

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Perenterol forte 250 mg Kapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Hartkapsel enthält:

250 mg Trockenhefe aus *Saccharomyces cerevisiae* HANSEN CBS 5926 (im med. Sprachgebrauch auch als *Saccharomyces boulardii* bezeichnet) entsprechend mindestens $1,8 \times 10^{10}$ lebensfähige Zellen/g Lyophilisat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Weiß, opake Hartkapseln

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur symptomatischen Behandlung akuter Diarrhöen.

Zur Vorbeugung und symptomatischen Behandlung von Reisediarrhöen sowie Diarrhöen unter Sondenernährung.

Zur begleitenden Behandlung (als Adjuvans) bei chronischen Formen der Akne.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Kinder ab 2 Jahre und Erwachsene nehmen:

- zur Behandlung akuter Diarrhöen 1- bis 2-mal täglich 1 Kapsel (entsprechend 250 bis 500 mg Trockenhefe aus *Saccharomyces boulardii* täglich).
- zur Vorbeugung von Reisediarrhöen, beginnend 5 Tage vor der Abreise, 1- bis 2-mal täglich 1 Kapsel (entsprechend 250 bis 500 mg Trockenhefe aus *Saccharomyces boulardii* täglich).
- bei sondenernährungsbedingten Diarrhöen täglich den Inhalt von 3 Kapseln in 1,5 Liter Nährlösung (entsprechend 750 mg Trockenhefe aus *Saccharomyces boulardii* täglich).
- bei Akne 3-mal täglich 1 Kapsel (entsprechend 750 mg Trockenhefe aus *Saccharomyces boulardii* täglich).

Art der Anwendung

Bei Blisterpackungen muss der Patient darauf hingewiesen werden, dass die Kapseln nicht durch

die Blisterfolie zu drücken sind, da die Kapseln sonst zerbrechen könnten. Zur Entnahme der Kapseln ist die Blisterfolie vorsichtig von einer Ecke her abzuziehen, bis die Kapsel frei im Blisternapf liegt. Erst dann kann die Kapsel aus dem Blisternapf entnommen werden.

Zum Einnehmen (ganze Kapseln) bzw. zum Einnehmen nach Einrühren (Kapselinhalt) in Flüssigkeit oder Speisen sowie als Zusatz von Sondennahrungen.

Die Kapseln sind unzerkaut vor den Mahlzeiten mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. einem Glas Wasser) einzunehmen. Zur erleichterten Einnahme, z.B. für Kinder kann die Kapsel durch Auseinanderziehen geöffnet werden. Der Kapselinhalt kann in Speisen oder Getränke eingerührt werden. Die Getränke oder Speisen dürfen nicht zu heiß (nicht über 50°C) oder eisgekühlt sein. Die Kapseln dürfen nicht zusammen mit Alkohol eingenommen werden.

Aufgrund der Gefahr einer Kontaminierung über die Raumluft dürfen die Kapseln nicht in den Räumen von Patienten geöffnet werden. Das medizinische Fachpersonal sollte bei der Handhabung von Probiotika für die Verabreichung Handschuhe tragen, die Handschuhe danach umgehend entsorgen und sich die Hände gründlich waschen (siehe Abschnitt 4.4).

Für die Einnahme von Hefepräparaten sind prinzipiell keine Einschränkungen der Anwendungsdauer bekannt.

Die Behandlung von Diarrhöen sollte noch einige Tage nach dem Sistieren der Beschwerden fortgesetzt werden.

Zur adjuvanten Therapie bei chronischen Formen der Akne ist die Einnahme über mehrere Wochen zu empfehlen.

4.3 Gegenanzeigen

Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber einem der Inhaltsstoffe; Hefeallergie, insbesondere gegen *Saccharomyces boulardii*; Patienten mit zentralem Venenkatheter; schwerkranke Patienten oder immunsupprimierte Patienten aufgrund des Fungämierisikos (siehe Abschnitt 4.4).

In der Gebrauchsinformation wird der Anwender darauf hingewiesen, dass Säuglinge und Kleinkinder unter 2 Jahren in jedem Fall von einer Selbstmedikation auszuschließen und nur nach Rücksprache mit dem Arzt zu behandeln sind.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es wurde sehr selten über Fälle von Fungämie (und positivem Nachweis von *Saccharomyces*stämmen in der Blutkultur) sowie Sepsis berichtet, meist bei Patienten mit zentralem Venenkatheter, schwerkranken oder immunsupprimierten Patienten. Diese äußerten sich meist mit Fieber. Nach Abbruch der Behandlung mit *Saccharomyces boulardii*, der Verabreichung von Antimykotika und, wenn notwendig, der Entfernung des Katheters war das Outcome zufriedenstellend. Bei einigen schwerkranken Patienten kam es hingegen zu einem tödlichen Verlauf (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Wie bei allen Medikamenten, die lebende Mikroorganismen enthalten, muss der Handhabung des Produkts in Gegenwart von Patienten mit zentralem aber auch peripherem Venenkatheter besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden, auch wenn die Patienten nicht mit *Saccharomyces boulardii* behandelt werden, um jegliche Kontaminierung durch die Hände und/oder Verbreitung über die Raumluft zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Durchfällen, die länger als 2 Tage andauern oder mit Blutbeimengungen oder Temperaturerhöhungen einhergehen, sollte ein Arzt aufgesucht werden.

Bei Durchfallerkrankungen muss insbesondere bei Kindern auf Ersatz von Flüssigkeit und Elektrolyten als wichtigste therapeutische Maßnahme geachtet werden.

Bei Verschlimmerung oder ausbleibender Besserung der Akne sollte ein Arzt konsultiert werden.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Perenterol forte nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Einnahme von im Magen-Darm-Trakt wirksamen Arzneimitteln gegen Pilzkrankungen (Antimykotika) kann das Behandlungsergebnis von Perenterol forte beeinträchtigen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Aus der verbreiteten Anwendung von Hefe als Lebensmittel haben sich bisher keine Hinweise auf Risiken in der Schwangerschaft und während der Stillzeit ergeben. Ergebnisse experimenteller Untersuchungen für *Saccharomyces boulardii* liegen nicht vor. Daher sollte das Arzneimittel in der Schwangerschaft und während der Stillzeit nicht angewendet werden.

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sehr selten: Fungämie bei Patienten mit zentralem Venenkatheter und bei schwerkranken oder immunsupprimierten Patienten (siehe Abschnitt 4.4)

Nicht bekannt: Sepsis bei schwerkranken oder immunsupprimierten Patienten (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: Überempfindlichkeitsreaktionen in Form von Juckreiz, Urtikaria, lokalem oder generalisiertem Exanthem sowie Quincke-Ödem, Atemnot und anaphylaktischer Schock.

In der Gebrauchsinformation erhält der Patient folgenden Hinweis:

Sollten Sie eine der genannten Überempfindlichkeitsreaktionen, insbesondere Schleimhautschwellung im Gesichtsbereich (Quincke-Ödem), Atemnot oder Anzeichen von allergischem Schock beobachten, setzen Sie dieses Arzneimittel ab und informieren Sie (sofort) einen Arzt, damit er über den Schweregrad und die gegebenenfalls erforderlichen Maßnahmen entscheiden kann.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Nicht bekannt: Blähungen, Verstopfung.

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, 53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet. Möglicherweise können bei Einnahme zu großer Mengen die unter 4.8 „Nebenwirkungen“ beschriebenen Beschwerden verstärkt auftreten.

Bei Unverträglichkeitsreaktionen (siehe Abschnitt 4.8) ist Perenterol forte abzusetzen. Normalerweise sind die Symptome danach ohne weitere Maßnahmen vollständig reversibel, im Einzelfall kann jedoch eine entsprechende medikamentöse Behandlung notwendig sein.

Bei anaphylaktischen Reaktionen (bis zum Schock) sind in Abhängigkeit von der Symptomausprägung die üblichen Sofortmaßnahmen zu ergreifen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Trockenhefe aus *Saccharomyces cerevisiae* HANSEN CBS 5926 (im med. Sprachgebrauch auch als *Saccharomyces boulardii* bezeichnet) in lebensfähiger Form bei Durchfall und Akne. Der enthaltene Hefestamm wird auch unter der Bezeichnung *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 geführt.

Pharmakotherapeutische Gruppen:

ATC-Code: A07FA02 (Mikrobielle Antidiarrhoika, *Saccharomyces boulardii*), D10B (Aknemittel zur systemischen Anwendung).

Die Wirksamkeit von *Saccharomyces boulardii* ist an die Lebensfähigkeit der Hefezellen gebunden.

Saccharomyces boulardii vermag Fimbrien tragende pathogene Bakterien zu binden. In vitro ist bei Co-Kultivierung von *Saccharomyces boulardii* mit *Proteus mirabilis* und *vulgaris*, *Salmonella typhi* und *typhimurium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, bestimmten Shigellen und *Candida albicans* eine Wachstumshemmung dieser Keime nachgewiesen worden. Angaben zur Konzentrationsabhängigkeit der Wachstumshemmung werden nicht gemacht.

Saccharomyces boulardii kann auch das Wachstum von *Clostridium difficile* hemmen bzw. die Toxin-Rezeptorbindung inhibieren sowie die durchfallerzeugende Wirkung enterotoxischer *Escherichia coli*-Stämme hemmen.

Am Modell der isolierten Darmschlinge wurde der durch Inkubation mit Choleratoxin induzierte Natrium- und Wassereinstrom ins Darmlumen durch *Saccharomyces boulardii* um 40 % reduziert. An Darmpräparaten wurde die durch Prostaglandin E₂ bzw. I₂ induzierte Erhöhung des serosamucosalen Chloridtransportes durch gleichzeitige Stimulierung mit *Saccharomyces boulardii* in einen gegenüber unbehandelten Kontrollen höheren mucosaserosalen Chloridfluss umgekehrt.

Eine Aktivitätserhöhung der darmmembranständigen Disaccharidasen Saccharase, Lactase und Maltase wurde tierexperimentell und am Menschen beobachtet.

Bei gnotobiotischen Mäusen und bei Hamstern verhinderte die Behandlung mit *Saccharomyces boulardii* die durch *Clostridium difficile* induzierte Kolitis.

Die enterotoxischen Effekte von *Clostridium difficile*-Toxin A wurden im Tiermodell durch *Saccharomyces boulardii* reduziert.

Nach oraler Gabe von *Saccharomyces boulardii* wird im Tierexperiment das sekretorische Immunglobulin (slgA) im Gastrointestinaltrakt erhöht.

Pädiatrische Patientengruppe:

Im publizierten wissenschaftlichen Erkenntnismaterial liegen zur symptomatischen Behandlung der akuten Diarrhöe zahlreiche kontrollierte Studien in unterschiedlichen Ländern und Metaanalysen zu Kindern zwischen einem Monat und 16 Jahren vor. Zusammenfassend zeigte sich eine positive Wirkung von *Saccharomyces cerevisiae* HANSEN CBS 5926-Trockenhefe auf die Durchfalldauer und die Stuhlfrequenz. Die täglich verabreichte Dosis lag zwischen 250 mg und 600 mg. Überwiegend wurden täglich zweimal 250 mg verabreicht. Die Anwendungsdauer lag zwischen 4 und 7 Tagen. Die Verträglichkeit war gut.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Es liegen keine Angaben vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei einmaliger oraler Gabe von 3 g/kg KG *Saccharomyces boulardii* wurden bei Mäusen und Ratten keine toxischen Reaktionen beobachtet.

Bei Gabe von ca. 330 mg/kg KG über 6 Wochen jeweils an 6 Tagen pro Woche an Hunden bzw. ca. 100 mg/kg KG/Tag peroral über 6 Monate an Ratten bzw. Kaninchen zeigten sich keine substanzbedingten Veränderungen.

Im Amestest mit *Salmonella typhimurium* TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 und TA 1538 wurden mit und ohne Aktivierung durch S9-Mix keine mutagenen Effekte gesehen.

Untersuchungen zur Embryotoxizität und zur Kanzerogenität liegen nicht vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Gelatine
Natriumdodecylsulfat
Farbstoff: Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Werden während oder kurz nach einer Therapie mit *Saccharomyces boulardii* mikrobiologische Stuhluntersuchungen durchgeführt, so sollte die Einnahme dem Untersuchungslabor mitgeteilt werden, da sonst falsch-positive Befunde erstellt werden könnten.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Packungen mit Glasflaschen: Die Glasflasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Blisterpackungen: keine besonderen Anforderungen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit Glasflaschen mit Polyethylen-Verschluss bzw. Blisterpackungen aus Aluminium/PVC-Folie.

Packungen mit 10, 20, 30, 50, 60, 100 Hartkapseln.

Klinikpackungen mit 10, 200 (10x20), 250 (25x10), 250 (5x50) Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG
Kuhloweg 37
D-58638 Iserlohn
Tel.: 02371 937-0
Fax: 02371 937-106
E-Mail: info@medice.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

15843.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung 23. Mai 1995
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung 21. Dezember 2007

10. STAND DER INFORMATION

01.2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig