

# MONOGRAPHIE

## Pr **CREON MINIMICROSPHÈRES®**

lipase/amylase/protéase

## Pr **CREON MINIMICROSPHÈRES® MICRO**

lipase/amylase/protéase

Granules (5 000 unités Ph. Eur. / 5 100 unités Ph. Eur. / 320 unités Ph. Eur.)

## Pr **CREON MINIMICROSPHÈRES® 10**

lipase/amylase/protéase

Capsules (10 000 unités Ph. Eur. / 11 200 unités Ph. Eur. / 730 unités Ph. Eur.)

## Pr **CREON MINIMICROSPHÈRES® 20**

lipase/amylase/protéase

Capsules (20 000 unités Ph. Eur. / 22 400 unités Ph. Eur. / 1 460 unités Ph. Eur.)

## Pr **CREON MINIMICROSPHÈRES® 25**

lipase/amylase/protéase

Capsules (25 000 unités Ph. Eur. / 25 500 unités Ph. Eur. / 1 600 unités Ph. Eur.)

## Pr **CREON MINIMICROSPHÈRES® 35**

lipase/amylase/protéase

Capsules (35 000 unités Ph. Eur. / 35 700 unités Ph. Eur. / 2 240 unités Ph. Eur.)

Enzymes pancréatiques  
Produit d'origine porcine

® Marque déposée BGP Products Operations GmbH; utilisation sous licence par BGP Pharma ULC, une société Mylan

BGP Pharma ULC  
85, chemin Advance  
Etobicoke, Ontario  
M8Z 2S6

N° de contrôle : 226040

Date d'approbation : le 5 décembre 2019

## Table des matières

|   |           |
|---|-----------|
| <b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b> | <b>3</b>  |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....                           | 3         |
| INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....                                | 3         |
| CONTRE-INDICATIONS .....  | 4         |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....                                     | 5         |
| EFFETS INDÉSIRABLES .....   | 7         |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....  | 8         |
| SURDOSAGE.....  | 11        |
| ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....                                  | 11        |
| ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....   | 12        |
| FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....               | 12        |
| <br>  |           |
| <b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>                    | <b>14</b> |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....                                    | 14        |
| ESSAIS CLINIQUES .....  | 14        |
| TOXICOLOGIE .....   | 16        |
| RÉFÉRENCES .....  | 17        |
| <br>  |           |
| <b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT .....</b>       | <b>19</b> |
| Pr CREON MINIMICROSPHÈRES® .....  | 19        |

# CREON MINIMICROSPHÈRES®

Pancréatine

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Forme posologique et concentration       | Ingrédients non médicinaux  |
|-----------------------|--|---|
| Orale                 | Granules / CREON MINIMICROSPHÈRES® MICRO | Alcool cétylique, diméthicone 1000, phtalate d'hypermellose, macrogol 4000 et citrate de triéthyle  |
| Orale                 | Capsules / CREON MINIMICROSPHÈRES® 10    | Alcool cétylique, diméthicone 1000, gélatine, phtalate d'hypermellose, oxydes de fer, macrogol 4000, laurylsulfate de sodium, dioxyde de titane et citrate de triéthyle |
| Orale                 | Capsules / CREON MINIMICROSPHÈRES® 20    | Alcool cétylique, diméthicone 1000, gélatine, phtalate d'hypermellose, oxydes de fer, macrogol 4000, laurylsulfate de sodium, dioxyde de titane et citrate de triéthyle |
| Orale                 | Capsules / CREON MINIMICROSPHÈRES® 25    | Alcool cétylique, diméthicone 1000, gélatine, phtalate d'hypermellose, oxydes de fer, macrogol 4000, laurylsulfate de sodium, dioxyde de titane et citrate de triéthyle |
| Orale                 | Capsules / CREON MINIMICROSPHÈRES® 35    | Alcool cétylique, diméthicone 1000, gélatine, phtalate d'hypermellose, oxydes de fer, macrogol 4000, laurylsulfate de sodium, dioxyde de titane et citrate de triéthyle |

### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

CREON MINIMICROSPHÈRES® (pancréatine) est indiqué chez l'adulte et l'enfant pour le traitement de :

- l'insuffisance pancréatique exocrine attribuable à la fibrose kystique, à la pancréatite chronique ou à toute autre atteinte pancréatique définie médicalement qui peut requérir une thérapie à base d'enzymes pancréatiques

y compris, sans s'y limiter :

- la fibrose kystique
- la pancréatite chronique
- une intervention chirurgicale au pancréas
- la gastrectomie
- le cancer du pancréas
- une dérivation gastrointestinale (p. ex., gastro-entérostomie de Billroth II)
- l'obstruction du canal pancréatique ou du canal cholédoque (p. ex., due à une tumeur)
- le syndrome de Shwachman-Diamond
- l'état du patient après une pancréatite aiguë et la reprise de l'alimentation par voie orale ou entérale.

#### **Gériatrie (≥ 65 ans) :**

CREON MINIMICROSPHÈRES® a montré une efficacité et une innocuité semblable chez le patient âgé atteint d'une insuffisance pancréatique exocrine et chez la population en général.

#### **Pédiatrie (≤ 18 ans) :**

CREON MINIMICROSPHÈRES® s'est révélé efficace chez l'enfant présentant une insuffisance pancréatique exocrine attribuable à la fibrose kystique, peu importe l'âge ou la gravité de la maladie. L'efficacité et l'innocuité durant le traitement par CREON MINIMICROSPHÈRES® chez ces patients étaient semblables à ce que l'on observe chez les patients adultes (voir les sections **EFFETS INDÉSIRABLES** et **ÉTUDES CLINIQUES**).

#### **CONTRE-INDICATIONS**

- Patients présentant une hypersensibilité connue aux protéines d'origine porcine, aux enzymes pancréatiques ou à l'un des excipients du produit. Pour connaître la liste complète, voir la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions impératives

- **Les produits à base d'enzymes pancréatiques, dont CREON MINIMICROSPHÈRES® (pancréatine), ont été associés à des cas de colopathie fibrosante (rétrécissement au niveau de l'iléocæcum et du gros intestin) lorsqu'ils sont administrés à dose élevée sur de longues périodes à des patients atteints de fibrose kystique. On ignore si cette complication est causée par les fortes doses d'enzymes pancréatiques ou si elle est due à la pathologie sous-jacente. Les symptômes abdominaux inhabituels doivent faire l'objet d'une évaluation afin qu'il soit possible d'écarter le risque d'atteinte du côlon, notamment chez les patients prenant plus de 10 000 unités de lipase/kg de poids corporel par jour ou plus de 4 000 unités de lipase/g d'apport en gras.**
- **CREON MINIMICROSPHÈRES® ne peut être remplacé (unité pour unité) par d'autres produits à base d'enzymes pancréatiques, car il s'agit de produits biologiques et ces produits présentent des différences sur le plan du procédé de fabrication, de la formulation, de la composition exacte, de l'activité enzymatique, de la stabilité et de la bioactivité dans l'intestin grêle. Il convient donc de surveiller la réaction des patients à la dose estimée et ajuster celle-ci au besoin. Il faut aussi surveiller attentivement la réaction des patients lorsqu'on remplace un produit à base d'enzymes pancréatiques par un autre dans le cadre du traitement.**

### Généralités

En cas d'hypersensibilité, cesser l'administration du médicament et entreprendre un traitement symptomatique.

Il est important de veiller à ce que les patients soient toujours bien hydratés au cours d'un traitement à base d'enzymes pancréatiques.

Il faut avaler les capsules entières, sans les écraser, ni les mâcher et boire suffisamment pendant ou après les repas et les collations.

En cas de difficulté à avaler les capsules, on peut les ouvrir et ajouter les minimicrosphères à de petites quantités de nourriture molle acide (pH < 5,5) que l'on n'a pas à mâcher, comme du yogourt ou de la compote de pommes, ou les prendre avec un liquide acide (pH < 5,5) comme du jus de pomme, d'orange ou d'ananas (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Il faut utiliser sans tarder les mélanges avec des aliments ou des liquides et ne pas les entreposer, car sinon, l'enrobage gastrorésistant qui protège les enzymes pourrait se dissoudre. Le fait d'écraser ou de mâcher les minimicrosphères ou de les mêler à des aliments ou à des liquides possédant un pH supérieur à 5,5 peut endommager cet enrobage et entraîner la libération

prématurée des enzymes dans la bouche et même en réduire l'efficacité en plus d'irriter les muqueuses. Il faut donc s'assurer que le produit ne reste pas dans la bouche.

Si l'on doit modifier le traitement substitutif à base d'enzymes pancréatiques (p. ex. changement de dose ou de marque), il convient de le faire avec prudence et sous supervision médicale uniquement.

### **Exposition potentielle à un virus provenant de la source du produit**

Comme tous les produits à base de pancréatine porcine actuellement sur le marché, CREON MINIMICROSPHÈRES® provient du tissu pancréatique de porcs utilisés pour l'alimentation. Bien que le risque de transmission d'agent infectieux aux humains ait été réduit par des épreuves de dépistage et l'inactivation de certains virus au cours de la fabrication, il demeure un risque théorique de transmission de maladies virales, y compris des maladies causées par de nouveaux virus ou à des virus non identifiés. La présence de virus porcins pouvant infecter les humains ne peut être totalement éliminée. Cependant, aucun cas de transmission d'une maladie infectieuse associée à l'utilisation d'extraits de pancréas de porc n'a été signalé, bien que ces produits soient en usage depuis longtemps.

### **Foie/voies biliaires/pancréas**

L'administration de doses très élevées de CREON MINIMICROSPHÈRES® peut provoquer une hyperuricosurie ou une hyperuricémie.

### **Populations particulières**

#### **Femmes enceintes**

On ne dispose pas de données suffisantes sur l'utilisation d'enzymes pancréatiques chez les femmes enceintes. Les études menées sur des animaux ne présentent aucune preuve d'absorption d'enzymes pancréatiques porcines. Par conséquent, on ne soupçonne aucun effet toxique sur la reproduction ni le développement. Il faut cependant faire preuve de prudence quand on prescrit ces produits à la femme enceinte. CREON MINIMICROSPHÈRES® ne doit être utilisé chez la femme enceinte que si le médecin croit que les bienfaits possibles l'emportent sur les risques potentiels.

Si l'on doit utiliser CREON MINIMICROSPHÈRES® durant la grossesse, il convient de le faire à des doses permettant d'atteindre un état nutritionnel satisfaisant.

#### **Femmes qui allaitent**

On ne dispose pas de données suffisantes pour évaluer les risques; toutefois, les études réalisées sur des animaux laissent croire qu'il n'y a pas d'exposition générale chez la femme qui allaite et prend des enzymes pancréatiques. CREON MINIMICROSPHÈRES® ne doit être utilisé que si le médecin croit que les bienfaits possibles l'emportent sur les risques potentiels.

Si l'on doit utiliser CREON MINIMICROSPHÈRES® durant l'allaitement, il convient de le faire à des doses permettant d'atteindre un état nutritionnel satisfaisant.

### **Pédiatrie (≤ 18 ans) :**

Il n'y a aucune mise en garde ou précaution particulière en pédiatrie.

### **Gériatrie (≥ 65 ans) :**

Il n'y a aucune mise en garde ou précaution particulière en gériatrie.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

Les effets indésirables le plus fréquemment signalés sont les troubles gastro-intestinaux, principalement d'intensité légère ou modérée.

À des doses très élevées, de l'hyperuricosurie et de l'hyperuricémie ont été signalées. Des cas de colopathie fibrosante ont été signalés chez des patients atteints de fibrose kystique (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

On a fait état de réactions allergiques ou d'hypersensibilité.

### **Pédiatrie**

Aucune réaction indésirable spécifique n'a été notée chez les enfants. La fréquence, le type et la gravité des effets indésirables étaient semblables chez les enfants atteints de fibrose kystique et chez les adultes.

### **Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur d'autres médicaments. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament tirés d'essais cliniques sont utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.*

Dans les essais cliniques, plus de 900 patients ont été exposés à CREON MINIMICROSPHÈRES® (pancréatine).

Les effets indésirables suivants ont été observés au cours des essais cliniques et présentent la fréquence indiquée ci-dessous.

- Appareil digestif : Très fréquents ( $\geq 1/10$ ) : douleurs abdominales\*  
Fréquents ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) : distension abdominale, constipation, diarrhée\*, nausées, vomissements.  
\* Les troubles gastro-intestinaux sont surtout liés à la maladie sous-jacente. Une fréquence semblable ou inférieure à celle du placebo a été signalée pour ce qui est de la diarrhée et des douleurs abdominales.
- Peau et tissus sous-cutanés : Peu fréquents ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) : éruptions cutanées

### **Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**

Les effets indésirables suivants ont été signalés après la commercialisation du produit. Comme ces effets sont signalés de façon volontaire à partir d'une population de taille inconnue, il n'est pas possible d'en évaluer la fréquence avec fiabilité.

- Appareil digestif : Un rétrécissement de l'iléocæcum et du gros intestin (colopathie fibrosante) a été signalé chez des patients atteints de fibrose kystique ayant pris de fortes doses de préparations à base de pancréatine.
- Système immunitaire : Hypersensibilité (réactions anaphylactiques)  
On a noté surtout, mais pas exclusivement, des réactions allergiques limitées à la peau; ces réactions ont aussi été reconnues comme effets indésirables signalés après l'approbation du produit.
- Peau et tissus sous-cutanés : Prurit, urticaire

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Interactions médicament-médicament**

Aucune étude sur les interactions n'a été menée.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

Les patients souffrant d'insuffisance pancréatique exocrine doivent avoir une alimentation hypercalorique sans restriction en ce qui concerne les lipides et convenant à leur âge et à leur état clinique. Il convient d'effectuer régulièrement une évaluation nutritionnelle dans le cadre du traitement habituel, de même que lorsque la posologie des enzymes pancréatiques de substitution est modifiée.

La posologie doit être ajustée en fonction de la gravité de l'insuffisance pancréatique exocrine. Le nombre de capsules ou la dose à prendre avec les repas et/ou les collations sont évalués en fonction de la dose qui peut réduire la stéatorrhée au minimum et maintenir un bon état nutritionnel.

Il est important de veiller à ce que les patients soient toujours bien hydratés, surtout en période d'augmentation des pertes liquidiennes. Une hydratation insuffisante peut aggraver la constipation. Il faut consommer sans tarder le mélange des minimicrosphères avec des aliments ou des liquides et ne pas l'entreposer (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

### **Posologie recommandée et ajustement posologique**

#### **Fibrose kystique**

Selon une recommandation de la conférence de consensus sur la fibrose kystique, de l'étude cas-témoin de la Fondation américaine de la fibrose kystique et de l'étude cas-témoin britannique, on peut faire la recommandation suivante en matière de posologie pour le traitement substitutif par des enzymes pancréatiques.

#### **Nourrissons**

Chez le nourrisson, la dose de départ varie entre 2 000 et 5 000 unités de lipase à chaque boire (habituellement 120 mL); la dose peut ensuite être portée à un maximum de 2 500 unités de lipase par kilogramme à chaque boire, la dose quotidienne ne devant pas dépasser 10 000 unités de lipase par kilogramme.

#### **Enfants de moins de quatre ans**

Chez l'enfant de moins de quatre ans, la dose d'enzymes doit tenir compte du poids et commencer avec 1 000 unités de lipase par kilogramme de poids corporel par repas. Habituellement, la dose donnée aux collations correspond à la moitié de la dose standard.

Il faut déterminer la dose en fonction de la gravité de la maladie, de la maîtrise de la stéatorrhée et du maintien d'un bon état nutritionnel.

La dose ne doit pas dépasser 10 000 unités de lipase par kilogramme de poids corporel par jour ou 4 000 unités de lipase/gramme d'apport en gras.

#### **Enfants de plus de quatre ans et adultes**

Chez les enfants de plus de quatre ans et les adultes, la dose d'enzymes doit tenir compte du poids et commence avec 500 unités de lipase par kilogramme de poids corporel par repas. Habituellement, la dose donnée aux collations correspond à la moitié de la dose standard.

Il faut déterminer la dose en fonction de la gravité de la maladie, de la maîtrise de la stéatorrhée et du maintien d'un bon état nutritionnel.

La dose ne doit pas dépasser 10 000 unités de lipase par kilogramme de poids corporel par jour ou 4 000 unités de lipase/gramme d'apport en gras.

### **Autres affections associées à une insuffisance pancréatique exocrine**

#### Adultes

La dose nécessaire par repas varie entre 25 000 et 80 000 unités de lipase, et la dose par collation est la moitié de cette dose. Il convient de personnaliser la dose en fonction de la gravité des troubles de la digestion et de la teneur en lipides du repas.

Dans certaines affections, comme la pancréatite aiguë, CREON MINIMICROSPHÈRES® doit être pris lorsque le malade recommence à s'alimenter.

#### Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une dose, il doit prendre la dose suivante au moment habituel, soit au prochain repas. Il ne doit pas reprendre la dose qu'il a oubliée.

#### Administration

CREON MINIMICROSPHÈRES® MICRO est offert sous forme de granules gastrorésistants (minimicrosphères) administrés au moyen d'une cuillère. Cette forme posologique – minimicrosphères de petit calibre – convient tout particulièrement aux nourrissons et aux enfants incapables d'avaler des capsules. CREON MINIMICROSPHÈRES® MICRO permet de mieux individualiser la dose lorsqu'une faible quantité de lipase est nécessaire pour le traitement adéquat des jeunes enfants.

CREON MINIMICROSPHÈRES® à 10, 20, 25 et 35 est offert sous forme de capsules remplies de granules gastrorésistants (minimicrosphères). Il faut avaler les capsules entières, sans les écraser, ni les mâcher et en prenant assez d'eau durant ou après les repas et les collations.

Il est recommandé de prendre les enzymes durant ou immédiatement après les repas.

Les patients qui éprouvent de la difficulté à avaler les capsules (comme les jeunes enfants et les personnes âgées) peuvent les ouvrir.

Le patient peut ajouter les minimicrosphères à de petites quantités de nourriture molle acide (pH < 5,5) qu'il n'a pas à mâcher, comme du yogourt ou de la compote de pommes, ou les prendre avec un liquide acide (pH < 5,5), comme du jus de pomme, d'orange ou d'ananas (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Ne pas conserver ce mélange. Par ailleurs, les minimicrosphères peuvent être mélangées à une petite quantité de lait dans une cuillère (de sevrage) et administrées à l'enfant immédiatement. On ne doit pas ajouter les microsphères au biberon du bébé.

Il faut avaler le mélange CREON MINIMICROSPHÈRES®-nourriture molle ou liquide immédiatement, sans l'écraser, le mâcher, ni le garder dans la bouche, puis prendre de l'eau ou du jus pour s'assurer de bien tout avaler. Il faut utiliser le mélange des enzymes avec la

nourriture ou des liquides sans tarder et ne pas l'entreposer, sinon, l'enrobage gastrorésistant pourrait se dissoudre.

Il faut s'assurer que le produit ne reste pas dans la bouche. Le fait d'écraser ou de mâcher les minimicrosphères ou de les mêler avec des aliments ou des liquides ayant un pH supérieur à 5,5 peut abîmer l'enrobage gastrorésistant, ce qui pourrait provoquer la libération des enzymes dans la bouche, en réduire l'efficacité et entraîner l'irritation des muqueuses (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

## **SURDOSAGE**

Pour traiter un surdosage soupçonné, communiquer avec le centre antipoison de votre région.

On a fait état de cas d'hyperuricosurie et d'hyperuricémie liés à l'administration de doses extrêmement élevées d'enzymes pancréatiques. La plupart des patients répondent favorablement aux mesures de soutien, y compris l'interruption du traitement enzymatique et une hydratation adéquate.

## **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

Quand les minimicrosphères atteignent l'intestin grêle, l'enrobage se désintègre rapidement (au pH > 5,5), ce qui libère les enzymes pancréatiques. Ces enzymes catalysent, dans le duodénum et l'intestin grêle proximal, l'hydrolyse des lipides en monoglycérides, en glycérol et en acides gras libres, des protéines en peptides et en acides aminés ainsi que de l'amidon en dextrine et en sucres simples (à chaîne courte), comme le maltose et le maltriose. Elles agissent donc comme les enzymes digestives sécrétées par le pancréas.

### **Pharmacocinétique**

#### **Absorption**

Les études réalisées sur l'animal ne montrent aucun signe d'absorption des enzymes intactes; par conséquent, aucune étude de pharmacocinétique classique n'a été réalisée. Les suppléments d'enzymes pancréatiques n'ont pas besoin d'être absorbés pour agir. Au contraire, elles ne peuvent exercer au maximum leur action thérapeutique que dans la lumière intestinale. Comme les enzymes pancréatiques sont des protéines, elles subissent une digestion protéolytique quand elles traversent le tractus digestif avant d'être absorbées sous forme de peptides et d'acides aminés.

#### **Distribution**

Aucun renseignement n'est disponible.

## **Métabolisme**

Aucun renseignement n'est disponible.

## **Excrétion**

Aucun renseignement n'est disponible.

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Conserver CREON MINIMICROSPHÈRES® (pancréatine) à des températures ne dépassant pas 25 °C dans un contenant hermétique pour le protéger contre l'humidité.

Une fois ouvert, conserver à des températures ne dépassant pas 25 °C, dans un contenant hermétique pour le protéger contre l'humidité et utiliser au cours des 6 mois qui suivent.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

### **CREON MINIMICROSPHÈRES® MICRO**

CREON MINIMICROSPHÈRES® MICRO est offert sous la forme de granules (minimicrosphères) gastrorésistants ronds et brun clair. Ce produit est offert dans des flacons de verre de 20 grammes. Le flacon est présenté dans une boîte de carton qui contient aussi une cuillère doseuse de polystyrène.

Chaque cuillerée (100 mg) renferme des minimicrosphères correspondant (en unités Ph.Eur.) à 5 000 unités de lipase, 5 100 unités d'amylase et 320 unités de protéase.

### **Liste des ingrédients non médicinaux**

CREON MINIMICROSPHÈRES® MICRO renferme les ingrédients non médicinaux suivants : alcool cétylique, diméthicone 1000, phtalate d'hypromellose, macrogol 4000 et citrate de triéthyle.

### **CREON MINIMICROSPHÈRES® 10**

CREON MINIMICROSPHÈRES® 10 est offert sous forme de capsules à coiffe brune opaque et à réservoir transparent; les capsules sont remplies de granules brunâtres. Ce produit est offert dans des flacons PEHD de 100 capsules. Chaque capsule renferme des minimicrosphères correspondant (en unités Ph. Eur.) à 10 000 unités de lipase, 11 200 unités d'amylase et 730 unités de protéase.

### **Liste des ingrédients non médicinaux**

CREON MINIMICROSPHÈRES® 10 renferme les ingrédients non médicinaux suivants : alcool cétylique, diméthicone 1000, gélatine, phtalate d'hypromellose, oxydes de fer, macrogol 4000, laurylsulfate de sodium, dioxyde de titane et citrate de triéthyle.

### **CREON MINIMICROSPHÈRES® 20**

CREON MINIMICROSPHÈRES® 20 est offert sous forme de capsules à coiffe brune opaque et à réservoir transparent; les capsules sont remplies de granules brunâtres. Ce produit est offert dans des flacons PEHD de 100 capsules. Chaque capsule renferme des minimicrosphères correspondant (en unités Ph. Eur.) à 20 000 unités de lipase, 22 400 unités d'amylase, et 1 460 unités de protéase.

### **Liste des ingrédients non médicinaux**

CREON MINIMICROSPHÈRES® 20 renferme les ingrédients non médicinaux suivants : alcool cétylique, diméthicone 1000, gélatine, phtalate d'hypromellose, oxydes de fer, macrogol 4000, laurylsulfate de sodium, dioxyde de titane et citrate de triéthyle.

### **CREON MINIMICROSPHÈRES® 25**

CREON MINIMICROSPHÈRES® 25 est offert sous forme de capsules à coiffe orange suédois opaque et à réservoir transparent; les capsules sont remplies de granules brunâtres. Ce produit est offert dans des flacons PEHD de 100 capsules. Chaque capsule renferme des minimicrosphères correspondant (en unités Ph. Eur.) à 25 000 unités de lipase, 25 500 unités d'amylase et 1 600 unités de protéase.

### **Liste des ingrédients non médicinaux**

CREON MINIMICROSPHÈRES® 25 renferme les ingrédients non médicinaux suivants : alcool cétylique, diméthicone 1000, gélatine, phtalate d'hypromellose, oxydes de fer, macrogol 4000, laurylsulfate de sodium, dioxyde de titane et citrate de triéthyle.

### **CREON MINIMICROSPHÈRES® 35**

CREON MINIMICROSPHÈRES® 35 est offert de capsules à coiffe brun rougeâtre opaque et à réservoir transparent; les capsules sont remplies de granules brunâtres. Ce produit est offert dans des flacons PEHD de 100 capsules. Chaque capsule renferme des minimicrosphères correspondant (en unités Ph. Eur.) à 35 000 unités de lipase, 35 700 unités d'amylase, et 2 240 unités de protéase.

### **Liste des ingrédients non médicinaux**

CREON MINIMICROSPHÈRES® 35 renferme les ingrédients non médicinaux suivants : alcool cétylique, diméthicone 1000, gélatine, phtalate d'hypromellose, oxydes de fer, macrogol 4000, laurylsulfate de sodium, dioxyde de titane et citrate de triéthyle.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

|  |   |
|--|---|
| Nom propre :                               | Pancréatine (synonymes : pancrélipase ou enzymes pancréatiques)   |
| Nom chimique :                             | Non applicable  |
| Formule moléculaire et masse moléculaire : | Non applicables   |
| Formule développée :                       | Non applicable  |
| Propriétés physicochimiques :              | L'ingrédient pharmaceutique actif de CREON MINIMICROSPHÈRES <sup>®</sup> est la pancréatine (aussi appelé pancrélipase), extrait de pancréas de porcs et renfermant des enzymes dotées d'activité lipolytique, amylolytique et protéolytique. |

La pancréatine est une poudre amorphe brunâtre possédant une faible odeur caractéristique, partiellement soluble dans l'eau et presque insoluble dans l'alcool et l'éther.

### ESSAIS CLINIQUES

#### Insuffisance pancréatique exocrine

En tout, 30 études ont porté sur l'efficacité des capsules de CREON MINIMICROSPHÈRES<sup>®</sup> chez les patients atteints d'insuffisance pancréatique exocrine. Dix d'entre elles ont comparé le médicament à un placebo chez des patients atteints de fibrose kystique ou de pancréatite chronique ou encore des patients ayant subi une intervention chirurgicale.

Dans tous les essais comparatifs (avec placebo) et à répartition aléatoire sur l'efficacité, l'objectif primaire défini consistait à montrer la supériorité de CREON MINIMICROSPHÈRES<sup>®</sup> sur le placebo en ce qui a trait au paramètre primaire d'efficacité, c'est-à-dire le coefficient d'absorption des lipides (CAL).

Ce coefficient détermine le pourcentage de lipides que l'organisme absorbe en tenant compte de l'apport en graisses et de l'excrétion des graisses dans les fèces. Au cours des études comparatives (avec placebo) sur l'insuffisance pancréatique exocrine, le CAL moyen (%) était

supérieur avec le traitement par CREON MINIMICROSPHÈRES® (83,0 %) au CAL moyen obtenu avec le placebo (62,6 %). Dans toutes les études, peu importe leur méthodologie, le coefficient moyen (%) à la fin de la période de traitement par CREON MINIMICROSPHÈRES® était semblable aux valeurs du CAL moyen de CREON MINIMICROSPHÈRES® dans les études comparatives (avec placebo).

Dans les études comparatives (avec placebo), le pourcentage moyen de jours sans symptômes cliniques de douleurs abdominales et de flatulence était plus élevé dans le groupe ayant pris CREON MINIMICROSPHÈRES® que dans celui qui a reçu le placebo. À l'inverse, le pourcentage moyen de jours avec douleurs abdominales et flatulence d'intensité diverse (légère, modérée ou grave) était plus faible avec CREON MINIMICROSPHÈRES® qu'avec le placebo. Le pourcentage moyen de jours avec selles dures et formées/normales était plus élevé avec CREON MINIMICROSPHÈRES® (6,6 % et 59,8 %, respectivement) qu'avec le placebo (4,8 % et 38,1 %, respectivement). Le pourcentage de jours avec des selles molles et liquides était toujours plus faible avec CREON MINIMICROSPHÈRES® qu'avec le placebo. Le traitement par CREON MINIMICROSPHÈRES® améliore de façon marquée les symptômes d'insuffisance pancréatique exocrine, y compris la consistance des selles, la douleur abdominale, les flatulences et la fréquence des selles, sans égard à l'affection sous-jacente. Dans toutes les études menées, sans égard à l'étiologie, une amélioration a également été démontrée sur le plan des symptômes spécifiques à la maladie (fréquence des selles, consistance des selles, flatulence).

### **Enfants**

L'efficacité de CREON MINIMICROSPHÈRES® a été démontrée chez 288 enfants d'âge divers, des nouveau-nés aux adolescents, atteints de fibrose kystique. Dans toutes les études, les valeurs moyennes du CAL à la fin du traitement dépassaient 80 % avec CREON MINIMICROSPHÈRES® dans tous les groupes d'âge des patients pédiatriques.

### **Données supplémentaires chez l'enfant concernant CREON MINIMICROSPHÈRES® MICRO**

CREON MINIMICROSPHÈRES® MICRO a été créé expressément pour offrir une forme posologique adaptée aux nourrissons et aux enfants. Une étude particulière avec ajustement des valeurs initiales, réalisée pendant 8 semaines chez 12 enfants de 1 à 23 mois, a révélé que CREON MINIMICROSPHÈRES® MICRO était efficace pour corriger le CAL et l'excrétion fécale de lipides de même que la perte d'énergie fécale, après deux semaines de traitement. L'analyse des résultats a montré que le paramètre primaire d'efficacité (le CAL) avait augmenté de façon significative entre le début et la fin de l'étude, passant d'une valeur moyenne de 58,0 % à 84,7 % (augmentation moyenne de 26,7 %,  $p = 0,0013$ , test de Student pour échantillons appariés). La taille et le poids des enfants ont augmenté, mais le rang centile du poids en fonction de la taille est pratiquement demeuré constant et avoisinait les 100 %.

## **TOXICOLOGIE**

Les données non cliniques ne montrent aucune toxicité aiguë, subchronique ou chronique pertinente. Aucune étude de génotoxicité, de carcinogénicité ni de toxicité sur la reproduction n'a été effectuée.

## RÉFÉRENCES

1. Borowitz DS, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *Journal of Pediatric Gastroenterology Nutrition* Sept. 2002; 35:246-59.
2. Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M *et al.* Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2009; 155(6, suppl):S73-S93.
3. Bruno MJ, Haverkort EB, Tijssen GP *et al.* Placebo controlled trial of enteric coated pancreatin microsphere treatment in patient with unresectable cancer of the pancreatic head region. *Gut* 1998; 42:92-6.
4. Carroccio A, Guarino A, Zuin G, Verghi F, Berni Canani R, Fontana M *et al.* Efficacy of oral pancreatic enzyme therapy for the treatment of fat malabsorption in HIV-infected patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001; 15:1619-25.
5. Colombo C, Fredella C, Russo MC *et al.* Efficacy and tolerability of Creon for children in infants and toddlers with PEI caused by cystic fibrosis: an open-label, single-arm, multicenter study. *Pancreas* 2009; 38(6):693-9.
6. Dominguez-Munoz JE. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency. *Current Gastroenterology Reports* 2007; 9:116-22.
7. Dominguez-Munoz JE, Garcia JJ, Iglesias Rey M, Figueiras A and Vilarino-Insua M. Effect of the administration schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplements in patients with exocrine pancreatic insufficiency: a randomised, three-way crossover study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21:993-1000.
8. Graff GR, Maguiness K, McNamara J *et al.* Efficacy and tolerability of a new formulation of pancrelipase delayed-release capsules in children aged 7 to 11 years with exocrine pancreatic insufficiency and cystic fibrosis: a multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled, two-period crossover, superiority study. *Clin Ther* 2010; 32(1):89-103.
9. Keller J, Lamer P. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease. *Gut* 2005; 54:(suppl VI) vi1-vi28.
10. Littlewood JM, Connett GJ, Struckmeier SS, Henniges F and the Creon® 40,000 study group. A 2-year post-authorisation safety study of high-strength pancreatic enzyme replacement therapy (pancreatin 40,000) in cystic fibrosis. *Expert Opin Drug Saf* 2011; 10(2):197-203.
11. Munck A, Duhamel JF, Lamireau T *et al.* Pancreatic enzyme replacement therapy for young cystic fibrosis patients. *J Cystic Fibros* 2009; 8(1):14-8.

12. Safdi M, Bekal PK, Martin S, Saeed ZA, Burton F, Toskes PP. The effects of oral pancreatic enzymes (Creon<sup>®</sup> 10 capsule) on steatorrhea: a multicenter, placebo-controlled, parallel group trial in subjects with chronic pancreatitis. *Pancreas* 2006; 33(2):156-62. Erratum in: *Pancreas* 2007; 34(1):174.
13. Sikkens ECM, Cahen DL, Kuipers KJ. Pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24:337-47.
14. 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; 108:832-9.
15. Stern RC, Eisenberg JD, Wagener JS *et al.* A comparison of the efficacy and tolerance of pancrelipase and placebo in the treatment of steatorrhea in cystic fibrosis patients with clinical exocrine pancreatic insufficiency. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(8):1932-8.
16. Thorat V, Reddy N, Bhatia S *et al.* Randomised clinical trial: the efficacy and safety of pancreatin enteric-coated minimicrospheres (Creon 40000 MMS) in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis - a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36:426-36.
17. Toouli J, Biankin AV, Oliver MR, Pearce CB, Wilson JS, Wray NH. Management of pancreatic exocrine insufficiency: Australasian Pancreatic Club recommendations. *Med J Aust* 2010; 193(8):461-7.
18. Trapnell BC, Maguiness K, Graff GR, Boyd D, Beckmann K, Caras S. Efficacy and safety of CREON 24,000 in subjects with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2009; 8(6):370-7.
19. Whitcomb DC, Lehman GA, Vasileva G *et al.* Pancrelipase delayed-release capsules (Creon<sup>®</sup>) for exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery: A double-blind randomized trial. *Am J Gastroenterol* Octobre 2010; 105(10):2276-86.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT

Pr CREON MINIMICROSPHÈRES®

(pancréatine)

Ce document constitue la troisième et dernière partie de la « monographie du produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de CREON MINIMICROSPHÈRES® et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce document n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de CREON MINIMICROSPHÈRES®. Si vous avez des questions à propos de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

#### Les raisons d'utiliser ce médicament :

CREON MINIMICROSPHÈRES® est utilisé chez l'enfant et l'adulte pour le traitement de l'insuffisance pancréatique exocrine due à la fibrose kystique, la pancréatite chronique ou toute autre affection médicale du pancréas pouvant demander un traitement par des enzymes pancréatiques, selon les instructions du médecin, y compris, mais sans s'y limiter, la fibrose kystique (maladie héréditaire rare), la pancréatite aiguë (inflammation aiguë du pancréas), la pancréatite chronique (inflammation chronique du pancréas), une intervention chirurgicale pancréatique/pancréatectomie, la gastrectomie (ablation en tout ou en partie de l'estomac), le cancer du pancréas, une dérivation gastro-intestinale (p. ex., gastro-entérostomie de Billroth II [ouverture pratiquée par chirurgie entre la paroi de l'estomac et l'intestin]), l'obstruction du canal pancréatique ou du canal cholédoque (p. ex., due à une tumeur) et le syndrome de Shwachman-Diamond (maladie génétique).

#### Comment agit ce médicament :

CREON MINIMICROSPHÈRES® vise à remplacer les enzymes nécessaires pour digérer les gras, les protéines et les sucres lorsque votre pancréas a cessé de fonctionner ou ne fonctionne pas comme il le devrait. Le terme médical pour désigner cette maladie est « insuffisance pancréatique exocrine ». Les symptômes de l'insuffisance pancréatique exocrine comprennent la stéatorrhée (excès de matières grasses dans les selles).

CREON MINIMICROSPHÈRES® renferme un mélange d'enzymes qui vous aide à digérer vos aliments. Ces enzymes proviennent du pancréas de porc.

CREON MINIMICROSPHÈRES® renferme de petits granules qui libèrent lentement des enzymes pancréatiques dans votre intestin (granules gastrorésistants que l'on appelle minimicrosphères).

Les enzymes contenues dans CREON MINIMICROSPHÈRES® agissent en digérant les aliments quand ils traversent l'intestin. Vous devez prendre CREON MINIMICROSPHÈRES® pendant ou après les repas et les collations. Ainsi, les enzymes se mêlent parfaitement aux aliments.

#### Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas CREON MINIMICROSPHÈRES® :

- Si vous avez une hypersensibilité ou une allergie connue aux protéines porcines, aux enzymes pancréatiques ou à l'un des ingrédients de ce produit.

#### L'ingrédient médicamenteux est :

L'ingrédient médicamenteux de CREON MINIMICROSPHÈRES® est la pancréatine. CREON MINIMICROSPHÈRES® est un mélange d'enzymes pancréatiques (lipase, amylase et protéase).

#### Les ingrédients non médicinaux importants sont :

CREON MINIMICROSPHÈRES® MICRO : alcool cétylique, diméthicone 1000, phtalate d'hypromellose, macrogol 4000 et citrate de triéthyle.

CREON MINIMICROSPHÈRES® 10, 20, 25 et 35 : alcool cétylique, diméthicone 1000, gélatine, phtalate d'hypromellose, oxydes de fer, macrogol 4000, laurylsulfate de sodium, dioxyde de titane et citrate de triéthyle.

#### Les formes posologiques sont :

CREON MINIMICROSPHÈRES® MICRO : granules ronds, brun clair, gastrorésistants (minimicrosphères) renfermant 5 000 unités Ph. Eur. de lipase, 5 100 unités Ph. Eur. d'amylase et 320 unités Ph. Eur. de protéase par cuillerée (100 mg).

CREON MINIMICROSPHÈRES® 10 : capsules brunes et transparentes. Elles contiennent des granules gastrorésistants (minimicrosphères) renfermant 10 000 unités Ph. Eur. de lipase, 11 200 unités Ph. Eur. d'amylase et 730 unités Ph. Eur. de protéase par capsule.

CREON MINIMICROSPHÈRES® 20 : capsules brunes et transparentes. Elles contiennent des granules gastrorésistants (minimicrosphères) renfermant 20 000 unités Ph. Eur. de lipase, 22 400 unités Ph. Eur. d'amylase, et 1 460 unités Ph. Eur. de protéase par capsule.

CREON MINIMICROSPHÈRES® 25 : capsules orange suédois et transparentes. Elles contiennent des granules gastrorésistants (minimicrosphères) renfermant 25 000 unités Ph. Eur. de lipase, 25 500 unités Ph. Eur. d'amylase et 1 600 unités Ph. Eur. de protéase par capsule.

CREON MINIMICROSPHÈRES® 35 : capsules brun rougeâtre et transparentes. Elles contiennent des granules gastrorésistants (minimicrosphères) renfermant 35 000 unités Ph. Eur. de lipase, 35 700 unités Ph. Eur. d'amylase, et 2 240 unités Ph. Eur. de protéase par capsule.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions impératives

- Une affection intestinale rare, appelée « colopathie fibrosante », dans laquelle on observe un rétrécissement de l'intestin, a été signalée chez des patients atteints de fibrose kystique prenant de fortes doses d'enzymes pancréatiques. Par mesure de précaution, consultez votre médecin si vous avez des symptômes abdominaux inhabituels ou si vos symptômes abdominaux changent, surtout si vous prenez plus de 10 000 unités de lipase/kg de poids corporel/jour ou plus de 4 000 unités de lipase/g d'apport en gras.

Les pancréas ayant servi à la fabrication de CREON MINIMICROSPHÈRES® et d'autres produits à base d'enzymes pancréatiques proviennent de porcs destinés à l'alimentation. Ces porcs peuvent être porteurs de virus. Il existe un risque théorique de transmission d'une maladie infectieuse d'origine virale à l'humain, même si aucun cas de transmission de maladie infectieuse associée à l'utilisation d'extraits de pancréas de porc n'a été signalé.

### Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser CREON MINIMICROSPHÈRES® si :

- Vous êtes allergique aux produits du porc (cochon)
- Vous avez des antécédents de blocage de l'intestin ou d'apparition de cicatrices ou d'épaississement de la paroi intestinale (colopathie fibrosante)
- Vous présentez toute autre affection médicale
- Vous êtes enceinte ou essayez de devenir enceinte
- Vous allaitez ou prévoyez le faire
- Vous avez de la difficulté à avaler des capsules

Avant de prendre CREON MINIMICROSPHÈRES®, indiquez à votre médecin tous les médicaments que vous prenez.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune étude sur les interactions médicamenteuses n'a été effectuée.

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Ne remplacez pas CREON MINIMICROSPHÈRES® par d'autres enzymes pancréatiques sans d'abord en parler avec votre médecin.

### Dose habituelle :

La dose que vous devez prendre se mesure en « unités de lipase ». La lipase est l'une des enzymes que renferme CREON MINIMICROSPHÈRES®.

Les différentes concentrations d'enzymes pancréatiques renferment différentes quantités de lipase.

Suivez toujours les recommandations de votre médecin relativement à la quantité de CREON MINIMICROSPHÈRES® que vous devez prendre.

Votre médecin déterminera la dose qui vous convient. Cette dose dépend de :

- Votre maladie
- Votre poids
- Votre alimentation
- La quantité de matières grasses dans vos selles.

S'il y a toujours des graisses dans vos selles, ou si vous présentez des problèmes à l'estomac ou à l'intestin (symptômes gastro-intestinaux), consultez votre médecin, car il lui faudra peut-être modifier la dose que vous prenez.

### Fibrose kystique

- La dose de départ habituelle chez le nourrisson varie entre 2 000 et 5 000 unités de lipase à chaque boire (habituellement 120 mL). CREON MINIMICROSPHÈRES® MICRO peut être administré aux nourrissons.
- La dose de départ habituelle chez l'enfant de moins de quatre ans est de 1 000 unités de lipase par kilogramme de poids corporel par repas. Généralement, la dose pour les collations est de la moitié de la dose standard.
- La dose de départ habituelle chez l'enfant de quatre ans ou plus, l'adolescent et l'adulte est de 500 unités de lipase par kilogramme de poids corporel par repas. Généralement, la dose pour les collations est de la moitié de la dose standard.

### Autres problèmes pancréatiques

- La dose habituelle par repas varie entre 25 000 et 80 000 unités de lipase.
- La dose habituelle par collation est la moitié de la dose utilisée aux repas.
- Dans certaines affections, comme la pancréatite aiguë, CREON MINIMICROSPHÈRES® doit être pris lorsque le malade recommence à s'alimenter.

### Quand prendre CREON MINIMICROSPHÈRES®

Prenez toujours CREON MINIMICROSPHÈRES® pendant ou après un repas ou une collation. Ainsi, les enzymes pourront bien se mêler avec les aliments et les digérer quand ils arriveront dans l'intestin.

**Comment prendre CREON MINIMICROSPHÈRES®**

- Avalez les capsules entières.
- Ne les écrasez pas; ne les mâchez pas.
- Si vous avez de la difficulté à avaler les capsules, vous pouvez les ouvrir délicatement et ajouter les granules à de petites quantités de nourriture molle acide ou les prendre avec un liquide acide. Les aliments acides mous pourraient être par exemple du yogourt ou de la compote de pommes, et les liquides acides, du jus de pomme, d'orange ou d'ananas. Par ailleurs, les minimicrosphères peuvent être mélangées à une petite quantité de lait dans une cuillère (de sevrage) et administrées à l'enfant immédiatement. On ne doit pas ajouter les microsphères au biberon du bébé.
- Avalez le mélange immédiatement, sans l'écraser ni le mâcher, puis prenez de l'eau ou du jus. Le fait de mêler CREON MINIMICROSPHÈRES® avec des aliments qui ne sont pas acides ou encore d'écraser ou de mâcher les granules pourrait entraîner des irritations de la bouche ou modifier la façon dont CREON MINIMICROSPHÈRES® agit.
- Ne gardez pas les capsules CREON MINIMICROSPHÈRES® ni leur contenu dans votre bouche.
- Ne conservez pas le mélange.
- En règle générale, buvez beaucoup de liquide chaque jour.

**Combien de temps prendre CREON MINIMICROSPHÈRES®**

Prenez CREON MINIMICROSPHÈRES® jusqu'à ce que votre médecin vous dise d'arrêter. De nombreux patients devront prendre CREON MINIMICROSPHÈRES® toute leur vie.

**Surdosage :**

**En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.**

Si vous savez ou soupçonnez que vous avez pris plus de ce produit que vous ne le faites normalement ou si vous remarquez des symptômes inhabituels, communiquez immédiatement avec votre médecin ou le service des urgences de l'hôpital le plus proche. Assurez-vous que vous vous hydratez adéquatement pendant cette période en buvant beaucoup de liquides.

Des doses extrêmement élevées d'enzymes pancréatiques ont parfois entraîné une trop grande concentration d'acide urique dans l'urine (hyperuricosurie) et dans le sang (hyperuricémie).

**Dose oubliée :**

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez la dose suivante au moment habituel, soit au prochain repas. N'essayez pas de reprendre la dose que vous avez oubliée.

**EFFETS SECONDAIRES – MESURES À PRENDRE**

Comme tout médicament, CREON MINIMICROSPHÈRES® peut entraîner des effets secondaires, bien que tous les patients n'en présentent pas. Les effets secondaires suivants ont été observés chez des patients qui participaient à des études sur CREON MINIMICROSPHÈRES®.

- Très fréquents : Douleur à l'estomac (abdomen)
- Fréquents : Ballonnements (distension abdominale), constipation, diarrhée\*, nausées, vomissements
- Peu fréquents : Éruption cutanée
- Fréquence inconnue : Démangeaisons graves (prurit) et urticaire

\* Ces effets peuvent être attribuables à l'affection pour laquelle vous prenez CREON MINIMICROSPHÈRES®. Durant les études, le nombre de patients prenant CREON MINIMICROSPHÈRES® qui présentaient des douleurs à l'estomac ou de la diarrhée était semblable ou inférieur à celui des patients qui ne prenaient pas CREON MINIMICROSPHÈRES®.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

| Symptôme / effet   | Consultez votre médecin ou votre pharmacien  |                   | Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien |
|--|--|-------------------|--|
|  | Seulement pour les effets secondaires graves | Dans tous les cas |  |
| Fréquence inconnue<br>Réactions allergiques (réactions anaphylactiques)<br>- Difficulté à respirer<br>- Enflure des lèvres |  | √                 | √  |
| Colopathie fibrosante (rétrécissement anormal de l'intestin)   |  | √                 | √  |

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si vous ressentez des effets inattendus lors de votre traitement par*

*CREON MINIMICROSPHÈRES®*, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

Aviser votre médecin de tout effet secondaire qui vous inquiète ou qui persiste.

#### COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Garder hors de la portée des enfants.

Conserver à des températures ne dépassant pas 25 °C dans un contenant hermétique pour protéger le médicament contre l'humidité.

Une fois ouvert, conserver à des températures ne dépassant pas 25 °C, dans un contenant hermétique pour protéger le médicament contre l'humidité et utiliser au cours des 6 mois qui suivent.

#### DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

**Vous pouvez déclarer tout effet secondaire soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :**

- Remplir une déclaration en ligne au : [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- Appeler sans frais au 1-866-234-2345
- Remplir le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et :
  - le télécopier sans frais au 1-866-678-6789
  - l'envoyer par la poste à :
 

Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
I.A. 0701E  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Vous trouverez des étiquettes préaffranchies, le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et le Guide sur la déclaration des effets secondaires sur le site de MedEffet<sup>MC</sup> Canada au [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)

*REMARQUE. — Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

#### POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver la version la plus récente de ce document et de la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

[www.mylan.ca](http://www.mylan.ca)

ou en communiquant avec BGP Pharma ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6 au :  
1-844-596-9526

Ce document a été préparé par BGP Pharma ULC.

Dernière révision : le 5 décembre 2019