

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**Pr**ULTRESA<sup>®</sup>

(Pancrélipase, USP)

Capsule (libération retardée)

13 800, 20 700 et 23 000 unités USP de lipase

USP

Enzymes pancréatiques  
A09AA02

Aptalis Pharma Canada Inc.  
597, boul. Sir-Wilfrid-Laurier  
Mont-Saint-Hilaire, Québec  
Canada J3H 6C4

Date d'approbation 5 Juin, 2015

Numéro de contrôle de la présentation : 173148

## 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 .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	9
SURDOSAGE.....	12
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	12
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	12
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	12
<b>PART II: SCIENTIFIC INFORMATION .....</b>	<b>14</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	14
ESSAIS CLINIQUES .....	14
TOXICOLOGIE .....	15
RÉFÉRENCES .....	16
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>17</b>

# ULTRESA®

Enzymes pancréatiques

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

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique et concentration</b>	<b>Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants</b>
Orale	Capsule (libération retardée) : 13 800 unités USP de lipase  Lipase : 13 800 unités USP Amylase : 58 800 unités USP Protéase : 53 400 unités USP	<i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>
Orale	Capsule (libération retardée) : 20 700 unités USP de lipase  Lipase : 20 700 unités USP Amylase : 88 200 unités USP Protéase : 80 000 unités USP	<i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>
Orale	Capsule (libération retardée) : 23 000 unités USP de lipase  Lipase : 23 000 unités USP Amylase : 98 000 unités USP Protéase : 88 900 unités USP	<i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

ULTRESA (pancrélipase) est indiqué chez les enfants et les adultes pour le traitement d'une insuffisance pancréatique exocrine (IPE) attribuable à la fibrose kystique ou à toute autre maladie pancréatique définie médicalement qui peut nécessiter un traitement à base d'enzymes pancréatiques, y compris, sans s'y limiter :

- la fibrose kystique;
- la pancréatite chronique;
- une pancréatectomie;
- une dérivation gastro-intestinale (p. ex., gastro-entérostomie de Billroth II);
- l'obstruction du canal pancréatique ou du canal cholédoque due à une tumeur;

- le cancer du pancréas;
- une gastrectomie;
- le syndrome de Swachman-Diamond.

### **Gériatrie (> 65 ans) :**

Les études cliniques réalisées avec les capsules ULTRESA ne comptaient pas un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans et plus pour déterminer si leur réponse diffère de celle des sujets plus jeunes. D'autres comptes rendus cliniques n'ont pas signalé de différence dans la réponse au médicament entre les personnes âgées et les sujets plus jeunes. En général, il faut faire preuve de prudence dans le choix de la dose chez un patient âgé, la dose initiale devant se situer habituellement dans la partie inférieure de l'intervalle posologique en raison de la fréquence plus élevée de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, et de maladies et de traitements médicamenteux concomitants chez ces patients.

### **Pédiatrie (< 16 ans) :**

L'innocuité et l'efficacité à court terme d'ULTRESA ont été évaluées lors de deux études cliniques menées auprès d'enfants atteints d'une IPE attribuable à la fibrose kystique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

## **CONTRE-INDICATIONS**

ULTRESA (pancrélipase) ne doit pas être utilisé chez les patients qui présentent une hypersensibilité aux protéines porcines, aux enzymes pancréatiques ou à tout excipient.

ULTRESA ne doit pas être utilisé en présence de pancréatite aiguë ou d'une exacerbation aiguë de pancréatite chronique.

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Mises en garde et précautions importantes**

**Les produits à base d'enzymes pancréatiques, dont ULTRESA (pancrélipase), ont été associés à des colopathies fibrosantes (sténoses de l'iléo-cæcum et du côlon) lorsqu'ils sont administrés à dose élevée pendant de longues périodes à des patients atteints de fibrose kystique. On ignore si cette complication est causée par l'administration de fortes doses d'enzymes pancréatiques ou si elle est attribuable à la maladie sous-jacente. Les symptômes abdominaux inhabituels doivent faire l'objet d'une évaluation pour exclure la possibilité de lésions au côlon, surtout si le patient prend plus de 2 500 unités de lipase par kilogramme de poids corporel par repas (soit plus de 10 000 unités de lipase par kilogramme de poids corporel par jour) ou plus de 4 000 unités de lipase par gramme de graisse ingéré par jour.**

**ULTRESA ne peut être remplacé (unité pour unité) par d'autres produits à base d'enzymes pancréatiques, car ces derniers sont des produits biologiques qui, en raison de**

**leur nature, différent des autres pour ce qui est des procédés de fabrication, de leur formulation, de leur composition exacte, de leur activité enzymatique, de leur stabilité et de leur bioactivité dans l'intestin grêle. Il faut donc surveiller la réponse des patients à la dose estimée et ajuster celle-ci au besoin. Il faut porter une attention spéciale à la réponse des patients au moment de remplacer un produit à base d'enzymes pancréatiques par un autre.**

### **Généralités**

En cas d'hypersensibilité, le patient doit cesser de prendre le médicament et ses symptômes doivent être traités.

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

Les capsules ne doivent être ni mâchées ni écrasées parce que leur enrobage (qui permet de libérer les enzymes au bon endroit dans l'intestin) sera détruit. Si les capsules sont ouvertes et que leur contenu est saupoudré sur des aliments mous, il ne faut pas que le pH de ces derniers soit alcalin (comme dans le cas du lait, de la crème anglaise, de la crème glacée ou d'autres produits laitiers), parce que l'enrobage entérique des capsules se dissoudra prématurément, ce qui limitera l'absorption (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Pour éviter une irritation de la bouche, des lèvres et de la langue, les capsules ouvertes doivent être avalées immédiatement avant un repas ou une collation afin de réduire la possibilité qu'une partie du médicament reste dans la bouche. Les enzymes protéolytiques contenues dans ULTRESA et qui restent dans la bouche pourraient commencer à digérer les muqueuses et causer des ulcérations.

S'il faut modifier le traitement de substitution à base d'enzymes pancréatiques (p. ex. changement de dose ou de marque), il convient de le faire avec prudence et uniquement sous supervision médicale. Les extraits pancréatiques peuvent former des complexes insolubles avec l'acide folique, ce qui peut entraîner une carence en acide folique.

### **Endocrinien et métabolisme**

Le traitement de substitution à base d'enzymes pancréatiques peut interagir avec l'insulinothérapie chez les patients diabétiques présentant une altération des fonctions exocrine et endocrine du pancréas. Des doses élevées de pancréatine peuvent améliorer, sans toutefois entièrement normaliser, l'absorption des graisses, possiblement en raison de l'influence résiduelle du diabète et de la malnutrition sur la fonction d'absorption. Comme la maîtrise de la glycémie peut être imparfaite chez les patients mal nourris et insulinodépendants, l'ajustement de la dose d'enzymes doit faire l'objet d'une supervision étroite à l'hôpital afin d'éviter les exacerbations de la dysfonction pancréatique.

### **Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique**

ULTRESA peut causer une hyperuricosurie et une hyperuricémie s'il est administré à des doses très élevées.

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

Comme tous les produits à base de pancréatine porcine actuellement sur le marché, ULTRESA est fabriqué à partir de tissus pancréatiques de porcs utilisés pour la consommation alimentaire. Bien que le risque de transmission d'un agent infectieux d'ULTRESA aux humains ait été réduit en effectuant des épreuves de dépistage de certains virus au cours de la fabrication, il subsiste un risque théorique de transmission de maladies virales, y compris de maladies causées par de nouveaux virus ou par des virus non identifiés. La présence de virus porcins pouvant infecter les humains ne peut donc être entièrement exclue. Aucun cas de transmission de maladie infectieuse associée à l'utilisation d'extraits de pancréas de porc n'a toutefois été signalé.

## **Populations particulières**

### **Femmes enceintes :**

Les données sur l'utilisation d'ULTRESA chez les femmes enceintes sont insuffisantes. Bien que certaines études aient été menées chez l'animal, aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été réalisée chez les femmes enceintes. ULTRESA ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le médecin considère que les bienfaits possibles l'emportent sur les risques potentiels.

### **Femmes qui allaitent :**

Les données sont insuffisantes pour évaluer les risques. Les enzymes pancréatiques agissent localement dans le tractus gastro-intestinal et ne peuvent pas être absorbées dans la circulation générale dans leur état initial. Certains des acides aminés et des acides nucléiques qui les composent sont probablement absorbés avec les protéines alimentaires. Toutefois, la possibilité que des constituants protéiniques soient sécrétés dans le lait maternel ne peut être exclue. ULTRESA ne doit être utilisé que si le médecin considère que les bienfaits possibles l'emportent sur les risques potentiels.

### **Pédiatrie ( $\leq 18$ ans) :**

Aucune mise en garde ni de précaution particulière à prendre pour l'utilisation du médicament chez les enfants.

### **Gériatrie ( $> 65$ ans) :**

Aucune mise en garde ou ni de précaution particulière à prendre pour l'utilisation du médicament chez les personnes âgées.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

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

Les effets indésirables les plus fréquents sont une gêne et des douleurs abdominales. Les autres réactions gastro-intestinales sont moins fréquentes et comprennent des selles anormales et la diarrhée. Des nausées et des vomissements ont été signalés, mais ils sont peu fréquents.

Une hyperuricosurie et une hyperuricémie ont été signalées à des doses extrêmement élevées. Des cas de colopathie fibrosante ont été signalés chez des patients atteints de fibrose kystique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Des réactions allergiques ou d'hypersensibilité ont aussi été signalées.

### **Effets indésirables du médicament déterminés 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 un autre médicament.*

L'innocuité à court terme d'ULTRESA (pancrélipase) a été évaluée lors de deux études cliniques menées chez des patients atteints d'une IPE attribuable à la fibrose kystique. L'étude 1 (UMT20CF05-01) a été menée auprès de 30 patients âgés de 8 à 37 ans et l'étude 2 (UMT20CF07-01), auprès de 9 patients âgés de 7 à 11 ans.

Tous les effets indésirables figurant dans le Tableau 1 et dans le Tableau 2 ci-dessous ont été observés chez au moins 1 des 39 patients évalués pendant ces études, à une fréquence variant entre 3,3 % et 11,1 %. Aussi s'agit-il d'effets indésirables courants (> 1 % et < 10 %) à très courants (> 10 %).

**Tableau 1 Effets indésirables observés chez au moins 1 patient de l'étude croisée, multicentrique à répartition aléatoire et à double insu UMT20CF05-01**

MedDRA – Classe par système et organe	Terme privilégié	Capsules ULTRESA n = 30	Placebo n = 31
		n (%)	n (%)
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale	2 (6,7)	12 (38,7 %)
	Douleur dans la partie supérieure de l'abdomen	1 (3,3)	4 (12,9 %)
	Constipation	2 (6,7)	1 (3,2 %)
Investigations	Élévation de l'alanine aminotransférase	1 (3,3)	0 (0)

**Tableau 2 Effets indésirables observés chez au moins 1 patient de l'étude de phase III ouverte et multicentrique UMT20CF07-01**

MedDRA – Classe par système et organe	Terme privilégié	Capsules ULTRESA n = 9
		n (%)
Affections gastro-intestinales	Gêne abdominale	1 (11,1)
	Douleur abdominale	1 (11,1)
	Nausées	1 (11,1)
Investigations	Perte de poids	1 (11,1)

### **Effets indésirables du médicament observés après la commercialisation**

Les effets indésirables suivants ont été signalés après la commercialisation d'ULTRESA. Comme ces effets sont rapportés sur une base volontaire par une population dont la taille est inconnue, il n'est pas toujours possible d'estimer leur fréquence de manière fiable ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Des données recueillies après la commercialisation d'ULTRESA sont disponibles depuis 1992. Les données sur l'innocuité sont comparables à celles qui sont décrites ci-dessous.

Les effets indésirables observés avec ULTRESA sont :

**Affections gastro-intestinales :** Gêne abdominale, distension abdominale, douleur abdominale, douleur dans la partie supérieure de l'abdomen, selles anormales (terme de plus bas niveau [LLT] : selles d'une odeur anormale), diarrhée, flatulences, selles fréquentes, nausées, vomissements.

**Affections du système immunitaire :** Hypersensibilité.

**Investigations :** Augmentation de la glycémie.

**Troubles du système nerveux :** Céphalées.

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Vésicules, prurit généralisé, éruptions cutanées, irritation de la peau, urticaire.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Aucune interaction médicamenteuse n'a été identifiée ou établie. Aucune étude formelle sur les interactions n'a été effectuée.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

Les patients atteints d'insuffisance pancréatique doivent avoir une alimentation riche en calories, sans restriction en ce qui concerne les gras et qui convient à leur âge et à leur statut clinique. Une évaluation nutritionnelle doit être régulièrement effectuée dans le cadre de leurs soins courants, ainsi qu'à chaque ajustement de la posologie du traitement de substitution à base d'enzymes pancréatiques.

La posologie doit être ajustée en fonction de la gravité de l'insuffisance pancréatique exocrine. Le nombre de capsules ou la concentration à prendre avec les repas ou les collations doivent être estimés après avoir évalué la dose qui permet de réduire le plus possible la stéatorrhée et de maintenir un bon état nutritionnel.

Il est important d'assurer une hydratation adéquate en tout temps, surtout pendant les périodes où la perte de liquides est plus grande. Une hydratation insuffisante peut aggraver la constipation. Tout mélange du médicament avec des aliments ou un liquide doit être utilisé immédiatement et ne doit pas être conservé.

### **Posologie recommandée et modification posologique**

Des recommandations posologiques pour le traitement de substitution à base d'enzymes pancréatiques ont été publiées à la suite des conférences de concertation de la Cystic Fibrosis Foundation. ULTRESA (pancrélipase) doit être administré d'une manière conforme aux recommandations des conférences mentionnées dans le paragraphe suivant. La posologie des

patients peut être déterminée selon un schéma thérapeutique fondé sur l'ingestion de graisses ou un schéma thérapeutique fondé sur le poids corporel réel.

### **Enfants de plus de 12 mois et de moins de 4 ans et pesant 14 kg ou davantage**

Les enfants de plus de 12 mois et de moins de 4 ans pesant moins de 14 kg ne devraient pas recevoir ce produit, car les teneurs des capsules ne permettent pas l'administration d'une dose qui leur convient.

Chez les enfants de moins de 4 ans, la dose d'enzymes doit être de 1 000 unités de lipase par kilogramme de poids corporel par repas au départ et d'au plus 2 500 unités de lipase par kilogramme de poids corporel par repas (soit une dose inférieure ou égale à 10 000 unités de lipase par kilogramme de poids corporel par jour), ou inférieure à 4 000 unités de lipase par gramme de graisse ingéré par jour.

### **Enfants de plus de 4 ans et pesant au 28 kg ou davantage et adultes**

Les enfants de 4 ans et plus et de moins de 28 kg ne doivent pas recevoir ce produit, car les teneurs des capsules ne peuvent être ajustées adéquatement pour les enfants de ce poids.

Chez les enfants de moins de 4 ans, la dose d'enzymes doit être de 500 unités de lipase par kilogramme de poids corporel par repas au départ et d'au plus 2 500 unités de lipase par kilogramme de poids corporel par repas (soit une dose inférieure ou égale à 10 000 unités de lipase par kilogramme de poids corporel par jour), ou inférieure à 4 000 unités de lipase par gramme de graisse ingéré par jour.

Habituellement, la moitié de la dose d'ULTRESA prescrite pour un repas complet individuel doit être prise avec chaque collation. La dose quotidienne totale doit correspondre environ à trois repas et à deux ou trois collations par jour.

Les doses d'enzymes, exprimées sous forme d'unités de lipase par kilogramme de poids corporel par repas, doivent être moins élevées chez les patients plus âgés, car même si leur poids est plus élevé, ils tendent à consommer moins de matières grasses par kilogramme de poids corporel.

### **Limitations de la posologie**

La posologie ne doit pas dépasser la dose maximale recommandée indiquée dans les lignes directrices des conférences de concertation de la Cystic Fibrosis Foundation. Si les symptômes et les signes de stéatorrhée persistent, la dose peut être augmentée par un professionnel de la santé. Il faut aviser les patients qu'ils ne doivent pas augmenter eux-mêmes la dose du traitement. Le degré de réponse aux enzymes varie considérablement d'une personne à une autre; une gamme de doses est donc recommandée. Les modifications de la posologie peuvent nécessiter une période d'ajustement de plusieurs jours. Il convient de procéder à un examen plus approfondi si les doses doivent dépasser 2 500 unités de lipase par kilogramme de poids corporel par repas. Les doses supérieures à 2 500 unités de lipase par kilogramme de poids corporel par repas (ou supérieures à 10 000 unités de lipase par kilogramme de poids corporel par jour) doivent être administrées avec prudence et uniquement si leur efficacité est démontrée par une mesure des taux de graisses fécales sur trois jours indiquant un coefficient d'absorption des graisses considérablement plus élevé. Des doses supérieures à 6 000 unités de lipase par kilogramme de poids corporel par repas

ont été associées à une sténose du côlon (révélatrice d'une colopathie fibrosante) chez les enfants de moins de 12 ans (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Les patients qui reçoivent actuellement des doses supérieures à 6 000 unités de lipase par kilogramme de poids corporel par repas doivent être examinés, et leur posologie doit être diminuée immédiatement ou ajustée graduellement jusqu'à ce qu'elle atteigne un intervalle inférieur.

L'utilisation d'ULTRESA chez les enfants est limitée par les teneurs des capsules et par leur capacité à fournir la dose recommandée en fonction de l'âge et du poids. Il n'est pas recommandé de tenter de diviser le contenu de la capsule en petites fractions pour administrer de faibles doses de lipase.

### **Dose oubliée**

Si une dose d'ULTRESA est oubliée, la dose suivante doit être prise avec le prochain repas ou la prochaine collation, comme indiqué. La dose ne doit pas être doublée.

### **Administration**

ULTRESA ne peut remplacer aucun autre produit à base de pancrélipase ni être remplacé par ce dernier.

ULTRESA est administré par voie orale. Le traitement doit être instauré en administrant la dose la plus faible recommandée, puis en augmentant celle-ci progressivement. La posologie d'ULTRESA doit être personnalisée en fonction des symptômes cliniques, du degré de stéatorrhée observé et de la teneur en graisses du régime alimentaire.

ULTRESA doit être pris pendant les repas ou les collations, avec suffisamment de liquides. Les capsules ULTRESA doivent être avalées entières. Les capsules ULTRESA et leur contenu ne doivent pas être écrasés ni mâchés.

Chez les patients qui sont incapables d'avalier les capsules entières, les capsules peuvent être ouvertes délicatement et leur contenu peut être saupoudré sur une petite quantité de compote de pommes, de yogourt ou d'autres aliments acides mous dont le pH est de 4,5 ou moins à la température ambiante.

Tout mélange d'ULTRESA et d'aliments mous doit être avalé immédiatement sans l'écraser ou le mâcher et doit être pris avec de l'eau et du jus pour assurer une ingestion complète. Il faut prendre soin de s'assurer qu'aucune portion du médicament ne reste dans la bouche pour éviter une irritation de la muqueuse.

Toute portion inutilisée du contenu des capsules doit être jetée et ne doit pas être utilisée pour une dose subséquente. Le contenu restant peut perdre de sa puissance et devenir moins efficace.

## **SURDOSAGE**

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

Des cas d'hyperuricosurie et d'hyperuricémie liés à l'administration de doses extrêmement élevées d'enzymes pancréatiques ont été signalés. La plupart des patients ont bien réagi aux mesures de soutien, y compris l'interruption du traitement enzymatique et une hydratation adéquate.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

Les enzymes pancréatiques que renferme ULTRESA (pancrélipase) 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 et des amidons en dextrans et en sucres simples (p. ex. le maltose et le maltotriose). Elles agissent donc comme les enzymes digestives physiologiquement sécrétées par le pancréas.

### **Pharmacocinétique**

Les enzymes pancréatiques contenues dans ULTRESA sont entérosolubles pour réduire au minimum leur destruction ou leur inactivation dans l'acide gastrique. ULTRESA est conçu pour libérer la plupart des enzymes *in vivo* à un pH supérieur à 5,5. Les enzymes pancréatiques ne sont pas absorbées par le tractus gastro-intestinal en quantités appréciables.

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Conserver à la température ambiante (20 à 25 °C). Protégez de la chaleur et de l'humidité.

Les comprimés ULTRESA (pancrélipase) doivent être conservés dans un endroit sec et dans leur emballage d'origine. Après son ouverture, garder l'emballage hermétiquement fermé entre chaque utilisation afin de protéger son contenu de l'humidité. ULTRESA est offert en flacons contenant un déshydratant. Le sachet déshydratant protège le produit de l'humidité.

Garder ULTRESA en lieu sûr et hors de la portée des enfants.

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

ULTRESA (pancrélipase) est offert sous forme de capsules à libération retardée pour administration orale renfermant de mini-comprimés entérosolubles à base de concentré d'enzymes pancréatiques porcines, en particulier de lipase, d'amylase et de protéase pancréatique. La dose d'ULTRESA est calculée en unités de lipase, et le médicament est offert sous forme de capsules de trois couleurs différentes en fonction de leur teneur.

### **ULTRESA à 13 800 unités USP de lipase**

Chaque capsule blanche et jaune portant l'inscription « 13800UL » et « AXCA » et renfermant de mini-comprimés entérosolubles contient 13 800 unités USP de lipase, 58 800 unités USP d'amylase et 53 400 unités USP de protéase.

Ingrédients non médicamenteux : silice sublimée, croscarmellose sodique, gélatine, huile de ricin hydrogénée, phtalate d'hydroxypropylméthylcellulose (HP 55) (sous forme de substance sèche), oxyde de fer (jaune), stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, talc, citrate d'éthyle et dioxyde de titane. Flacons de 100 capsules.

### **ULTRESA à 20 700 unités USP de lipase**

Chaque capsule grise et blanche portant l'inscription « 20700UL » et « AXCA » et renfermant de mini-comprimés entérosolubles contient 20 700 unités USP de lipase, 88 200 unités USP d'amylase et 80 000 unités USP de protéase.

Ingrédients non médicamenteux : silice sublimée, croscarmellose sodique, gélatine, huile de ricin hydrogénée, phtalate d'hydroxypropylméthylcellulose (HP 55) (sous forme de substance sèche), oxyde de fer (noir), stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, talc, citrate d'éthyle et dioxyde de titane. Flacons de 100 capsules.

### **ULTRESA à 23 000 unités USP de lipase**

Chaque capsule grise et jaune portant l'inscription « 23000UL » et « AXCA » et renfermant de mini-comprimés entérosolubles contient 23 000 unités USP de lipase, 98 000 unités USP d'amylase et 88 900 unités USP de protéase.

Ingrédients non médicamenteux : silice sublimée, croscarmellose sodique, gélatine, huile de ricin hydrogénée, phtalate d'hydroxypropylméthylcellulose (HP 55) (sous forme de substance sèche), oxyde de fer (jaune), stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, talc, citrate d'éthyle et dioxyde de titane. Flacons de 100 capsules.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Nom propre :	Pancrélipase
Nom chimique :	Sans objet
Formule moléculaire et masse moléculaire :	Sans objet
Formule développée :	Sans objet
Propriétés physicochimiques :	<p>L'ingrédient pharmaceutique actif d'ULTRESA<sup>®</sup> est la pancrélipase, un extrait provenant de glandes pancréatiques porcines qui renferme des enzymes dotées d'une activité lipolytique, amylolytique et protéolytique.</p> <p>La pancrélipase est une poudre amorphe beige-blanche. Elle est soluble dans l'eau et pratiquement insoluble ou insoluble dans l'alcool.</p>

### ESSAIS CLINIQUES

#### Insuffisance pancréatique exocrine :

L'efficacité et l'innocuité à court terme d'ULTRESA (pancrélipase) ont été évaluées lors de deux études menées auprès de 40 patients âgés de 7 à 37 ans atteints d'une IPE associée à la fibrose kystique.

Le principal critère d'évaluation était le coefficient d'absorption des graisses (CAG). Le CAG détermine le pourcentage de graisses que l'organisme absorbe en tenant compte de l'apport en graisses et de l'excrétion des graisses dans les selles.

#### Étude UMT20CF05-01

L'étude UMT20CF05-01 était une étude croisée, avec répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo menée auprès de 31 patients âgés de 8 à 37 ans atteints d'une IPE attribuable à la fibrose kystique. À la fin de l'étude, la population analysée se limitait à 24 patients, soit ceux qui avaient terminé les deux périodes de traitement et pour lesquels des résultats d'une analyse des selles étaient disponibles pour chaque période de traitement.

Les patients ont été répartis au hasard et reçu, d'une part, ULTRESA (à une dose ne dépassant pas 2 500 unités de lipase par kilogramme par repas ou par collation) ou, d'autre part, un placebo pendant 6 à 7 jours de traitement, suivis d'une période de traitement de 6 à 7 jours avec l'autre traitement (permutation). Pendant les périodes de traitement contrôlé, la dose moyenne était de 6 270 unités de lipase par kilogramme par jour. Tous les patients ont suivi un régime alimentaire riche en matières grasses (2 grammes de matières grasses par kilogramme de poids corporel par jour) pendant les périodes de traitement.

Le CAG était établi au moyen d'un prélèvement d'échantillons de selles sur une période de 72 heures effectué pendant les deux traitements, l'excrétion et l'ingestion des matières grasses étant alors mesurées à l'aide des échantillons ainsi obtenus. Le CAG de chaque patient du groupe placebo était utilisé comme CAG sans traitement. Le CAG moyen était de 89 % avec ULTRESA et de 56 % avec le placebo. La différence moyenne dans les valeurs du CAG était de 35 % en faveur du traitement avec ULTRESA (IC à 95 % : 25 à 45 et  $p < 0,0001$ ).

### **Étude UMT20CF07-01**

L'étude UMT20CF07-01 était une étude ouverte menée auprès de 9 patients âgés de 7 à 11 ans (moyenne de 10 ans) atteints d'une IPE attribuable à la fibrose kystique. À la fin de l'étude, la population analysée se limitait à 7 patients, soit ceux qui avaient terminé les phases de sevrage et de traitement.

Après une période de sélection de 15 jours, pendant laquelle les patients ont reçu des doses personnalisées d'ULTRESA ne dépassant pas 2 500 unités de lipase par kilogramme de poids corporel et par repas, les patients ont entrepris une période de sevrage (sans traitement) de 7 jours avant de poursuivre le traitement pendant 12 jours avec la même dose personnalisée d'ULTRESA. La dose quotidienne moyenne d'ULTRESA pendant la phase de traitement était de 6 846 unités de lipase par kilogramme de poids corporel par jour. Tous les patients ont suivi un régime alimentaire riche en matières grasses (2 grammes de matières grasses par kilogramme de poids corporel par jour) pendant la période de sevrage et la période de traitement.

Le CAG a été établi pendant la période de sevrage (sans traitement) et pendant la période de traitement par ULTRESA. Le CAG moyen était de 35 % pendant la période de sevrage et de 83 % pendant la période de traitement par ULTRESA.

## **TOXICOLOGIE**

Des données non cliniques ne montrent aucune toxicité aiguë, sous-chronique ou chronique pertinente. Aucune étude n'a été menée sur la carcinogénicité, la toxicologie génétique et la fertilité animale.

## RÉFÉRENCES

1. Borowitz DS, Grand RJ, Durie PR, et al. Use of pancreatic enzyme supplements for patients with cystic fibrosis in the context of fibrosing colonopathy. *Journal of Pediatrics*. 1995;127:681-684.
2. Borowitz DS, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002 Sep;35:246-259.
3. FitzSimmons SC, Burkhart GA, Borowitz DS, et al. High-dose pancreatic-enzyme supplements and fibrosing colonopathy in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1997;336:1283-1289.
4. Halgreen H, Thorsgaard Pedersen N, Worning H. Symptomatic effect of pancreatic enzyme therapy in patients with chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1986;21:104-108.
5. Lands L, Zinman R, et al. Pancreatic function testing in meconium disease in CF: two case reports. *J Ped Gastroenterol and Nutri* 1988;7:276-279.
6. Stallings VA, Start 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;108:832-839.
7. Smyth RL, Ashby D, O'Hea U. Fibrosing colonopathy in cystic fibrosis: results of a case-control study. *Lancet*. 1995;345:1247-1251.

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

#### ULTRESA® Pancrélipase

Le présent dépliant constitue la troisième partie de la monographie d'ULTRESA, qui comprend également les renseignements pour le professionnel de la santé (partie I) et les renseignements scientifiques (partie II). Les parties I et II s'adressent aux professionnels de la santé, tandis que la partie III s'adresse tout particulièrement aux patients et aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'ULTRESA. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

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

ULTRESA est un médicament utilisé pour le traitement des personnes qui sont incapables de digérer les aliments normalement, leur pancréas ne produisant pas suffisamment d'enzymes en raison de différents problèmes de santé comme :

- une fibrose kystique (trouble héréditaire rare);
- une pancréatite chronique (inflammation du pancréas);
- une chirurgie du pancréas (pancréatectomie);
- une dérivation gastro-intestinale (p. ex., gastro-entérostomie de Billroth II) (ouverture pratiquée par chirurgie entre la paroi de l'estomac et celle de l'intestin);
- obstruction du canal pancréatique ou du canal cholédoque (p. ex., due à une tumeur).

##### Les effets de ce médicament :

ULTRESA est un traitement de substitution utilisé lorsque le pancréas, qui produit normalement des enzymes nécessaires à la digestion des gras, des protéines et des sucres, cesse 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 graisses dans les selles).

ULTRESA contient un mélange d'enzymes (lipases, protéases, amylases) qui vous aide à digérer les aliments. Ces enzymes proviennent de pancréas de porc.

Les enzymes que renferme ULTRESA agissent en

digérant les aliments qui passent dans l'intestin. Vous devez prendre ULTRESA avant ou avec un repas ou une collation. Les enzymes se mélangeront ainsi parfaitement aux aliments.

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

ULTRESA ne doit pas être utilisé si :

- vous présentez une hypersensibilité connue aux protéines porcines, aux enzymes pancréatiques ou à tout excipient;
- vous souffrez d'une pancréatite aiguë ou d'une exacerbation aiguë de pancréatite chronique.

##### L'ingrédient médicamenteux est :

Pancrélipase (lipase, protéase et amylase).

##### Les ingrédients non médicamenteux importants sont :

Silice sublimée, croscarmellose sodique, gélatine, huile de ricin hydrogénée, phtalate d'hydroxypropylméthylcellulose (HP 55) (sous forme de substance sèche), oxydes de fer, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, talc, citrate d'éthyle et dioxyde de titane.

##### Les formes posologiques sont :

Ultresa est en offert en trois teneurs sous forme de capsules à libération retardée pour administration orale contenant des micro-comprimés à base de concentré d'enzymes pancréatiques porcines.

ULTRESA (13 800 unités USP de lipase) : capsules contenant 13 800 unités USP de lipase, 58 800 unités USP d'amylase et 53 400 unités USP de protéase.

ULTRESA (20 700 unités USP de lipase) : capsules contenant 20 700 unités USP de lipase, 88 200 unités USP d'amylase et 80 000 unités USP de protéase.

ULTRESA (23 000 unités USP de lipase) : capsules contenant 23 000 unités USP de lipase, 98 000 unités USP d'amylase et 88 900 unités USP de protéase.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

Un trouble intestinal rare appelé « colopathie fibrosante », qui se caractérise par un rétrécissement de l'intestin, a été signalé chez des patients atteints de fibrose kystique et 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 par kilogramme de poids corporel par jour ou plus de 4 000 unités de lipase par gramme de graisse ingéré.

Consultez votre médecin avant de prendre ce médicament si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, ou si vous allaitez. Votre médecin décidera si vous devez prendre ULTRESA et à quelle dose.

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

Les pancréas servant à la fabrication d'ULTRESA et d'autres produits à base d'enzymes pancréatiques proviennent de porcs utilisés comme aliments. Ces porcs peuvent être porteurs de virus. Différentes mesures sont prises pour réduire le risque de transmission des virus pendant la fabrication d'ULTRESA, y compris la destruction des virus et l'utilisation de tests pour détecter des virus particuliers. Le risque d'infection causée par ces virus, d'autres virus inconnus ou de nouveaux virus ne peut être totalement éliminé. Aucun cas d'infection n'a cependant été signalé chez des patients.

### AVANT d'utiliser ULTRESA, consultez votre médecin ou votre pharmacien 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 êtes atteint de goutte, d'une maladie rénale ou si vos taux d'acide urique dans le sang sont élevés (hyperuricémie);
- vous avez tout autre problème de santé;
- vous êtes enceinte ou pourriez le devenir;
- vous allaitez ou prévoyez le faire;
- vous avez de la difficulté à avaler des capsules.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Il n'y a pas d'interactions médicamenteuses connues avec ULTRESA.

**Vous devez indiquer à votre médecin ou à votre pharmacien tous les médicaments que vous prenez ou avez pris récemment, y compris les médicaments d'ordonnance ou sans ordonnance, les vitamines ou les produits de santé naturels, pendant votre traitement avec ULTRESA.**

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

**Prenez les capsules ULTRESA exactement comme votre médecin vous dit de le faire.**

**Ne remplacez pas ULTRESA par tout autre produit à base d'enzymes pancréatiques sans en avoir d'abord parlé à votre médecin.**

**Prenez toujours les capsules ULTRESA avec un repas ou une collation et avec suffisamment de liquide pour les avaler.**

Avalez les capsules ULTRESA en entier. N'écrasez ou ne mâchez pas les capsules ULTRESA ou leur contenu, et ne gardez pas les capsules ou leur contenu dans votre bouche. Écraser, mâcher ou garder dans la bouche les capsules ULTRESA pourrait causer une irritation de la bouche ou modifier la manière dont le médicament agit dans l'organisme. Ne divisez pas le contenu des capsules en petites quantités pour prendre de faibles doses d'ULTRESA.

Si vous avez de la difficulté à avaler les capsules, ouvrez une capsule et saupoudrez son contenu sur une petite quantité d'aliments acides mous (p. ex., de la compote de pommes ou du yogourt). Avalez le médicament immédiatement après l'avoir mélangé, et buvez beaucoup d'eau ou de jus pour vous assurer de l'avalier complètement. Ne conservez pas ULTRESA après l'avoir mélangé à des aliments. Jetez toute portion inutilisée du contenu des capsules. Demandez à votre médecin quels sont les autres aliments auxquels vous pouvez mélanger ULTRESA.

### Dose habituelle :

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

Les différentes concentrations d'enzymes pancréatiques peuvent contenir différentes quantités de lipase.

Votre médecin déterminera la dose qui vous convient.

Cette dose dépendra de :

- votre maladie
- votre poids
- votre alimentation
- la quantité de matières grasses contenue dans vos selles.

Consultez votre médecin si vos selles contiennent toujours des graisses ou si vous souffrez de problèmes à l'estomac ou à l'intestin (symptômes gastro-intestinaux); il sera peut-être nécessaire de modifier la dose que vous prenez.

- Chez les enfants de moins de 4 ans, la dose de départ habituelle est de 1 000 unités de lipase par kilogramme de poids corporel par repas.
- Chez les enfants de 4 ans et plus, les adolescents et les adultes, la dose de départ habituelle est de 500 unités de lipase par kilogramme de poids corporel par repas.
- Généralement, la dose à prendre avec les collations correspond à la moitié de la dose standard.
- La dose maximale est de 2 500 unités de lipase par kilogramme de poids corporel par repas.

**Surdosage :**

**En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.**

Si vous savez ou soupçonnez que vous avez pris une quantité plus grande de ce produit qu'en temps normal, ou si vous remarquez des symptômes inhabituels, communiquez immédiatement avec votre médecin ou l'urgence du centre hospitalier le plus proche. Assurez-vous de vous hydrater adéquatement pendant cette période en buvant beaucoup de liquides.

Des doses extrêmement élevées d'enzymes pancréatiques ont parfois été associées à 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 d'ULTRESA, prenez la dose suivante au moment habituel, soit au prochain repas. Ne prenez pas une dose pour compenser celle que vous avez oubliée.

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

Comme tous les médicaments, ULTRESA peut causer des effets secondaires, bien que ceux-ci ne surviennent pas chez tous les patients.

Les effets secondaires les plus fréquents avec ULTRESA comprennent une gêne et des douleurs abdominales.

Les autres réactions, comme des selles anormales et la diarrhée, sont moins fréquentes. Des cas de réactions allergiques ont également été rapportés.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Cas graves seulement	Dans tous les cas	
Fréquent	Douleur abdominale		√	
	Vomissements		√	
Inconnu	Réactions allergiques : éruptions cutanées, démangeaisons ou urticaire.		√	√

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si un effet indésirable inattendu survient pendant que vous prenez ULTRESA, consultez votre médecin ou votre pharmacien.*

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

## COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez ULTRESA à la température ambiante (20 à 25 °C). Protégez de la chaleur et de l'humidité.

Conservez ULTRESA® dans un endroit sec et dans son emballage original. Après son ouverture, gardez le flacon hermétiquement fermé entre chaque utilisation afin de protéger son contenu de l'humidité. Le flacon d'ULTRESA contient un sachet déshydratant qui aide à tenir le médicament au sec (le protège de l'humidité).

**Ne mangez pas et ne jetez pas le sachet déshydratant.**

Gardez ULTRESA hors de la portée des enfants.

## POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante : [www.actavis.com](http://www.actavis.com) ou en communiquant avec le promoteur, Aptalis Pharma Canada Inc., au : 1-855-892-8766.

ULTRESA® est une marque déposée d'Actavis Specialty Pharmaceuticals Co. ou de ses filiales, utilisée sous licence.

Ce dépliant a été rédigé par Aptalis Pharma Canada Inc.

Dernière révision : 5 Juin, 2015

### **DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

En ligne à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)

Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345

En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir

– par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789

– par la poste au : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice postal 0701E  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada à l'adresse [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.