Repha®

NORTASE®

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

NORTASE®

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoffe:
Rizolipase (Lipase aus Rhizopus oryzae), Protease aus Aspergillus oryzae und Amylase aus Aspergillus oryzae.

1 Hartkapsel enthält:
Rizolipase (Lipase aus Rhizopus oryzae) entspr. 7.000 FIP-Einheiten.
Protease aus Aspergillus oryzae mind. 54 FIP-Einheiten.
Amylase aus Aspergillus oryzae mind. 700 FIP-Einheiten.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Störungen der exokrinen Pankreasfunktion, die mit einer Maldigestion einhergehen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Die Dosierung von NORTASE® wird je nach Schwere der Erkrankung vom Arzt festgelegt. Als Richtwert kann eine tägliche Dosis von 30.000–100.000 FIP-Einheiten Lipase, 200–6.000 FIP-Einheiten Amylase und 100–300 FIP-Einheiten Protease empfohlen werden. Für die Lipase entspricht dies ca. 5–15 Hartkapseln NORTASE® pro Tag, die jeweils verteilt zu den Mahlzeiten (1–3 Hartkapseln pro Mahlzeit) eingenommen werden sollten.

Die Behandlung mit NORTASE® richtet sich auf das Ziel, ein normales Körpergewicht zu erreichen bzw. zu halten und die Stuhlgangshäufigkeit und -beschaffenheit zu normalisieren.

Bei Patienten mit Mukoviszidose sollte die Dosis unter Berücksichtigung von Menge und Zusammensetzung der Mahlzeiten die für eine adäquate Fettresorption notwendige Enzymdosis nicht überschreiten. Auf eine reichliche Flüssigkeitszufuhr ist zu achten.

Art der Anwendung
Die Hartkapseln werden unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit (Wasser, Saft oder lauwarmer Tee) während einer Mahlzeit oder einer Zwischenmahlzeit geschluckt.

Die Dauer der Anwendung wird in Abhängigkeit von der Behandlungsbedürftigkeit der Erkrankung vom behandelnden Arzt festgelegt. Eine grundsätzliche Beschränkung der Behandlungsdauer besteht nicht.

4.3 Gegenanzeigen

NORTASE® sollte nicht angewendet werden bei akuter Pankreatitis, im akuten Schub einer chronischen Pankreatitis und bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Schimmelpilze (Schimmelpilzallergie) oder einen anderen Bestandteil von NORTASE®.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten mit Mukoviszidose ist in Einzelfällen nach Gabe hoher Dosen von Verdauungsenzymen die Bildung von Strikturen der Ileozökalregion und des Colon ascendens beschrieben worden. Bei Vorliegen einer ileusähnlichen Symptomatik sollte daher auch die Möglichkeit von Darmstrikturen in Betracht gezogen werden.

NORTASE® enthält aktive Enzyme, die bei der Freisetzung in der Mundhöhle, z. B. durch Zerkauen, zu Ulzerationen der Mundschleimhaut führen können. Es ist deshalb darauf zu achten, NORTASE® unzerkaut zu schlucken (siehe „Art der Anwendung“).

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten NORTASE® nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folsäure
Die Resorption von Folsäure kann durch die Einnahme verdauungsenzymhaltiger Fertigarzneimittel vermindert sein, so dass eine zusätzliche Folsäurezufuhr erforderlich sein kann.

Acarbose, Miglitol
Die Wirkung der oralen Antidiabetika Acarbose und Miglitol kann durch die gleichzeitige Einnahme von Verdauungsenzymen herabgesetzt werden.

Auswirkungen auf Laborwerte
Es gab Berichte über positive Versuchsergebnisse bei Verwendung des Bio-Rad Laboratories Platelia Aspergillus EIA-Tests bei intensivmedizinischen Patienten, die NORTASE® über eine Magensonde erhalten haben und bei denen anschließend festgestellt wurde, dass sie keine Aspergillus-Infektion hatten. Daher sollten positive Ergebnisse bei Patienten, die NORTASE® erhalten, mit Vorsicht interpretiert werden und durch weitere diagnostische Methoden bestätigt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es bestehen keine Bedenken gegen die Einnahme während der Schwangerschaft oder der Stillzeit.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

NORTASE® hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

In seltenen Fällen wurden unspezifische Begleiterscheinungen wie Diarrhoe, Übelkeit, Obstipation und Oberbauchbeschwerden sowie allergisch bedingte Atem- und Hautreaktionen nach berufsbedingter Sensibilisierung mit Schimmelpilzenzymen beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn,
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Säurestabiles Verdauungsenzympräparat pflanzlicher Herkunft.

ATC-Code: A09AA02

In vitro entfaltet die **Rizolipase** ein Aktivitätsmaximum bei pH 3,5 bis 7 mit einem Temperaturoptimum von 37 °C. Wesentlicher Vorteil, z. B. gegenüber der Pankreaslipase, ist die Säurestabilität. Die Struktur der Lipase ist bekannt. Es handelt sich um ein Glykoprotein mit dem Molekulargewicht von ca. 43.000 Dalton. Wie die Pankreaslipase spaltet die Lipase aus Rhizopus oryzae aus dem Triacylglyceridmolekül freie Fettsäuren aus der Position 1 und 3, so dass nach der Hydrolyse freie Fettsäuren und 2-Monoglyceride entstehen, die dann vom menschlichen Dünndarm schnell aufgenommen werden können. Rizolipase spaltet ähnlich wie die tierische und menschliche Pankreaslipase alle bekannten Nahrungsfette. Es wurde gezeigt, dass Rizolipase wegen der Säurestabilität und relativ hohen Aktivität im sauren Milieu des mit Speisebrei gefüllten Magens eine hohe lipolytische Aktivität aufweist.

Das Enzymgemisch aus Aspergillus oryzae enthält Alpha- und Beta-Amylasen, verschiedene Proteasen sowie Cellulasen. Die **Proteasen** entsprechen in Wirkung und Molekülstruktur nicht direkt dem Trypsin und Chymotrypsin des menschlichen Pankreas, sondern greifen an unterschiedlichen Peptidbindungen mit unterschiedlichen Reaktionsprodukten an. Es gibt Hinweise darauf, dass Nahrungseiweiße von den Proteasen des Trockenextraktes aus Aspergillus oryzae anders aufgeschlossen werden als durch Pankreasproteasen. Das Gemisch aus **Alpha- und Beta-Amylasen** ist säurestabil und hat einen ähnlichen Wirkungsmechanismus wie die menschliche Alpha-Amylase (Beta-Amylasen kommen beim Menschen nicht vor). Die ebenfalls säurestabilen Cellulasen und Hemicellulasen spalten Gerüstsubstanzen und Zellhüllen pflanzlicher Nahrungsbestandteile. Ihre Bedeutung für die Verdauung ist umstritten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Rizolipase wird vom Körper nicht aufgenommen, sondern unverändert oder bakteriell zersetzt über den Stuhl ausgeschieden. Kenndaten für die aktuellen Aktivitäten und damit die digestive Potenz im oberen Dünndarmbereich liegen nicht vor.

Da der Extrakt aus Aspergillus oryzae vom Körper praktisch nicht aufgenommen, sondern über den Stuhl ausgeschieden wird, liegen keine Daten zur systemischen Pharmakokinetik vor. Wegen der Säurestabilität der Proteasen, Amylasen und Cellulasen können die Fertigarzneimittel mit dem Extrakt aus Aspergillus oryzae ohne spezifischen galenischen Säureschutz verabreicht werden. Kenndaten für die aktuellen Aktivitäten im oberen Dünndarm fehlen jedoch bisher.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die in NORTASE® enthaltenen Enzyme sind auch bei hoher Dosierung und bei Langzeitanwendung als toxikologisch weitgehend inert zu betrachten. Eine an Wistar-Ratten durchgeführte Untersuchung zur subakuten Toxizität der Rizolipase mit oralen Tagesdosen von 300 mg bzw. 600 mg (Dosierungen, die pro kg Körpergewicht die humanen um das 400fache übersteigen) über 45 Tage ergab keinerlei Hinweise auf irgendeine Unverträglichkeitsreaktion, kein Tier starb im Prüfungszeitraum. Bei den mit Lipase behandelten Tieren wurde eine im Vergleich zur Kontrollgruppe stärkere Zunahme des Körpergewichtes registriert. In einer an 24 Beagle-Hunden durchgeführten Studie mit einer Behandlungsdauer von 3 Monaten und 7 Tagen und 3 Dosierungsgruppen mit 1.000, 5.000 und 25.000 E/kg wurden ebenfalls keine Toxizitätszeichen beobachtet. Tägliche Gaben von 8.000, 24.000 und 72.000 E Lipase/kg Körpergewicht (60.000 E = 1,0 g Lipase), verabreicht über 6 Monate in einer an 120 Sprague-Dawley-Ratten durchgeführten Studie, führten weder zum vorzeitigen Tod eines Versuchstieres noch zu irgendwelchen substanzbedingten Unverträglichkeitsreaktionen, so dass die niedrigste toxische Dosis oberhalb von 72.000 E Lipase/kg Körpergewicht zu erwarten ist. Durchgeführte Untersuchungen mit den gleichen Dosisgruppen und der gleichen Dosierungsdauer an 24 Beagle-Hunden führten mit Ausnahme eines Einflusses auf den Kot – dosisabhängig wurden zunehmend breiige Faeces abgesetzt – zu analogen Ergebnissen. Teratologische Untersuchungen an Sprague-Dawley-Ratten (6.–15. Trächtigkeitstag) und NZW-Kaninchen (6.–18. Trächtigkeitstag) mit Dosierungen von 133, 400 und 1.200 mg Lipase/kg Körpergewicht ließen weder an Muttertieren noch an den Föten substanzbedingte Veränderungen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Magnesiumstearat, Lactose-Monohydrat, Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), Farbstoffe: Eisenoxid rot E 172, Titandioxid E 171.

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

- im unversehrten Behältnis: 3 Jahre
- nach Anbruch: 6 Monate

Der Patient wird in der Packungsbeilage darauf hingewiesen, dass das Arzneimittel nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden darf.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Es sind keine besonderen Lagerbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflasche(n) mit Polyethylen-Verschluss.

Originalpackungen mit
- 20 Hartkapseln N 1
- 50 Hartkapseln N 1
- 100 Hartkapseln N 2

Bündelpackung mit
- 200 (2 × 100) Hartkapseln N 3

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Repha GmbH
Biologische Arzneimittel
Alt-Godshorn 87
30855 Langenhagen

Tel.: (0511) 7 86 10-0
Fax: (0511) 7 86 10-99
Internet: www.repha.de
E-Mail: info@repha.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

7736.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14.12.2011

10. STAND DER INFORMATION

März 2021.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt