

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enzepli 5000 jednostek, kapsułki dojelitowe, twarde

Enzepli 10 000 jednostek, kapsułki dojelitowe, twarde

Enzepli 25 000 jednostek, kapsułki dojelitowe, twarde

Enzepli 40 000 jednostek, kapsułki dojelitowe, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Enzepli 5000 jednostek, kapsułki dojelitowe, twarde

Jedna kapsułka zawiera 39,8 mg sproszkowanej trzustki wieprzowej o aktywności enzymatycznej:

lipazy:		5000 jednostek*
amylazy:	nie mniej niż	1600 jednostek*
proteazy:	nie mniej niż	130 jednostek*

Enzepli 10 000 jednostek, kapsułki dojelitowe, twarde

Jedna kapsułka zawiera 83,7 mg sproszkowanej trzustki wieprzowej o aktywności enzymatycznej:

lipazy:		10 000 jednostek*
amylazy:	nie mniej niż	3200 jednostek*
proteazy:	nie mniej niż	270 jednostek*

Enzepli 25 000 jednostek, kapsułki dojelitowe, twarde

Jedna kapsułka zawiera 209,3 mg sproszkowanej trzustki wieprzowej o aktywności enzymatycznej:

lipazy:		25 000 jednostek*
amylazy:	nie mniej niż	4800 jednostek*
proteazy:	nie mniej niż	410 jednostek*

Enzepli 40 000 jednostek, kapsułki dojelitowe, twarde

Jedna kapsułka zawiera 334,9 mg sproszkowanej trzustki wieprzowej o aktywności enzymatycznej:

lipazy:		40 000 jednostek*
amylazy:	nie mniej niż	7800 jednostek*
proteazy:	nie mniej niż	650 jednostek*

* jednostka Ph. Eur.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka dojelitowa, twarda.

Enzepli 5000 jednostek, kapsułki dojelitowe, twarde

Twarde kapsułki z nieprzezroczystym, białym wieczkiem i nieprzezroczystym, białym korpusem, oznaczone napisem „Enzepli 5”, zawierające jasnobrązowy granulat dojelitowy.

Enzepli 10 000 jednostek, kapsułki dojelitowe, twarde

Twarda kapsułka z nieprzezroczystym, żółtym wieczkiem i nieprzezroczystym, białym korpusem, oznaczona napisem „Enzepli 10”, zawierająca jasnobrązowy granulat dojelitowy.

Enzepi 25 000 jednostek, kapsułki dojelitowe, twarde

Twarda kapsułka z nieprzezroczystym, zielonym wieczkiem i nieprzezroczystym, białym korpusem, oznaczona napisem „Enzepi 25”, zawierająca jasnobrażowy granulat dojelitowy.

Enzepi 40 000 jednostek, kapsułki dojelitowe, twarde

Twarda kapsułka z nieprzezroczystym, niebieskim wieczkiem i nieprzezroczystym, białym korpusem, oznaczona napisem „Enzepi 40”, zawierająca jasnobrażowy granulat dojelitowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Enzymatyczna terapia zastępcza w zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki związanej z mukowiscydozą lub innymi stanami chorobowymi (np. przewlekłym zapaleniem trzustki, stanem po pankreatektomii lub rakiem trzustki).

Produkt Enzepi jest wskazany do stosowania u niemowląt, dzieci, młodzieży i dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkowanie produktu Enzepi należy dostosować indywidualnie dla pacjenta, w zależności od objawów klinicznych, stopnia nasilenia biegunek tłuszczowych, zawartości tłuszczu w diecie lub rzeczywistej masy ciała. Terapię należy rozpocząć od najmniejszej zalecanej dawki i stopniowo zwiększać dawkę pod kontrolą lekarza, uważnie monitorując odpowiedź pacjenta na leczenie i objawy. Pacjentów należy pouczyć, aby nie zwiększali dawki leku samodzielnie. W razie zmiany dawkowania może być konieczny kilkudniowy okres dostosowania.

Maksymalna zalecana dawka

Maksymalna, całkowita zalecana dawka wynosi 2 500 jednostek lipazy/kg mc. na posiłek (lub 10 000 jednostek lipazy/kg mc. na dobę), lub 4 000 jednostek lipazy/g spożytego tłuszczu na dobę. Większe dawki należy stosować z zachowaniem ostrożności, jeśli jest to uzasadnione (patrz punkt 4.4 i 4.9) i tylko wtedy, gdy ich skuteczność została udokumentowana za pomocą 3-dniowego pomiaru zawartości tłuszczu w kale, który wskazuje na znaczną poprawę współczynnika wchłaniania tłuszczu.

W czasie przekąsek należy stosować połowę dawki produktu Enzepi wyznaczonej do stosowania podczas głównego posiłku. Dawki enzymów wyrażone w jednostkach lipazy/kg mc. na posiłek należy zmniejszyć u starszych pacjentów, gdyż spożywają oni zazwyczaj mniej tłuszczu na kilogram masy ciała.

Ważne jest zapewnienie odpowiedniego nawodnienia pacjentów przez cały okres stosowania produktu Enzepi. Niedostateczne nawodnienie może powodować lub wzmacniać zaparcia.

Dawka początkowa

Dzieci poniżej 1 roku życia

Zalecana dawka początkowa u niemowląt poniżej 1 roku życia wynosi 5000 jednostek lipazy na posiłek (zazwyczaj 120 ml mleka) (patrz punkt Sposób podawania).

Dzieci w wieku od 1 roku do poniżej 4 lat

Zalecana dawka początkowa u dzieci w wieku od 1 roku do 4 lat wynosi 1000 jednostek lipazy/kg mc. na posiłek.

Dzieci w wieku od 4 lat, młodzieży i dorośli (w tym osoby w podeszłym wieku)

Zalecana dawka początkowa u dzieci w wieku od 4 lat i starszych, młodzieży i dorosłych wynosi 500 jednostek lipazy/kg mc. na posiłek.

Sposób podawania

Do podania doustnie.

Produkt Enzepi należy przyjmować podczas posiłku lub przekąski, popijając wodą lub sokiem. Kapsułki należy połykać w całości, bez rozgryzania lub kruszenia. Kruszenie, rozgryzanie lub mieszanie zawartości kapsułki z pokarmem lub płynem o pH większym niż 5, lub przechowywanie tej mieszaniny (patrz poniżej), może zniszczyć ochronną, odporną na działanie soku żołądkowego powłokę kapsułki. Może to spowodować przedwczesne uwolnienie enzymów w jamie ustnej, podrażnienie błony śluzowej jamy ustnej i może prowadzić do utraty aktywności enzymatycznej.

Pacjenci, którzy nie mogą połknąć kapsułki w całości

W przypadku pacjentów, którzy nie są w stanie połknąć kapsułki w całości, kapsułkę można ostrożnie otworzyć i wymieszać jej zawartość (bez rozkruszania) z niewielką ilością kwaśnego, miękkiego pokarmu o pH 5 lub mniejszym [np. mus owocowy (jabłkowy/ gruszkowy), jogurt, sok (pomarańczowy/ananasowy/jabłkowy)]. Nie mieszać z wodą, mlekiem, mlekiem ludzkim, mlekiem modyfikowanym, mlekiem smakowym lub gorącym pokarmem. Mieszaninę produktu Enzepi z miękkim pokarmem należy połknąć natychmiast bez gryzienia i popić wodą lub sokiem, aby upewnić się, że cała mieszanina została połknięta. Należy zachować ostrożność, aby nie przetrzymywać produktu Enzepi w jamie ustnej. Mieszaniny nie wolno przechowywać.

Dzieci i młodzież

Dzieciom poniżej 1 roku życia produkt Enzepi należy podawać bezpośrednio przez każdym karmieniem. Kapsułkę należy ostrożnie otworzyć, aby wysypać jej zawartość (granulat). Granulki można podawać z niewielką ilością odpowiedniego, kwaśnego pokarmu lub bezpośrednio do jamy ustnej. Po podaniu produktu należy podać mleko ludzkie lub mleko modyfikowane, aby upewnić się, że cała mieszanina została połknięta. Zawartości kapsułki nie należy mieszać bezpośrednio z mlekiem modyfikowanym lub mlekiem ludzkim, gdyż może to zmniejszyć skuteczność produktu. Należy zachować ostrożność, aby nie rozgniatać, nie gryźć lub nie przetrzymywać produktu Enzepi w jamie ustnej, aby uniknąć podrażnienia błony śluzowej jamy ustnej.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kolonopatia włóknijąca

Przypadki zwężenia odcinka krętniczo-kątniczego oraz jelita grubego (kolonopatia włóknijąca) były opisywane u pacjentów z mukowiscydozą przyjmujących duże dawki produktów zawierających pankreatynę. W ramach środków ostrożności, nietypowe objawy w obrębie jamy brzusznej lub zmiany dotychczasowych objawów powinny być zbadane w celu wykluczenia ewentualnej kolonopatii włóknijącej, zwłaszcza jeżeli pacjent przyjmuje ponad 10 000 jednostek lipazy/kg mc./dobę.

Reakcje anafilaktyczne

Rzadko opisywano przypadki reakcji anafilaktycznych związanych ze stosowaniem produktów zawierających enzymy trzustkowe z innymi produktami zawierającymi tę samą substancję czynną (sproszkowaną trzustkę). W przypadku wystąpienia takiej reakcji, należy pouczyć pacjentów, aby natychmiast zaprzestali leczenia i jak natychmiast sięgnęli pomocy medycznej.

Możliwość wystąpienia hiperurykemii

Należy zachować ostrożność przepisując produkt Enzepi pacjentom z dną moczanową, zaburzeniami czynności nerek lub hiperurykemią w wywiadzie. Produkty zawierające enzymy trzustkowe pochodzenia wieprzowego zawierają puryny, które mogą zwiększać stężenie kwasu moczowego we krwi.

Możliwość podrażnienia błony śluzowej jamy ustnej

Należy upewnić się, że produkt leczniczy nie jest przetrzymywany w jamie ustnej. Produktu Enzepi nie należy kruszyć, gryźć ani mieszać z pokarmem o pH większym niż 5. Może to zniszczyć ochronną, odporną na działanie soku żołądkowego powłokę, powodując zbyt wczesne uwolnienie enzymów, podrażnienie błony śluzowej jamy ustnej i (lub) zmniejszenie aktywności enzymatycznej (patrz punkt 4.2).

Nieprawidłowe stężenie glukozy we krwi

Należy rozważyć konieczność monitorowania stężenia glukozy we krwi u pacjentów, u których istnieje ryzyko wystąpienia nieprawidłowego stężenia glukozy we krwi, gdyż stosowanie terapii zastępczej enzymami trzustkowymi może wpływać na kontrolę glikemii (patrz punkt 4.8).

Sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Na podstawie właściwości farmakologicznych, produkty lecznicze zawierające enzymy trzustkowe nie powodują interakcji farmakokinetycznych ani farmakodynamicznych, gdyż nie są wchłaniane z przewodu pokarmowego. Nie przewiduje się wystąpienia klinicznie istotnych interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania tego produktu leczniczego u kobiet w okresie ciąży. Nie wiadomo też, czy ten produkt leczniczy podawany kobietom w okresie ciąży, powoduje uszkodzenia płodu lub wpływa na zdolności rozrodcze. Pomimo, iż nie przeprowadzono badań przedklinicznych produktu Enzepi, nie ma dowodów na wchłanianie się tego produktu leczniczego. W związku z tym, nie należy spodziewać się szkodliwego wpływu na reprodukcję lub rozwój. Należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka stosowania tego produktu leczniczego biorąc pod uwagę konieczność zapewnienia odpowiedniego wsparcia żywieniowego kobiecie w ciąży z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki. Odpowiednia ilość spożywanych kalorii w okresie ciąży jest ważna dla prawidłowego przyrostu masy ciała matki i wzrostu płodu. Zmniejszony przyrost masy ciała matki i niedożywienie może wiązać się z niekorzystnym przebiegiem i wynikiem ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ten produkt leczniczy przenika do mleka ludzkiego. Nie należy jednak spodziewać się niepożądanego wpływu na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią, ponieważ nie przewiduje się ekspozycji ogólnoustrojowej na enzymy trzustkowe zawarte w produkcie Enzepi u kobiet karmiących piersią.

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków i (lub) dzieci, dlatego należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu Enzepi biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z kontynuowania leczenia produktem Enzepi dla karmiącej piersią matki.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu produktu Enzepi na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Enzepi nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najważniejszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi opisywanymi w trakcie stosowania produktów leczniczych zawierających enzymy trzustkowe są reakcje anafilaktyczne (patrz punkt 4.4) i kolonopatia włókniejąca (patrz punkt 4.4).

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu Enzepli były dolegliwości żołądkowo-jelitowe [ból brzucha (16%), wzdęcia (12%), wzdęcie brzucha (7%), biegunka i wymioty (6%), zaparcia (5%), nudności (3%)] i ból głowy, który występował u około 6% pacjentów. W badaniach klinicznych większość z nich miała nasilenie łagodne lub umiarkowane.

Wykaz działań niepożądanych w tabeli

Działania niepożądane związane ze stosowaniem sproszkowanej trzustki opisane podczas badań klinicznych, uzyskane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu i niektóre dodatkowe działania tej klasy leków są zestawione w tabeli poniżej. Są one przedstawione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i wyszczególnione zgodnie z częstością występowania według następujących kategorii: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane wymienione są zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Nie znana
Zaburzenia układu immunologicznego			reakcja anafilaktyczna** nadwrażliwość na lek/ nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			hiperurykemia/ hiperurykozuria** zmniejszony apetyt
Zaburzenia układu nerwowego		ból głowy	zawroty głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			dusznosc*
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha	biegunka wymioty nudności zaparcie wzdęcie brzucha wzdęcia uczucie dyskomfortu w obrębie jamy brzusznej	kolonopatia włókniejąca** obrzęk warg i obrzęk języka* zapalenie jamy ustnej ból nadbrzusza dyspepsja nieprawidłowe stolce zmiana zabarwienia kału częste wypróżnianie się
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			obrzęk twarzy pokrzywka wysypka uogólniona wysypka wysypka rumieniowa świąd
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			zmęczenie złe samopoczucie

Badania diagnostyczne			zmniejszone stężenie glukozy we krwi zwiększone stężenie glukozy we krwi zmniejszenie masy ciała zwiększenie masy ciała
-----------------------	--	--	--

* objawy reakcji alergicznej

** działanie wspólne dla grupy leków

Opis wybranych działań niepożądanych

U pacjentów, u których istnieje ryzyko wystąpienia nieprawidłowego stężenia glukozy we krwi stosowanie terapii zastępczej enzymami trzustkowymi może wpływać na kontrolę glikemii (patrz punkt 4.4). Opisano przypadki wahania się stężenia glukozy we krwi podczas stosowania produktu Enzepi, z których większość nie miała ciężkiego przebiegu i ustępowała po dostosowaniu leczenia cukrzycy.

Najbardziej istotnymi działaniami grupy produktów zawierających enzymy trzustkowe są kolonopatia włókniejąca, hiperurykemia/ hiperurykozuria i reakcje anafilaktyczne.

Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych, 110 dzieci z mukowiscydozą, w wieku od 1 miesiąca życia otrzymywało produkt Enzepi w dawce zapewniającej stabilizację objawów. Profil bezpieczeństwa produktu Enzepi u dzieci i młodzieży był podobny do profilu obserwowanego u dorosłych.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie zidentyfikowano żadnych szczególnych działań niepożądanych u pacjentów w podeszłym wieku. Częstość występowania, rodzaj i stopień nasilenia działań niepożądanych były podobne u osób w podeszłym wieku z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki w porównaniu do osób dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Po długotrwałym stosowaniu dużych dawek produktów zawierających enzymy trzustkowe odnotowywano przypadki kolonopatii włókniejącej, która w niektórych przypadkach skutkowałą zwichnięciem jelita grubego (patrz punkt 4.2 i 4.4). Zastosowanie dużych dawek produktów zawierających enzymy trzustkowe związane było z wystąpieniem hiperurykozurii i hiperurykემii, dlatego należy je stosować ostrożnie u pacjentów z dną moczanową, zaburzeniami czynności nerek lub hiperurykemią w wywiadzie (patrz punkt 4.4). Zaleca się zastosowanie środków wspomagających, takich jak zaprzestanie terapii enzymami trzustkowymi i zapewnienie odpowiedniego nawodnienia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki poprawiające trawienie (w tym enzymy), leki zawierające enzymy, kod ATC: A09AA02

Mechanizm działania

Lek Enzepi należy do grupy produktów zawierających enzymy trzustkowe i zawiera określoną dawkę lipazy, amylazy i proteazy pozyskiwanych z trzustek wieprzowych i oczyszczonych w procesie mającym na celu inaktywację wirusów.

Granulat dojelitowy jest dokładnie mieszany z treścią pokarmową, kiedy kapsułka rozpuszcza się w żołądku, bez inaktywacji enzymów wrażliwych na działanie kwasów. Enzymy trawienne uwalniane są z granulatu dopiero w dwunastnicy, w której jest inne środowisko - o pH większym niż 5.

Następnie, enzymy katalizują hydrolizę tłuszczów do monoglicerydów, glicerolu i wolnych kwasów tłuszczowych, rozkładają białka do peptydów i aminokwasów, a skrobię do dekstryn i cukrów krótkołańcuchowych, takich jak maltoza i maltotrioza, w dwunastnicy i początkowym odcinku jelita cienkiego, działając w taki sam sposób jak enzymy trawienne fizjologicznie wydzielane przez trzustkę.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność produktu Enzepi oceniano w jednym badaniu z grupą otrzymującą aktywny lek porównawczy i jednym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo, które prowadzono z udziałem 130 pacjentów z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki związaną z mukowiscydozą. Ponadto przeprowadzono 3 badania wspomagające z udziałem 34 dzieci i młodzieży.

Dane uzyskane z populacji pacjentów z mukowiscydozą i z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki można ekstrapolować na inne przyczyny zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki, takie jak przewlekłe zapalenie trzustki, pankreatektomia lub rak trzustki.

Badanie PR-005

Badanie główne PR-005 przeprowadzono w Europie. Było to badanie randomizowane prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, w układzie naprzemiennym, z dwoma terapiami, z grupą kontrolą aktywną, porównujące produkt Enzepi ze standardowym leczeniem enzymami trzustkowymi, w trakcie dwóch okresów leczenia. W trakcie pierwszego okresu leczenia pacjenci otrzymywali produkt Enzepi lub lek porównawczy przez 28 dni, po czym produkty zamieniono i leczenie prowadzono przez kolejne 28 dni. W pierwszym dniu, w obydwu okresach leczenia, pacjenci otrzymywali dawkę jak najbardziej zbliżoną do stabilnej dawki ich aktualnie stosowanego produktu zawierającego enzymy trzustkowe. Następnie, od dnia drugiego dawka przydzielonego leku mogła być zmieniana [stopniowo zwiększana i (lub) zmniejszana] w celu ustabilizowania objawów zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki. Stabilizację objawów należało uzyskać przed upływem pierwszych 14 dni każdego okresu leczenia.

Do populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *Intent-To-Treat*) zrandomizowano łącznie 96 pacjentów w wieku od 12 do 43 lat. W czasie trwania badania pacjentów pouczono, aby spożywali 100 g ($\pm$ 15 g) tłuszczu na dobę i utrzymywali stały poziom spożywanego tłuszczu podczas posiłków i przekąsek. Pierwszorzędnym punktem końcowym skuteczności była wartość współczynnika wchłaniania tłuszczu (ang. *Coefficient of fat absorption*, CFA) w czasie 72 godzin (CFA-72h) obliczanego pod koniec każdego okresu leczenia na podstawie stolców zebranych z ostatnich 3 dni każdego okresu leczenia. Zbiórka próbek odbywała się w zatwierdzonym, kontrolowanym środowisku, które zapewniało nadzór nad przyjmowanym pokarmem i ilością zbieranego stolca.

Średnia wartość współczynnika CFA-72h u pacjentów otrzymujących produkt Enzepi wynosiła 84,08, a u pacjentów otrzymujących lek porównawczy 85,33. Różnica średnich wartości wynosiła -1,25 (95% CI, -3,62 do 1,12), gdzie $p=0,2972$. W związku z tym, wykazano, że produkt Enzepi jest zarówno porównywalny, jak i równoważny z lekiem porównawczym w zakresie kontroli wchłaniania tłuszczów (mierzonym jako CFA-72h) u młodzieży i dorosłych z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki związaną z mukowiscydozą.

Tabela 1 Analiza współczynnika wchłaniania tłuszczu w czasie 72 godzin (CFA-72h) – populacja pacjentów, którzy ukończyli badanie (badanie PR-005)

Zmienna statystyczna	Enzepi (N=83)	Standardowe leczenie (N=83)
Statystyczne zestawienie zbiorcze		
Średnia (SD)	84,11 (11,073)	85,34 (9,099)
Mediana (minimum – maksimum)	85,92 (47,4 – 99,5)	86,49 (53,5 – 97,3)
Analiza statystyczna oparta na modelu (Enzepi minus Creon)	84,08 (1,109)	85,33 (1,109)
Średnia LS (błąd standardowy)		
Różnica w średnich LS (95% przedział ufności)		-1,25 (-3,62, 1,12)
p-wartość		0,2972

N: liczba pacjentów; SD: odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); LS: metoda najmniejszych kwadratów (ang. *least squares*).

Analiza statystyczna oparta na modelu sporządzana jest na podstawie liniowego modelowania efektów mieszanych wykorzystującego CFA-72h jako zmienną odpowiedzi, efektów stałych w postaci leczenia, okresu leczenia i sekwencji leczenia, oraz efektu losowego w postaci pacjentów biorących udział w sekwencji leczenia.

Badanie EUR-1008-M

Wspomagające badanie EUR-1008-M, które odbyło się w Stanach Zjednoczonych, było randomizowanym badaniem, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, w układzie naprzemiennym, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, z udziałem 34 pacjentów w wieku od 7 do 23 lat z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki w przebiegu mukowiscydozy. Pacjentów zrandomizowano do grupy otrzymującej produkt Enzepi lub do grupy otrzymującej placebo przez 6 do 7 dni leczenia, po czym produkty zamieniono i leczenie prowadzono przez kolejne 6 do 7 dni. W okresie leczenia wszyscy pacjenci spożywali dietę bogatotłuszczową (w ilości równej lub większej niż 100 g tłuszczu na dobę).

Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności była średnia różnica wartości współczynnika wchłaniania tłuszczu (CFA-72h) pomiędzy leczeniem produktem Enzepi a leczeniem placebo.

Współczynnik CFA-72h był określany na podstawie 72-godzinnej zbiórki stolca w czasie trwania obydwu okresów leczenia, podczas której mierzono ilość spożywanego i wydalanego tłuszczu. Dla każdego pacjenta wartość współczynnika CFA-72h podczas leczenia placebo była traktowana jako wartość CFA-72h podczas niezastosowania leczenia u tego pacjenta.

Średnia wartość CFA-72h wynosiła 88% w grupie leczonej produktem Enzepi, w porównaniu z 63% w grupie otrzymującej placebo. Średnia różnica CFA-72h wynosiła 26 punktów procentowych więcej w grupie leczonej produktem Enzepi, przy 95% przedziale ufności (ang. *Confidence Interval*, CI) wynoszącym (19, 32) i $p < 0,000$.

Dzieci i młodzież

Krótkotrwałą skuteczność i bezpieczeństwo stosowania Enzepi oceniano podczas badań klinicznych u dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do 17 lat z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki w przebiegu mukowiscydozy.

Badanie EUR-1008-M

Badanie EUR-1008-M prowadzono z udziałem 34 pacjentów z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki w przebiegu mukowiscydozy, spośród których 26 pacjentów stanowiły dzieci, w tym 8 dzieci w wieku od 7 do 11 lat i 18 nastolatków w wieku od 12 do 17 lat. Wyniki przedstawiono powyżej. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu u dzieci i młodzieży w tym badaniu były podobne do bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u dorosłych.

Badanie EUR-1009-M

Badanie EUR-1009-M było badaniem otwartym, z jedną grupą 19 pacjentów w wieku od 1 roku do 6 lat z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki w przebiegu mukowiscydozy. W przybliżeniu połowa pacjentów była w wieku od 1 roku do 3 lat. Dotychczasowe leczenie pacjentów produktami zawierającymi enzymy trzustkowe zamieniono na leczenie produktem Enzepli. Po okresie sprawdzającym leczenie dotychczasowym produktem leczniczym zawierającym enzymy trzustkowe trwającym od 4 do 14 dni, pacjenci otrzymywali produkt Enzepli przez 14 dni w indywidualnie dobranej, zwiększającej się dawce w zakresie od 2300 do 10 000 jednostek lipazy na kilogram masy ciała na dobę, średnio około 5000 jednostek lipazy na kilogram masy ciała na dobę (nie stosując dawek większych niż 2500 jednostek lipazy na kilogram masy ciała na posiłek). Nie przeprowadzono okresu eliminacji substancji czynnych z organizmu (ang. *wash-out period*).

Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności był odsetek „pacjentów odpowiadających na leczenie”, czyli pacjentów bez biegunki tłuszczowej (zawartość tłuszczu w kale <30%) i bez objawów przedmiotowych i podmiotowych zaburzeń wchłaniania po upływie jednego tygodnia i dwóch tygodni leczenia produktem Enzepli. Biegunkę tłuszczową oceniano na podstawie zawartości tłuszczu w kale mierzonego za pomocą badania jakościowego na obecność tłuszczu w kale w dniu 11 i 18, w porównaniu z wartościami wyjściowymi (otrzymanymi z badań przeprowadzanych podczas leczenia dotychczasowym produktem zawierającym enzymy trzustkowe).

Liczba pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie (pacjenci z zawartością tłuszczu w kale poniżej 30% i bez objawów przedmiotowych i podmiotowych zaburzeń wchłaniania) wynosiła 10/19 (52,6%) na początku badania, 13/19 (68,4%) po 1 tygodniu leczenia (stabilizacja) i 11/19 (57,9%) po dwóch tygodniach leczenia w badaniu otwartym produktem Enzepli. Średnia zawartość tłuszczu w kale była podobna na początku badania (24,8%), po okresie stabilizacji (27,0%) i po dwóch tygodniach leczenia w badaniu otwartym (27,3%).

Badanie PR-011

Badanie PR-011 było badaniem otwartym prowadzonym w układzie naprzemiennym z udziałem 15 pacjentów w wieku od 1 do 11 miesięcy z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki w przebiegu mukowiscydozy. Pacjentów zrandomizowano do grupy otrzymującej produkt Enzepli podawany poprzez otwarcie kapsułki i wymieszanie produktu z sokiem jabłkowym (w strzykawce ze smoczką) lub musm jabłkowym (na łyżeczce) przez 10 dni, po czym sposób podawania zamieniono i leczenie prowadzono przez kolejne 10 dni.

Podstawowym celem badania była ocena akceptowalności 2 sposobów podawania przy wykorzystaniu kwestionariusza oceniającego akceptowalność, który był wypełniany przez opiekunów. Dwunastu pacjentów ukończyło leczenie w obydwu przypisanych im grupach badania i zostało poddanych ocenie. Ogólnie, opiekunowie byli zadowoleni ze stosowania musu jabłkowego jako sposobu podawania produktu, w porównaniu ze stosowaniem produktu z sokiem jabłkowym.

Badanie PR-018

Badanie PR-018 było 12-miesięcznym badaniem otwartym będącym przedłużeniem badania PR-011. Pacjentom podawano produkt Enzepli w takich samych dawkach, jakie stosowali pod koniec badania PR-011. Dawka produktu Enzepli była dostosowywana podczas 12-miesięcznego okresu badania, kiedy pacjenci rośli i gdy zwiększała się ich masa ciała.

Badanie ukończyło 12 pacjentów. Ogólnie, na końcu badania w porównaniu do początku badania zaobserwowano poprawę wskaźników wzrostu, w tym stosunku masy ciała do wieku, długości ciała do wieku i masy ciała do długości w centylach.

Osoby w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych dotyczących produktu Enzepli nie brała udziału wystarczająca liczba pacjentów w wieku 65 lat lub starszych, aby móc ustalić, czy odpowiedź w tej grupie pacjentów jest inna niż u pacjentów młodszych. W pozostałych opisanych doświadczeniach klinicznych nie zidentyfikowano różnic w odpowiedziach pomiędzy pacjentami w podeszłym wieku i pacjentami młodszy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Enzymy trzustkowe zawarte w leku Enzepi są odporne na działanie soku żołądkowego, aby zminimalizować ich zniszczenie lub inaktywację w środowisku soku żołądkowego. Produkt Enzepi uwalnia większość enzymów *in vivo* w pH większym niż 5.5. Enzymy trzustkowe nie są wchłaniane z przewodu pokarmowego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań przedklinicznych produktu Enzepi. Jednak ze względu na to, że enzymy trzustkowe nie są wchłaniane z przewodu pokarmowego, nie oczekuje się toksyczności ogólnoustrojowej po doustnym podaniu sproszkowanej trzustki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki (granulat dojelitowy)

Sodu kroskarmeloza
Utwardzony olej rycynowy
Krzemionka koloidalna bezwodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu stearynian
Hypromelozy ftalan
Talk
Trietylu cytrynian

Otoczka kapsułki:

Hypromeloza
Karagen (E407)
Potasu chlorek
Tytanu dwutlenek (E171)
Wosk Carnauba
Woda oczyszczona

Dodatkowo dla produktu Enzepi 10 000 jednostek, granulat dojelitowy

Żelaza tlenek żółty (E172)

Dodatkowo dla produktu Enzepi 25 000 jednostek, granulat dojelitowy

Żelaza tlenek żółty (E172)

Indygotyna (E132)

Dodatkowo dla produktu Enzepi 40 000 jednostek, granulat dojelitowy

Indygotyna (E132)

Tusz do nadruku

Szelak
Glikol propylenowy
Indygotyna (E132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Po pierwszym otwarciu: 6 miesięcy, jeśli produkt przechowywany jest w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą i nie usuwać środka pochłaniającego wilgoć z butelki w celu ochrony przed wilgocią.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka HDPE zawierająca saszetki ze środkiem pochłaniającym wilgoć, z wyścielonym od wewnątrz zamknięciem z polipropylenu, zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci z odrywającym uszczelnieniem.

Opakowanie zawiera 20, 50, 100 i 200 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Stosowanie u dzieci i młodzieży

W razie konieczności, ostrożnie otworzyć kapsułkę i podać jej zawartość (granulat) pacjentowi zgodnie z opisem w punkcie 4.2.

Przypadkowo zgniecioną kapsułkę należy wyrzucić.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Allergan Pharmaceuticals International Limited
Clonsaugh Industrial Estate
Coolock
Dublin 17
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1113/001-016

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA
ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO
STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Nordmark Arzneimittel GmbH & Co. KG
Pinnauallee 4
25436 Uetersen
NIEMCY

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Adare Pharmaceuticals Srl
Via Martin Luther King 13
20060 Pessano Con Bornago
WŁOCHY

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

☐ **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

☐ **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmuje wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- ☐ na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- ☐ w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO KARTONOWE - 5000 jednostek****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Enzepi 5000 jednostek, kapsułki dojelitowe, twarde
Sproszkowana trzustka

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna kapsułka zawiera 39,8 mg sproszkowanej trzustki wieprzowej o aktywności enzymatycznej

lipazy:		5000 jednostek Ph. Eur.
amylazy:	nie mniej niż	1600 jednostek Ph. Eur.
proteazy:	nie mniej niż	130 jednostek Ph. Eur.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

20 kapsułek dojelitowych, twardych
50 kapsułek dojelitowych, twardych
100 kapsułek dojelitowych, twardych
200 kapsułek dojelitowych, twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Nie rozgryzać kapsułek.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie połykać środka pochłaniającego wilgoć.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)
Po pierwszym otwarciu produkt można przechowywać przez maksymalnie 6 miesięcy w temperaturze poniżej 25°C i w szczelnie zamkniętej butelce.

Data otwarcia:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Allergan Pharmaceuticals International Limited
Clonshaugh Industrial Estate
Coolock
Dublin 17
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1113/001 20 kapsulek dojelitowych, twardych
EU/1/16/1113/002 50 kapsulek dojelitowych, twardych
EU/1/16/1113/003 100 kapsulek dojelitowych, twardych
EU/1/16/1113/004 200 kapsulek dojelitowych, twardych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Enzepi 5000

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO KARTONOWE - 10 000 jednostek

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enzepi 10 000 jednostek, kapsułki dojelitowe, twarde
Sproszkowana trzustka

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna kapsułka zawiera 83,7 mg sproszkowanej trzustki wieprzowej o aktywności enzymatycznej:

lipazy:		10 000 jednostek Ph. Eur.
amylazy:	nie mniej niż	3200 jednostek Ph. Eur.
proteazy:	nie mniej niż	270 jednostek Ph. Eur.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

20 kapsułek dojelitowych, twardych
50 kapsułek dojelitowych, twardych
100 kapsułek dojelitowych, twardych
200 kapsułek dojelitowych, twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Nie rozgryzać kapsułek.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie połykać środka pochłaniającego wilgoć.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Po pierwszym otwarciu produkt można przechowywać przez maksymalnie 6 miesięcy w temperaturze poniżej 25°C i w szczelnie zamkniętej butelce.

Data otwarcia:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Allergan Pharmaceuticals International Limited
Clonshaugh Industrial Estate
Coolock
Dublin 17
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1113/005 20 kapsulek dojelitowych, twardych
EU/1/16/1113/006 50 kapsulek dojelitowych, twardych
EU/1/16/1113/007 100 kapsulek dojelitowych, twardych
EU/1/16/1113/008 200 kapsulek dojelitowych, twardych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Enzepi 10 000

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO KARTONOWE - 25 000 jednostek****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Enzepi 25 000 jednostek, kapsułki dojelitowe, twarde
Sproszkowana trzustka

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna kapsułka zawiera 209,3 mg sproszkowanej trzustki wieprzowej o aktywności enzymatycznej:

lipazy:		25 000 jednostek Ph. Eur.
amylazy:	nie mniej niż	4800 jednostek Ph. Eur.
proteazy:	nie mniej niż	410 jednostek Ph. Eur.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

20 kapsułek dojelitowych, twardych
50 kapsułek dojelitowych, twardych
100 kapsułek dojelitowych, twardych
200 kapsułek dojelitowych, twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Nie rozgryzać kapsułek.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie połykać środka pochłaniającego wilgoć.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Po pierwszym otwarciu produkt można przechowywać przez maksymalnie 6 miesięcy w temperaturze poniżej 25°C i w szczelnie zamkniętej butelce.

Data otwarcia:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Allergan Pharmaceuticals International Limited
Clonsaugh Industrial Estate
Coolock
Dublin 17
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1113/009 20 kapsułek dojelitowych, twardych
EU/1/16/1113/010 50 kapsułek dojelitowych, twardych
EU/1/16/1113/011 100 kapsułek dojelitowych, twardych
EU/1/16/1113/012 200 kapsułek dojelitowych, twardych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Enzepi 25 000

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO KARTONOWE - 40 000 jednostek****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Enzepi 40 000 jednostek, kapsułki dojelitowe, twarde
Sproszkowana trzustka

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna kapsułka zawiera 334,9 mg sproszkowanej trzustki wieprzowej o aktywności enzymatycznej:
lipazy: 40 000 jednostek Ph. Eur.
amylazy: nie mniej niż 7800 jednostek Ph. Eur.
proteazy: nie mniej niż 650 jednostek Ph. Eur.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

20 kapsulek dojelitowych, twardych
50 kapsulek dojelitowych, twardych
100 kapsulek dojelitowych, twardych
200 kapsulek dojelitowych, twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Nie rozgryzać kapsulek.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie połykać środka pochłaniającego wilgoć.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Po pierwszym otwarciu produkt można przechowywać przez maksymalnie 6 miesięcy w temperaturze poniżej 25°C i w szczelnie zamkniętej butelce.

Data otwarcia:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Allergan Pharmaceuticals International Limited
Clonsaugh Industrial Estate
Coolock
Dublin 17
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1113/013 20 kapsulek dojelitowych, twardych
EU/1/16/1113/014 50 kapsulek dojelitowych, twardych
EU/1/16/1113/015 100 kapsulek dojelitowych, twardych
EU/1/16/1113/016 200 kapsulek dojelitowych, twardych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Enzepi 40 000

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA BUTELKI - 5000 jednostek

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enzepi 5000 jednostek, kapsułki dojelitowe, twarde
Sproszkowana trzustka

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda kapsułka zawiera:

lipazę:		5000 jednostek Ph. Eur.
amylazę:	nie mniej niż	1600 jednostek Ph. Eur.
proteazę:	nie mniej niż	130 jednostek Ph. Eur.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

20 kapsułek dojelitowych, twardych
50 kapsułek dojelitowych, twardych
100 kapsułek dojelitowych, twardych
200 kapsułek dojelitowych, twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Nie rozgryzać kapsułek.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie połykać środka pochłaniającego wilgoć.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

Po pierwszym otwarciu produkt można przechowywać przez maksymalnie 6 miesięcy w temperaturze poniżej 25°C i w szczelnie zamkniętej butelce.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Allergan Pharmaceuticals International Limited
Clonsaugh Industrial Estate
Coolock
Dublin 17
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1113/001 20 kapsulek dojelitowych, twardych
EU/1/16/1113/002 50 kapsulek dojelitowych, twardych
EU/1/16/1113/003 100 kapsulek dojelitowych, twardych
EU/1/16/1113/004 200 kapsulek dojelitowych, twardych

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA BUTELKI - 10 000 jednostek

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enzepi 10 000 jednostek, kapsułki dojelitowe, twarde
Sproszkowana trzustka

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda kapsułka zawiera:

lipazę:		10 000 jednostek Ph. Eur.
amylazę:	nie mniej niż	3200 jednostek Ph. Eur.
proteazę:	nie mniej niż	270 jednostek Ph. Eur.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

20 kapsułek dojelitowych, twardych
50 kapsułek dojelitowych, twardych
100 kapsułek dojelitowych, twardych
200 kapsułek dojelitowych, twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Nie rozgryzać kapsułek.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie połykać środka pochłaniającego wilgoć.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

Po pierwszym otwarciu produkt można przechowywać przez maksymalnie 6 miesięcy w temperaturze poniżej 25°C i w szczelnie zamkniętej butelce.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Allergan Pharmaceuticals International Limited
Clonsaugh Industrial Estate
Coolock
Dublin 17
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1113/005 20 kapsulek dojelitowych, twardych
EU/1/16/1113/006 50 kapsulek dojelitowych, twardych
EU/1/16/1113/007 100 kapsulek dojelitowych, twardych
EU/1/16/1113/008 200 kapsulek dojelitowych, twardych

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA BUTELKI - 25 000 jednostek

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enzepi 25 000 jednostek, kapsułki dojelitowe, twarde
Sproszkowana trzustka

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda kapsułka zawiera:

lipazę:		25 000 jednostek Ph. Eur.
amylazę:	nie mniej niż	4800 jednostek Ph. Eur.
proteazę:	nie mniej niż	410 jednostek Ph. Eur.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

20 kapsułek dojelitowych, twardych
50 kapsułek dojelitowych, twardych
100 kapsułek dojelitowych, twardych
200 kapsułek dojelitowych, twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Nie rozgryzać kapsułek.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie połykać środka pochłaniającego wilgoć.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

Po pierwszym otwarciu produkt można przechowywać przez maksymalnie 6 miesięcy w temperaturze poniżej 25°C i w szczelnie zamkniętej butelce.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Allergan Pharmaceuticals International Limited
Clonsaugh Industrial Estate
Coolock
Dublin 17
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1113/009 20 kapsulek dojelitowych, twardych
EU/1/16/1113/010 50 kapsulek dojelitowych, twardych
EU/1/16/1113/011 100 kapsulek dojelitowych, twardych
EU/1/16/1113/012 200 kapsulek dojelitowych, twardych

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA BUTELKI - 40 000 jednostek

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enzepi 40 000 jednostek, kapsułki dojelitowe, twarde
Sproszkowana trzustka

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda kapsułka zawiera:

lipazę:		40 000 jednostek Ph. Eur.
amylazę:	nie mniej niż	7800 jednostek Ph. Eur.
proteazę:	nie mniej niż	650 jednostek Ph. Eur.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

20 kapsułek dojelitowych, twardych
50 kapsułek dojelitowych, twardych
100 kapsułek dojelitowych, twardych
200 kapsułek dojelitowych, twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Nie rozgryzać kapsułek.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie połykać środka pochłaniającego wilgoć.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

Po pierwszym otwarciu produkt można przechowywać przez maksymalnie 6 miesięcy w temperaturze poniżej 25°C i w szczelnie zamkniętej butelce.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Allergan Pharmaceuticals International Limited
Clonsaugh Industrial Estate
Coolock
Dublin 17
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1113/013 20 kapsulek dojelitowych, twardych
EU/1/16/1113/014 50 kapsulek dojelitowych, twardych
EU/1/16/1113/015 100 kapsulek dojelitowych, twardych
EU/1/16/1113/016 200 kapsulek dojelitowych, twardych

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Enzepi 5000 jednostek, kapsułki dojelitowe, twarde
Enzepi 10 000 jednostek, kapsułki dojelitowe, twarde
Enzepi 25 000 jednostek, kapsułki dojelitowe, twarde
Enzepi 40 000 jednostek, kapsułki dojelitowe, twarde
Sproszkowana trzustka

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest Enzepi i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Enzepi
3. Jak przyjmować lek Enzepi
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Enzepi
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Enzepi i w jakim celu się go stosuje

Lek Enzepi jest stosowany w terapii zastępczej enzymami trzustkowymi u osób, których organizm nie wytwarza odpowiedniej ilości enzymów umożliwiających trawienie pokarmu.

Lek Enzepi zawiera mieszaninę naturalnych enzymów trawiennych wykorzystywanych do trawienia pokarmu. Zalicza się do nich: lipazę do trawienia tłuszczów, proteazę do trawienia białek i amylazę do trawienia węglowodanów. Enzymy są pozyskiwane z trzustek wieprzowych.

Lek Enzepi jest przeznaczony do stosowania u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki, chorobą, która zmniejsza zdolność organizmu do rozkładania i trawienia pokarmu.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Enzepi

Nie należy przyjmować leku Enzepi,

- jeśli pacjent ma uczulenie na substancję czynną lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Enzepi należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą:

- ☐ jeśli pacjent kiedykolwiek miał dnę moczanową, chorobę nerek lub duże stężenie kwasu moczowego we krwi (hiperurykemia) lub duże stężenie kwasu moczowego w moczu (hiperurykozeria);
- ☐ jeśli pacjent ma nieprawidłowe stężenie glukozy we krwi.

Pacjenci z mukowiscydozą

U pacjentów z mukowiscydozą, którzy przyjmowali duże dawki enzymów trzustkowych opisywano przypadki rzadkiej choroby jelita grubego nazywanej kolonopatią włókniejącą, podczas której dochodzi do

zwężenia jelita grubego. **Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi**, jeśli u pacjenta z mukowiscydozą przyjmującego enzymy trzustkowe w dawce większej niż 10 000 jednostek lipazy na kilogram masy ciała na dobę wystąpią nietypowe objawy w obrębie jamy brzusznej (takie jak silny ból brzucha, trudności w wypróżnianiu, nudności lub wymioty) lub zmiany dotychczasowych objawów.

Ciężkie reakcje alergiczne

Jeśli u pacjenta wystąpi reakcja alergiczna, należy przerwać leczenie i powiedzieć o tym lekarzowi. Reakcja alergiczna może obejmować swędzenie, pokrzywkę lub wysypkę. W rzadkich przypadkach, w czasie ciężkiej reakcji alergicznej pacjent może odczuwać uczucie ciepła, zawroty głowy i może wystąpić omdlenie oraz trudności w oddychaniu. Są to objawy ciężkiej, potencjalnie zagrażającej życiu reakcji nazywanej wstrząsem anafilaktycznym. Jeśli wystąpią takie objawy, **należy natychmiast zasięgnąć pomocy medycznej**.

Podrażnienie jamy ustnej

Leku Enzepi lub jego zawartości nie należy rozgniatać ani gryźć, gdyż może to powodować podrażnienie jamy ustnej. Lek Enzepi można mieszać tylko z niektórymi rodzajami pokarmu (patrz punkt 3).

Lek Enzepi a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmić piersią, lub jeśli jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie wiadomo, czy lek Enzepi przenika do mleka ludzkiego. Pacjentka i lekarz powinni wspólnie zdecydować, czy pacjentka będzie przyjmować lek Enzepi czy karmić piersią.

Nie wiadomo, czy lek Enzepi wpływa na zdolność do zajścia w ciążę lub czy jest szkodliwy dla nienarodzonego dziecka.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Enzepi nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów czy obsługiwanie urządzeń lub maszyn.

3. Jak przyjmować lek Enzepi

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Dawka mierzona jest w „jednostkach lipazy”.

Lekarz dobierze dawkę odpowiednią dla pacjenta, która będzie zależała od:

- ☐ nasilenia choroby
- ☐ ilości tłuszczu w kale
- ☐ stosowanej diety
- ☐ masy ciała.

Dawkowanie leku Enzepi

Niemowlęta (poniżej 1 roku życia)

Zalecana dawka początkowa u niemowląt poniżej 1 roku życia wynosi 5000 jednostek lipazy na 120 ml mleka modyfikowanego lub mleka ludzkiego.

Dzieci (w wieku od 1 roku życia do 4 lat)

Zalecana dawka początkowa u dzieci w wieku od 1 roku do 4 lat wynosi 1000 jednostek lipazy na kilogram masy ciała, przyjmowanych podczas każdego posiłku.

Dzieci (powyżej 4 roku życia), młodzież i dorośli (w tym pacjenci w podeszłym wieku)

Zalecana dawka początkowa u dzieci w wieku powyżej 4 lat, młodzieży (w wieku od 12 do 18 lat) i dorosłych wynosi 500 jednostek lipazy na kilogram masy ciała na posiłek.

Jeśli lekarz zaleci zwiększenie ilości przyjmowanych kapsułek każdego dnia, ilość kapsułek należy zwiększać powoli w ciągu kilku dni. Jeśli utrzymują się stolce tłuszczowe (cuchnące, luźne, oleiste, jasne stolce) lub inne dolegliwości ze strony żołądka lub jelit (objawy żołądkowo-jelitowe), należy skontaktować się z lekarzem, ponieważ może być konieczne dostosowanie dawki.

Nie przyjmować więcej kapsułek na dobę niż zalecił lekarz (całkowita dawka dobową). W zależności od przyjmowanej mocy leku Enzepi, lekarz poinformuje pacjenta, ile kapsułek należy przyjmować podczas każdego posiłku lub przekąski.

Całkowita dawka dobową nie powinna być większa niż 2500 jednostek lipazy na kilogram masy ciała na posiłek (lub 10 000 jednostek lipazy na kilogram masy ciała na dobę).

Jak przyjmować lek Enzepi

Dzieci (powyżej 1 roku życia), młodzież i dorośli

Lek Enzepi należy zawsze przyjmować podczas posiłku lub przekąski. Kapsułki należy połknąć w całości i popić wodą lub sokiem. Jeśli pacjent spożywa wiele posiłków lub przekąsek w ciągu doby, należy zachować ostrożność, aby nie przekroczyć całkowitej dawki dobowej leku Enzepi.

Jeśli połykanie kapsułek leku Enzepi sprawia trudności, należy ostrożnie otworzyć kapsułkę i wymieszać jej zawartość (granulki) z niewielką ilością kwaśnego pokarmu, np. musu owocowego (jabłkowego, gruszkowego), jogurtu lub soku (pomarańczowego, ananasowego, jabłkowego). Nie mieszać granulek leku Enzepi z wodą, mlekiem, mlekiem ludzkim, mlekiem modyfikowanym, mlekiem smakowym lub gorącym pokarmem. Należy zapytać lekarza o inne rodzaje pokarmu, z którymi można mieszać granulki leku Enzepi.

Po wymieszaniu granulek leku Enzepi z pokarmem należy natychmiast połknąć mieszaninę lub podać ją dziecku i popić wodą lub sokiem. Należy upewnić się, że mieszanina leku i pokarmu została całkowicie połknięta i że w jamie ustnej nie pozostały żadne granulki.

Nie przechowywać mieszaniny leku Enzepi z pokarmem.

Nie należy rozgniatć ani gryźć kapsułek leku Enzepi lub zawartego w nich granulatu, oraz nie należy przetrzymywać kapsułek lub zawartego w nich granulatu w jamie ustnej lub w jamie ustnej dziecka. Rozgniatanie, gryzienie lub przetrzymywanie kapsułek leku Enzepi w jamie ustnej lub w jamie ustnej dziecka, może spowodować podrażnienie jamy ustnej lub jamy ustnej dziecka, lub zmienić działanie leku Enzepi.

Niemowlęta (poniżej 1 roku życia)

U niemowląt poniżej 1 roku życia lek Enzepi należy podawać bezpośrednio przed karmieniem mlekiem modyfikowanym lub mlekiem ludzkim. Nie mieszać zawartości kapsułki bezpośrednio z mlekiem modyfikowanym lub mlekiem ludzkim. Ostrożnie otworzyć kapsułkę i wymieszać granulki z niewielką ilością kwaśnego pokarmu (patrz powyżej). Jeśli granulki leku Enzepi zostały wymieszane z pokarmem, mieszaninę leku i pokarmu należy natychmiast podać dziecku i nie przechowywać leku Enzepi wymieszanego z pokarmem. Dziecko powinno spożyć całą mieszaninę pokarmu, a następnie wypić wystarczającą ilość płynu, aby połknąć cały lek.

Można również wsypać granulki bezpośrednio do jamy ustnej dziecka. Należy natychmiast podać dziecku do popicia mleko, mleko modyfikowane lub mleko ludzkie, aby upewnić się, że lek został całkowicie połknięty i że żadne granulki nie pozostały w jamie ustnej dziecka.

Należy zajrzeć do jamy ustnej dziecka, aby upewnić się, że cały lek został połknięty.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Enzepi

W przypadku zażycia większej niż zalecana dawki leku Enzepi należy wypić dużo wody i jak najszybciej zasięgnąć porady lekarza.

Pominięcie przyjęcia leku Enzepi

Nie należy stosować dawki podwójnej lub dodatkowych kapsułek w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Należy odczekać do następnego posiłku i przyjąć prawidłową ilość kapsułek podczas posiłku.

Przerwanie przyjmowania leku Enzepi

Lek należy przyjmować tak długo, jak zaleci lekarz. Wielu pacjentów będzie musiało stosować terapię zastępczą enzymami trzustkowymi do końca życia.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Najważniejszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi opisywanymi podczas stosowania innych leków zawierających enzymy trzustkowe są wstrząs anafilaktyczny i kolonopatia włókniejąca. Częstość występowania tych dwóch działań niepożądanych nie jest znana. Wstrząs anafilaktyczny to ciężka, potencjalnie zagrażająca życiu reakcja alergiczna, która może pojawić się szybko. Jeśli wystąpią którekolwiek z poniższych objawów, **należy zasięgnąć natychmiastowej pomocy medycznej:**

- ☐ swędzenie, pokrzywka lub wysypka,
- ☐ obrzęk okolic oczu, warg, rąk lub stóp,
- ☐ uczucie oszołomienia lub osłabienia,
- ☐ trudności w oddychaniu lub połykaniu,
- ☐ zawroty głowy, omdlenie lub utrata przytomności.

Wielokrotne stosowanie dużych dawek leków zawierających enzymy trzustkowe może również powodować bliznowacenie lub zgrubienie ściany jelita, które może prowadzić do niedrożności jelit (kolonopatia włókniejąca). Jeśli u pacjenta wystąpi silny ból brzucha, trudności w wypróżnianiu (zaparcie), nudności lub wymioty, **należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.**

Inne możliwe działania niepożądane to między innymi:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- ☐ ból brzucha

Często (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób):

- ☐ uczucie dyskomfortu w obrębie jamy brzusznej lub wzdęcie brzucha,
- ☐ wzdęcia/oddawanie gazów,
- ☐ biegunka,
- ☐ ból głowy.

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- ☐ nieprawidłowy i (lub) przebarwiony kał (stolec) lub częste wypróżnienia,
- ☐ duszność,
- ☐ niestrawność,
- ☐ obrzęk, ból, tkliwość lub podrażnienie jamy ustnej,
- ☐ zmęczenie lub ogólne złe samopoczucie (ogólne osłabienie),
- ☐ zmiany (zwiększenie lub zmniejszenie) stężenia glukozy we krwi,

- ☐ zmiana (zwiększenie lub zmniejszenie) masy ciała,
- ☐ zmniejszony apetyt,
- ☐ duże stężenie kwasu moczowego w moczu (hiperurykozuria),
- ☐ duże stężenie kwasu moczowego we krwi (hiperurykemia).

Pacjenci z cukrzycą, którzy zauważą zmianę stężenia glukozy we krwi powinni powiedzieć o tym z lekarzowi. Może być konieczne dostosowanie dawkowania.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Enzepi

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i butelce po skrócie EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Po pierwszym otwarciu lek można przechowywać przez maksymalnie 6 miesięcy w temperaturze poniżej 25°C i w szczelnie zamkniętym opakowaniu. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią. Nie należy usuwać saszetek (środka pochłaniającego wilgoć) z butelki, gdyż chronią one lek przed wilgocią. Nie spożywać ani nie otwierać saszetek ze środkiem pochłaniającym wilgoć.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Enzepi

- Substancją czynną leku jest sproszkowana trzustka wieprzowa.

Enzepi 5000 jednostek, kapsułki dojelitowe twarde

Jedna kapsułka zawiera 39,8 mg sproszkowanej trzustki wieprzowej o aktywności enzymatycznej:

- | | |
|-------------|-------------------------------|
| - lipazy: | 5000 jednostek* |
| - amylazy: | nie mniej niż 1600 jednostek* |
| - proteazy: | nie mniej niż 130 jednostek* |

Enzepi 10 000 jednostek, kapsułki dojelitowe twarde

Jedna kapsułka zawiera 83,7 mg sproszkowanej trzustki wieprzowej o aktywności enzymatycznej:

- | | |
|-------------|-------------------------------|
| - lipazy: | 10 000 jednostek* |
| - amylazy: | nie mniej niż 3200 jednostek* |
| - proteazy: | nie mniej niż 270 jednostek* |

Enzepi 25 000 jednostek, kapsułki dojelitowe twarde

Jedna kapsułka zawiera 209,3 mg sproszkowanej trzustki wieprzowej o aktywności enzymatycznej:

- | | |
|-------------|-------------------------------|
| - lipazy: | 25 000 jednostek* |
| - amylazy: | nie mniej niż 4800 jednostek* |
| - proteazy: | nie mniej niż 410 jednostek* |

Enzepi 40 000 jednostek, kapsułki dojelitowe twarde

Jedna kapsułka zawiera 334,9 mg sproszkowanej trzustki wieprzowej o aktywności enzymatycznej:

- | | | |
|-------------|---------------|-------------------|
| - lipazy: | | 40 000 jednostek* |
| - amylazy: | nie mniej niż | 7800 jednostek* |
| - proteazy: | nie mniej niż | 650 jednostek* |

* jednostka Ph. Eur.

- Pozostałe składniki to:

o Zawartość kapsułki: sodu kroskarmeloza, utwardzony olej rycynowy, krzemionka koloidalna bezwodna, celuloza mikrokryształiczna, magnezu stearynian, hypromelozy ftalan, talk, trietylu cytrynian.

o Otoczka kapsułki:

Enzepi 5000 jednostek: hypromeloza, karagen (E407), potasu chlorek, tytanu dwutlenek (E171), воск Carnauba, woda.

Enzepi 10 000 jednostek: hypromeloza, karagen (E407), potasu chlorek, tytanu dwutlenek (E171), воск Carnauba, woda, żelaza tlenek żółty (E172).

Enzepi 25 000 jednostek: hypromeloza, karagen (E407), potasu chlorek, tytanu dwutlenek (E171), воск Carnauba, woda, żelaza tlenek żółty (E172), indygotyna (E132).

Enzepi 40 000 jednostek: hypromeloza, karagen (E407), potasu chlorek, tytanu dwutlenek (E171), воск Carnauba, woda, indygotyna (E132).

o Tusz do nadruku: szelak, glikol propylenowy, indygotyna (E132).

Jak wygląda lek Enzepi i co zawiera opakowanie

Kapsułka dojelitowa, twarda leku Enzepi 5000 jednostek składa się z nieprzezroczystego, białego wieczka i nieprzezroczystego, białego korpusu oznaczonego napisem „Enzepi 5” i zawiera jasnobrązowy granulat dojelitowy.

Kapsułka dojelitowa, twarda leku Enzepi 10 000 jednostek składa się z nieprzezroczystego, żółtego wieczka i nieprzezroczystego, białego korpusu oznaczonego napisem „Enzepi 10” i zawiera jasnobrązowy granulat dojelitowy.

Kapsułka dojelitowa, twarda leku Enzepi 25 000 jednostek składa się z nieprzezroczystego, zielonego wieczka i nieprzezroczystego, białego korpusu oznaczonego napisem „Enzepi 25” i zawiera jasnobrązowy granulat dojelitowy.

Kapsułka dojelitowa, twarda leku Enzepi 40 000 jednostek składa się z nieprzezroczystego, niebieskiego wieczka i nieprzezroczystego, białego korpusu oznaczonego napisem „Enzepi 40” i zawiera jasnobrązowy granulat dojelitowy.

Lek Enzepi dostępny jest w plastikowych (HDPE) butelkach zawierających saszetki ze środkiem pochłaniającym wilgoć, z wyściełanym od wewnątrz zamknięciem z polipropylenu zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci, z odrywaniem uszczelnieniem.

Wielkość opakowania: jedna butelka zawiera 20, 50, 100 lub 200 kapsułek dojelitowych, twardych.

Podmiot odpowiedzialny

Allergan Pharmaceuticals International Limited
Clonsaugh Industrial Estate
Coolock
Dublin 17
Irlandia

Wytwórca

Adare Pharmaceuticals Srl
Via Martin Luther King, 13,

20060, Pessano Con Bornago
Mediolan
Włochy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**België/Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**

Allergan n.v
Tel: + 32 2 709 21 64 (Nederlands)
Tél : + 32 2 709 21 58 (Français)

Česká republika

Allergan CZ s.r.o.
Tel: +420 800 188 818

Deutschland

Pharm-Allergan GmbH
Tel: + 49 69 92038-1050

Danmark

Allergan Norden AB
Tlf: + 4580884560

Eesti

Allergan Baltics UAB
Tel: + 37 2634 6109

Ελλάδα/ Κύπρος

Allergan Hellas Pharmaceuticals S.A.
Τηλ: +30 210 74 73 300

España

Allergan S.A.
Tel: + 34 918076130

France

Allergan France SAS
Tél: +33 (0)1 49 07 83 00

Hrvatska

Ewopharma d.o.o.
Tel: +385 1 6646 563

България

Алерган България ЕООД
Тел.: +359 (0) 800 20 280

Ísland

Actavis ehf.
Sími: +354 550 3300

Italia

Allergan S.p.A
Tel: + 39 06 509 562 90

Lietuva

Allergan Baltics UAB
Tel: + 37 052 072 777

Magyarország

Allergan Hungary Kft.
Tel.: +36 80 100 101

Nederland

Allergan b.v.
Tel: +31 (0)76 790 10 49

Norge

Allergan Norden AB
Tlf: +47 80 01 04 97

Österreich

Pharm-Allergan GmbH
Tel: +43 1 99460 6355

Polska

Allergan Sp. z o.o.
Tel: +48 22 256 3700

Portugal

Profarin Lda
Tel: + 351214253242

România

Allergan S.R.L.
Tel: +40 21 301 53 02

Slovenija

Ewopharma d.o.o.
Tel: + 386 (0) 590 848 40

Slovenská republika

Allergan SK s.r.o.
Tel: +421 800 221 223

Sverige

Allergan Norden AB
Tel: + 46859410000

Suomi/Finland

Allergan Norden AB
Puh/Tel: + 358 800 115 003

Latvija
Allergan Baltics UAB
Tel: + 371 676 60 831

United Kingdom/Malta/Ireland
Allergan Ltd
Tel: + 44 (0) 1628 494026

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu