

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrCREON MINIMICROSPHÈRES® MICRO

lipase/amylase/protéase

Granules, 5 000 unités Ph. Eur. / 5 100 unités Ph. Eur. / 320 unités Ph. Eur., voie orale

PrCREON MINIMICROSPHÈRES® 10

lipase/amylase/protéase

Capsules, 10 000 unités Ph. Eur. / 11 200 unités Ph. Eur. / 730 unités Ph. Eur., voie orale

PrCREON MINIMICROSPHÈRES® 20

lipase/amylase/protéase

Capsules, 20 000 unités Ph. Eur. / 22 400 unités Ph. Eur. / 1 460 unités Ph. Eur., voie orale

PrCREON MINIMICROSPHÈRES® 25

lipase/amylase/protéase

Capsules, 25 000 unités Ph. Eur. / 25 500 unités Ph. Eur. / 1 600 unités Ph. Eur., voie orale

PrCREON MINIMICROSPHÈRES® 35

lipase/amylase/protéase

Capsules, 35 000 unités Ph. Eur. / 35 700 unités Ph. Eur. / 2 240 unités Ph. Eur., voie orale

Enzymes pancréatiques

Produit d'origine porcine

MULTI-ENZYMES A09AA02 (LIPASE, PROTÉASE ETC)

BGP Pharma ULC

Date d'approbation initiale :

25 NOV 2013

85, chemin Advance

Date de révision :

Etobicoke, Ontario

11 juillet 2024

M8Z 2S6

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

Numéro de contrôle de la présentation : 283477

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

N/A

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLEAU DES MATIÈRES	2
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants (≤ 18 ans)	4
1.2 Personnes âgées (≥ 65 ans)	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.4 Administration	6
4.5 Dose oubliée	7
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	9
7.1 Populations particulières	10
7.1.1 Femmes enceintes	10
7.1.2 Allaitement	10
7.1.3 Enfants	10
7.1.4 Personnes âgées	10
8 EFFETS INDÉSIRABLES	11
8.1 Aperçu des effets indésirables	11
8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques	11
8.2.1 Effets indésirables observées au cours des essais cliniques – enfants	11
8.5 Effets indésirables observées après la mise en marché	12

9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
9.3	Interactions médicament-médicament.....	12
9.4	Interactions médicament-aliment.....	12
9.5	Interactions médicament-plante médicinale	12
9.6	Interactions médicament-tests de laboratoire	12
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	12
10.1	Mode d'action	12
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	13
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES		14
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES.....	14
14	ESSAIS CLINIQUES	14
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude.....	14
14.2	Résultats de l'étude	14
15	MICROBIOLOGIE	15
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	15
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT		16

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

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.

1.1 Enfants (≤ 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 [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

1.2 Personnes âgées (≥ 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.

2 CONTRE-INDICATIONS

- CREON MINIMICROSPHÈRES® est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit (protéines porcines ou enzymes pancréatiques), à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- 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'écartier 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.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

4.2 Dose recommandée et modification 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.

4.4 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 [7 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Voir [11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT](#) pour de plus amples renseignements.

4.5 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.

5 SURDOSAGE

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.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour assurer la traçabilité des produits biologiques, y compris les biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de consigner à la fois la marque nominative et le nom non exclusif (principe actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, tels que le numéro d'identification numérique de drogue (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingédients non médicinaux
Orale	Granules, 5 000 / 5 100 / 320 unités Ph. Eur., CREON MINIMICROSPHÈRES® MICRO	Alcool cétylique, diméthicone 1000, phtalate d'hypromellose, macrogol 4000 et citrate de triéthyle
Orale	Granules, 10 000 / 11 200 / 730 unités Ph. Eur., CREON MINIMICROSPHÈRES® 10	Alcool cétylique, diméthicone 1000, gélatine, phtalate d'hypromellose, oxydes de fer, macrogol 4000, laurylsulfate de sodium, dioxyde de titane et citrate de triéthyle
Orale	Granules, 20 000 / 22 400 / 1 460 unités Ph. Eur., CREON MINIMICROSPHÈRES® 20	Alcool cétylique, diméthicone 1000, gélatine, phtalate d'hypromellose, oxydes de fer, macrogol 4000, laurylsulfate de sodium, dioxyde de titane et citrate de triéthyle
Orale	Granules, 25 000 / 25 500 / 1 600 unités Ph. Eur., CREON MINIMICROSPHÈRES® 25	Alcool cétylique, diméthicone 1000, gélatine, phtalate d'hypromellose, oxydes de fer, macrogol 4000, laurylsulfate de sodium, et citrate de triéthyle
Orale	Granules, 35 000 / 35 700 / 2 240 unités Ph. Eur., CREON MINIMICROSPHÈRES® 35	Alcool cétylique, diméthicone 1000, gélatine, phtalate d'hypromellose, oxydes de fer, macrogol 4000, laurylsulfate de sodium, et citrate de triéthyle

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.

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.

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.

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.

CREON MINIMICROSPHÈRES® 35 est offert de capsules à coiffe orange brûlée 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.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter « [ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) » de la section 3

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 [4 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 prématuée 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.

7.1 Populations particulières

7.1.1 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.

7.1.2 Allaitement

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 allait 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.

7.1.3 Enfants

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

7.1.4 Personnes âgées

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

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

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

8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

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

Tableau 1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques (avec fréquences indiquées).

	Fréquence
Appareil digestif	
douleurs abdominales*	Très fréquents ($\geq 1/10$)
distension abdominale, constipation, diarrhée*, nausées, vomissements	Fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)
Peau et tissus sous-cutanés	Peu fréquents ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$)
éruptions cutanées	
* Les troubles gastro-intestinaux sont principalement associés à la maladie sous-jacente. Des fréquences semblables ou inférieures comparativement au placebo ont été signalées pour la diarrhée et pour la douleur abdominale.	

8.2.1 Effets indésirables observées au cours des essais cliniques – enfants

Aucune réaction indésirable spécifique n'a été identifiée chez la population pédiatrique. La fréquence, le type et la gravité des réactions indésirables étaient semblables chez les enfants atteints de fibrose kystique comparativement aux adultes.

8.5 Effets indésirables observées après la mise en marché

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

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.3 Interactions médicament-médicament

Aucune étude sur les interactions n'a été menée.

9.4 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.5 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie

9.6 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 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.

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 absorbées 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.

Élimination :

Aucun renseignement n'est disponible.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

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.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

Substance Pharmaceutique

Nom propre : Pancréatine (synonymes : pancrélipase ou enzymes pancréatiques)

Nom chimique : Non applicable

Formule moléculaire et masse moléculaire : Non applicables

Formule de structure : Non applicable

Propriétés physicochimiques : L'ingrédient pharmaceutique actif de CREON MINIMICROSPHÈRES® 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.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Insuffisance pancréatique exocrine

En tout, 30 études ont porté sur l'efficacité des capsules de CREON MINIMICROSPHÈRES® 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.

Enfants

L'efficacité de CREON MINIMICROSPHÈRES® a été démontrée chez 288 enfants d'âge divers, des nouveau-nés aux adolescents, atteints de fibrose kystique.

14.2 Résultats de l'étude

Insuffisance pancréatique exocrine

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® 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'excration 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

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 %.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale : 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.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrCREON MINIMICROSPHÈRES®

Pancréatine

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **CREON MINIMICROSPHÈRES®** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **CREON MINIMICROSPHÈRES®**.

Mises en garde et précautions importantes

- 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.

Pour quoi CREON MINIMICROSPHÈRES® est-il utilisé?

- 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 CREON MINIMICROSPHÈRES® agit-il?

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.

Quels sont les ingrédients dans CREON MINIMICROSPHÈRES®?

Ingédients médicinaux : Pancréatine [un mélange d'enzymes pancréatiques (lipase, amylase et protéase)].

Ingédients non médicinaux :

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

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

CREON MINIMICROSPHÈRES® est disponible sous les formes posologiques suivantes :

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 orange brûlée et transparents. 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.

Ne prenez pas CREON MINIMICROSPHÈRES® si :

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

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre CREON MINIMICROSPHÈRES®, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- 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

Autres mises en garde à connaître :

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.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec CREON MINIMICROSPHÈRES® :

Aucune étude sur les interactions médicamenteuses n'a été effectuée avec CREON MINIMICROSPHÈRES®.

Comment prendre CREON MINIMICROSPHÈRES® :

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

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.

Surdosage :

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).

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de CREON MINIMICROSPHÈRES®, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

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.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à CREON MINIMICROSPHÈRES®?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez CREON MINIMICROSPHÈRES®. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

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 et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Réactions allergiques (réactions anaphylactiques)		✓	✓
- Difficulté à respirer			
- Enflure des lèvres			
Colopathie fibrosante (rétrécissement anormal de l'intestin)		✓	✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

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.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de CREON MINIMICROSPHÈRES® :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant <www.siteweb.document>, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-<numéro de téléphone>.

Le présent dépliant a été rédigé par BGP Pharma ULC.

Dernière révision : 11 juillet 2024.