

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enzepli 5000 jednostek, kapsułki dojelitowe, twarde

Enzepli 10 000 jednostek, kapsułki dojelitowe, twarde

Enzepli 25 000 jednostek, kapsułki dojelitowe, twarde

Enzepli 40 000 jednostek, kapsułki dojelitowe, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Enzepli 5000 jednostek, kapsułki dojelitowe, twarde

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

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

Enzepli 10 000 jednostek, kapsułki dojelitowe, twarde

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

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

Enzepli 25 000 jednostek, kapsułki dojelitowe, twarde

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

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

Enzepli 40 000 jednostek, kapsułki dojelitowe, twarde

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

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

* jednostka Ph. Eur.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka dojelitowa, twarda.

Enzepli 5000 jednostek, kapsułki dojelitowe, twarde

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

Enzepli 10 000 jednostek, kapsułki dojelitowe, twarde

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

Enzepi 25 000 jednostek, kapsułki dojelitowe, twarde

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

Enzepi 40 000 jednostek, kapsułki dojelitowe, twarde

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Maksymalna zalecana dawka

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

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

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

Dawka początkowa

Dzieci poniżej 1 roku życia

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

Dzieci w wieku od 1 roku do poniżej 4 lat

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

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

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

Sposób podawania

Do podania doustnie.

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

Pacjenci, którzy nie mogą połyknąć kapsułki w całości

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

Dzieci i młodzież

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kolonopatia włókniejąca

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

Reakcje anafilaktyczne

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

Możliwość wystąpienia hiperurykემii

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

Możliwość podrażnienia błony śluzowej jamy ustnej

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

Nieprawidłowe stężenie glukozy we krwi

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

Sód

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Karmienie piersią

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

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

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu produktu Enzepli na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

Wykaz działań niepożądanych w tabeli

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

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

<i>Badania diagnostyczne</i>			zmniejszone stężenie glukozy we krwi zwiększone stężenie glukozy we krwi zmniejszenie masy ciała zwiększenie masy ciała
------------------------------	--	--	--

* objawy reakcji alergicznej

** działanie wspólne dla grupy leków

Opis wybranych działań niepożądanych

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

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

Dzieci i młodzież

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

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

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

Skuteczność kliniczna

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

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

Badanie PR-005

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

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

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

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

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

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

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

Badanie EUR-1008-M

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

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

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

Średnia wartość CFA-72h wynosiła 88% w grupie leczonej produktem Enzepi, w porównaniu z 63% w grupie otrzymującej placebo. Średnia różnica CFA-72h wynosiła 26 punktów procentowych więcej w grupie leczonej produktem Enzepi, przy 95% przedziale ufności (ang. *Confidence Interval*, CI) wynoszącym (19, 32) i $p < 0,001$.

Dzieci i młodzież

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

Badanie EUR-1008-M

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

Badanie EUR-1009-M

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

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

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

Badanie PR-011

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

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

Badanie PR-018

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

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

Osoby w podeszłym wieku

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki (granulat dojelitowy)

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

Otoczka kapsułki:

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

Dodatkowo dla produktu Enzepi 10 000 jednostek, granulat dojelitowy

Żelaza tlenek żółty (E172)

Dodatkowo dla produktu Enzepi 25 000 jednostek, granulat dojelitowy

Żelaza tlenek żółty (E172)

Indygotyna (E132)

Dodatkowo dla produktu Enzepi 40 000 jednostek, granulat dojelitowy

Indygotyna (E132)

Tusz do nadruku

Szelak
Glikol propylenowy
Indygotyna (E132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Opakowanie zawiera 20, 50, 100 i 200 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Stosowanie u dzieci i młodzieży

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

Przypadkowo zgniecioną kapsułkę należy wyrzucić.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Allergan Pharmaceuticals International Limited
Clonshaugh Industrial Estate
Coolock
Dublin 17
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1113/001-016

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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

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