

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

Utgått markedsføringstillatelse

1. LEGEMIDLETS NAVN

Enzepe 5000 enheter enterokapsler, harde
Enzepe 10 000 enheter enterokapsler, harde
Enzepe 25 000 enheter enterokapsler, harde
Enzepe 40 000 enheter enterokapsler, harde

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Enzepe 5000 enheter enterokapsel, hard

En kapsel inneholder 39,8 mg pankreaspulver med opprinnelse fra svin, med følgende enzymatisk aktivitet:

| | |
|-------------------------|---------------------|
| lipolytisk aktivitet: | 5000 enheter* |
| amylolytisk aktivitet: | minst 1600 enheter* |
| proteolytisk aktivitet: | minst 130 enheter* |

Enzepe 10 000 enheter enterokapsel, hard

En kapsel inneholder 83,7 mg pankreaspulver med opprinnelse fra svin, med følgende enzymatisk aktivitet:

| | |
|-------------------------|---------------------|
| lipolytisk aktivitet: | 10 000 enheter* |
| amylolytisk aktivitet: | minst 3200 enheter* |
| proteolytisk aktivitet: | minst 270 enheter* |

Enzepe 25 000 enheter enterokapsel, hard

En kapsel inneholder 209,3 mg pankreaspulver med opprinnelse fra svin, med følgende enzymatisk aktivitet:

| | |
|-------------------------|---------------------|
| lipolytisk aktivitet: | 25 000 enheter* |
| amylolytisk aktivitet: | minst 4800 enheter* |
| proteolytisk aktivitet: | minst 410 enheter* |

Enzepe 40 000 enheter enterokapsel, hard

En kapsel inneholder 334,9 mg pankreaspulver med opprinnelse fra svin, med følgende enzymatisk aktivitet:

| | |
|-------------------------|---------------------|
| lipolytisk aktivitet: | 40 000 enheter* |
| amylolytisk aktivitet: | minst 7800 enheter* |
| proteolytisk aktivitet: | minst 650 enheter* |

*Ph. Eur.-enheter

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Enterokapsel, hard

Enzepe 5000 enheter enterokapsel, hard

Harde kapsler med en hvit, ugjennomsiktig hette og hvit, ugjennomsiktig hoveddel, påtrykt "Enzepe 5", som inneholder lysebrunt enterogranulat.

Enzepe 10 000 enheter enterokapsel, hard

Harde kapsler med en gul, ugjennomsiktig hette og hvit, ugjennomsiktig hoveddel, påtrykt "Enzepe 10", som inneholder lysebrunt enterogranulat.

Enzepe 25 000 enheter enterokapsel, hard

Harde kapsler med en grønn, ugjennomsiktig hette og hvit, ugjennomsiktig hoveddel, påtrykt "Enzepe 25", som inneholder lysebrunt enterogranulat.

Enzepe 40 000 enheter enterokapsel, hard

Harde kapsler med en blå, ugjennomsiktig hette og hvit, ugjennomsiktig hoveddel, påtrykt "Enzepe 40", som inneholder lysebrunt enterogranulat.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Pankreasenzymstatningsterapi ved eksokrin pankreasinsuffisiens på grunn av cystisk fibrose eller andre lidelser (f.eks. kronisk pankreatitt, etter pankreatektomi eller pankreaskreft).

Enzepe er indisert til spedbarn, barn, ungdom og voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dosen av Enzepe bør individtilpasses på grunnlag av de kliniske symptomene, graden av steatoré, fettinnholdet i dietten eller faktisk kroppsvekt. Behandling bør igangsettes ved laveste anbefalte dose og økes gradvis under medisinsk tilsyn med nøye overvåking av pasientens respons og symptomer. Pasienter bør instrueres om ikke å øke dosen på egen hånd. Endringer i dosen kan kreve en justeringsperiode på flere dager.

Maksimal anbefalt dose

Maksimal anbefalt total dose er 2500 lipaseenheter/kg kroppsvekt per måltid (eller 10 000 lipaseenheter/kg kroppsvekt per dag) eller 4000 lipaseenheter/g inntatt fett per dag. Høyere dose bør brukes med forsiktighet om nødvendig (se pkt. 4.4 og 4.9) og bare hvis det dokumenteres effektivt ved 3-dagers fettmåling i feces som viser signifikant forbedret fettabsorpsjonskoeffisient. For hvert mellommåltid bør halvparten av forskrevet Enzepe-dose for et fullt måltid gis. Enzymdoser uttrykt som lipaseenheter/kg kroppsvekt per måltid må reduseres hos eldre pasienter fordi de ofte svelger mindre fett per kilo kroppsvekt.

Det er viktig å sikre tilstrekkelig hydrering av pasientene til alle tider under dosering med Enzepe. Utilstrekkelig hydrering kan disponere for eller forsterke forstoppelse.

Startdose

Pediatrik populasjon under 1 år

For spedbarn under 1 år er anbefalt startdose 5000 lipaseenheter per måltid (vanligvis 120 ml melk) (se avsnittet Administrasjonsmåte).

Pediatrik populasjon mellom 1 og 4 års alder

For barn mellom 1 og 4 år er anbefalt startdose 1000 lipaseenheter/kg kroppsvekt per måltid.

Pediatrik populasjon på 4 år og over og voksne (inkludert eldre)

For barn på 4 år og over, ungdom og voksne er anbefalt startdose 500 lipaseenheter/kg kroppsvekt per måltid.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Enzepe bør tas under måltid eller sammen med snacks, med vann eller juice.

Kapslene bør svelges hele og ikke tygges eller knuses. Knusing, tygging eller blanding av kapselinnholdet med mat eller væske med høyere pH enn 5 eller oppbevaring av matmassen (se

under) kan føre til at det beskyttende enterobelegget ødelegges. Dette kan føre til tidlig frigiving av enzymene i munnhulen, irritasjon av slimhinnene og kan føre til tap av enzymaktivitet.

Pasienter som ikke kan svelge kapslene hele

For pasienter som ikke kan svelge kapslene hele, kan kapslene åpnes forsiktig og innholdet blandes (uten knusing) med mindre mengder sur og myk mat med pH 5 eller lavere (f.eks. fruktpuré [eple/pære], yoghurt, juice [appelsin/ananas/eple]). Skal ikke blandes med vann, melk, morsmelk, morsmelkerstatning, smaksatt melk eller varm mat. Den myke matmassen med Enzepi bør svelges umiddelbart uten å tygge, etterfulgt av vann eller juice for å sikre at alt svelges. Utvis forsiktighet så ikke Enzepi blir igjen i munnen. Blandingen må ikke oppbevares.

Pediatrisk populasjon

For pediatriske pasienter under 1 år må Enzepi administreres umiddelbart før hvert måltid. Kapselen åpnes forsiktig og innholdet (granulatet) tømmes ut. Granulatet kan administreres med små mengder egnet syrlig mat eller direkte i munnen. Administrasjonen bør etterfølges av morsmelk eller morsmelkerstatning for å sikre at alt svelges. Innholdet i kapselen bør ikke blandes direkte i morsmelkerstatning eller morsmelk, da det kan redusere effekten. Utvis forsiktighet så Enzepi ikke knuses eller tygges eller blir igjen i munnen, ellers kan slimhinnene i munnen bli irritert.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Fibroserende kolonopati

Det er rapportert om striktur i ileocøkkalklaffen og tykktarmen (fibroserende kolonopati) hos pasienter med cystisk fibrose som tar høye doser av pankreatinpreparater. Som en forholdsregel bør uvanlige abdominalsymptomer eller endringer i abdominalsymptomer vurderes medisinsk for å utelukke muligheten for fibroserende kolonopati, særlig hvis pasienten tar mer enn 10 000 lipaseenheter/kg/dag.

Anafylaktiske reaksjoner

Det er rapportert om anafylaktiske reaksjoner i sjeldne tilfeller ved bruk av pankreasenzymstatningslegemidler med annen formulering av samme virkestoff (pankreaspulver). Hvis denne reaksjonen oppstår, bør pasienten anbefales å stanse behandlingen umiddelbart og oppsøke lege straks.

Potensial for hyperurikemi

Det må utvises forsiktighet ved forskrivning av Enzepi til pasienter med tidligere urinsyregikt, nedsatt nyrefunksjon eller hyperurikemi. Pankreasenzymstatningslegemidler fra svin inneholder puriner som kan øke urinsyrenivået i blodet.

Potensial for irritasjon av slimhinnene i munnen

Utvis forsiktighet så ikke legemiddel blir igjen i munnen. Enzepi bør ikke knuses, tygges eller blandes i mat med høyere pH enn 5. Dette kan ødelegge det beskyttende enterobelegget og føre til for tidlig frisetting av enzymer, irritasjon av slimhinnene i munnen og/eller tap av enzymaktivitet (se pkt. 4.2).

Unormalt blodsukkernivå

En bør vurdere å overvåke blodsukkernivået hos pasienter som har risiko for unormalt blodsukkernivå, da den glykemiske kontrollen kan påvirkes av administrasjon av pankreasenzymstatningsterapi (se pkt. 4.8).

Natrium

Dette legemidlet inneholder under 1 mmol natrium (23 mg) per dose, dvs. så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført.

Legemidler med pankreasenzym forårsaker ikke farmakokinetiske og farmakodynamiske interaksjoner basert på farmakologi, da de ikke absorberes fra mage-tarm-kanalen. Ingen klinisk relevante interaksjoner forventes.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av dette legemidlet hos gravide kvinner. Det er heller ikke kjent om dette legemiddelet kan forårsake fosterskade hvis det administreres til en gravid kvinne, eller om det kan påvirke reproduksjonsevnen. Selv om det ikke ble utført prekliniske undersøkelser for Enzepi, finnes det ikke evidens for absorpsjon av dette legemidlet. Derfor forventes ingen reproduksjonstoksisitet eller utviklingstoksisitet. Risikoen og nytten ved dette legemidlet bør vurderes i sammenheng med behovet for å gi adekvat ernæringstøtte til en gravid kvinne med eksokrin pankreasinsuffisiens. Adekvat kaloriinntak under svangerskapet er viktig for normal vektøkning hos moren og normal fostervekt. Redusert vektøkning hos moren og feilernæring kan være forbundet med uønskede effekter på svangerskapet.

Amming

Det er ukjent om dette legemiddelet blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Likevel forventes ikke uønskede effekter hos den nyfødte/spedbarnet som ammes, siden det ikke forventes systemisk eksponering hos ammende kvinner for pankreasenzymene som finnes i Enzepi.

Da risiko for nyfødte/spedbarn ikke kan utelukkes, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Enzepi skal avsluttes/avstås fra, tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av fortsatt Enzepi-behandling for den ammende kvinnen.

Fertilitet

Det foreligger ikke humane data om effekten av Enzepi på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Enzepi har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

De viktigste alvorlige bivirkningene som er observert ved bruk av legemidler med pankreasenzym, er anafylaktiske reaksjoner (se pkt. 4.4) og fibroserende kolonopati (se pkt. 4.4).

De vanligste bivirkningene som er rapportert ved bruk av Enzepi var gastrointestinale problemer [abdominale smerter (16 %), flatulens (12 %), abdominal distensjon (7 %), diaré og oppkast (6 %), forstoppelse (5 %), kvalme (3 %)] og hodepine, som oppstår hos omtrent 6 % av pasientene. I kliniske studier var de fleste av dem av mild til moderat alvorlighetsgrad.

Sammendrag av bivirkninger i tabellformat

Bivirkningene forbundet med pankreaspulver i kliniske studier, ved overvåking etter markedsføring og noen ytterligere klasseeffekter er angitt i tabellen nedenfor. De er oppført i henhold til MedDRAs organklasser og er klassifisert etter frekvens, ved bruk av følgende kategorier: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\leq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\leq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\leq 1/10\ 000$ til

<1/1000), svært sjeldne (<1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

| <i>Organklassesystem</i> | <i>Svært vanlige</i> | <i>Vanlige</i> | <i>Ikke kjent</i> |
|--|----------------------|--|---|
| <i>Forstyrrelser i immunsystemet</i> | | | Anafylaktisk reaksjon** Legemiddeloverfølsomhet/ overfølsomhet |
| <i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i> | | | Hyperurikemi/hyperurikosuri ** Redusert appetitt |
| <i>Nevrologiske sykdommer</i> | | Hodepine | Svimmelhet |
| <i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i> | | | Dyspné* |
| <i>Gastrointestinale sykdommer</i> | Magesmerter | Diaré Oppkast Kvalme Forstoppelse Oppblåst mage Flatulens Abdominal ubehag | Fibroserende kolonopati** Høvne lepper og tunge* Stomatitt Smerter i øvre del av abdomen Dyspepsi Unormal feces Misfarget feces Hyppig avføring |
| <i>Hud- og underhudssykdommer</i> | | | Hovenhet i ansiktet Urtikaria Generalisert utslett Utslett Erytematøst utslett Pruritus |
| <i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i> | | | Tretthet Uvelhet |
| <i>Undersøkelser</i> | | | Redusert blodsukkernivå Økt blodsukkernivå Vektreduksjon Vektøkning |

*Symptomer på allergiske reaksjoner.

**Klasseeffekter

Beskrivelse av noen av bivirkningene

Hos pasienter som har risiko for unormalt blodsukkernivå kan den glykemiske kontrollen påvirkes av administrasjon av pankreasenzymstatningsterapi (se pkt. 4.4). Det er rapportert om tilfeller av blodsukkersvingninger ved bruk av Enzeppi. De fleste av dem var ikke alvorlige og gikk over etter at diabetesbehandlingen ble justert.

De mest relevante klasseeffektene av pankreasenzymstatningslegemidlene omfatter fibroserende kolonopati, hyperurikemi/hyperurikosuri og anafylaktiske reaksjoner.

Pediatrik populasjon

Ved kliniske studier fikk 110 barn med CF (cystisk fibrose) i alderen 1 måned og over Enzepe ved en dose som sikret symptomstabilisering. Sikkerhetsprofilen til Enzepe hos den pediatriske populasjonen var tilsvarende den som observeres hos voksne.

Eldre

Ingen spesifikke bivirkninger ble identifisert hos eldre. Frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkningene var tilsvarende hos eldre med eksokrin pankreasinsuffisiens som hos voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V**.

4.9 Overdosering

Kronisk høye doser av pankreasenzymstatningslegemidler har vært forbundet med fibroserende kolonopati og dermed noen tilfeller av kolon striktur (se pkt. 4.2 og 4.4). Høye doser av pankreasenzymstatningslegemidler har vært forbundet med hyperurikosuri og hyperurikemi og bør brukes med forsiktighet til pasienter med tidligere urinsyregikt, nedsatt nyrefunksjon eller hyperurikemi (se pkt. 4.4). Støttende tiltak, inkludert å stanse pankreasenzymterapien og sikre adekvat rehydrering, anbefales.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Digestiva inkl. enzymer, enzympreparater, ATC-kode: A09AA02

Virkningsmekanisme

Enzepe tilhører legemiddelgruppen pankreasenzymstatningslegemidler og inneholder en definert mengde lipase, amylase og protease som er utvunnet av pankreas hos svin og renses ved bruk av en prosess som inaktiverer virus.

Enterogranulat blandes grundig med kymus når kapslene løser seg opp i magen, uten at de syresensitive enzymene inaktiveres. Bare i duodenum, som har et annet miljø med høyere pH-verdi enn 5, frisettes disse fordøyelsesenzymene fra granulatene.

Så katalyserer enzymene hydrolysen av fettstoffer til monoglyserider, glyserol og frie fettsyrer, protein til peptider og aminosyrer og stivelse til dekstriner og kortkjedet sukker, som maltose og maltotriose, i duodenum og proksimal tynntarm, og opptrer dermed som fordøyelsesenzymene som fysiologisk skilles ut av pankreas.

Klinisk effekt

Effekten av Enzepe er evaluert i en studie med aktiv komparator og en placebokontrollert studie utført hos 130 pasienter med EPI (eksokrin pankreasinsuffisiens) assosiert med CF. Tre støttende studier ble også utført hos 34 pediatriske pasienter.

Data fra CF-populasjonen med EPI kan ekstrapoleres til de andre årsakene til EPI, som kronisk pankreatitt, post-pankreatektomi eller pankreaskreft.

Studie PR-005

Den pivotale studien PR-005 ble gjennomført i Europa. Det var en randomisert, dobbeltblind, aktiv kontrollert, crossoverstudie for to behandlinger som sammenlignet Enzepi med standard pankreasenzymbehandling i løpet av 2 behandlingsperioder. I den første behandlingsperioden fikk pasientene enten Enzepi eller komparatoren i 28 dager, etterfulgt av et skifte til den alternative behandlingen i en ny 28-dagers periode. I begge behandlingsperiodene fikk pasientene en dose som lå så nær som mulig til deres stabiliserte, eksisterende pankreasenzymstatningslegemiddeldose på første dag. Fra andre dag kunne dosen av tilordnet behandling endres (titreres opp og/eller titreres ned) for å stabilisere symptomene på EPI. Stabilisering av symptomene måtte oppnås før slutten av de første 14 dagene av hver behandlingsperiode.

Til sammen 96 pasienter i alderen 12 til 43 år ble randomisert til intent-to-treat-populasjonen. I løpet av studien ble pasientene bedt om å innta 100 g (\pm 15 g) fett hver dag og å opprettholde et konsistent inntak av fett i kostholdet med tanke på måltider og mellommåltider. Hovedeffektendepunktet var koeffisienten av fettabsorpsjon over 72 timer (CFA-72h), som ble beregnet i slutten av hver behandlingsperiode fra avføringen samlet i løpet av de siste 3 dagene av hver behandlingsperiode. Innsamlingen av prøven ble utført i et godkjent, kontrollert miljø der det var mulig å overvåke matinntak og måle mengden avføring.

Forsøkspersonene oppnådde en gjennomsnittlig CFA-72h på 84,08 ved bruk av Enzepi og på 85,33 ved bruk av komparator. Forskjellen i gjennomsnittene var -1,25 (95 % CI, -3,62 til 1,12), med $p=0,2972$. Derfor viste Enzepi både ikke-inferioritet og ekvivalens til komparatoren ved fettabsorpsjonskontrollen (målt som CFA-72h) hos ungdom og voksne med CF-assosiert EPI.

Tabell 1 Analyse av fettabsorpsjonskoeffisient over 72 timer (CFA-72h) –populasjonen som fullførte (studie: PR-005)

| Variabel statistikk | Enzepi (N=83) | Standardbehandling (N=83) |
|---|---------------------|---------------------------|
| Oppsummert statistikk | | |
| Gjennomsnitt (SD) | 84,11 (11,073) | 85,34 (9,099) |
| Median (minimum – maksimum) | 85,92 (47,4 – 99,5) | 86,49 (53,5 – 97,3) |
| Modellbasert statistikk (Enzepi minus Creon) | | |
| LS-gjennomsnitt (standardfeil) | 84,08 (1,109) | 85,33 (1,109) |
| Differanse i LS-gjennomsnitt (95 % konfidensgrense) | | -1,25 (-3,62, 1,12) |
| p-verdi | | 0,2972 |

N: antall pasienter; SD: standardavvik; LS: minste kvadrat.

Den modellbaserte statistikken er fra en lineær modell over blandede effekter ved bruk av CFA-72h som responsvariabel, faste effektfaktor for behandling, periode og behandlingssekvens, og forsøksperson innenfor behandlingssekvens som en tilfeldig effekt.

Studie EUR-1008-M

Den støttende studien EUR-1008-M, som ble utført i USA, var en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert crossoverstudie med 34 pasienter i alderen 7 til 23 år med EPI på grunn av CF. Pasientene ble randomisert til å få Enzepi eller tilsvarende placebo i 6 til 7 behandlingsdager etterfulgt av overgang til den alternative behandlingen i ytterligere 6 til 7 dager. Alle pasientene inntok en diett med høyt fettinnhold (mer enn eller tilsvarende 100 gram fett per dag) i løpet av behandlingsperioden.

Primært effektendepunkt var gjennomsnittlig differanse i koeffisienten av fettabsorpsjon (CFA-72h) mellom Enzepi- og placebobehandling. CFA-72h ble bestemt gjennom en 72-timers

avføringsoppsamling under begge behandlingene, der både fettutskilling og fettinntak ble målt. Hver pasients CFA-72h under placebobehandlingen ble brukt som behandlingsfri CFA-72h-verdi.

Gjennomsnittlig CFA-72h var 88 % ved Enzepi-behandling sammenlignet med 63 % ved placebobehandling. Gjennomsnittsforskjellen i CFA-72h var 26 prosentpoeng mer ved Enzepi-behandling med et 95 %-konfidensintervall på (19, 32) og $p < 0,001$.

Pediatrik populasjon

Kortsiktig effekt og sikkerhet for Enzepi ble vurdert ved kliniske studier hos pediatrike pasienter i alderen 1 til 17 år, med EPI på grunn av CF.

Studie EUR-1008-M

EUR-1008-M ble utført hos 34 pasienter med EPI på grunn av CF. 26 av disse var barn, inkludert 8 barn mellom 7 og 11 år og 18 ungdommer mellom 12 og 17 år. Resultatene presenteres ovenfor.

Sikkerhet og effekt hos pediatrike pasienter var tilsvarende som hos voksne pasienter i denne studien.

Studie EUR-1009-M

EUR-1009-M var en åpen enkeltarmstudie hos 19 pasienter i alderen 1 til 6 år, med EPI på grunn av CF. Omtrent halvparten av pasientene var i alderen 1 til 3 år. Pasientene ble flyttet over til Enzepi fra sin vanlige PEP-behandling (behandling med legemiddel med pankreasenzym). Etter en screeningperiode på 4-14 dager på vanlig PEP fikk pasientene Enzepi i individuelt titrerte doser i området mellom 2300 og 10 000 lipaseenheter per kg kroppsvekt per dag, med et gjennomsnitt på omtrent 5000 lipaseenheter per kg kroppsvekt per dag (fikk ikke overskride 2500 lipaseenheter per kilo per måltid) i 14 dager. Det var ingen utvaskingsperiode.

Primært effektendepunkt var prosentandelen av "respondere" som var definert som pasientene uten steatoré (<30 % fettinnhold i feces) og uten tegn og symptomer på malabsorpsjon etter én og to ukers behandling med Enzepi. Steatoré ble vurdert fra fettinnholdet i feces målt ved stikkprøver av fecesfett på dag 11 og 18 sammenlignet med baseline (under vanlige PEP-er).

Antallet respondere (pasienter med under 30 % fettinnhold i feces og uten tegn og symptomer på malabsorpsjon) ved baseline var 10/19 (52,6 %), 13/19 (68,4 %) etter 1 ukes behandling (stabilisering) og 11/19 (57,9 %) etter andre uke med åpen behandling med Enzepi. Gjennomsnittlig fettinnhold i feces var tilsvarende ved baseline (24,8 %), etter stabilisering (27,0 %) og etter andre uke med åpen behandling (27,3 %).

Studie PR-011

Studie PR-011 var en åpen crossoverstudie hos 15 pasienter mellom 1 og 11 måneder med EPI på grunn av CF. Pasientene ble randomisert til å få Enzepi fra en kapsel som ble åpnet, blandet og administrert sammen med eplejuice (matet fra sprøyte) eller eplemos (gitt med skje) i 10 behandlingsdager etterfulgt av overgang til den alternative administrasjonsmåten i ytterligere 10 dager.

Primært mål var å vurdere hvor akseptable de 2 administrasjonsmåtene var ved bruk av et akseptabilitetsspørsmål som ble fylt ut av omsorgspersonen. Tolv pasienter fullførte begge behandlingsarmer og ble evaluert. Totalt sett var omsorgspersonene tilfreds med å bruke eplemos som doseringsmetode, sammenlignet med eplejuice.

Studie PR-018

Studie PR-018 var en åpen forlengelsesstudie på 12 måneder av studie PR-011. Pasientene fikk Enzepi i samme dose som de tok i slutten av studie PR-011. Dosen av Enzepi ble justert under studien på 12 måneder etter som pasienten vokste og la på seg.

Tolv pasienter fullførte studien. Generelt sett ble det observert forbedring fra baseline til fullføring av studien i tegn på vekst som vekt for alderen, lengde for alderen og vekt/lengde-persentiler.

Eldre

Kliniske studier av Enzepi omfattet ikke tilstrekkelig mange forsøkspersoner på 65 år og eldre til at det var mulig å påvise om de reagerer annerledes enn yngre personer. Andre rapporterte kliniske erfaringer har ikke identifisert noen responsforskjeller mellom eldre og yngre pasienter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Pankreasenzymene i Enzepi er gastroresistente for å minimere ødeleggelsen eller inaktiveringen i magesyre. Enzepi frisetter de fleste av enzymene *in vivo* ved høyere pH enn 5,5. Pankreasenzymet absorberes ikke fra mage-tarm-kanalen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det ble ikke utført prekliniske undersøkelser med Enzepi. Da pankreasenzymet ikke absorberes fra mage-tarm-kanalen, forventes imidlertid ingen systemisk toksisitet etter oral administrasjon av pankreaspulver.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselinnhold (enterogranulat)

Kroskarmellosenatrium

Lakserolje, hydrert

Silika, vannfri kolloidal

Cellulose, mikrokrySTALLINSK

Magnesiumstearat

Hypromelloseftalat

Talkum

Trietylsitrat

Kapselskall

Hypromellose

Karragenan (E407)

Kaliumklorid

Titandioksid (E171)

Carnaubavoks

Vann, rensset

I tillegg for Enzepi 10 000 enheter enterogranulat

Jernoksid, gult (E172)

I tillegg for Enzepi 25 000 enheter enterogranulat

Jernoksid, gult (E172)

Indigotin (E132)

I tillegg for Enzepi 40 000 enheter enterogranulat

Indigotin (E132)

Trykkfarge

Skjellakk

Propylenglykol
Indigotin (E132)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Etter første gangs åpning: 6 måneder ved oppbevaring under 25 °C. Oppbevar flasken tett lukket, med tørkemidlet i flasken for å beskytte mot fukt.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

HDPE-flaske med tørkemiddelposer, lukket med føret barnesikkert lukkeanordning av polypropylen og en avrivbar forsegling.

Pakningsstørrelser på 20, 50, 100 og 200 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Bruk i den pediatrike populasjonen

Åpne om nødvendig kapselen forsiktig og administrer innholdet (granulat) til pasienten som beskrevet i punkt 4.2.

Kast alle kapsler som knuses ved et uhell.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Allergan Pharmaceuticals International Limited
Clonshaugh Industrial Estate
Coolock
Dublin 17
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1113/001-016

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Utgått markedsføringstillatelse

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSSTILLATELSEN
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

Utgått markedsføringstillatelse

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Utgått markedsføringstillatelse

A. MERKING

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE –styrke 5000 enheter****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Enzepi 5000 enheter enterokapsler, harde
pankreaspulver

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Én kapsel inneholder 39,8 mg pankreaspulver med opprinnelse fra svin, med følgende enzymatisk aktivitet:

| | | |
|-------------------------|-------|-----------------------|
| lipolytisk aktivitet: | | 5000 Ph. Eur.-enheter |
| amylolytisk aktivitet: | minst | 1600 Ph. Eur.-enheter |
| proteolytisk aktivitet: | minst | 130 Ph. Eur.-enheter |

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

20 enterokapsler, harde
50 enterokapsler, harde
100 enterokapsler, harde
200 enterokapsler, harde

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Ikke tygg kapslene.
Les pakningsvedlegget for bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Ikke svelg tørkemiddelet.

8. UTLØPSDATO

EXP

Etter første gangs åpning kan legemiddelet oppbevares i maksimum 6 måneder under 25 °C i tett lukket beholder.

Åpningsdato:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Allergan Pharmaceuticals International Limited
Clonshaugh Industrial Estate
Coolock
Dublin 17
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Enzepi 5000

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE –styrke 10 000 enheter****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Enzepi 10 000 enheter enterokapsler, harde
pankreaspulver

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Én kapsel inneholder 83,7 mg pankreaspulver med opprinnelse fra svin, med følgende enzymatisk aktivitet:

| | | |
|-------------------------|-------|-------------------------|
| lipolytisk aktivitet: | | 10 000 Ph. Eur.-enheter |
| amylolytisk aktivitet: | minst | 3200 Ph. Eur.-enheter |
| proteolytisk aktivitet: | minst | 270 Ph. Eur.-enheter |

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

20 enterokapsler, harde
50 enterokapsler, harde
100 enterokapsler, harde
200 enterokapsler, harde

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Ikke tygg kapslene.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Ikke svelg tørkemiddelet.

8. UTLØPSDATO

EXP

Etter første gangs åpning kan legemiddelet oppbevares i maksimum 6 måneder under 25 °C i tett lukket beholder.

Åpningsdato:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Allergan Pharmaceuticals International Limited
Clonshaugh Industrial Estate
Coolock
Dublin 17
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Enzepe 10 000

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE –styrke 25 000 enheter****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Enzepi 25 000 enheter enterokapsler, harde
pankreaspulver

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Én kapsel inneholder 209,3 mg pankreaspulver med opprinnelse fra svin, med følgende enzymatisk aktivitet:

| | | |
|-------------------------|-------|-------------------------|
| lipolytisk aktivitet: | | 25 000 Ph. Eur.-enheter |
| amylolytisk aktivitet: | minst | 4800 Ph. Eur.-enheter |
| proteolytisk aktivitet: | minst | 410 Ph. Eur.-enheter |

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

20 enterokapsler, harde
50 enterokapsler, harde
100 enterokapsler, harde
200 enterokapsler, harde

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Ikke tygg kapslene.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Ikke svelg tørkemiddelet.

8. UTLØPSDATO

EXP

Etter første gangs åpning kan legemiddelet oppbevares i maksimum 6 måneder under 25 °C i tett lukket beholder.

Åpningsdato:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Allergan Pharmaceuticals International Limited
Clonshaugh Industrial Estate
Coolock
Dublin 17
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Enzepe 25 000

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE –styrke 40 000 enheter****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Enzepi 40 000 enheter enterokapsler, harde
pankreaspulver

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Én kapsel inneholder 334,9 mg pankreaspulver med opprinnelse fra svin, med følgende enzymatisk aktivitet:

| | | |
|-------------------------|-------|-------------------------|
| lipolytisk aktivitet: | | 40 000 Ph. Eur.-enheter |
| amylolytisk aktivitet: | minst | 7800 Ph. Eur.-enheter |
| proteolytisk aktivitet: | minst | 650 Ph. Eur.-enheter |

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

20 enterokapsler, harde
50 enterokapsler, harde
100 enterokapsler, harde
200 enterokapsler, harde

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Ikke tygg kapslene.
Les pakningsvedlegget for bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Ikke svelg tørkemiddelet.

8. UTLØPSDATO

EXP

Etter første gangs åpning kan legemiddelet oppbevares i maksimum 6 måneder under 25 °C i tett lukket beholder.

Åpningsdato:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Allergan Pharmaceuticals International Limited
Clonshaugh Industrial Estate
Coolock
Dublin 17
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Enzepi 40 000

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**ETIKETT TIL FLASKE –styrke 5000 enheter****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Enzepi 5000 enheter enterokapsler, harde
pankreaspulver

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder:

| | | |
|-----------|-------|------------------------|
| lipase: | | 5000 Ph. Eur.-enheter |
| amylase: | minst | 1600 Ph. Eur.-enheter |
| protease: | minst | 130 Ph. Eur.-enheter * |

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

20 enterokapsler, harde
50 enterokapsler, harde
100 enterokapsler, harde
200 enterokapsler, harde

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Ikke tygg kapslene.
Les pakningsvedlegget for bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Ikke svelg tørkemiddelet.

8. UTLØPSDATO

EXP

Etter første gangs åpning kan legemiddelet oppbevares i maksimum 6 måneder under 25 °C i tett lukket beholder.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Allergan Pharmaceuticals International Limited
Clonshaugh Industrial Estate
Coolock
Dublin 17
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**ETIKETT TIL FLASKE –styrke 10 000 enheter****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Enzepi 10 000 enheter enterokapsler, harde
pankreaspulver

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder:

| | | |
|-----------|-------|-------------------------|
| lipase: | | 10 000 Ph. Eur.-enheter |
| amylase: | minst | 3200 Ph. Eur.-enheter |
| protease: | minst | 270 Ph. Eur.-enheter |

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

20 enterokapsler, harde
50 enterokapsler, harde
100 enterokapsler, harde
200 enterokapsler, harde

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Ikke tygg kapslene.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Ikke svelg tørkemiddelet.

8. UTLØPSDATO

EXP

Etter første gangs åpning kan legemiddelet oppbevares i maksimum 6 måneder under 25 °C i tett lukket beholder.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Allergan Pharmaceuticals International Limited
Clonshaugh Industrial Estate
Coolock
Dublin 17
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**ETIKETT TIL FLASKE –styrke 25 000 enheter****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Enzepi 25 000 enheter enterokapsler, harde
pankreaspulver

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder:

| | | |
|-----------|-------|-------------------------|
| lipase: | | 25 000 Ph. Eur.-enheter |
| amylase: | minst | 4800 Ph. Eur.-enheter |
| protease: | minst | 410 Ph. Eur.-enheter |

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

20 enterokapsler, harde
50 enterokapsler, harde
100 enterokapsler, harde
200 enterokapsler, harde

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Ikke tygg kapslene.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Ikke svelg tørkemiddelet.

8. UTLØPSDATO

EXP

Etter første gangs åpning kan legemiddelet oppbevares i maksimum 6 måneder under 25 °C i tett lukket beholder.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Allergan Pharmaceuticals International Limited
Clonshaugh Industrial Estate
Coolock
Dublin 17
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**ETIKETT TIL FLASKE –styrke 40 000 enheter****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Enzepi 40 000 enheter enterokapsler, harde
pankreaspulver

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder:

| | | |
|-----------|-------|-------------------------|
| lipase: | | 40 000 Ph. Eur.-enheter |
| amylase: | minst | 7800 Ph. Eur.-enheter |
| protease: | minst | 650 Ph. Eur.-enheter |

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

20 enterokapsler, harde
50 enterokapsler, harde
100 enterokapsler, harde
200 enterokapsler, harde

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Ikke tygg kapslene.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Ikke svelg tørkemiddelet.

8. UTLØPSDATO

EXP

Etter første gangs åpning kan legemiddelet oppbevares i maksimum 6 måneder under 25 °C i tett lukket beholder.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Allergan Pharmaceuticals International Limited
Clonshaugh Industrial Estate
Coolock
Dublin 17
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

B. PAKNINGSVEDLEGG

Utgått markedsføringsstillatelse

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Enzepi 5000 enheter enterokapsler, harde
Enzepi 10 000 enheter enterokapsler, harde
Enzepi 25 000 enheter enterokapsler, harde
Enzepi 40 000 enheter enterokapsler, harde
pankreaspulver

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Enzepi er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Enzepi
3. Hvordan du bruker Enzepi
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Enzepi
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Enzepi er og hva det brukes mot

Enzepi er et pankreasenzymstatningslegemiddel som brukes dersom kroppen ikke produserer nok enzymer selv til å kunne fordøye maten.

Enzepi inneholder en blanding av naturlige fordøyelsesenzymer, som brukes til å fordøye mat. Disse omfatter lipaser, som fordøyer fett, proteaser, som fordøyer protein, og amylaser, som fordøyer karbohydrater. Enzymene er hentet fra bukspyttkjertelen hos svin.

Enzepi kan brukes av voksne, ungdom, barn og spedbarn med "eksokrin pankreasinsuffisiens", en lidelse som gjør kroppen mindre i stand til å bryte ned og fordøye mat.

2. Hva du må vite før du bruker Enzepi

Bruk ikke Enzepi

- dersom du er allergisk overfor virkestoffet eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Enzepi:

- hvis du tidligere har hatt urinsyregikt, nyresykdom eller høyt nivået av urinsyre i blodet (hyperurikemi) eller urinen (hyperurikosuri)
- hvis du har unormalt blodsukkernivå

Pasienter med cystisk fibrose

Det er rapportert om en sjelden tarmsykdom som kalles "fibroserende kolonopati", der tarmen smalner inn, hos pasienter med cystisk fibrose som bruker høye doser av pankreasenzym. Hvis du

har cystisk fibrose og bruker mer pankreasenzymer enn 10 000 lipaseenheter per kilo kroppsvekt per dag og har uvanlige magesymptomer (som kraftig magesmerter, problemer ved avføring, kvalme eller oppkast) eller endringer i magesymptomer, **må du informere legen din umiddelbart**.

Alvorlig allergisk reaksjon

Stans behandlingen og snakk med legen din hvis det oppstår en allergisk reaksjon. En allergisk reaksjon kan omfatte kløe, elveblest eller utslett. I sjeldne tilfeller kan mer alvorlige allergiske reaksjoner omfatte varmefølelse, svimmelhet og besvimelse samt pustebesvær; dette er symptomer på en alvorlig og potensielt livstruende tilstand som kalles "anafylaktisk sjokk". Om dette oppstår, **må du kontakte lege/akuttmottak umiddelbart**.

Irritasjon i munnen

Enzepe-kapslene eller innholdet må ikke knuses eller tygges, da det kan forårsake irritasjon i munnen. Enzepe kan bare strøs på visse matvarer (se avsnitt 3).

Andre legemidler og Enzepe

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du ammer eller planlegger å amme, dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Det er ikke kjent om Enzepe går over i morsmelk. Du bør beslutte om du skal ta Enzepe eller amme i samråd med legen din.

Det er ikke kjent om Enzepe vil påvirke din evne til å bli gravid, eller om det kan skade det ufødte barnet.

Kjøring og bruk av maskiner

Enzepe påvirker ikke evnen til å kjøre eller bruke maskiner.

3. Hvordan du bruker Enzepe

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Dosen måles i "lipaseenheter".

Legen din justerer dosen så den passer for deg. Det er avhengig av:

- hvor alvorlig sykdommen din er
- hvor mye fett det er i avføringen din
- dietten din
- vekten din

Dosering av Enzepe

Spedbarn (under 1 år)

Anbefalt startdose for spedbarn under 1 år er 5000 lipaseenheter per 120 ml morsmelk eller morsmelkerstatning.

Barn (mellom 1 og 4 år)

Anbefalt startdose for barn mellom 1 og 4 år er 1000 lipaseenheter per kg kroppsvekt ved hvert måltid.

Barn (over 4 år), ungdom og voksne (inkludert eldre)

Anbefalt startdose for barn over 4 år, ungdom (12 til 18 år) og voksne er 500 lipaseenheter per kg kroppsvekt per måltid.

Hvis legen din ber deg øke antallet kapsler du tar hver dag, bør du gjøre det sakte over flere dager. Har du fremdeles mye fett i avføringen (illeluktende, løs, oljete, blek avføring) eller andre mage- eller tarmproblemer (gastrointestinale symptomer), bør du snakke med legen din, da det kan være nødvendig å justere dosen igjen.

Ikke ta flere kapsler per dag enn det legen har bedt deg om (total daglig dose). Avhengig av hvilken styrke du får av Enzepe vil legen fortelle deg hvor mange kapsler du skal ta sammen med hvert måltid eller mellommåltid.

Din totale daglige dose skal ikke overskride 2500 lipaseenheter per kg kroppsvekt per måltid (eller 10 000 lipaseenheter per kg kroppsvekt per dag).

Hvordan du bruker Enzepe

Barn (over 1 år), ungdom og voksne

Enzepe bør alltid tas samtidig med måltid eller mellommåltid. Kapslene bør svelges hele sammen med vann eller juice. Hvis du eller barnet ditt spiser ofte, må du passe på at du ikke overskrider den totale daglige dosen av Enzepe.

Hvis du eller barnet ditt har problemer med å svelge Enzepe-kapslene, åpner du dem forsiktig og strør innholdet (granulatet) på en liten mengde syrlig mat, som fruktpuré (eple, pære), yoghurt eller juice (appelsin, ananas, eple). Ikke bland Enzepe-granulat med vann, melk, morsmelk, morsmelkerstatning, smaksatt melk eller varm mat. Spør legen din om annen mat det er mulig å strø Enzepe-granulat på.

Hvis du strør Enzepe-granulat på mat, må du eller barnet ditt svelge blandingen rett etter at du har blandet den. Drikk så vann eller juice. Pass på at legemidlet og matmassen svelges helt, og at du eller barnet ditt ikke har granulat igjen i munnen.

Ikke ta vare på Enzepe som har vært strødd på mat.

Enzepe-kapslene eller granulatet inni dem bør ikke knuses eller tygges, og du eller barnet ditt bør ikke holde kapslene eller innholdet i munnen. Hvis du eller barnet ditt knuser, tygger eller holder Enzepe-kapslene i munnen, kan det oppstå irritasjon i munnen, og Enzepis virkningsmåte i kroppen kan endres.

Spedbarn (under 1 år)

Spedbarn under 1 år skal få Enzepe like før de får morsmelk eller morsmelkerstatning. Ikke strø kapselinnholdet direkte i morsmelk eller morsmelkerstatning. Åpne kapselen forsiktig, og tøm granulatet på en liten mengde syrlig mat (se ovenfor). Hvis du strør Enzepe-granulatet på mat, må du gi legemidlet og matmassen til barnet umiddelbart. Ikke ta vare på Enzepe som er strødd på mat. Barnet bør innta all matmassen og så drikke tilstrekkelig væske umiddelbart etterpå for å skylle ned alt legemidlet.

Du kan også spre granulatet direkte i barnets munn. Gi barnet umiddelbart melk, morsmelk eller morsmelkerstatning for å sikre at alt granulatet svelges og det ikke er noen igjen i barnets munn.

Se inn i barnets munn for å forsikre deg om at alt legemidlet er svelget.

Dersom du tar for mye av Enzepe

Dersom du tar mer Enzepe en du skal, må du drikke rikelige mengder vann og rådføre deg med lege så snart som mulig.

Dersom du har glemt å ta Enzepe

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose. Vent til neste måltid, og ta så vanlig antall kapsler samtidig med måltidet.

Dersom du avbryter behandling med Enzepi

Fortsett å bruke legemidlet frem til legen din ber deg om å slutte. Mange pasienter må bruke pankreasenzymstatning resten av livet.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

De viktigste bivirkningene som kan oppstå ved bruk av andre pankreasenzymstatningslegemidler er "anafylaktisk sjokk" og fibroserende kolonopati. Frekvensen av disse to bivirkningene er ikke kjent. Anafylaktisk sjokk er en alvorlig, potensielt livstruende allergisk reaksjon som kan utvikle seg raskt. Dersom du legger merke til noe av følgende, må **du oppsøke legevakten umiddelbart**:

- kløe, elveblest eller utslett
- hovne øyne, lepper, hender eller føtter
- ørhet eller fornemmelse av å besvime
- problemer med å puste eller svelge
- svimmelhet, kollaps eller bevisstløshet.

Gjentatte høye doser av pankreasenzymstatningslegemidler kan også forårsake arrdannelse eller fortykkelse av tarmveggen som kan føre til blokkering av tarmene, en sykdom som kalles fibroserende kolonopati. Hvis du har alvorlige magesmerter, problemer ved avføring (forstoppelse), kvalme eller oppkast, **må du informere legen din umiddelbart**.

Andre mulige bivirkninger kan omfatte:

Svært vanlige (kan ramme over 1 av 10 personer):

- magesmerter

Vanlige (kan ramme opptil 1 av 10 personer)

- mageubehag eller oppblåsthet
- luft i magen
- diaré
- hodepine

Ikke kjent (frekvensen kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- unormal/misfarget avføring eller hyppig avføring
- kortpustethet
- fordøyelsesbesvær
- hovenhet, smerter, sårhet eller irritasjon i munnen
- tretthet eller generell uvelhet
- endring (økning eller reduksjon) i blodsukkernivået
- endring (økning eller reduksjon) i kroppsvekt
- redusert appetitt
- høyt urinsyrenivå i urinen (hyperurikosuri)
- høyt urinsyrenivå i blodet (hyperurikemi)

Hvis du har diabetes bør du rådføre deg med lege hvis du legger merke til endringer i blodsukkernivået. Da kan dosejustering være nødvendig.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Enzepi

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen «EXP» som er angitt på esken og flasken. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Etter åpning kan legemidlet oppbevares i maksimum 6 måneder under 25 °C i tett lukket beholder. Hold flasken tett lukket for å beskytte den mot fuktighet. Ikke kast posene (tørkemiddel) fra flasken. Disse bidrar til å beskytte legemidlet mot fuktighet. Ikke åpne posene med tørkemiddel.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Enzepi

- Virkestoff er pankreaspulver med opprinnelse fra svin.

Enzepi 5000 enheter enterokapsler, harde

Én kapsel inneholder 39,8 mg pankreaspulver, med følgende enzymatisk aktivitet:

| | |
|---------------------------------|---------------|
| - lipolytisk aktivitet: | 5000 enheter* |
| - amylolytisk aktivitet: minst | 1600 enheter* |
| - proteolytisk aktivitet: minst | 130 enheter* |

Enzepi 10 000 enheter enterokapsler, harde

Én kapsel inneholder 83,7 mg pankreaspulver, med følgende enzymatisk aktivitet:

| | |
|---------------------------------|-----------------|
| - lipolytisk aktivitet: | 10 000 enheter* |
| - amylolytisk aktivitet: minst | 3200 enheter* |
| - proteolytisk aktivitet: minst | 270 enheter* |

Enzepi 25 000 enheter enterokapsler, harde

Én kapsel inneholder 209,3 mg pankreaspulver, med følgende enzymatisk aktivitet:

| | |
|---------------------------------|-----------------|
| - lipolytisk aktivitet: | 25 000 enheter* |
| - amylolytisk aktivitet: minst | 4800 enheter* |
| - proteolytisk aktivitet: minst | 410 enheter* |

Enzepi 40 000 enheter enterokapsler, harde

Én kapsel inneholder 334,9 mg pankreaspulver, med følgende enzymatisk aktivitet:

| | |
|---------------------------------|-----------------|
| - lipolytisk aktivitet: | 40 000 enheter* |
| - amylolytisk aktivitet: minst | 7800 enheter* |
| - proteolytisk aktivitet: minst | 650 enheter* |

* PH. Eur-enheter

- Andre innholdsstoffer er:
 - o Kapselinnhold: kroskarmellosenatrium, hydrert lakserolje, vannfri kolloidal silika, mikrokrystallinsk cellulose, magnesiumstearat, hypromelloseftalat, talkum, trietylsitrat.
 - o Kapselskall:
 - Enzepi 5000 enheter: hypromellose, karragenan (E407), kaliumklorid, titandioksid (E171), carnaubavoks, vann.
 - Enzepi 10 000 enheter: hypromellose, karragenan (E407), kaliumklorid, titandioksid (E171), carnaubavoks, vann, gult jernoksid (E172).
 - Enzepi 25 000 enheter: hypromellose, karragenan (E407), kaliumklorid, titandioksid (E171), carnaubavoks, vann, gult jernoksid (E172), indigotin (E132).
 - Enzepi 40 000 enheter: hypromellose, karragenan (E407), kaliumklorid, titandioksid (E171), carnaubavoks, vann, indigotin (E132).
 - o Trykkfarge: skjellakk, propylenglykol, indigotin (E132).

Hvordan Enzepi ser ut og innholdet i pakningen

Enzepi 5000 enheter enterokapsel, hard, har en hvit, ugjennomskinnelig hette og hvit ugjennomskinnelig hoveddel påtrykt "Enzepi 5", som inneholder lysebrunt enterogranulat.

Enzepi 10 000 enheter enterokapsel, hard, har en gul, ugjennomskinnelig hette og hvit ugjennomskinnelig hoveddel påtrykt "Enzepi 10", som inneholder lysebrunt enterogranulat.

Enzepi 25 000 enheter enterokapsel, hard, har en grønn, ugjennomskinnelig hette og hvit ugjennomskinnelig hoveddel påtrykt "Enzepi 25", som inneholder lysebrunt enterogranulat.

Enzepi 40 000 enheter enterokapsel, hard, har en blå, ugjennomskinnelig hette og hvit ugjennomskinnelig hoveddel påtrykt "Enzepi 40", som inneholder lysebrunt enterogranulat.

Enzepi leveres i plastflasker (HDPE) med tørkemiddelposer, og er lukket med fôret barnesikkert lukkeanordning av polypropylen og en avrivbar forsegling.

Pakningsstørrelse: én flaske med 20, 50, 100 eller 200 enterokapsler, harde.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Allergan Pharmaceuticals International Limited
Clonshaugh Industrial Estate
Coolock
Dublin 17
Irland

Tilvirker

Adare Pharmaceuticals Srl
Via Martin Luther King, 13
20060, Pessano Con Bornago
Milano
Italia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

**België/Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**
Allergan n.v
Tel: + 32 2 709 21 64 (Nederlands)
Tél : + 32 2 709 21 58 (Français)

Lietuva
Allergan Baltics UAB
Tel: + 37 052 072 777

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

Latvija

Allergan Baltics UAB

Tel: + 371 676 60 831

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.