衡。

6 不良反应

在药品说明书的其他部分中描述了以下严重或在其他方面具有重要性的不良反应:

- 纤维化结肠病【请参阅“警告与注意事项”(5.1)】
- 口腔黏膜刺激【请参阅“警告与注意事项”(5.2)】
- 高尿酸血症【请参阅“警告与注意事项”(5.3)】
- 病毒传播风险【请参阅“警告与注意事项”(5.4)】
- 超敏反应【请参阅“警告与注意事项”(5.5)】

6.1 临床试验经验

因为临床试验条件存在较大差别,所以在药物临床研究中观察到的一种药物不良反应率不能直接与其他药物临床试验中观察到的不良反应率相比,并可能不会反映实际使用中观察到的不良反应率。

下方所述数据反映了以下 92 名患者使用 CREON 的情况:67 名患有由囊性纤维化引起的胰腺外分泌功能不全的 4 月龄至 43 周岁患者(研究 1、研究 2 和研究 3)和 25 名患有由慢性胰腺炎或胰腺切除引起的胰腺外分泌功能不全的成年人(研究 4)【请参阅“特定人群用药”(8.4)和“临床研究”(14.1、14.2)】。患有由囊性纤维化引起的胰腺外分泌功能不全的成人和儿童患者

成人和 7 周岁及以上儿童患者

表 1 列出了研究 1 和研究 2 中至少 2 名接受 CREON 治疗的患者(大于或等于 4%)报告且发生率高于接受安慰剂治疗的患者的最常见不良反应。

表 1:临床试验中患有由囊性纤维化引起的胰腺外分泌功能不全的成人和 7 周岁及以上儿童患者的不良反应*(研究 1 和研究 2)

不良反应	CREON N = 49 n (%)	安慰剂 N = 47 n (%)
呕吐	3 (6%)	1 (2%)
头晕	2 (4%)	1 (2%)
咳嗽	2 (4%)	0 (0%)

* 至少 2 名接受 CREON 治疗的患者(大于或等于 4%)报告且发生率高于接受安慰剂治疗的患者。

在研究 1 中,1 名患者在完成 CREON 治疗 16 天后,出现十二指肠炎和中度胃炎。在 1 名服用 CREON 和大环内酯类抗菌素的患者身上观察到异常实验室结果,表现为无临床后遗症的暂时性中性粒细胞减少。

4 月龄至 6 周岁儿童患者

研究 3 中 18 名接受 CREON 治疗的 4 月龄至 6 周岁儿童患者报告的不良反应包括呕吐、易怒和食欲下降(各有 6% 的患者发生)【请参阅“特定人群用药”(8.4)】。

患有由慢性胰腺炎或胰腺切除引起的胰腺外分泌功能不全的成年人

表 2 列出了研究 4 中至少 1 名接受 CREON 治疗的成年患者(大于或等于 4%)报告且发生率高于接受安慰剂治疗的患者的不良反应。

表 2: 临床试验中患有由慢性胰腺炎或胰腺切除引起的胰腺外分泌功能不全的成年患者的不良反应* (研究 4)

不良反应	CREON N = 25 n (%)	安慰剂 N = 29 n (%)
高血糖症	2 (8%)	2 (7%)
低血糖症	1 (4%)	1 (3%)
腹痛	1 (4%)	1 (3%)
粪便异常	1 (4%)	0 (0%)
肠胃气胀	1 (4%)	0 (0%)
频繁排便	1 (4%)	0 (0%)
鼻咽炎	1 (4%)	0 (0%)

* 至少 1 名接受 CREON 治疗的患者 (大于或等于 4%) 报告且发生率高于接受安慰剂治疗的患者。

6.2 上市后经验

以下为 CREON 或其他胰酶产品上市后使用过程中发现的不良反应。因为这些反应是自愿报告的, 且涉及人群大小不确定, 所以不可能始终可靠地估计这些反应的频率, 或确定其与使用药物之间的因果关系。

眼器官疾病

- 视力模糊

胃肠系统疾病

- 纤维化结肠病和远端小肠梗阻综合征
- 腹痛、腹泻、肠胃气胀、便秘和恶心

免疫系统疾病

- 速发严重过敏反应、哮喘、荨麻疹和痒痒症

各类检查

- 无症状肝酶升高

骨骼肌肉系统

- 肌痛、肌肉痉挛

皮肤及皮下组织类疾病

- 荨麻疹和皮疹

8 特定人群用药

8.1 妊娠期用药

风险摘要

有关孕妇使用胰脂肪酶的病例报告中发表的数据尚未发现重大出生缺陷、流产或者其他不良母体或胎儿结局的药物相关风险。胰脂肪酶极少经全身吸收; 因此, 预计孕妇使用不会导致胎儿暴露于该药物。未用胰脂肪酶进行动物生殖学研究。

对于指定人群, 重大出生缺陷和流产的背景风险尚不明确。所有妊娠都存在出生缺陷、流产或其他不良结局的背景风险。在美国的普通人群中, 在临床公认的妊娠中, 重大出生缺陷和流产的估计背景风险分别为 2% 至 4% 和 15% 至 20%。

8.2 哺乳期用药

风险摘要

暂无关于人乳或动物乳汁中是否存在胰脂肪酶、其对母乳喂养婴儿的影响或对乳汁产量影响的数据。口服后, 胰脂肪酶极少经全身吸收; 因此, 预计母体使用不会导致母乳喂养的婴儿对该药物的临床相关暴露。应当考虑母乳喂养对发育和健康的益处, 以及母亲对 CREON 的临床需求和 CREON 或母体基础疾病对母乳喂养婴儿的任何潜在不良影响。

8.4 儿科用药

已在儿童患者中证实使用 CREON 治疗胰腺外分泌功能不全的安全性和有效性。

分别在成人和 12 周岁及以上儿童患者 (研究 1) 和 7 至 11 周岁儿童患者 (研究 2) 中开展的两项充分且控制良好的试验以及在 18 名 4 月龄至 6 周岁儿童患者中开展的一项开放性、单臂研究 (研究 3) 的支持性数据支持使用 CREON 治疗此适应症。所有三个研究人群均由患有由囊性纤维化引起的胰腺外分泌功能不全的患者组成。研究 1 和研究 2 中 7 周岁及以上儿童患者的安全性与在成年患者中观察到的安全性相似【请参阅“不良反应”(6.1) 和“临床研究”(14)】。

在研究 3 中, 患者接受了常规胰酶替代治疗 (平均日剂量为 7,000 个脂肪酶单位/kg, 平均疗程为 18.2 天), 随后服用 CREON (平均日剂量为 7,500 个脂肪酶单位/kg, 平均疗程为 12.6 天)。常规胰酶替代治疗期间的每日脂肪平均摄入量为 48 g, CREON 治疗期间的每日脂肪平均摄入量为 47 g。研究 3 中患者在接受 CREON 治疗时发生的不良反应包括呕吐、易怒和食欲下降【请参阅“不良反应”(6.1)】。

上市后有报告称超过每餐 6,000 个脂肪酶单位/kg 的服药剂量会导致 12 周岁以下儿童患者发生纤维化结肠病和结肠狭窄。如果有纤维化结肠病的病史, 应在 CREON 治疗期间监测患者, 因为部分患者可能有进展为狭窄形成的风

险。在未行进一步检查的情况下, 12 个月以上儿童患者的服药剂量每餐不超过 2,500 个脂肪酶单位/kg, 每日不超过 10,000 个脂肪酶单位/kg 或 4,000 个脂肪酶单位/g 脂肪摄入量这一推荐剂量【请参阅“剂量与用法”(2.2) 以及“警告与注意事项”(5.1)】。

压碎或咀嚼 CREON 胶囊或将胶囊内容物与 pH 值大于 4.5 的食物混合可能会破坏包被胶囊内容物的保护性肠溶包衣, 导致酶过早释放, 从而刺激口腔黏膜和/或酶失去活性。告知患者或看护人以下事项: 饮用足量液体 (果汁、水、母乳或婴儿配方奶) 以确保完全吞下, 并目视检查 12 个月以下儿童患者的口腔, 以确保口中未留有药物以及未发生口腔黏膜刺激【请参阅“剂量与用法”(2.3) 和“警告与注意事项”(5.2)】。

8.5 老年人用药

在 CREON 临床研究中, 因为年龄在 65 周岁及以上的患者样本量不足, 所以无法判断与较年轻的患者相比, 该年龄段的患者是否有不同的反应。其他报告的经验尚未发现年龄在 65 周岁及以上的患者与较年轻的成人患者在用药反应上存在差异。

10 过量

长期服用大剂量的胰酶产品可能与纤维化结肠病以及结肠狭窄有关【请参阅“警告与注意事项”(5.1)】。大剂量服用胰酶产品会导致高尿酸尿症和高尿酸血症【请参阅“警告与注意事项”(5.3)】。

11 描述

胰脂肪酶来源于猪胰腺的提取物, 是由包含脂肪酶、蛋白酶和淀粉酶的酶混合物组合而成的胰酶产品。CREON 中的肠溶包衣包被的微粒被配制为在大约 5.5 或更高的 pH 值下释放胰酶。

CREON (胰脂肪酶) 缓释胶囊用于口服给药, 包括一个两件式壳, 内含褐色肠溶包衣包被的微粒 (直径 0.71 mm 至 1.60 mm), 规格如下:

3,000 个 USP 单位的脂肪酶; 9,500 个 USP 单位的蛋白酶; 和 15,000 个 USP 单位的淀粉酶; 缓释胶囊, 且胶囊壳含有羟丙甲纤维素和二氧化钛, 并还可能含有卡拉胶和氯化钾。

6,000 个 USP 单位的脂肪酶; 19,000 个 USP 单位的蛋白酶; 和 30,000 个 USP 单位的淀粉酶; 缓释胶囊, 且胶囊壳可能含有明胶、羟丙甲纤维素、卡拉胶、氯化钾、十二烷基硫酸钠、二氧化钛、FD&C 蓝色 1 号和 FD&C 蓝色 2 号、红氧化铁和黄氧化铁。

12,000 个 USP 单位的脂肪酶; 38,000 个 USP 单位的蛋白酶; 和 60,000 个 USP 单位的淀粉酶; 缓释胶囊, 且胶囊壳可能含有明胶、羟丙甲纤维素、卡拉胶、氯化钾、十二烷基硫酸钠、二氧化钛、黑氧化铁、红氧化铁和黄氧化铁。

24,000 个 USP 单位的脂肪酶; 76,000 个 USP 单位的蛋白酶; 和 120,000 个 USP 单位的淀粉酶; 缓释胶囊, 且胶囊壳可能含有明胶、羟丙甲纤维素、卡拉胶、氯化钾、十二烷基硫酸钠、二氧化钛、红氧化铁和黄氧化铁。

36,000 个 USP 单位的脂肪酶; 114,000 个 USP 单位的蛋白酶; 和 180,000 个 USP 单位的淀粉酶; 缓释胶囊, 且胶囊壳可能含有明胶、羟丙甲纤维素、卡拉胶、氯化钾、十二烷基硫酸钠、二氧化钛、FD&C 蓝色 1 号和 FD&C 蓝色 2 号。

CREON (胰脂肪酶) 缓释胶囊含有如下非活性成分: 十六烷醇、二甲聚硅氧烷、羟丙甲纤维素酞酸酯、聚乙二醇和柠檬酸三乙酯。

12 临床药理学

12.1 作用机理

胰酶产品包含脂肪酶、蛋白酶和淀粉酶的混合物, 具有催化作用, 在生理学上与胰腺分泌的消化酶作用相似, 可促进十二指肠以及近端小肠中的脂肪水解为甘油一酸酯、丙三醇以及游离脂肪酸, 促进蛋白质水解为多肽以及氨基酸, 以及促进淀粉水解为葡聚糖和短链糖 (如麦芽糖和麦芽三糖)。

12.2 药效学

对于在临床试验中摄入高脂饮食的患者, CREON 治疗组患者的脂肪吸收率 (CFA) 高于安慰剂治疗组, 表明脂肪吸收得到改善【请参阅“临床研究”(14.1、14.2)】。

12.3 药物代谢动力学

口服给药后, CREON 释放的脂肪酶、蛋白酶和淀粉酶不会在胃肠道中被大量吸收。

药物相互作用

CREON 的脂肪酶、蛋白酶和淀粉酶不是 CYP 酶或转运蛋白的底物。预期不会发生 CYP 酶或转运蛋白介导的药物相互作用。

14 临床研究

14.1 由囊性纤维化引起的胰腺外分泌功能不全

成人和儿童患者

研究 1 和研究 2 是对 49 名年龄在 7 周岁到 43 周岁之间、患有由囊性纤维化引起的胰腺外分泌功能不全的患者进行的随机、双盲、安慰剂对照交叉研究。

- 研究 1 包括年龄在 12 周岁和 43 周岁之间的患者 (人数 = 32)。3 名患者由于方案偏离而被排除, 最终分析的患者人数为 29 名。
- 研究 2 包括年龄在 7 周岁和 11 周岁之间的患者 (人数 = 17)。在 CREON 治疗期间, 1 名患者在采集粪便之前撤回同意书, 最终分析的患者人数为 16 名。

在每项研究中,患者随机服用每日剂量为 4,000 个脂肪酶单位/g 脂肪摄取量的 CREON 或匹配安慰剂 5 天至 6 天,然后互换 CREON 与安慰剂,再次服用 5 天至 6 天。在治疗期间,所有患者均摄入含有高脂肪含量的饮食(日脂肪摄入量大于或等于 90 g,每日卡路里摄入量的 40% 来自脂肪)。

脂肪吸收率终点和结果

CREON 和安慰剂治疗组的主要疗效终点是脂肪吸收率 (CFA)。在两种治疗中,通过采集 72 小时内的粪便样本,测量脂肪排泄量和脂肪摄取量,从而计算脂肪吸收率 (CFA)。将每名患者服用安慰剂期间的 CFA 值作为空白对照 CFA 值。

在研究 1 中,CREON 治疗的平均 CFA 为 89%,安慰剂治疗的平均 CFA 为 49%。CFA 的平均差为 41%,表明服用 CREON 治疗有效,95% 置信区间范围为:(34, 47) 和 $p < 0.001$ 。

在研究 2 中,CREON 治疗的平均 CFA 为 83%,安慰剂治疗的平均 CFA 为 47%。CFA 的平均差为 35%,表明服用 CREON 治疗有效,95% 置信区间范围为:(27, 44) 和 $p < 0.001$ 。

研究 1 与研究 2 的 CFA 结果亚组分析表明,在空白对照治疗(安慰剂)CFA 值较低的患者中,CREON 治疗的 CFA 平均变化水平高于空白对照治疗(安慰剂)CFA 值较高的患者。在男性和女性患者中,及在年轻(18 周岁以下)和年长患者中观察到的对 CREON 的反应类似,表明对 CREON 的反应不因年龄或生物性别而存在差异。

氮吸收率终点和结果

在两种治疗中,通过采集 72 小时的粪便样本,测量氮排泄量并估算在受控饮食中的氮摄入量(假设蛋白质的含氮量为 16%),从而计算氮吸收率 (CNA)。将每名患者服用安慰剂期间的 CNA 值作为空白对照 CNA 值。

- 在研究 1 中,CREON 治疗的平均 CNA 为 86%,安慰剂治疗的平均 CNA 为 49%。CNA 的平均差为 37%,表明服用 CREON 治疗有效,95% 置信区间范围为:(31, 42) 和 $p < 0.001$ 。
- 在研究 2 中,CREON 治疗的平均 CNA 为 80%,安慰剂治疗的平均 CNA 为 45%。CNA 的平均差为 35%,表明服用 CREON 治疗有效,95% 置信区间范围为:(26, 45) 和 $p < 0.001$ 。

14.2 由慢性胰腺炎或胰腺切除引起的胰腺外分泌机能不全

在 54 名 32 周岁到 75 周岁患有由慢性胰腺炎或胰腺切除引起的胰腺外分泌机能不全的成年患者中进行了随机化、双盲、安慰剂对照的平行组研究(研究 4)。2 名患者由于方案偏离而被排除,最终分析的患者人数为 52 名。10 名患者有胰腺切除史(其中 7 名患者接受了 CREON 治疗)。在这项研究中,患者接受了为期 5 天的安慰剂治疗(导入期),随后接受了由研究者指导、为期 16 天的胰酶替代治疗;然后,患者随机接受 CREON 或匹配安慰剂治疗,为期 7 天(双盲期)。只有 CFA 在导入期小于 80% 的患者随机进入了双盲研究阶段。在治疗期间,所有患者均摄入高脂饮食(日脂肪摄入量大于或等于 100 g)。双盲期的 CREON 剂量为每次正餐 72,000 个脂肪酶单位(3 餐)和每次零食 36,000 个脂肪酶单位(2 次零食)[每餐大约 1,000 个脂肪酶单位/kg]。在本研究中,25 名接受 CREON 的患者接受 CREON 的平均时间为 7 天。

脂肪吸收率终点和结果

通过在导入期和双盲治疗期采集 72 小时的粪便,并测量脂肪排泄量和脂肪摄取来测定 CFA。表 3 中列出了从导入期到双盲期结束,服用 CREON 组以及服用安慰剂组的 CFA 平均值变化。

表 3:患有由慢性胰腺炎和胰腺切除引起的胰腺外分泌机能不全的成年患者的脂肪吸收率变化(研究 4)

	CREON N = 24	安慰剂 N = 28
CFA [%]		
导入期(平均值, 标准偏差)	54 (19)	57 (21)
双盲期结束(平均值, 标准偏差)	86 (6)	66 (20)
CFA 的变化情况* [%]		
从导入期到双盲期结束(平均值, 标准偏差)	32 (18)	9 (13)
治疗差异(95% 置信区间)	21 (14, 28)	
* $p < 0.0001$		

CFA 结果亚组分析表明,导入期 CFA 值较低的患者 CFA 平均变化水平高于导入期 CFA 值较高的患者的 CFA 平均变化水平。仅有 1 名具有全胰腺切除术史的患者在研究中接受了 CREON 治疗。该患者在导入期的 CFA 为 26%,在双盲期结束时的 CFA 为 73%。其余 6 名在研究中接受 CREON 治疗、具有部分胰腺切除史的患者在导入期的平均 CFA 为 42%,到双盲治疗期结束时的平均 CFA 为 84%。

16 包装规格/储存与处理

CREON(胰脂肪酶)缓释胶囊(内含褐色肠溶包衣包被的胰脂肪酶微球)供应情况如下:

规格	描述	供应形式	NDC 编号
3,000 个 USP 单位的脂肪酶; 9,500 个 USP 单位的蛋白酶; 15,000 个 USP 单位的淀粉酶	两件式羟丙甲纤维素胶囊,白色不透明胶囊盖印有“CREON 1203”,胶囊体为白色不透明	70 粒瓶装	0032-0045-70
			0032-1203-70
6,000 个 USP 单位的脂肪酶; 19,000 个 USP 单位的蛋白酶; 30,000 个 USP 单位的淀粉酶	两件式羟丙甲纤维素胶囊,橙色不透明胶囊盖印有“CREON 1206”,胶囊体为蓝色不透明	100 粒瓶装	0032-0046-70
		100 粒瓶装	0032-1206-01
	两件式明胶胶囊,橙色不透明胶囊盖印有“CREON 1206”,胶囊体为蓝色不透明	250 粒瓶装	0032-1206-07
12,000 个 USP 单位的脂肪酶; 38,000 个 USP 单位的蛋白酶; 60,000 个 USP 单位的淀粉酶	两件式羟丙甲纤维素胶囊,棕色不透明胶囊盖印有“CREON 1212”,胶囊体为无色透明	100 粒瓶装	0032-0047-70
		100 粒瓶装	0032-1212-01
	两件式明胶胶囊,棕色不透明胶囊盖印有“CREON 1212”,胶囊体为无色透明	250 粒瓶装	0032-1212-07
24,000 个 USP 单位的脂肪酶; 76,000 个 USP 单位的蛋白酶; 120,000 个 USP 单位的淀粉酶	两件式羟丙甲纤维素胶囊,橙色不透明胶囊盖印有“CREON 1224”,胶囊体为无色透明	100 粒瓶装	0032-2636-01
		240 粒瓶装	0032-2636-70
	两件式明胶胶囊,橙色不透明胶囊盖印有“CREON 1224”,胶囊体为无色透明	100 粒瓶装	0032-1224-01
		250 粒瓶装	0032-1224-07
36,000 个 USP 单位的脂肪酶; 114,000 个 USP 单位的蛋白酶; 180,000 个 USP 单位的淀粉酶	两件式羟丙甲纤维素胶囊,蓝色不透明胶囊盖印有“CREON 1236”,胶囊体为无色透明	100 粒瓶装	0032-2637-01
		240 粒瓶装	0032-2637-70
	两件式明胶胶囊,蓝色不透明胶囊盖印有“CREON 1236”,胶囊体为无色透明	100 粒瓶装	0032-3016-13
		250 粒瓶装	0032-3016-28

储存和处理

- CREON 防潮储存在 15°C 至 25°C(59°F 至 77°F)的室温下。在 25°C 至 40°C(77°F 至 104°F)的温度范围内,最多可储存 30 天。如果暴露于更高温度且湿度高于 70% 的环境下,弃置 CREON。
- 开瓶后,应在每次服用后盖紧瓶盖,以免受潮。如有干燥剂,请将其保留在瓶子中。
- 用原装容器储存和分装 CREON。

17 患者咨询信息

建议患者或看护人阅读 FDA 批准的药品说明书(用药指南)。

纤维化结肠病

告知患者或看护人,已有报告称大剂量服用胰酶产品会导致纤维化结肠病,这常见于长期用药和患有囊性纤维化的儿童患者。已有关于 12 周岁以下儿童患者发生结肠狭窄的报告。告知患者和看护人,如果出现结肠狭窄形成的体征和症状(例如腹部区域疼痛(腹痛)、腹胀、排便困难(便秘)、恶心、呕吐、腹泻),应立即联系医务人员【请参阅“警告与注意事项”(5.1)】。

高尿酸血症

告知患者或看护人,有痛风或肾功能损害的患者可能发生高尿酸血症,如果他们的关节出现疼痛、僵硬、发红或肿胀,应联系医务人员【请参阅“警告与注意事项”(5.3)】。

过敏反应

告知患者或看护人,已有报告称使用胰酶产品会出现严重过敏反应,包括速发严重过敏反应、哮喘、荨麻疹和瘙痒症。如果出现过敏反应的体征或症状,应就医【请参阅“警告与注意事项”(5.5)】。

剂量

告知患者或看护人遵医嘱服用或施用 CREON, 如果吸收不良的体征和症状持续存在, 应联系医务人员【请参阅“剂量与用法”(2.2)】。

给药

告知患者或看护人以下事项:

- 在用餐和零食期间服用 CREON。
- 胶囊整粒吞服。
- 对于无法吞服整粒胶囊的成人和儿童患者, 可将胶囊内容物撒在少量 pH 值等于或低于 4.5 的酸性软食品(如苹果酱、香蕉、原味希腊酸奶)上。对于刚出生至 12 月龄的儿童患者, 还可打开 CREON 胶囊, 将胶囊内容物直接撒入婴儿口中。
- 饮用足量液体(果汁、水、母乳或婴儿配方奶)并目视检查婴儿口腔以确保完全吞下 CREON 胶囊或胶囊内容物【请参阅“警告与注意事项”(5.2)】。
- 切勿压碎或咀嚼 CREON 胶囊或胶囊内容物。
- 请勿将 CREON 胶囊内容物直接与一瓶母乳或婴儿配方奶混合。

储存

告知患者或看护人以下事项:

- 将 CREON 置于干燥处储存, 避免受热。
- 开瓶后, 应在每次服用后盖紧瓶盖, 以免受潮。
- 将 CREON 放在原装容器中。
- 如果瓶中有干燥剂包, 请将其留在瓶中。请勿食用或丢弃干燥剂。

© 2009-2024 AbbVie. 版权所有。

CREON® 是 AbbVie Products LLC. 的注册商标。

制造商:

AbbVie Inc.

North Chicago, IL 60064, U.S.A. (美国)

美国许可证编号 1889

参考号: 20082735, 2024 年 2 月

LAB-11053 ENGLISH MASTER

LAB-11125 CHINESE MASTER

abbvie

用药指南
CREON® (krē´õn)
(胰脂肪酶)
口服缓释胶囊

关于 CREON, 我应了解的最重要信息是什么?

CREON 可能增加您患上一种称为纤维化结肠病的罕见肠道疾病的几率, 特别是患有囊性纤维化的儿童患者长期大剂量服药时。该病症十分严重, 可能需要手术治疗。按照医务人员医嘱剂量服药可降低患此病的风险。若出现以下异常或严重的症状, 请立刻告知医务人员:

- 腹部区域疼痛(腹痛)
- 腹胀
- 排便困难
- 恶心、呕吐或腹泻

严格遵照规定服用 CREON。请勿以多于或少于医务人员医嘱剂量服用 CREON。

什么是 CREON?

CREON 是一种处方药, 用于治疗因胰腺无法生成足够的酶而无法消化食物的患者。

CREON 含有猪胰腺中的多种消化酶, 包括脂肪酶、蛋白酶和淀粉酶。

CREON 对成人和儿童安全有效。

在服用 CREON 之前, 请将您的所有体质状况告诉您的医务人员, 这些状况包括您是否:

- 对猪源产品过敏。
- 有肠梗阻史, 或肠壁结痂或增厚史(纤维化结肠病)。
- 有痛风、肾病或高尿酸血症。
- 吞咽胶囊产品存在困难。
- 存在其他疾病。
- 现已怀孕或计划怀孕。
- 哺乳或准备哺乳。目前尚不清楚 CREON 是否会分泌至母乳中。如果您服用 CREON, 请咨询医务人员喂养婴儿的最佳方法。

告诉医务人员您正在服用的所有药物, 包括处方药、非处方药、维生素和草药补充剂。

了解自己所服用的药物。列出所服药物的清单, 每次开新药时向医务人员和药剂师提供此清单。

我应如何服用 CREON?

- 遵医务人员医嘱服用 CREON。如果您持续出现吸收不良(不能从食物中吸收营养)的体征和症状, 比如腹痛、腹部膨胀、腹胀、脂肪便或体重下降, 请联系医务人员。您的剂量可能需要改变。
- 在咨询您的医务人员之前, 请勿将 CREON 与其他胰酶产品交替服用。
- 请勿违背医务人员医嘱(每日总服用剂量), 在一天当中服用过剂量的药物。
- **始终随餐食或零食服用 CREON, 并用足够液体(水、果汁、母乳或婴儿配方奶)来完全吞服 CREON。**如果每日多次用餐或零食, 请慎重服药, 以免服用剂量超过日总剂量。
- 您的医务人员可能根据高脂食品摄入量或您的体重调整您的用药剂量。
- **CREON 胶囊应整粒吞服。不要压碎或咀嚼 CREON 胶囊或内容物, 并且不要把 CREON 胶囊或胶囊内容物放在口中。**压碎、咀嚼或将 CREON 胶囊含在口中可能会刺激口腔黏膜或影响 CREON 在体内的作用效果。

成人和 12 月龄以上儿童服用 CREON

- 整粒吞咽 CREON 胶囊, 切勿压碎或咀嚼胶囊。
- 如果您吞咽胶囊产品存在困难:
 - 小心打开胶囊, 并将整个内容物撒在少量酸性软食品(如苹果酱、香蕉或原味希腊酸奶)上。询问医务人员您可以使用的其他食品。
 - 将胶囊内容物与软食品混合。请勿压碎内容物。
 - 立即吞咽混有药物的食品。请勿储存供之后使用。
- 立即饮用足量水或果汁以确保完全吞下药物。
- 如果忘记服用 CREON, 请告知您的医务人员, 或在下次进餐期间按正常剂量服药。按正常时间服用下一剂量的药物。**请勿再次服用已漏服的药物。**

婴儿(刚出生至 12 月龄的儿童)服用 CREON

- 服用 CREON 后立即哺乳或喂食婴儿配方奶。
- 请勿将 CREON 胶囊内容物直接与婴儿配方奶粉或母乳混合。
- 小心打开胶囊并采用以下一种方法给药:
 - 直接将整个内容物撒入孩子口中**或者**
 - 如之前部分所述, 将整个内容物混入少量酸性软食品(如苹果酱、香蕉或原味希腊酸奶)中。上述食物应是可在商店购买到的婴儿罐头食品或医务人员推荐的其他食品。立即将混有药物的食品喂给孩子。请勿储存供之后使用。
- 服用 CREON 后立即给孩子喂食额外母乳或婴儿配方奶, 以便完全吞下药物。检查婴儿口腔, 以确认婴儿完全吞下药物。
- 如果本次未服用药物, 应在下一次喂食时服用下一剂量药物。

CREON 可能有哪些副作用？

CREON 可能会引起严重的副作用，其中包括：

• 参见“关于 CREON，我应了解的最重要信息是什么？”

- **刺激口腔黏膜。**如果 CREON 未被完全吞咽，可能会发生这种情况。
- **尿酸水平升高(高尿酸血症)。**有痛风、肾脏问题或服用大剂量胰脂肪酶(CREON 活性成分)的人可能发生此情况。如果您的关节出现疼痛、僵硬、发红或肿胀，请致电医务人员。
- **严重过敏反应。**服用 CREON 等胰酶产品的患者发生过严重过敏反应。如果您出现以下任何症状，请立即停用 CREON 并寻求紧急治疗：呼吸困难、皮疹、嘴唇肿胀或发痒。

CREON 最常见的副作用包括：

- 血糖增高(高血糖)或降低(低血糖)
- 胃(腹部)痛
- 频繁排便或异常排便
- 胀气
- 呕吐
- 头晕
- 咽喉痛及咳嗽

其他可能发生的副作用：

CREON 和其他胰酶产品由猪的胰腺制成，所使用的猪与人们所食用的猪肉同源。猪可能携带病毒。人类可能因服用来自猪的胰酶产品而获得病毒感染，尽管从未有过此类报道。如果您有任何困扰您或持续不断的副作用，请告诉医务人员。

以上并非 CREON 可能产生的所有副作用。**如需了解有关副作用的医学建议，请打电话给您的医生。您可以将副作用报告给 FDA，电话是 1-800-FDA-1088。**

您也可将副作用报告给 AbbVie Inc.，电话是 1-800-633-9110。

如何储存 CREON？

- 在 59°F 至 77°F (15°C 至 25°C) 的室温下储存 CREON。避开热源。
- 在 77°F 至 104°F (25°C 至 40°C) 的温度范围内，CREON 最多可储存 30 天。对于在上述温度范围内储存时间超过 30 天的 CREON，请弃置。
- 将 CREON 放在原装容器中，置于干燥处储存。
- 开瓶后，应在每次服用后盖紧瓶盖，以免受潮。如果瓶中有吸湿包(干燥剂)，请将其留在瓶中。请勿食用或弃置吸湿包。

请将 CREON 和所有其他药物放在儿童不能接触到的地方。

关于安全有效使用 CREON 的一般信息。

有时，所开处方上的药物可能会用于用药指南中未列出的用途。请勿将 CREON 用于处方以外的疾病。请勿将 CREON 提供给其他人服用，即使他们的症状与您的症状相同。否则可能会对他们造成伤害。

您可以咨询您的医务人员或药剂师，以获取为医疗专业人员编写的有关 CREON 的信息。

CREON 中包含哪些成分？

活性成分：脂肪酶、蛋白酶、淀粉酶

非活性成分：十六烷醇、二甲聚硅氧烷、羟丙甲纤维素酞酸酯、聚乙二醇和柠檬酸三乙酯。

3,000 个 USP 单位脂肪酶剂量的 CREON 胶囊壳含有羟丙甲纤维素和二氧化钛。胶囊壳可能还含有卡拉胶和氯化钾。

6,000 个 USP 单位脂肪酶剂量的 CREON 胶囊壳可能含有明胶、羟丙甲纤维素、卡拉胶、氯化钾、十二烷基硫酸钠、二氧化钛、FD&C 蓝色 1 号、FD&C 蓝色 2 号、红氧化铁和黄氧化铁。

12,000 个 USP 单位脂肪酶剂量的 CREON 胶囊壳可能含有明胶、羟丙甲纤维素、卡拉胶、氯化钾、十二烷基硫酸钠、二氧化钛、黑氧化铁、红氧化铁和黄氧化铁。

24,000 个 USP 单位脂肪酶剂量的 CREON 胶囊壳可能含有明胶、羟丙甲纤维素、卡拉胶、氯化钾、十二烷基硫酸钠、二氧化钛、红氧化铁和黄氧化铁。

36,000 个 USP 单位脂肪酶剂量的 CREON 胶囊壳可能含有明胶、羟丙甲纤维素、卡拉胶、氯化钾、十二烷基硫酸钠、二氧化钛、FD&C 蓝色 1 号和 FD&C 蓝色 2 号。

制造商：

AbbVie Inc.

North Chicago, IL 60064, U.S.A. (美国)

美国许可证编号 1889

© 2009-2024 AbbVie Inc.

如需更多信息，请登录 www.creon-us.com 或拨打免费电话 (1-800-633-9110)。

本用药指南已经过

修订日期：2024 年 2 月

美国食品药品监督管理局批准。

参考号：20082735

LAB-11053 ENGLISH MASTER

LAB-11125 CHINESE MASTER

abbvie