

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 Be-
standteile 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 festge-
legt. 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 Hart-
kapseln pro Mahlzeit) eingenommen wer-
den sollten.

Die Behandlung mit NORTASE® richtet sich
auf das Ziel, ein normales Körpergewicht
zu erreichen bzw. zu halten und die Stuhl-
gangshäufigkeit und -beschaffenheit zu nor-
malisieren.

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

Art der Anwendung

Die Hartkapseln werden unzerkaut mit
reichlich Flüssigkeit (Wasser, Saft oder lau-
warmer Tee) während einer Mahlzeit oder
einer Zwischenmahlzeit geschluckt. Sollte
das Schlucken der Kapseln schwierig sein
(z. B. kleine Kinder oder ältere Patienten),
können die Kapseln vorsichtig geöffnet und
der Inhalt in Wasser suspendiert werden.
Diese Mischung sollte sofort und vollstän-
dig heruntergeschluckt und nicht gelagert
werden. Anschließend ausreichend Flüssig-
keit trinken um eine vollständige Ein-
nahme sicherzustellen.

Die Dauer der Anwendung wird in Abhängig-
keit von der Behandlungsbedürftigkeit der
Erkrankung vom behandelnden Arzt festge-
legt. 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 be-
kannter Überempfindlichkeit gegen Schim-
melpilze (Schimmelpilzallergie) oder einen
anderen Bestandteil von NORTASE®.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-
sichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Bei Patienten mit Mukoviszidose ist in Ein-
zelfällen nach Gabe hoher Dosen von Ver-
dauungsenzymen die Bildung von Strikturen
der Ileozökalgion 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 Mund-
schleimhaut 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-Malab-
sorption sollten NORTASE® nicht einneh-
men.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen
Arzneimitteln und sonstige
Wechselwirkungen**

Folsäure

Die Resorption von Folsäure kann durch die
Einnahme verdauungsenzymhaltiger Fertig-
arzneimittel vermindert sein, sodass eine
zusätzliche Folsäurezufuhr erforderlich sein
kann.

Acarbose, Miglitol

Die Wirkung der oralen Antidiabetika Aca-
rbose und Miglitol kann durch die gleichzei-
tige Einnahme von Verdauungsenzymen
herabgesetzt werden.

Auswirkungen auf Laborwerte

Es gab Berichte über positive Versuchser-
gebnisse bei Verwendung des Bio-Rad
Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA-Tests
bei intensivmedizinischen Patienten, die
NORTASE® über eine Magensonde erhal-
ten haben und bei denen anschließend
festgestellt wurde, dass sie keine *Aspergil-*
lus-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 Verkehrs-
tüchtigkeit und die Fähigkeit zum
Bedienen von Maschinen**

NORTASE® hat keinen Einfluss auf die Ver-
kehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Be-
dienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

In seltenen Fällen wurden unspezifische
Begleiterscheinungen wie Diarrhoe, Übel-
keit, Obstipation und Oberbauchbeschwer-
den sowie allergisch bedingte Atem- und
Hautreaktionen nach berufsbedingter Sen-
sibilisierung mit Schimmelpilzenzymen be-
obachtet.

Meldung des Verdachts auf
Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwir-
kungen nach der Zulassung ist von großer
Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuier-
liche Überwachung des Nutzen-Risiko-Ver-
hältnisses 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 EIGEN-
SCHAFTEN**

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Säure-
stabiles Verdauungsenzympräparat pflanz-
licher Herkunft.

ATC-Code: A09AA02

In vitro entfaltet die **Rizolipase** ein Aktivitäts-
maximum bei pH 3,5 bis 7 mit einem Tempe-
ratur optimum von 37 °C. Wesentlicher Vor-
teil, z. B. gegenüber der Pankreaslipase, ist
die Säurestabilität. Die Struktur der Lipase
ist bekannt. Es handelt sich um ein Glyko-
protein 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-Monogly-
ceride entstehen, die dann vom menschi-
chen Dünndarm schnell aufgenommen wer-
den können. Rizolipase spaltet ähnlich wie die
tierische und menschliche Pankreaslipase
alle bekannten Nahrungsfette. Es wurde ge-
zeigt, dass Rizolipase wegen der Säuresta-
bilität 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, ver-
schiedene Proteasen sowie Cellulasen. Die
Proteasen entsprechen in Wirkung und
Molekülstruktur nicht direkt dem Trypsin und
Chymotrypsin des menschlichen Pankreas,
sondern greifen an unterschiedlichen Pep-
tidbindungen mit unterschiedlichen Reak-
tionsprodukten 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 säure-

stabil 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 2024.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig.

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

