

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Utgått markedsføringsstillatelse

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Enzepe 5000 eenheden maagsapresistente, harde capsules

Enzepe 10.000 eenheden maagsapresistente, harde capsules

Enzepe 25.000 eenheden maagsapresistente, harde capsules

Enzepe 40.000 eenheden maagsapresistente, harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Enzepe 5.000 eenheden maagsapresistente harde capsules

Een capsule bevat 39,8 mg pancreatine (pancreaspoeder) afkomstig van varkens, met de volgende enzymatische activiteit:

lipolytische activiteit:	5000 eenheden*
amylolytische activiteit:	niet minder dan 1600 eenheden*
proteolytische activiteit:	niet minder dan 130 eenheden*

Enzepe 10.000 eenheden maagsapresistente harde capsules

Eén capsule bevat 83,7 mg pancreatine (pancreaspoeder) afkomstig van varkens, met de volgende enzymatische activiteit:

lipolytische activiteit:	10.000 eenheden*
amylolytische activiteit:	niet minder dan 3200 eenheden*
proteolytische activiteit:	niet minder dan 270 eenheden*

Enzepe 25.000 eenheden maagsapresistente harde capsules

Eén capsule bevat 209,3 mg pancreatine (pancreaspoeder) afkomstig van varkens, met de volgende enzymatische activiteit:

lipolytische activiteit:	25.000 eenheden*
amylolytische activiteit:	niet minder dan 4800 eenheden*
proteolytische activiteit:	niet minder dan 410 eenheden*

Enzepe 40.000 eenheden maagsapresistente harde capsules

Eén capsule bevat 334,9 mg pancreatine (pancreaspoeder) afkomstig van varkens, met de volgende enzymatische activiteit:

lipolytische activiteit:	40.000 eenheden*
amylolytische activiteit:	niet minder dan 7800 eenheden*
proteolytische activiteit:	niet minder dan 650 eenheden*

* Ph. Eur. eenheden

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente, harde capsule.

Enzepe 5000 eenheden maagsapresistente harde capsules

Harde capsules met een wit, ondoorzichtig kapje en een witte, ondoorzichtige romp met de opdruk "Enzepe 5" die lichtbruin maagsapresistent granulaat bevat.

Enzepe 10.000 eenheden maagsapresistente harde capsules

Harde capsules met een geel, ondoorzichtig kapje en een witte, ondoorzichtige romp met de opdruk "Enzepe 10" die lichtbruin maagsapresistent granulaat bevat.

Enzepe 25.000 eenheden maagsapresistente harde capsules

Harde capsules met een groen, ondoorzichtig kapje en een witte, ondoorzichtige romp met de opdruk "Enzepe 25" die lichtbruin maagsapresistent granulaat bevat.

Enzepe 40.000 eenheden maagsapresistente harde capsules

Harde capsules met een blauw, ondoorzichtig kapje en een witte, ondoorzichtige romp met de opdruk "Enzepe 40" die lichtbruin maagsapresistent granulaat bevat.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Pancreasenzymtherapie bij exocriene pancreasinsufficiëntie veroorzaakt door cystische fibrose of een andere aandoening (bijv. chronische pancreatitis, status na pancreatetectomie of pancreaskanker).

Enzepe is geïndiceerd voor gebruik bij zuigelingen, kinderen, adolescenten en volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosis Enzepe moet voor iedere patiënt afzonderlijk worden bepaald op basis van de klinische symptomen, de mate waarin steatorroe aanwezig is, het vetgehalte van het dieet of het actuele lichaamsgewicht. De behandeling moet met de laagste aanbevolen dosis worden ingesteld en onder medisch toezicht moet deze dosis geleidelijk aan worden verhoogd terwijl de respons en symptomen van de patiënt zorgvuldig worden gecontroleerd. Aan patiënten moet worden opgedragen de dosis niet zelf te verhogen.

Voor dosiswijzigingen kan een aanpassingsperiode van meerdere dagen nodig zijn.

Maximale aanbevolen dosis

De maximale aanbevolen totale dosis is 2500 eenheden lipase/kg lichaamsgewicht per maaltijd (of 10.000 eenheden lipase/kg lichaamsgewicht per dag), of 4000 eenheden lipase/g vet ingenomen per dag. Hogere doses moeten, indien toelaatbaar, met voorzichtigheid worden gebruikt (zie rubriek 4.4 en 4.9) en alleen wanneer de werkzaamheid ervan is aangetoond op basis van een 3daagse fecale vetbepaling waaruit een significante verbetering van de vetabsorptiecoëfficiënt blijkt.

Voor elk tussendoortje moet de helft van de dosis Enzepe voorgeschreven voor een volledige maaltijd worden gegeven. Bij oudere patiënten moeten enzymdoseringen uitgedrukt in eenheden lipase/kg lichaamsgewicht per maaltijd worden verlaagd omdat zij doorgaans minder vet innemen per kilogram lichaamsgewicht.

Het is belangrijk om ervoor te zorgen dat patiënten te allen tijde voldoende gehydrateerd zijn terwijl zij Enzepe innemen. Onvoldoende hydratatie kan patiënten vatbaar maken voor constipatie of constipatie verergeren.

Startdosis

Pediatrie patiënten jonger dan 1 jaar

Voor zuigelingen jonger dan 1 jaar is de aanbevolen startdosis 5000 eenheden lipase per maaltijd (doorgaans 120 ml melk) (zie rubriek Wijze van toediening).

Pediatrie patiënten in de leeftijd van 1 tot minder dan 4 jaar

Voor kinderen in de leeftijd van 1 tot minder dan 4 jaar is de aanbevolen startdosis 1000 eenheden lipase/kg lichaamsgewicht per maaltijd.

Pediatrische patiënten in de leeftijd van 4 jaar of ouder en volwassenen (inclusief ouderen)
Voor kinderen in de leeftijd van 4 jaar of ouder, adolescenten en volwassenen is de aanbevolen startdosis 500 eenheden lipase/kg lichaamsgewicht per maaltijd.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Enzepi moet bij de maaltijd of een tussendoortje worden ingenomen met een glas water of sap. De capsules moeten in hun geheel worden doorgeslikt zonder ze te kauwen of fijn te maken. Wanneer de inhoud van de capsule wordt fijngemaakt, gekauwd of gemengd met voedsel of vloeistof met een pH hoger dan 5 of wanneer het voedselmengsel wordt bewaard (zie hieronder), kan dit tot een verstoring van de beschermende maagsapresistente omhulling leiden. Dit kan resulteren in een vroegtijdige afgifte van de enzymen in de mondholte, irritatie van de slijmvliezen en een verlies van de enzymactiviteit.

Patiënten die niet in staat zijn capsules in hun geheel door te slikken

Voor patiënten die niet in staat zijn capsules in hun geheel door te slikken, kunnen de capsules voorzichtig worden geopend waarna de inhoud wordt gemengd (zonder fijn te maken) met kleine hoeveelheden zuur, zacht voedsel met een pH van 5 of lager (bijv. fruitmoes [appel/peer], yoghurt, sap [sinaasappel/ananas/appel]). Niet mengen met water, melk, moedermelk, flesvoeding, gearomatiseerde melk of warm voedsel. Het mengsel van Enzepi met zacht voedsel moet onmiddellijk zonder kauwen worden doorgeslikt waarna water of sap moet worden gedronken om volledige inname te verzekeren. Men moet ervoor zorgen dat Enzepi niet in de mond achterblijft. Het mengsel mag niet worden bewaard.

Pediatrische patiënten

Bij pediatrische patiënten jonger dan 1 jaar moet Enzepi onmiddellijk vóór elke voeding worden toegediend.

De capsule moet voorzichtig geopend worden om de inhoud (granulaat) te ledigen. Het granulaat kan met een kleine hoeveelheid geschikt zuur voedsel of rechtstreeks in de mond worden toegediend. Na de toediening moet moedermelk of flesvoeding worden gegeven om volledige inname te verzekeren. De inhoud van de capsule mag niet rechtstreeks aan de flesvoeding of moedermelk worden toegevoegd aangezien dit de werkzaamheid kan verminderen. Men moet ervoor zorgen dat Enzepi niet wordt fijngemaakt of gekauwd of in de mond achterblijft om irritatie van het mondslijmvlies te vermijden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Fibroserende colonopathie

Bij patiënten met cystische fibrose die hoge doses pancreatinepreparaten innamen, zijn stricturen van het ileocaecum en de dikke darm (fibroserende colonopathie) gemeld. Uit voorzorg moeten ongewone abdominale symptomen of veranderingen in abdominale symptomen medisch worden beoordeeld om de mogelijkheid van fibroserende colonopathie uit te sluiten, vooral als de patiënt meer dan 10.000 eenheden lipase/kg/dag inneemt.

Anafylactische reacties

In zeldzame gevallen is melding gemaakt van anafylactische reacties bij pancreasenzymproducten met verschillende formuleringen van dezelfde werkzame stof (pancreaspoeder). Als deze reactie optreedt, moet aan patiënten worden geadviseerd om de behandeling onmiddellijk te stoppen en dringende medische hulp te zoeken.

Kans op hyperurikemie

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van Enzepi aan patiënten met een voorgeschiedenis van jicht, verminderde nierfunctie of hyperurikemie. Pancreasenzymproducten afgeleid van varkens bevatten purines die de urinezuurconcentratie in het bloed kunnen verhogen.

Kans op irritatie van het mondslijmvlies

Men moet ervoor zorgen dat het geneesmiddel niet in de mond achterblijft. Enzepi mag niet worden fijngemaakt of gekauwd of gemengd met voedsel dat een pH hoger dan 5 heeft. Deze handelingen kunnen de beschermende maagsapresistente omhulling verstoren wat tot vroegtijdige afgifte van de enzymen, irritatie van het mondslijmvlies en/of verlies van de enzymactiviteit leidt (zie rubriek 4.2).

Abnormale bloedglucoseconcentratie

Bij patiënten met een risico op abnormale bloedglucoseconcentraties moet controle van de bloedglucoseconcentratie worden overwogen aangezien de glykemische controle kan worden beïnvloed door de toediening van pancreasenzymtherapie (zie rubriek 4.8).

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Geneesmiddelen met pancreasenzymen veroorzaken geen farmacokinetische en farmacodynamische interacties op basis van hun farmacologie aangezien ze niet vanuit het maag-darmkanaal worden opgenomen. Er worden geen klinisch relevante interacties verwacht.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van dit geneesmiddel bij zwangere vrouwen. Het is tevens niet bekend of dit geneesmiddel schade aan de foetus kan veroorzaken wanneer het bij zwangere vrouwen wordt toegediend of dat het een effect kan hebben op het voortplantingsvermogen. Hoewel er met Enzepi geen preklinische onderzoeken zijn uitgevoerd, is er geen bewijs van enige absorptie van dit geneesmiddel. Daarom wordt er geen reproductie- of ontwikkelingstoxiciteit verwacht. Het risico en voordeel van dit geneesmiddel moeten worden afgewogen binnen de context van de noodzaak van adequate voedingsondersteuning bij zwangere vrouwen met exocriene pancreasinsufficiëntie. Tijdens de zwangerschap is voldoende inname van calorieën belangrijk voor een normale gewichtstoename bij de moeder en voor de groei van de foetus. Een verminderde gewichtstoename en ondervoeding bij de moeder kunnen gepaard gaan met een ongunstige zwangerschapsuitkomst.

Borstvoeding

Het is niet bekend of dit geneesmiddel in de moedermelk wordt uitgescheiden. Er worden echter geen bijwerkingen bij met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht aangezien er bij vrouwen die borstvoeding geven naar verwachting geen sprake is van systemische blootstelling aan de pancreasenzymen die aanwezig zijn in Enzepi.

Aangezien risico voor pasgeborenen/zuigelingen niet kan worden uitgesloten, moet er worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Enzepi moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van voortgezette behandeling voor de vrouw die borstvoeding geeft in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van Enzepi op de vruchtbaarheid bij de mens.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Enzepi heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De belangrijkste ernstige bijwerkingen die met geneesmiddelen met pancreasenzymen zijn waargenomen, zijn anafylactische reacties (zie rubriek 4.4) en fibroserende colonopathie (zie rubriek 4.4).

De meest voorkomende bijwerkingen die met Enzepi zijn gerapporteerd, waren maag-darmklachten [abdominale pijn (16%), flatulentie (12%), abdominale distensie (7%), diarree en braken (6%), constipatie (5%), nausea (3%)] en hoofdpijn bij ongeveer 6% van de patiënten. In klinisch onderzoek waren de meeste van deze bijwerkingen van lichte tot matige ernst.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In de tabel hieronder worden de bijwerkingen weergegeven die met pancreaspoeder in verband zijn gebracht in klinisch onderzoek, postmarketingsurveillance en een aantal aanvullende bijwerkingen van geneesmiddelen die tot dezelfde groep behoren. Ze worden weergegeven volgens MedDRA-systeemorgaanklasse en ingedeeld volgens frequentie op basis van de volgende categorieën: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

<i>Systeem/orgaanklasse</i>	<i>Zeer vaak</i>	<i>Vaak</i>	<i>Niet bekend</i>
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>			Anafylactische reactie** Overgevoeligheid voor het geneesmiddel/ overgevoeligheid
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>			Hyperurikemie/hyperuricosurie** Verminderde eetlust
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>		Hoofdpijn	Duizeligheid
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>			Dyspneu*
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	Abdominale pijn	Diarree Braken Nausea Constipatie Abdominale distensie Flatulentie Abdominaal ongemak	Fibroserende colopathie** Lipzwelling en gezwollen tong* Stomatitis Bovenbuikpijn Dyspepsie Abnormale feces Verkleurde feces Frequente ontlasting
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>			Zwelling aangezicht Urticaria Rash gegeneraliseerd Rash Rash erythemateus Pruritus

<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>			Vermoeidheid Malaise
<i>Onderzoeken</i>			Bloedglucose verlaagd Bloedglucose verhoogd Gewicht verlaagd Gewicht verhoogd

*Symptomen van allergische reacties.

**Effecten die verband houden met de geneesmiddelengroep

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bij patiënten met een risico op abnormale bloedglucoseconcentraties kan de glykemische controle worden beïnvloed door de toediening van pancreasenzymtherapie (zie rubriek 4.4). Er zijn gevallen van bloedglucoseschommelingen gemeld met Enzepi; de meeste waren niet ernstig en herstelden zich nadat de diabetesbehandeling werd aangepast.

De meest relevante effecten die verband houden met de geneesmiddelengroep van pancreasenzymproducten zijn fibroserende colopathie, hyperurikemie/hyperuricosurie en anafylactische reacties.

Pediatrische patiënten

In klinisch onderzoek kregen 110 kinderen met CF (cystische fibrose) in de leeftijd van 1 maand en ouder Enzepi in een dosis die stabilisatie van de symptomen verzekerde. Het veiligheidsprofiel van Enzepi bij pediatrische patiënten was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat bij volwassenen werd waargenomen.

Ouderen

Er werden geen specifieke bijwerkingen waargenomen bij oudere patiënten. De frequentie, het type en de ernst van de bijwerkingen bij ouderen met exocriene pancreasinsufficiëntie waren vergelijkbaar met die bij volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Chronische, hoge doseringen van pancreasenzymproducten zijn in verband gebracht met fibroserende colonopathie en als gevolg daarvan in sommige gevallen stricturen van de dikke darm (zie rubriek 4.2 en 4.4). Hoge doseringen van pancreasenzymproducten zijn in verband gebracht met hyperuricosurie en hyperurikemie en moeten met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van jicht, verminderde nierfunctie of hyperurikemie (zie rubriek 4.4). Ondersteunende maatregelen, waaronder stopzetting van de pancreasenzymtherapie en voldoende rehydratie, worden aanbevolen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: digestiva, incl. enzymen, enzympreparaten, ATCcode: A09AA02

Werkingsmechanisme

Enzepi behoort tot de groep van pancreasenzymproducten en bevat een bepaalde hoeveelheid lipase, amylase en protease geëxtraheerd uit de pancreas van varkens en gezuiverd met behulp van een proces dat ontwikkeld is om virussen te inactiveren.

Wanneer de capsule in de maag oplost, wordt het maagsapresistente granulaat zorgvuldig met de maaginhoud gemengd zonder dat de zuurgevoelige enzymen worden geïnactiveerd. Pas in het duodenum, waar een andere omgeving heerst met een pHwaarde hoger dan 5, worden deze verteringsenzymen uit het granulaat vrijgegeven.

Vervolgens katalyseren de enzymen de hydrolyse van vetten tot monoglyceriden, glycerol en vrije vetzuren, van eiwitten tot peptiden en aminozuren, en van zetmeel tot dextrine en korteketensuikers zoals maltose en maltotriose in het duodenum en de proximale dunne darm, waarbij ze zich gedragen als verteringsenzymen die fysiologisch door de pancreas worden uitgescheiden.

Klinische werkzaamheid

De werkzaamheid van Enzepi is onderzocht in één onderzoek met werkzame comparator en één placebogecontroleerd onderzoek waaraan 130 patiënten met EPI (exocriene pancreasinsufficiëntie) veroorzaakt door CF deelnamen. Daarnaast werden drie ondersteunende onderzoeken uitgevoerd met 34 pediatrische patiënten.

De gegevens afkomstig van de CFpopulatie met EPI kunnen geëxtrapoleerd worden naar de andere oorzaken van EPI, zoals chronische pancreatitis, status na pancreatectomie of pancreaskanker.

Onderzoek PR005

Hoofdonderzoek PR005 werd in Europa uitgevoerd. Het was een gerandomiseerd, dubbelblind, met werkzame comparator gecontroleerd cross-overonderzoek met twee behandelingen waarin Enzepi gedurende 2 behandelingsperioden werd vergeleken met de standaard pancreasenzymtherapie. In de eerste behandelingsperiode kregen de patiënten ofwel Enzepi ofwel de comparator gedurende 28 dagen, gevolgd door een cross-over naar de andere behandeling gedurende een tweede periode van 28 dagen. In beide behandelingsperioden kregen de patiënten op de eerste dag een dosis die hun gestabiliseerde, huidige pancreasenzymdosis zoveel mogelijk benaderde. Vanaf de tweede dag kon de dosis van hun toegewezen behandeling vervolgens worden gewijzigd (naar boven en/of naar beneden getitreerd) om de symptomen van EPI te stabiliseren. Vóór het einde van de eerste 14 dagen van elke behandelingsperiode diende stabilisatie van de symptomen te worden bereikt.

In totaal werden 96 patiënten in de leeftijd van 12 tot 43 jaar in de intenttotreat-populatie gerandomiseerd. Tijdens het onderzoek werd de patiënten opgedragen 100 g (\pm 15 g) vet per dag in te nemen en een consistente vetinname via de voeding te handhaven bij de maaltijden en tussendoortjes. Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was de coëfficiënt van vetabsorptie gedurende 72 uur (CFA72u) die aan het einde van elke behandelingsperiode werd berekend op basis van de ontlasting die in de laatste 3 dagen van elke behandelingsperiode werd verzameld. Het verzamelen van de ontlasting werd uitgevoerd in een goedgekeurde, gecontroleerde omgeving waarin de voedselinname en kwantitatieve verzameling van de ontlasting onder toezicht plaatsvonden.

De proefpersonen bereikten een gemiddelde CFA72u van 84,08 met Enzepi en 85,33 met de comparator. Het verschil in de gemiddelden bedroeg 1,25 (95% BI; 3,62 tot 1,12) waarbij $p = 0,2972$. Van Enzepi werd dus zowel noninferioriteit als gelijkwaardigheid aan de comparator aangetoond op het gebied van vetabsorptiecontrole (gemeten als CFA72u) bij adolescenten en volwassenen met CFgerelateerde EPI.

Tabel 1 Analyse van de vetabsorptiecoëfficiënt gedurende 72 uur (CFA-72u) – Populatie die het onderzoek voltooide (Onderzoek PR-005)

Variabele statistieken	Enzepe (N = 83)	Standaardbehandeling (N = 83)
Samenvattende statistieken		
Gemiddelde (SD)	84,11 (11,073)	85,34 (9,099)
Mediaan (minimum – maximum)	85,92 (47,4 – 99,5)	86,49 (53,5 – 97,3)
Modelmatige statistieken (Enzepe min Creon)		
Kleinste kwadratengemiddelde (standaardfout)	84,08 (1,109)	85,33 (1,109)
Vershil in kleinste kwadratengemiddelde (95% betrouwbaarheidsgrens)		1,25 (3,62; 1,12)
pwaarde		0,2972

N: aantal patiënten; SD: standaardafwijking.

De modelmatige statistieken zijn afkomstig van een lineair model met gemengde effecten met CFA72u als responsvariabele, vaste effectfactoren voor behandeling, periode en behandelingssequentie, en proefpersoon in behandelingssequentie als willekeurig effect.

Onderzoek EUR1008M

Ondersteunend onderzoek EUR1008M, dat in de VS werd uitgevoerd, was een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd cross-overonderzoek met 34 patiënten in de leeftijd van 7 tot 23 jaar met EPI veroorzaakt door CF. De patiënten werden gerandomiseerd naar ofwel Enzepe ofwel overeenkomende placebo gedurende 6 tot 7 dagen behandeling, gevolgd door cross-over naar de andere behandeling gedurende nogmaals 6 tot 7 dagen. Tijdens de behandelingsperiode volgden alle patiënten een vetrijk dieet (meer dan of gelijk aan 100 gram vet per dag).

Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was het gemiddelde verschil in de vetabsorptiecoëfficiënt (CFA72u) tussen behandeling met Enzepe en placebo. De CFA72u werd bepaald op basis van een 72uurs fecesmonster gedurende beide behandelingen, waarbij zowel de vetexcretie als de vetinname werden gemeten. Bij elke patiënt werd de CFA72u tijdens de behandeling met placebo gebruikt als zijn/haar CFA72uwaarde zonder behandeling.

De gemiddelde CFA72u was 88% bij behandeling met Enzepe ten opzichte van 63% bij behandeling met placebo. Het gemiddelde verschil in CFA72u was 26 procentpunten groter bij behandeling met Enzepe, met een 95%-betrouwbaarheidsinterval van (19; 32) en $p < 0,001$.

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid en veiligheid van Enzepe op korte termijn werden onderzocht in klinische onderzoeken met pediatrische patiënten in de leeftijd van 1 tot 17 jaar met EPI veroorzaakt door CF.

Onderzoek EUR1008M

EUR1008M werd uitgevoerd met 34 patiënten met EPI veroorzaakt door CF, van wie 26 kinderen, onder wie 8 kinderen in de leeftijd van 7 tot 11 jaar, en 18 adolescenten in de leeftijd van 12 tot 17 jaar. De resultaten worden hierboven weergegeven.

In dit onderzoek waren de veiligheid en werkzaamheid bij pediatrische patiënten vergelijkbaar met die bij volwassen patiënten.

Onderzoek EUR 1009M

EUR 1009M was een openlabel onderzoek met één behandelingsarm bij 19 patiënten in de leeftijd van 1 tot 6 jaar met EPI veroorzaakt door CF. Ongeveer de helft van de patiënten had een leeftijd van 1 tot 3 jaar. De patiënten werden van hun gebruikelijke PEP-behandeling (behandeling met een pancreasenzymproduct) overgezet op Enzepe. Na een screeningperiode van 414 dagen tijdens hun

gebruikelijke PEP-behandeling kregen de patiënten Enzepi in een dosis die individueel werd getitreerd en die varieerde van 2300 tot 10.000 eenheden lipase per kg lichaamsgewicht per dag, met een gemiddelde van ongeveer 5000 eenheden lipase per kg lichaamsgewicht per dag (niet meer dan 2500 eenheden lipase per kilogram per maaltijd) gedurende 14 dagen. Er was geen wash-outperiode.

Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was het percentage “responders”, gedefinieerd als de patiënten zonder steatorroe (< 30% fecaal vetgehalte) en zonder tekenen en symptomen van malabsorptie na één en twee weken behandeling met Enzepi. Steatorroe werd beoordeeld op basis van het fecale vetgehalte dat gemeten werd door middel van een spot-test voor fecaal vet op dag 11 en 18 vergeleken met de uitgangssituatie (tijdens hun gewone PEP-behandeling).

Het aantal responders (patiënten met een fecaal vetgehalte van minder dan 30% zonder tekenen en symptomen van malabsorptie) in de uitgangssituatie was 10/19 (52,6%), 13/19 (68,4%) na 1 week behandeling (stabilisatie) en 11/19 (57,9%) na de tweede week openlabel behandeling met Enzepi. Het gemiddelde fecale vetgehalte was vergelijkbaar in de uitgangssituatie (24,8%), na stabilisatie (27,0%) en na de tweede week openlabel behandeling (27,3%).

Onderzoek PR011

Onderzoek PR011 was een open-label cross-overonderzoek met 15 patiënten in de leeftijd van 1 tot 11 maanden met EPI veroorzaakt door CF. De patiënten werden gerandomiseerd naar 10 dagen behandeling met Enzepi uit een geopende capsule, gemengd en toegediend met appelsap (in een doseerspuit) of appelmoes (met een lepel), gevolgd door cross-over naar de andere toedieningswijze gedurende aanvullend 10 dagen.

Het primaire doel was het beoordelen van de aanvaardbaarheid van 2 toedieningswijzen met behulp van een aanvaardbaarheidsvragenlijst die door de zorgverlener werd ingevuld. Twaalf patiënten voltooiden beide behandelingsgroepen en werden beoordeeld. Over het algemeen waren de zorgverleners tevreden met het gebruik van appelmoes als toedieningswijze vergeleken met appelsap.

Onderzoek PR018

Onderzoek PR018 was een 12 maanden durende, open-label verlenging van onderzoek PR011. De patiënten kregen Enzepi toegediend in de dosis die ze op het einde van onderzoek PR011 innamen. De dosis Enzepi werd in de loop van het 12 maanden durende onderzoek aangepast afhankelijk van de groei en gewichtstoename van de patiënt.

Twaalf patiënten voltooiden het onderzoek. Over het algemeen werd vanaf de uitgangssituatie tot het einde van het onderzoek een verbetering waargenomen in de groeicurves, inclusief de percentielen voor gewicht-voor-leeftijd, lengte-voor-leeftijd en gewicht-voor-lengte.

Ouderen

Aan klinisch onderzoek met Enzepi namen onvoldoende proefpersonen van 65 jaar en ouder deel om te bepalen of zij anders reageren dan jongere proefpersonen. Andere gemelde klinische ervaring heeft geen verschillen in responsen aangetoond tussen ouderen en jonge patiënten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De pancreasenzymen in Enzepi zijn maagsapresistent om afbraak of inactivatie in maagzuur tot een minimum te beperken. Enzepi is ontwikkeld om de meeste van de enzymen *in vivo* af te geven bij een pH-waarde van meer dan 5,5. Pancreasenzymen worden niet vanuit het maagdarmkanaal opgenomen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen preklinische onderzoeken met Enzepi uitgevoerd. Aangezien pancreasenzymen echter niet vanuit het maag-darmkanaal worden opgenomen, wordt er geen systemische toxiciteit verwacht na orale toediening van pancreaspoeder.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud capsule (maagsapresistent granulaat)

Croscarmellose natrium
Gehydrogeneerde ricinusolie
Colloïdaal, watervrij siliciumdioxide
Microkristallijne cellulose
Magnesiumstearaat
Hypromelloseftalaat
Talk
Tri-ethylcitraat

Omhulsel capsule

Hypromellose
Carrageen (E407)
Kaliumchloride
Titaandioxide (E171)
Carnaubawas
Gezuiverd water

*Voor Enzepti 10.000 eenheden maagsapresistent granulaat aanvullend ook
Geel ijzeroxide (E172)*

*Voor Enzepti 25.000 eenheden maagsapresistent granulaat aanvullend ook
Geel ijzeroxide (E172)
Indigotine (E132)*

*Voor Enzepti 40.000 eenheden maagsapresistent granulaat aanvullend ook
Indigotine (E132)*

Drukinkt

Schellak
Propyleenglycol
Indigotine (E132)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Na opening: 6 maanden indien bewaard beneden 25 °C. De fles zorgvuldig gesloten en het droogmiddel in de fles houden ter bescherming tegen vocht.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities na opening van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fles vervaardigd uit HDPE met zakjes droogmiddel, gesloten met een kindveilige, beklede polypropyleen sluiting en een verwijderbare afdichting.

Verpakkingsgrootten van 20, 50, 100 en 200 capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Gebruik bij pediatrische patiënten

Open indien nodig de capsule voorzichtig en dien de inhoud (granulaat) toe aan de patiënt zoals beschreven in rubriek 4.2.

Verwijder capsules die per ongeluk zijn fijngemaakt.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Allergan Pharmaceuticals International Limited
Clonshaugh Industrial Estate
Coolock
Dublin 17
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1113/001-016

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMPaanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BILSLUITER

Utgått markedsføringstillatelse

A. ETIKETTERING

Utgått markedsføringstillatelse

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS – sterkte 5000 eenheden

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Enzepi 5000 eenheden maagsapresistente, harde capsules
Pancreaspoeder

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén capsule bevat 39,8 mg pancreaspoeder afkomstig van varkens met de volgende enzymatische activiteit:

lipolytische activiteit:	5000 Ph. Eur. eenheden
amylolytische activiteit:	niet minder dan 1600 Ph. Eur. eenheden
proteolytische activiteit:	niet minder dan 130 Ph. Eur. eenheden

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

20 maagsapresistente, harde capsules
50 maagsapresistente, harde capsules
100 maagsapresistente, harde capsules
200 maagsapresistente, harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGWEG(EN)

De capsules niet kauwen.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Het droogmiddel niet inslikken.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Na opening kan het product gedurende maximaal 6 maanden beneden 25 °C worden bewaard in de zorgvuldig gesloten verpakking.

Datum opening:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Allergan Pharmaceuticals International Limited
Clonshaugh Industrial Estate
Coolock
Dublin 17
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1113/001 20 maagsapresistente, harde capsules
EU/1/16/1113/002 50 maagsapresistente, harde capsules
EU/1/16/1113/003 100 maagsapresistente, harde capsules
EU/1/16/1113/004 200 maagsapresistente, harde capsules

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Enzepi 5000

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS – sterkte 10.000 eenheden

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Enzepti 10.000 eenheden maagsapresistente, harde capsules
Pancreaspoeder

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén capsule bevat 83,7 mg pancreaspoeder afkomstig van varkens met de volgende enzymatische activiteit:

lipolytische activiteit:	10.000 Ph. Eur. eenheden
amylolytische activiteit:	niet minder dan 3200 Ph. Eur. eenheden
proteolytische activiteit:	niet minder dan 270 Ph. Eur. eenheden

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

20 maagsapresistente, harde capsules
50 maagsapresistente, harde capsules
100 maagsapresistente, harde capsules
200 maagsapresistente, harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGWEG(EN)

De capsules niet kauwen.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Het droogmiddel niet inslikken.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Na opening kan het product gedurende maximaal 6 maanden beneden 25 °C worden bewaard in de zorgvuldig gesloten verpakking.

Datum opening:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Allergan Pharmaceuticals International Limited
Clonshaugh Industrial Estate
Coolock
Dublin 17
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1113/005 20 maagsapresistente, harde capsules
EU/1/16/1113/006 50 maagsapresistente, harde capsules
EU/1/16/1113/007 100 maagsapresistente, harde capsules
EU/1/16/1113/008 200 maagsapresistente, harde capsules

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Enzepi 10.000

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS – sterkte 25.000 eenheden

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Enzepti 25.000 eenheden maagsapresistente, harde capsules
Pancreaspoeder

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén capsule bevat 209,3 mg pancreaspoeder afkomstig van varkens met de volgende enzymatische activiteit:

lipolytische activiteit:	25.000 Ph. Eur. eenheden
amylolytische activiteit:	niet minder dan 4800 Ph. Eur. eenheden
proteolytische activiteit:	niet minder dan 410 Ph. Eur. eenheden

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

20 maagsapresistente, harde capsules
50 maagsapresistente, harde capsules
100 maagsapresistente, harde capsules
200 maagsapresistente, harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGWEG(EN)

De capsules niet kauwen.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Het droogmiddel niet inslikken.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Na opening kan het product gedurende maximaal 6 maanden beneden 25 °C worden bewaard in de zorgvuldig gesloten verpakking.

Datum opening:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Allergan Pharmaceuticals International Limited
Clonshaugh Industrial Estate
Coolock
Dublin 17
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1113/009 20 maagsapresistente, harde capsules
EU/1/16/1113/010 50 maagsapresistente, harde capsules
EU/1/16/1113/011 100 maagsapresistente, harde capsules
EU/1/16/1113/012 200 maagsapresistente, harde capsules

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Enzepi 25.000

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS – sterkte 40.000 eenheden

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Enzepti 40.000 eenheden maagsapresistente, harde capsules
Pancreaspoeder

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén capsule bevat 334,9 mg pancreaspoeder afkomstig van varkens met de volgende enzymatische activiteit:

lipolytische activiteit:	40.000 Ph. Eur. eenheden
amylolytische activiteit:	niet minder dan 7800 Ph. Eur. eenheden
proteolytische activiteit:	niet minder dan 650 Ph. Eur. eenheden

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

20 maagsapresistente, harde capsules
50 maagsapresistente, harde capsules
100 maagsapresistente, harde capsules
200 maagsapresistente, harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGWEG(EN)

De capsules niet kauwen.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Het droogmiddel niet inslikken.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Na opening kan het product gedurende maximaal 6 maanden beneden 25 °C worden bewaard in de zorgvuldig gesloten verpakking.

Datum opening:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Allergan Pharmaceuticals International Limited
Clonshaugh Industrial Estate
Coolock
Dublin 17
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1113/013 20 maagsapresistente, harde capsules
EU/1/16/1113/014 50 maagsapresistente, harde capsules
EU/1/16/1113/015 100 maagsapresistente, harde capsules
EU/1/16/1113/016 200 maagsapresistente, harde capsules

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Enzepi 40.000

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET FLES – sterkte 5.000 eenheden

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Enzepi 5000 eenheden maagsapresistente, harde capsules
Pancreaspoeder

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat:

lipase:	5000 Ph. Eur. eenheden
amylase:	niet minder dan 1600 Ph. Eur. eenheden
protease:	niet minder dan 130 Ph. Eur. eenheden

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

20 maagsapresistente, harde capsules
50 maagsapresistente, harde capsules
100 maagsapresistente, harde capsules
200 maagsapresistente, harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGWEG(EN)

De capsules niet kauwen.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Het droogmiddel niet inslikken.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Na opening kan het product gedurende maximaal 6 maanden beneden 25 °C worden bewaard in de zorgvuldig gesloten verpakking.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Allergan Pharmaceuticals International Limited
Clonsaugh Industrial Estate
Coolock
Dublin 17
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1113/001 20 maagsapresistente, harde capsules
EU/1/16/1113/002 50 maagsapresistente, harde capsules
EU/1/16/1113/003 100 maagsapresistente, harde capsules
EU/1/16/1113/004 200 maagsapresistente, harde capsules

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET FLES – sterkte 10.000 eenheden

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Enzepti 10.000 eenheden, maagsapresistente, harde capsules
Pancreaspoeder

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat:

lipase:	10.000 Ph. Eur. eenheden
amylase:	niet minder dan 3200 Ph. Eur. eenheden
protease:	niet minder dan 270 Ph. Eur. eenheden

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

20 maagsapresistente, harde capsules
50 maagsapresistente, harde capsules
100 maagsapresistente, harde capsules
200 maagsapresistente, harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGWEG(EN)

De capsules niet kauwen.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Het droogmiddel niet inslikken.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Na opening kan het product gedurende maximaal 6 maanden beneden 25 °C worden bewaard in de zorgvuldig gesloten verpakking.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Allergan Pharmaceuticals International Limited
Clonsaugh Industrial Estate
Coolock
Dublin 17
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1113/005 20 maagsapresistente, harde capsules
EU/1/16/1113/006 50 maagsapresistente, harde capsules
EU/1/16/1113/007 100 maagsapresistente, harde capsules
EU/1/16/1113/008 200 maagsapresistente, harde capsules

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET FLES – sterkte 25.000 eenheden

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Enzepi 25.000 eenheden maagsapresistente, harde capsules
Pancreaspoeder

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat:

lipase:	25.000 Ph. Eur. eenheden
amylase:	niet minder dan 4800 Ph. Eur. eenheden
protease:	niet minder dan 410 Ph. Eur. eenheden

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

20 maagsapresistente, harde capsules
50 maagsapresistente, harde capsules
100 maagsapresistente, harde capsules
200 maagsapresistente, harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGWEG(EN)

De capsules niet kauwen.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Het droogmiddel niet inslikken.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Na opening kan het product gedurende maximaal 6 maanden beneden 25 °C worden bewaard in de zorgvuldig gesloten verpakking.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Allergan Pharmaceuticals International Limited
Clonsaugh Industrial Estate
Coolock
Dublin 17
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1113/009 20 maagsapresistente, harde capsules
EU/1/16/1113/010 50 maagsapresistente, harde capsules
EU/1/16/1113/011 100 maagsapresistente, harde capsules
EU/1/16/1113/012 200 maagsapresistente, harde capsules

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET FLES – sterkte 40.000 eenheden

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Enzepti 40.000 eenheden maagsapresistente, harde capsules
Pancreaspoeder

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat:

lipase:	40.000 Ph. Eur. eenheden
amylase:	niet minder dan 7800 Ph. Eur. eenheden
protease:	niet minder dan 650 Ph. Eur. eenheden

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

20 maagsapresistente, harde capsules
50 maagsapresistente, harde capsules
100 maagsapresistente, harde capsules
200 maagsapresistente, harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGWEG(EN)

De capsules niet kauwen.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Het droogmiddel niet inslikken.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Na opening kan het product gedurende maximaal 6 maanden beneden 25 °C worden bewaard in de zorgvuldig gesloten verpakking.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Allergan Pharmaceuticals International Limited
Clonsaugh Industrial Estate
Coolock
Dublin 17
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1113/013 20 maagsapresistente, harde capsules
EU/1/16/1113/014 50 maagsapresistente, harde capsules
EU/1/16/1113/015 100 maagsapresistente, harde capsules
EU/1/16/1113/016 200 maagsapresistente, harde capsules

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

B. BIJSLUITER

Utgått markedsføringstillatelse

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Enzepi 5000 eenheden maagsapresistente, harde capsules
Enzepi 10.000 eenheden maagsapresistente, harde capsules
Enzepi 25.000 eenheden maagsapresistente, harde capsules
Enzepi 40.000 eenheden maagsapresistente, harde capsules
Pancreaspoeder

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Enzepi en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Enzepi en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Enzepi is een geneesmiddel ter vervanging van alvleesklierenzymen (pancreasenzymen) voor mensen wier lichaam onvoldoende enzymen aanmaakt om voedsel te verteren.

Enzepi bevat een mengeling van natuurlijke verteringsenzymen die worden gebruikt om voedsel te verteren. Dit zijn lipasen voor de vertering van vetten, proteasen voor de vertering van eiwitten en amylasen voor de vertering van koolhydraten. De enzymen zijn afkomstig van de alvleesklier van varkens.

Enzepi is bestemd voor gebruik bij volwassenen, jongeren tot 18 jaar, kinderen en zuigelingen met 'exocriene pancreasinsufficiëntie', een aandoening die ervoor zorgt dat het lichaam minder in staat is om voedsel af te breken en te verteren.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt:

- als u ooit jicht, nierziekte of hoge urinezuurconcentratie in uw bloed (hyperurikemie) of urine (hyperuricosurie) heeft gehad,
- als u een abnormale bloedsuikerspiegel heeft.

Patiënten met cystische fibrose

Bij patiënten met cystische fibrose die hoge doses alvleesklierenzymen (pancreasenzymen) innemen, is melding gemaakt van een zeldzame darmaandoening, 'fibroserende colonopathie' genaamd, waarbij de darm vernauwd is. Als u cystische fibrose heeft en pancreasenzymen inneemt in een dosis hoger dan 10.000 eenheden lipase per kilogram lichaamsgewicht per dag, en als u last krijgt van ongewone buikklachten (zoals ernstige buikpijn, moeilijke stoelgang, misselijkheid of braken) of veranderingen in buikklachten, **vertel dit dan onmiddellijk aan uw arts.**

Ernstige allergische reactie

Als er een allergische reactie optreedt, stop dan met uw behandeling en neem contact op met uw arts. Bij een allergische reactie kunnen jeuk, netelroos of huiduitslag optreden. In zeldzame gevallen kan een ernstiger allergische bestaan uit een warmtegevoel, duizeligheid en flauwvallen, en moeilijk ademen. Dit zijn verschijnselen van een ernstige, mogelijk levensbedreigende aandoening die 'anafylactische shock' wordt genoemd. Als deze reactie optreedt, **moet u onmiddellijk dringende medische hulp inroepen.**

Mondirritatie

Enzepi-capsules of de inhoud ervan mogen niet worden fijngemaakt of gekauwd aangezien ze irritatie in uw mond kunnen veroorzaken. Enzepi mag enkel op bepaald voedsel worden gestrooid (zie rubriek 3).

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Enzepi nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden, geeft u borstvoeding of wilt u borstvoeding geven? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Het is niet bekend of Enzepi in de moedermelk wordt uitgescheiden. U moet samen met uw arts beslissen of u Enzepi inneemt dan wel borstvoeding geeft.

Het is niet bekend of Enzepi een invloed heeft op uw vermogen om zwanger te worden en of het schade kan toebrengen aan uw ongeboren kind.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Enzepi heeft geen invloed op uw vermogen om voertuigen te besturen of gereedschap of machines te gebruiken.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De dosis wordt uitgedrukt in 'eenheden lipase'.

Uw arts zal uw dosis aanpassen afhankelijk van:

- de ernst van uw ziekte,
- hoeveel vet er in uw ontlasting aanwezig is,
- uw voeding,
- uw gewicht.

Hoeveel neemt u van dit middel in?

Zuigelingen (jonger dan 1 jaar)

De aanbevolen startdosis voor zuigelingen jonger dan 1 jaar is 5000 eenheden lipase per 120 ml flesvoeding of moedermelk.

Kinderen (in de leeftijd van 1 tot 4 jaar)

De aanbevolen startdosis voor kinderen in de leeftijd van 1 tot 4 jaar is 1000 eenheden lipase per kg lichaamsgewicht bij elke maaltijd.

Kinderen (ouder dan 4 jaar), jongeren tot 18 jaar en volwassenen (met inbegrip van ouderen)

De aanbevolen startdosis voor kinderen ouder dan 4 jaar, jongeren (12 tot 18 jaar) en volwassenen is 500 eenheden lipase per kg lichaamsgewicht per maaltijd.

Als uw arts u adviseert om het aantal capsules dat u elke dag inneemt, te verhogen, moet u dit geleidelijk aan doen, verspreid over meerdere dagen. Als u daarna nog vette ontlasting (stinkende, dunne, olieachtige, lichtgekleurde ontlasting) of andere maag- of darmproblemen (maag-darmverschijnselen) heeft, vertel dat dan aan uw arts aangezien uw dosis misschien opnieuw moet worden aangepast.

Neem niet meer capsules op één dag in dan de hoeveelheid die uw arts u heeft voorgeschreven (totale dagelijkse dosis). Afhankelijk van welke sterkte van Enzepi u inneemt, zal uw arts u zeggen hoeveel capsules u bij elke maaltijd of elk tussendoortje moet innemen.

Uw totale dagelijkse dosis mag niet hoger zijn dan 2500 eenheden lipase per kg lichaamsgewicht per maaltijd (of 10.000 eenheden lipase per kg lichaamsgewicht per dag).

Hoe neemt u dit middel in?

Kinderen (ouder dan 1 jaar), jongeren tot 18 jaar en volwassenen

Dit middel moet altijd worden ingenomen bij een maaltijd of tussendoortje. De capsules moeten in hun geheel met een glas water of sap worden doorgeslikt. Als u of uw kind doorgaans veel maaltijden of tussendoortjes per dag neemt, let er dan op dat u niet meer dan uw totale dagelijkse dosis van dit middel inneemt.

Als u of uw kind moeite heeft met het doorslikken van de Enzepi capsules, open de capsules dan voorzichtig en strooi de inhoud ervan (granulaat) uit over een kleine hoeveelheid zuur voedsel, zoals fruitmoes (appel/peer), yoghurt of sap (sinaasappel/ananas/appel). U mag het Enzepi-granulaat niet mengen met water, melk, moedermelk, flesvoeding, melk met een toegevoegde smaak of warm voedsel. Vraag uw arts over welk ander voedsel u het Enzepi granulaat mag uitstrooien.

Als u het Enzepi-granulaat over voedsel uitstrooit, slik het mengsel dan door of geef het aan uw kind onmiddellijk nadat u het gemengd heeft, gevolgd door een glas water of sap. Zorg ervoor dat het geneesmiddel en het mengsel met voedsel volledig wordt doorgeslikt en dat er geen granulaat in de mond achterblijft.

Enzepi dat over voedsel is gestrooid, mag u niet bewaren.

De Enzepi-capsules of het granulaat in de capsules mogen niet fijngeemaakt of gekauwd worden en de capsules of het granulaat in de capsules mogen niet in de mond worden gehouden. Wanneer de Enzepi-capsules worden fijngeemaakt, gekauwd of in de mond worden gehouden, kan dit irritatie in de mond veroorzaken of kan dit de manier veranderen waarop het middel in het lichaam werkt.

Zuigelingen (jonger dan 1 jaar)

Bij zuigelingen jonger dan 1 jaar geeft u Enzepi net vóór elke voeding bestaande uit flesvoeding of moedermelk. Strooi de inhoud van de capsules niet rechtstreeks bij de flesvoeding of moedermelk. Open de capsule voorzichtig en strooi het granulaat op een kleine hoeveelheid zuur voedsel (zie hierboven). Als u het Enzepi-granulaat op voedsel strooit, geef het geneesmiddel en het voedselmengsel dan onmiddellijk aan uw kind. Nadat het middel op voedsel is gestrooid, mag u het

niet bewaren. Uw kind moet het volledige voedselmengsel innemen en moet onmiddellijk daarna voldoende vloeistof drinken om het middel volledig door te slikken.

U kunt het granulaat ook rechtstreeks in de mond van uw kind strooien. Laat uw kind vervolgens onmiddellijk melk, flesvoeding of moedermelk drinken om ervoor te zorgen dat het granulaat volledig wordt doorgeslikt en er niets meer in de mond van uw kind achterblijft.

Kijk in de mond van uw kind om te controleren of al het geneesmiddel is doorgeslikt.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Heeft u te veel van dit middel ingenomen? Drink dan veel water en neem zo snel mogelijk contact op met uw arts.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem geen dubbele dosis of extra capsules om een vergeten dosis in te halen. Wacht tot uw volgende maaltijd en neem het aantal capsules in dat u gewoonlijk bij de maaltijd inneemt.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Blijf uw geneesmiddel innemen totdat uw arts u vertelt dat u mag stoppen. Veel patiënten moeten voor de rest van hun leven geneesmiddelen ter vervanging van pancreasenzymen blijven innemen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De belangrijkste ernstige bijwerkingen die met andere geneesmiddelen ter vervanging van alvleesklierenzymen zijn waargenomen, zijn 'anafylactische shock' en fibroserende colopathie. Hoe vaak deze twee bijwerkingen voorkomen, is niet bekend. Anafylactische shock is een ernstige, mogelijk levensbedreigende allergische reactie die snel kan ontstaan. Als u een van de volgende verschijnselen opmerkt, **zoek dan onmiddellijk dringende medische hulp**:

- jeuk, netelroos of huiduitslag
- gezwollen ogen, lippen, handen of voeten
- licht gevoel in het hoofd of flauwte
- moeilijk ademen of slikken
- duizeligheid, flauwvallen of bewusteloosheid.

Herhaalde, hoge doseringen van geneesmiddelen ter vervanging van alvleesklierenzymen kunnen ook littekenvorming of verdikking van de darmwand veroorzaken, wat tot een blokkade van de darmen kan leiden, een aandoening die fibroserende colopathie wordt genoemd. Als u last heeft van ernstige buikpijn, moeilijke stoelgang (obstipatie), misselijkheid of braken, **vertel dat dan onmiddellijk aan uw arts**.

Andere mogelijke bijwerkingen zijn:

Zeer vaak (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 personen):

- buikpijn.

Vaak (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 10 personen):

- onaangenaam gevoel in de buik of opgeblazen gevoel
- winderigheid (flatulentie)
- diarree
- hoofdpijn.

Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- abnormale/verkleurde ontlasting of frequente stoelgang
- kortademigheid
- verstoorde spijsvertering (indigestie)
- zwelling, pijn, pijnlijk gevoel of irritatie in de mond
- vermoeidheid of algemeen onwel, ziek voelen (malaise)
- veranderingen (verhoging of verlaging) in de bloedsuikerspiegel
- veranderingen (toename of afname) in het lichaamsgewicht
- verminderde eetlust
- hoge urinezuurconcentratie in de urine (hyperuricosurie)
- hoge urinezuurconcentratie in het bloed (hyperurikemie).

Als u suikerziekte heeft, moet u contact opnemen met uw arts als u veranderingen in uw bloedsuikerspiegel opmerkt. Mogelijk is een aanpassing van uw dosis nodig.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de fles na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Na eerste opening kan het geneesmiddel gedurende maximaal 6 maanden beneden 25 °C worden bewaard in de zorgvuldig gesloten verpakking. De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht. De zakjes met droogmiddel niet uit de fles verwijderen, aangezien ze het geneesmiddel helpen beschermen tegen vocht. De zakjes droogmiddel niet opeten of openen.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is pancreaspoeder afkomstig van varkens.

Enzepi 5000 eenheden maagsapresistente, harde capsules

Een capsule bevat 39,8 mg pancreaspoeder met de volgende enzymatische activiteit:

- lipolytische activiteit: 5000 eenheden*,
- amylolytische activiteit: niet minder dan 1600 eenheden*,
- proteolytische activiteit: niet minder dan 130 eenheden*.

Enzepi 10.000 eenheden maagsapresistente, harde capsules

Een capsule bevat 83,7 mg pancreaspoeder met de volgende enzymatische activiteit:

- lipolytische activiteit: 10.000 eenheden*,
- amylolytische activiteit: niet minder dan 3200 eenheden*,
- proteolytische activiteit: niet minder dan 270 eenheden*.

Enzepe 25.000 eenheden maagsapresistente, harde capsules

Een capsule bevat 209,3 mg pancreaspoeder met de volgende enzymatische activiteit:

- lipolytische activiteit: 25.000 eenheden*,
- amylolytische activiteit: niet minder dan 4800 eenheden*,
- proteolytische activiteit: niet minder dan 410 eenheden*.

Enzepe 40.000 eenheden maagsapresistente, harde capsules

Een capsule bevat 334,9 mg pancreaspoeder met de volgende enzymatische activiteit:

- lipolytische activiteit: 40.000 eenheden*,
- amylolytische activiteit: niet minder dan 7800 eenheden*,
- proteolytische activiteit: niet minder dan 650 eenheden*.

* Ph. Eur. eenheden

- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - o Inhoud capsule: croscarmellose natrium, gehydrogeneerde ricinusolie, colloïdaal waterdij siliciumdioxide, microkristallijne cellulose, magnesiumstearaat, hypromelloseftalaat, talk, tri-ethylcitraat.
 - o Omhulsel capsule:
 - Enzepe 5000 eenheden: hypromellose, carrageen (E407), kaliumchloride, titaandioxide E171, carnaubawas, water.
 - Enzepe 10.000 eenheden: hypromellose, carrageen (E407), kaliumchloride, titaandioxide E171, carnaubawas, water, geel ijzeroxide (E172).
 - Enzepe 25.000 eenheden: hypromellose, carrageen (E407), kaliumchloride, titaandioxide E171, carnaubawas, water, geel ijzeroxide (E172), indigotine E132.
 - Enzepe 40.000 eenheden: hypromellose, carrageen (E407), kaliumchloride, titaandioxide E171, carnaubawas, water, indigotine (E132).
 - o Drukinkt: schellak, propyleenglycol, indigotine (E132).

Hoe ziet Enzepe eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

De Enzepe 5000 eenheden maagsapresistente, harde capsule heeft een wit, ondoorzichtig kapje en een witte, ondoorzichtige romp met de opdruk 'Enzepe 5' en bevat lichtbruin, maagsapresistent granulaat.

De Enzepe 10.000 eenheden maagsapresistente, harde capsule heeft een geel, ondoorzichtig kapje en een witte, ondoorzichtige romp met de opdruk 'Enzepe 10' en bevat lichtbruin, maagsapresistent granulaat.

De Enzepe 25.000 eenheden maagsapresistente, harde capsule heeft een groen, ondoorzichtig kapje en een witte, ondoorzichtige romp met de opdruk 'Enzepe 25' en bevat lichtbruin, maagsapresistent granulaat.

De Enzepe 40.000 eenheden maagsapresistente, harde capsule heeft een blauw, ondoorzichtig kapje en een witte, ondoorzichtige romp met de opdruk 'Enzepe 40' en bevat lichtbruin, maagsapresistent granulaat.

Enzepe wordt geleverd in plastic (HDPE) flessen met zakjes met droogmiddel, afgesloten met een kindveilige, beklede polypropyleen sluiting en een verwijderbare afdichting.

Verpakkingsgrootte: een fles met 20, 50, 100 of 200 maagsapresistente, harde capsules.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Allergan Pharmaceuticals International Limited
Clonshaugh Industrial Estate
Coolock

Dublin 17
Ierland

Fabrikant

Adare Pharmaceuticals Srl
Via Martin Luther King, 13
20060, Pessano Con Bornago
Milaan
Italië

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**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

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: +4 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

Ísland

Actavis ehf.
Sími: +354 550 3300

Italia

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

Latvija

Allergan Baltics UAB
Tel: + 371 676 60 831

Sverige

Allergan Norden AB
Tel: + 46859410000

Suomi/Finland

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

United Kingdom/Malta/Ireland

Allergan Ltd
Tel: + 44 (0) 1628 494026

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Utgått markedsføringstillatelse