

RENSEIGNEMENTS SUR LE PRODUIT

PANCREASE^{®*} MT 4
PANCREASE^{®*} MT 10
PANCREASE^{®*} MT 16

Pancrélipase en capsules à libération différée, USP

Enzymes digestives

CE DOCUMENT NE CONSTITUE PAS UNE MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Ces renseignements sur le produit sont la propriété exclusive de Janssen Inc.
Il est interdit de les reproduire en tout ou en partie sans l'autorisation écrite de Janssen Inc.

Janssen Inc.
19 Green Belt Drive
Toronto, Ontario
M3C 1L9

www.janssen.ca

DATE DE PRÉPARATION :
9 février 1996

DATE DE RÉVISION :
29 novembre 2011

N° de contrôle de la demande : 060981-1

© 2010 JANSSEN Inc.

* Tous droits afférents à une marque de commerce sont utilisés en vertu d'une licence.

PANCREASE®* MT 4
PANCREASE®* MT 10
PANCREASE®* MT 16

Pancrélipase en capsules à libération différée, USP

Enzymes digestives

DESCRIPTION

Les capsules PANCREASE® MT contiennent des microcomprimés entéro-solubles de concentré d'enzymes pancréatiques porcines pures – essentiellement de la stéapsine (lipase pancréatique), de l'amylase et de la protéase – isolées selon un processus breveté qui assure une pureté et une activité enzymatiques élevées.

CLASSIFICATION PHARMACOLOGIQUE

Mode d'action

Les microcomprimés des capsules PANCREASE® MT résistent à l'inactivation gastrique et libèrent dans le duodénum des concentrations élevées et prévisibles d'enzymes pancréatiques biologiquement actives (lipase, amylase et protéase). Les enzymes catalysent l'hydrolyse des graisses en glycérol et en acides gras, des protéines en protéoses et en substances dérivées, et de l'amidon en dextrines et en sucres.

Pharmacocinétique

Absorption

La biodisponibilité intestinale de PANCREASE® MT 16[‡] a été déterminée *in vitro* dans des conditions physiologiques artificielles¹. Les capsules PANCREASE® MT ont été placées dans un tube à essai renfermant un milieu d'incubation composé de 2,0 g de NaCl, de 9,2 g de NaH₂PO₄ et de 1 000 mL d'eau distillée. À l'aide d'un appareil d'essai de désagrégation, le contenu du tube à essai a été mélangé à une vitesse constante de 30 tr/min et à une température d'incubation de 37 °C. Le pH du mélange a été ajusté en ajoutant du HCl 4N ou du NaOH 4N.

Pour simuler les conditions d'acidité présentes dans l'estomac durant un repas, un pH de 4,0 a d'abord été

[‡] Cette étude, réalisée en Allemagne, utilisait Panzytrat[®] 20000 (Nordmark Arzneimittel GmbH, Uetersen, Allemagne), qui renferme des microcomprimés de même formulation que les microcomprimés des capsules PANCREASE® MT 16.

établi et a été graduellement réduit de 0,5 toutes les 30 minutes pour atteindre un pH de 2,5. Pour simuler l'alcalinité relative des intestins, la préparation a été transférée à une solution tampon où le pH était maintenu à 6,6. Pendant que la préparation était exposée au tampon, les expérimentateurs ont mesuré la libération de la lipase pancréatique, l'enzyme marqueuse, en fonction du temps. La teneur en lipase du milieu d'incubation a été déterminée toutes les 15 minutes pendant 120 minutes. Plus de 90 % de l'activité enzymatique de PANCREASE[®] MT a été libérée en 15 minutes et les concentrations maximales (97 %) ont été atteintes en 30 minutes. Les résultats démontrent que PANCREASE[®] MT est biodisponible à pratiquement 100 % et libère rapidement des concentrations élevées d'enzymes pancréatiques.

Excrétion

Les enzymes inutilisées des capsules PANCREASE[®] MT sont excrétées dans les matières fécales. Les enzymes digérées sont absorbées et par la suite excrétées dans les urines.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Les capsules PANCREASE[®] MT sont indiquées pour le traitement de la stéatorrhée consécutive à une insuffisance pancréatique associée à des maladies telles que la fibrose kystique ou la pancréatite chronique.

CONTRE-INDICATIONS

Les capsules PANCREASE[®] MT sont contre-indiquées chez les patients reconnus hypersensibles aux protéines de porc et chez les patients souffrant de pancréatite aiguë ou de poussées aiguës d'une maladie pancréatique chronique.

MISES EN GARDE

Si le patient s'avère hypersensible au médicament, on doit interrompre le traitement et soigner les symptômes du patient.

On a signalé des cas de sténose du côlon ascendant due à la formation de tissu fibreux chez les patients atteints de fibrose kystique qui prenaient des doses élevées de suppléments enzymatiques de concentration élevée (6 500 à 50 000 unités BP de lipase[‡]/kg/repas). En présence de symptômes suggérant une occlusion gastro-intestinale, on doit envisager la possibilité d'une sténose intestinale.

[‡] 1 unité BP de lipase est à peu près égale à 1 unité USP de lipase⁴.

PRÉCAUTIONS À PRENDRE

Pour protéger l'enrobage entéro-soluble, les microcomprimés ne doivent pas être écrasés ni croqués. En cas de difficulté à avaler des capsules, on peut les ouvrir et mélanger leur contenu à une petite quantité de nourriture qui ne requiert aucune mastication (p. ex. compote de pomme, dessert de gélatine, etc.) et l'avalier immédiatement. Le contact des microcomprimés avec des aliments dont le pH est supérieur à 7,3 (p. ex. lait, crème anglaise, crème glacée et bon nombre d'autres produits laitiers) peut entraîner la dissolution de l'enrobage entéro-soluble protecteur et détruire l'activité enzymatique.

Le contenu des capsules PANCREASE[®] MT ouvertes doit être avalé immédiatement avant une collation ou un repas pour minimiser le risque que les microcomprimés restent dans la bouche et causent une irritation de la bouche, des lèvres et de la langue. Les enzymes protéolytiques présentes dans la pancrélipase peuvent, lorsqu'on les retient dans la bouche, se mettre à digérer les membranes muqueuses et causer ainsi des ulcérations.

On doit procéder avec prudence et uniquement sous surveillance médicale à tout changement du traitement supplétif à des enzymes pancréatiques (comme un changement de posologie ou de marque de produit).

Grossesse et allaitement

Les études tératologiques chez les rats (dose unique de 329 mg/kg/jour) et chez les lapins (jusqu'à 259 mg/kg/jour) n'ont pas indiqué d'effets toxiques ni tératogènes sur l'embryon ou le fœtus. On n'a pas réalisé d'études de fécondité ni d'études périnatales ou postnatales chez les animaux.

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été réalisée auprès de femmes enceintes. On administrera les capsules PANCREASE[®] MT aux femmes enceintes uniquement si les bienfaits potentiels pour la femme justifient les risques potentiels pour le fœtus.

Les enzymes pancréatiques agissent localement dans le tube digestif et ne sont probablement pas absorbées dans l'organisme. Certains des acides aminés et des acides nucléiques qui en font partie risquent d'être absorbés avec les protéines alimentaires. On ne peut donc exclure la possibilité de la présence des éléments protéiniques des enzymes dans le lait maternel.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les données cliniques montrent que les capsules PANCREASE[®] MT (pancrélipase) sont bien tolérées. Les effets indésirables le plus souvent signalés pendant la période postcommercialisation sont généralement

d'ordre gastro-intestinal et comprennent les suivants : diarrhée, douleur abdominale, iléus, vomissements, sténose intestinale et constipation. Les manifestations indésirables le plus souvent signalées dans les autres systèmes du corps comprennent la dermatite.

L'administration de doses extrêmement élevées d'enzymes pancréatiques exogènes a été associée à l'apparition d'hyperuricémie et d'hyperuricosurie lorsque les préparations ont été administrées sous forme de poudre ou de capsules de pancrélipase ou sous forme de comprimés de pancréatine^{2,3}.

Des cas de colopathie fibreuse ont été signalés chez des patients atteints de fibrose kystique. (Voir MISES EN GARDE).

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

On n'a signalé aucun cas de surdosage accidentel ni intentionnel par les capsules PANCREASE® MT. Étant donné que les microcomprimés de pancrélipase sont classés non toxiques selon le Système d'information Poisindex^R, des effets toxiques graves attribuables à un surdosage sont peu probables. Si l'on signale des signes de toxicité chez le patient, on doit recourir à un traitement symptomatique.

POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI

Recommandations générales

Les patients atteints d'insuffisance pancréatique doivent adopter un régime hypercalorique sans limitation de l'apport de matières grasses, adapté à leur âge et à leur état clinique. Une évaluation nutritionnelle doit être réalisée de façon régulière dans le cadre du programme de soins, et en outre lorsqu'on modifie la posologie des enzymes pancréatiques de substitution.

La posologie doit être ajustée en fonction de la gravité du déficit en enzymes pancréatiques exocrines. Le nombre de capsules ou la concentration des capsules administrées avec les repas et/ou avec les collations doit être évalué en déterminant la dose qui minimise la stéatorrhée tout en maintenant un état nutritionnel adéquat. Certains patients présentant un déficit en enzymes pancréatiques ont répondu au traitement de façon satisfaisante lorsqu'ils ont reçu des posologies (exprimées en unités USP de lipase) similaires à celles indiquées ci-après. La posologie doit toutefois être ajustée selon la réponse du patient. Les ajustements posologiques devraient être basés sur des analyses de matières grasses dans les selles sur trois jours.

L'augmentation des doses, s'il y a lieu, doit se faire lentement et en surveillant attentivement la réponse et les symptômes du patient. Il faut assurer une hydratation adéquate du patient en tout temps durant le traitement par PANCREASE® MT.

Dans le contrôle de la stéatorrhée, les réponses individuelles aux enzymes varient considérablement. C'est pourquoi une marge posologique est proposée.

Nourrissons (jusqu'à 12 mois)

Schéma basé sur la consommation de matières grasses

2 000 à 4 000 unités USP de lipase par 120 mL de lait maternisé ou par tétée. Cette dose procure environ 450 à 900 unités de lipase par gramme de matières grasses ingérées (calcul basé sur 4,5 g de matières grasses par 120 mL de lait maternisé standard au lait de vache). On utilise des doses plus élevées chez les nourrissons parce qu'ils ingèrent en moyenne 5 grammes de matières grasses par kilogramme de poids corporel par jour, alors que les adultes ont tendance à ingérer environ 2 grammes de matières grasses par kilogramme par jour.

Enfants (plus de 12 mois) et adultes

Schéma basé sur le poids corporel

Moins de 4 ans : Commencer à 1 000 unités USP de lipase/kg/repas et augmenter jusqu'à un maximum de 2 500 unités de lipase/kg/repas.

Plus de 4 ans et adultes : Commencer à 400 unités USP de lipase/kg/repas et augmenter jusqu'à un maximum de 2 500 unités de lipase/kg/repas.

Les doses d'enzymes, exprimées en unités de lipase/kg/repas, doivent être diminuées chez les patients âgés, puisque leur poids est plus élevé et qu'ils ont tendance à consommer moins de matières grasses par kg. Avec une collation, on administrera normalement la moitié de la dose requise par repas. La dose totale quotidienne sera basée approximativement sur trois repas et deux collations.

Si des doses supérieures à 2 500 unités de lipase/kg/repas (4 000 unités de lipase/g de matières grasses/jour) sont nécessaires pour maîtriser la malabsorption, on doit envisager d'autres examens pour exclure toute autre cause de malabsorption. Les doses supérieures à 2 500 unités de lipase/kg/repas doivent être prescrites avec prudence et uniquement si leur nécessité a été documentée par des analyses de matières grasses dans les selles sur trois jours. L'innocuité des doses supérieures à 2 500 unités de lipase/kg/repas n'a pas été déterminée.

Des sténoses du côlon, en particulier chez les enfants, ont été associées à des doses supérieures à la gamme recommandée. On doit réévaluer les patients recevant des doses élevées (> 2 500 unités de lipase/kg/repas ou > 4 000 unités de lipase/g de matières grasses/jour) et réduire leur posologie soit d'emblée, soit progressivement jusqu'à la posologie la plus faible qui soit cliniquement efficace, telle que déterminée par l'analyse des matières grasses dans les selles sur trois jours.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

PANCREASE[®] MT 4 : Capsules en gélatine dure, à corps jaune opaque et coiffe transparente, portant les inscriptions « MT 4 » sur la coiffe et « McNEIL » sur le corps, et renfermant 4 000 unités USP de lipase, 12 000 unités USP d'amylase et 12 000 unités USP de protéase. Les capsules sont remplies de microcomprimés de couleur blanc cassé.

PANCREASE[®] MT 10 : Capsules en gélatine dure, à corps rose opaque et coiffe transparente, portant les inscriptions « MT 10 » sur la coiffe et « McNEIL » sur le corps, et renfermant 10 000 unités USP de lipase, 30 000 unités USP d'amylase et 30 000 unités USP de protéase. Les capsules sont remplies de microcomprimés de couleur blanc cassé.

PANCREASE[®] MT 16 : Capsules en gélatine dure, à corps saumon opaque et coiffe transparente, portant les inscriptions « MT 16 » sur la coiffe et « McNEIL » sur le corps, et renfermant 16 000 unités USP de lipase, 48 000 unités USP d'amylase et 48 000 unités USP de protéase. Les capsules sont remplies de microcomprimés de couleur blanc cassé.

Les capsules de chaque concentration sont présentées en flacons de 100.

Stabilité et recommandations concernant l'entreposage

Garder le flacon hermétiquement fermé. Conserver entre 10 et 25 °C dans un endroit sec. Remettre au patient dans un contenant hermétique. Ne pas conserver au réfrigérateur.

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES ET CHIMIQUES

Aspect macroscopique

La pancrélipase, le composant enzymatique des capsules PANCREASE[®] MT, est une matière granulée beige clair renfermant quelques particules blanc cassé plus claires.

Similarité avec d'autres composés

PANCREASE[®] MT est similaire à d'autres préparations de pancrélipase riches en lipase et à la pancréatine. Les capsules PANCREASE[®] MT sont différentes des préparations d'enzymes pancréatiques habituelles dans la mesure où les enzymes pancréatiques qu'elles renferment se présentent sous forme de microcomprimés entéro-solubles (2 mm de diamètre). L'enrobage sensible au pH réduit ou prévient l'inactivation des enzymes par l'environnement acide de l'estomac. La taille extrêmement petite des microcomprimés facilite leur dispersion rapide et uniforme avec les aliments dans l'estomac et leur passage dans le duodénum avec le chyme. De plus, un processus breveté d'extraction de la pancrélipase assure que les microcomprimés renferment des enzymes pancréatiques biologiquement actives et puissantes, y compris des protéases activées.

Compatibilités physiques et chimiques

Pour protéger l'enrobage entéro-soluble, les microcomprimés ne doivent pas être écrasés ni croqués. Le fait d'écraser les microcomprimés peut se traduire par une baisse de l'efficacité clinique⁵. En cas de difficulté à avaler des capsules, on peut ouvrir les capsules PANCREASE[®] MT et saupoudrer le contenu sur une petite quantité de nourriture qui ne requiert aucune mastication (p. ex. compote de pomme, dessert de gélatine, etc.) et l'avaler immédiatement. Le contact des microcomprimés avec des aliments dont le pH est supérieur à 7,3 (p. ex. lait, crème anglaise, crème glacée et bon nombre d'autres produits laitiers) peut entraîner la dissolution de l'enrobage entéro-soluble protecteur.

On n'a pas établi que l'utilisation concomitante de cimétidine ou d'antiacides améliore l'efficacité des préparations entéro-solubles d'enzymes pancréatiques comme PANCREASE[®] MT.

La pancrélipase en poudre est partiellement soluble dans l'eau et presque insoluble dans l'alcool ou l'éther.

Stabilité générale

Température

L'enrobage entéro-soluble et l'efficacité des enzymes pancréatiques peuvent être altérés par une température élevée.

Humidité

L'enrobage entéro-soluble et l'efficacité des enzymes pancréatiques peuvent être altérés par une humidité élevée.

Stabilité en fonction du pH

Les microcomprimés entéro-solubles sont totalement résistants à l'acide gastrique, ce qui a été établi en les exposant pendant 2 heures à du HCl 0,1 N (liquide gastrique simulé). *In vitro*, les microcomprimés commencent à se dissoudre à un pH supérieur à 5,5, une dissolution presque totale étant obtenue au cours des 30 premières minutes à un pH de 6,0. L'exposition des microcomprimés à du liquide intestinal simulé (pH de 6,6) permet une libération de 93 % des enzymes au cours des 15 premières minutes¹.

Excipients

Les capsules PANCREASE[®] MT renferment les ingrédients inactifs suivants : cellulose, cire, citrate d'éthyle, copolymère d'acide méthacrylique, crospovidone, dioxyde de silicium, dioxyde de titane, gélatine, diméthylpolysiloxane, laurylsulfate de sodium, oxyde de fer, stéarate de magnésium, talc et autres ingrédients à l'état de traces.

TOXICOLOGIE ANIMALE**Toxicité aiguë**

Aucun signe de toxicité aiguë n'a été observé chez les chiens beagles qui avaient reçu des capsules contenant des microcomprimés de pancrélipase à enrobage entéro-soluble pendant 10 jours à raison de 5 g/kg.

EXPÉRIENCE CLINIQUE

Les études cliniques ont établi l'efficacité des capsules PANCREASE[®] MT[†] dans le traitement du déficit en enzymes pancréatiques exocrines chez les patients atteints de fibrose kystique ou présentant un déficit en enzymes pancréatiques acquis. Dans ces études, les capsules PANCREASE[®] MT (16 000 unités de lipase) ont souvent été comparées aux capsules Creon^{‡‡} (8 000 unités USP de lipase) renfermant des granules entéro-solubles. Les capsules PANCREASE[®] MT ont été aussi efficaces que les capsules Creon et le

[†] Ces études, réalisées en Allemagne, utilisaient Panzytrat[®] 20000 (Nordmark Arzneimittel GmbH, Uetersen, Allemagne), équivalent thérapeutique de PANCREASE MT 16.

^{‡‡} Capsules Creon[®] Kali-Chemie Pharma GmbH, Hanovre, Allemagne.

contenu enzymatique plus élevé des microcomprimés de pancrélipase à enrobage entéro-soluble a permis de réduire le nombre de capsules requises par jour.

Études cliniques relatives à la fibrose kystique

Deux études sans insu de 10 jours^{6,7} ont comparé l'efficacité des capsules PANCREASE[®] MT à celle des capsules Creon auprès d'un total de 27 patients atteints de fibrose kystique. Dans les deux études, le poids, la fréquence et le contenu en matières grasses des selles ont été utilisés comme critères pour évaluer l'efficacité. Dans chaque étude, les patients ont reçu les capsules Creon^{††} pendant les 3 premiers jours, puis les capsules PANCREASE[®] MT pendant le reste de l'étude. Bien que les deux préparations aient été égales au point de vue de l'efficacité, la plupart des patients (89 %) ont requis moitié moins de capsules par jour pendant qu'ils recevaient les capsules PANCREASE[®] MT.

Études cliniques relatives au déficit en enzymes pancréatiques acquis

Deux études sans insu ont permis de déterminer l'efficacité des microcomprimés de pancrélipase à enrobage entéro-soluble dans le traitement de la carence en enzymes pancréatiques liée à une pancréatite chronique.

La première étude⁸ a comparé les effets des capsules PANCREASE[®] MT à ceux des capsules Creon dans une étude sans insu, randomisée avec permutation. Après une période initiale de 3 jours sans traitement, 9 patients atteints d'insuffisance pancréatique sévère accompagnée d'une stéatorrhée marquée ont été traités soit avec les capsules Creon (six t.i.d.) soit avec les capsules PANCREASE[®] MT (trois t.i.d.) pendant 5 jours consécutifs. Puis les patients ont reçu l'autre préparation et l'étude a été poursuivie pendant 5 autres jours consécutifs. Les deux préparations ont produit une baisse significative ($p < 0,05$) du poids et du contenu en matières grasses des selles par comparaison avec la période initiale préthérapeutique de 3 jours. Le nombre de capsules prises par jour était réduit de moitié quand les sujets prenaient les capsules PANCREASE[®] MT.

Dans la deuxième étude⁹, tous les médicaments de substitution enzymatique ont été arrêtés pendant au moins 3 jours chez 11 patients présentant une pancréatite chronique sévère. Ces sujets ont alors été traités avec les capsules PANCREASE[®] MT (une t.i.d.) pendant 7 jours consécutifs. L'efficacité du traitement a été évaluée en comparant la fréquence des selles, leur poids et leur contenu en matières grasses, immédiatement avant et après le traitement. Les capsules PANCREASE[®] MT ont produit une amélioration significative ($p < 0,05$) de tous les paramètres d'efficacité. De plus, les réponses à un questionnaire administré à la fin de l'étude ont indiqué une réduction des symptômes subjectifs (douleur, diarrhée, nausées, vomissements, flatulence) associés au déficit en enzymes pancréatiques.

RÉFÉRENCES

1. Otte M, Ridder P, Dageforde J: *In vitro* tests of pancreatic enzyme preparations. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1987; 112 (39):1498-1502.
2. Stapleton FB, Kennedy J, Nousia-Arvanitakas S, Linshaw MA: Hyperuricosuria due to high-dose pancreatic extract therapy in cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 1976; 295:246-248.
3. Davidson GP, Hassel FM, Crozier D *et al*: Iatrogenic hyperuricemia in children with cystic fibrosis. *J. Pediatr.* 1978; 93:976-978.
4. Martindale: The Extra Pharmacopoeia, 30^e édition, sous la direction de Reynolds JEF. The Pharmaceutical Press, Londres, 1993; 1397-1398.
5. Weber AM, de Gheldere B, Roy CC *et al*: Effectiveness of enteric coated pancrease in cystic fibrosis (CF) children under 4 years old. *Cystic Fibrosis Club Abstracts* Mai 1979; 18.
6. Stern M, Plettner C, Gruttner R: Pancreatic-enzyme replacement therapy in cystic fibrosis (CF): Clinical trial of a gastric-acid resistant pancreatin preparation in encapsulated microtablet form. *Klin. Paediatr.* 1988; 200:36-39.
7. Gottschalk B, Wiesemann HG, Stephan U: Comparison of two pancreatic enzyme preparations for the treatment of digestive insufficiency in cystic fibrosis. *Monatsschr. Kinderheilkd.* En instance de publication.
8. Lankisch PG, Lembcke B, Kirchhoff S *et al*: Therapy of pancreatogenic steatorrhea: Comparison of two acid-protected enzyme preparations. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1988; 113:15-17.
9. Meyer J, Sulkowski U, Preusser P: Results of replacement therapy in insufficiency of the exocrine pancrease. *Med. Welt.* 1987; 38:516-518.
10. Borowitz DS, Grand RJ, Durie PR, and the Consensus Committee: Use of Pancreatic Enzyme Supplements for Patients with Cystic Fibrosis in the Context of Fibrosing Colonopathy. *J. Pediatr.* 1995; 127:681-683.
11. Pancreatic Enzymes – Evaluation of Current Practice in a Large Clinic. CF Conference 1995, 309.