FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ben-u-ron 75 mg Zäpfchen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Zäpfchen enthält 75 mg Paracetamol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Zäpfchen

Weiße bis elfenbeinfarbene Zäpfchen, ca. 26 mm lang.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

ben-u-ron 75 mg Zäpfchen wird angewendet bei Neugeborenen und Säuglingen ab 3 kg Körpergewicht zur symptomatischen Behandlung von leichten bis mäßig starken Schmerzen und Fieber.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Kinder

Paracetamol wird in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) und Alter dosiert, mit 10-15 mg/kg KG als Einzeldosis, bis maximal 60 mg/kg KG als Tagesgesamtdosis.
Das jeweilige Dosierungsintervall richtet sich nach der Symptomatik und der maximalen Tagesgesamtdosis. Es sollte 6 Stunden nicht unterschreiten.

Es wird empfohlen vor Behandlungsbeginn einen Arzt zu konsultieren.

Die folgenden Dosierungen werden empfohlen:

Körpergewicht (Alter)	Erste Dosis	Erhaltungsdosis	maximale Tagesdosis
3 – 4 kg (jünger als 3 Monate)	75 mg Paracetamol	alle 8-12 Stunden 75 mg Paracetamol	150 mg Paracetamol
4 – 5 kg (jünger als 3 Monate)	75 mg Paracetamol	alle 6-8 Stunden 75 mg Paracetamol	225 mg Paracetamol
4 kg (älter als 3 Monate)	75 mg Paracetamol	alle 6-8 Stunden 75 mg Paracetamol	225 mg Paracetamol
5 – 6 kg (älter als 3 Monate)	75 mg Paracetamol	alle 6 Stunden 75 mg Paracetamol	300 mg Paracetamol

Falls eine Behandlung über mehr als 72 Stunden erforderlich ist, muss ein Arzt konsultiert werden. Säuglinge bis zum vollendeten dritten Lebensmonat und insbesondere Früh- und Neugeborene sollten besonders sorgfältig überwacht und der Zeitraum bis zur Konsultation eines Arztes sollte verkürzt werden.

Besondere Patientengruppen

Leberinsuffizienz und leichte Niereninsuffizienz
Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen sowie Gilbert-Syndrom muss die Dosis vermindert bzw. das Dosisintervall verlängert werden.

Schwere Niereninsuffizienz
Bei schwerer Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min) muss ein Dosisintervall von mindestens 8 Stunden eingehalten werden.

Art der Anwendung

Zur rektalen Anwendung.
Die Zäpfchen werden möglichst nach dem Stuhlgang tief in den After eingeführt. Zur Verbesserung der Gleitfähigkeit können die Zäpfchen in der Hand erwärmt oder kurz in warmes Wasser getaucht werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Um das Risiko einer Überdosierung zu vermeiden, sollte sichergestellt werden, dass gleichzeitig angewendete Medikamente kein Paracetamol enthalten.

Paracetamol sollte in folgenden Fällen mit besonderer Vorsicht und unter ärztlicher Kontrolle angewendet werden:

- Leberfunktionsstörungen (z.B. durch Leberentzündungen) aufgrund des erhöhten hepatotoxischen Risikos (hepatozelluläre Insuffizienz, gleichzeitige Einnahme von Medikamenten, die die Leberfunktion beeinträchtigen)

- schwere Nierenfunktionsstörungen (GFR < 30 ml/min)
- Gilbert-Syndrom (Meulengracht-Krankheit)
- Erkrankungen, die mit einem reduzierten Glutathionspiegel einhergehen können (ggf. Dosisanpassung z.B. bei Diabetes mellitus, HIV, Down-Syndrom, Tumoren)
- Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase Mangel (Favismus)
- hämolytische Anämie
- Glutathion-Mangel
- Dehydratation
- Chronische Mangelernährung

Fälle von metabolischer Azidose mit vergrößerter Anionenlücke (HAGMA) aufgrund von Pyroglutaminsäure-(5-Oxoprolin-)Azidose wurden bei Patienten mit schweren Erkrankungen, wie schwerer Nierenfunktionsstörung und Sepsis, oder bei Patienten mit Mangelernährung oder anderen Ursachen für Glutathionmangel (z.B. chronischer Alkoholismus) berichtet, die mit einer therapeutischen Dosis von Paracetamol über einen längeren Zeitraum oder mit einer Kombination von Paracetamol und Flucloxacillin behandelt wurden.
Bei Verdacht auf HAGMA aufgrund einer Pyroglutaminsäure-Azidose wird ein sofortiges Absetzen von Paracetamol und eine engmaschige Überwachung empfohlen. Die Messung von Pyroglutaminsäure (5-Oxoprolin) im Urin kann nützlich sein, um Pyroglutaminsäure-Azidose als zugrunde liegende Ursache von HAGMA bei Patienten mit mehreren Risikofaktoren zu erkennen.

Bei hohem Fieber, Anzeichen einer Sekundärinfektion oder Anhalten der Symptome über mehr als drei Tage muss der Arzt konsultiert werden.

Allgemein sollen Paracetamol-haltige Arzneimittel ohne ärztlichen oder zahnärztlichen Rat nur wenige Tage und nicht in höheren als den empfohlenen Dosierungen angewendet werden.

Bei längerem hochdosiertem, nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch von Analgetika können Kopfschmerzen auftreten, die nicht durch erhöhte Dosen des Arzneimittels behandelt werden dürfen.

Ganz allgemein kann die gewohnheitsmäßige Einnahme von Schmerzmitteln, insbesondere bei Kombination mehrerer schmerzstillender Wirkstoffe zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen.

Bei abruptem Absetzen nach längerem hochdosiertem, nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch von Analgetika können Kopfschmerzen sowie Müdigkeit, Muskelschmerzen, Nervosität und vegetative Symptome auftreten. Die Absetzsymptomatik klingt innerhalb weniger Tage ab. Bis dahin soll die Wiedereinnahme von Schmerzmitteln unterbleiben und die erneute Einnahme nicht ohne ärztlichen Rat erfolgen.

Die einmalige Anwendung der Tagesgesamtdosis kann zu schweren Leberschäden führen; in solchem Fall sollte unverzüglich medizinische Hilfe aufgesucht werden.

<u>Auswirkungen auf Laborwerte</u>
Die Anwendung von Paracetamol kann die Harnsäurebestimmung mittels Phosphorwolframsäure sowie die Blutzuckerbestimmung mittels Glucose-Oxydase-Peroxydase beeinflussen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

- Die Einnahme von Probenecid hemmt die Bindung von Paracetamol an Glucuronsäure und führt dadurch zu einer Reduzierung der Paracetamol-Clearance um ungefähr den Faktor 2. Bei gleichzeitiger Einnahme von Probenecid sollte die Paracetamoldosis verringert werden.
- Bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, die zu einer Induktion des Cytochrom-P450-Enzymsystems in der Leber führen, wie z. B. bestimmte Schlafmittel/Sedativa und Antiepileptika (Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) sowie Rifampicin, wird ein möglicherweise toxischer

Metabolit gebildet und es können auch durch sonst unschädliche Dosen des Wirkstoffes Paracetamol Leberschäden hervorgerufen werden.
- Besondere Vorsicht ist bei potenziell hepatotoxischen Substanzen geboten (siehe Abschnitt 4.9).
- Bei gleichzeitiger Anwendung von Paracetamol und Zidovudin wird die Neigung zur Ausbildung von Neutropenie verstärkt. Paracetamol soll daher nur nach ärztlichem Anraten gleichzeitig mit Zidovudin angewendet werden.
- Cholestyramin verringert die Aufnahme von Paracetamol.
- Vorsicht ist geboten, wenn Paracetamol gleichzeitig mit Flucloxacillin angewendet wird, da die gleichzeitige Anwendung mit einer metabolischen Azidose mit vergrößerter Anionenlücke aufgrund einer Pyroglutaminsäure-(5-Oxoprolin-)Azidose in Zusammenhang gebracht wurde, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4).Die wiederholte Anwendung von Paracetamol über einen Zeitraum von länger als einer Woche verstärkt die Wirkung von Antikoagulantien, insbesondere Warfarin. Daher sollte die langfristige Anwendung von Paracetamol bei Patienten, die mit Antikoagulantien behandelt werden, nur unter medizinischer Aufsicht erfolgen. Die gelegentliche Anwendung von Paracetamol hat keinen signifikanten Einfluss auf die Blutungstendenz.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Eine große Datenmenge zu Schwangeren weist weder auf eine Fehlbildungen verursachende noch auf fetale/neonatale Toxizität hin. Epidemiologische Studien zur Neuroentwicklung von Kindern, die im Uterus Paracetamol ausgesetzt waren, weisen keine eindeutigen Ergebnisse auf. Falls klinisch erforderlich, kann Paracetamol während der Schwangerschaft angewendet werden. Es sollte jedoch mit der geringsten wirksamen Dosis für den kürzest möglichen Zeitraum und mit der geringstmöglichen Häufigkeit sowie nicht in Kombination mit anderen Arzneimitteln angewendet werden.

Stillzeit
Nach der Anwendung wird Paracetamol in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. Bislang sind keine unerwünschten Wirkungen oder Nebenwirkungen während des Stillens bekannt. Paracetamol kann in der Stillzeit in therapeutischen Dosen verabreicht werden.

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
Die Nebenwirkungen sind in der nachfolgenden Tabelle nach der MedDRA Systemorganklasse und der Häufigkeit aufgeführt. Sehr häufig (≥1/10); häufig (≥1/100, <1/10); gelegentlich (≥1/1.000, <1/100); selten (≥1/10.000, <1/1.000); sehr selten (<1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Leber- und Gallenerkrankungen	Selten	Anstieg der Lebertransaminasen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr selten	Veränderungen des Blutbildes wie Thrombozytopenie, Agranulozytose
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr selten	bei prädisponierten Personen Bronchospasmus (Analgetika-Asthma), Überempfindlichkeitsreaktionen von einfacher Hautrötung bis hin zu Urtikaria und anaphylaktischem Schock
Erkrankungen der Haut und	Sehr	schwere Hautreaktionen

des Unterhautzellgewebes	selten	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr selten	Post-Marketing-Erfahrung: Fälle von metabolischer Azidose mit hoher Anionenlücke, wenn Flucloxacillin gleichzeitig mit Paracetamol verwendet wird, in der Regel bei Vorliegen von Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4.)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Nicht bekannt	Metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke: Bei Patienten mit Risikofaktoren, die Paracetamol einnahmen, wurden Fälle von metabolischer Azidose mit vergrößerter Anionenlücke aufgrund von Pyroglutaminsäure-(5-Oxoprolin-)Azidose beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Eine Pyroglutaminsäure-Azidose kann bei diesen Patienten infolge eines niedrigen Glutathionspiegels auftreten.

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

4.9 Überdosierung

Bei einer Überdosierung kann das Potential der Leber zur Sulfatierung oder Glucuronidierung gesättigt werden und danach wird ein großer Teil der Dosis durch Oxidation metabolisiert. Wenn die Glutathiondepots der Leber erschöpft sind, erfolgt eine irreversible Bindung des reaktiven Metaboliten an die Makromoleküle der Leber. Es ist deshalb wichtig, dass die Behandlung mit einem Antidot so früh wie möglich begonnen wird, um Leberschädigungen zu vermeiden oder zu begrenzen. Nach der Einnahme einer Überdosis Paracetamol oder während der ersten Tage danach können Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Benommenheit, Appetitlosigkeit und ein allgemeines Krankheitsgefühl auftreten. Klinisch relevante Anzeichen einer Leberschädigung treten möglicherweise innerhalb von 4-6 Tagen auf. Ein akutes Nierenversagen mit Nekrosen der Tubuli kann sich entwickeln. Herzrhythmusstörungen, Herzversagen und Pankreatitis wurden ebenso berichtet.

Toxizität
5 g Paracetamol innerhalb von 24 Stunden bei 3,5 Jahre alten Kindern, 15-20 g bei Erwachsenen und 10 g bei Alkoholikern führten zu tödlichen Vergiftungen. Die toxische Dosis ist bei Kindern und Erwachsenen >140 mg/kg. Abmagerung, Dehydration und andere Arzneimittel, die wie z.B. bestimmte Antiepileptika (Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin), Rifampicin und Johanniskraut können eine Enzyminduktion bewirken, sowie der regelmäßige Konsum von Alkohol sind Risikofaktoren für das Auftreten von Leberschädigungen selbst nach leichter Überdosierung.

Selbst subakutes "therapeutisches" Überdosieren mit 6 g/Tag über 1 Woche oder 20 g innerhalb 2-3 Tagen führte zu toxischen Effekten.

Behandlung
Die sofortige Behandlung ist für die Beherrschung einer Überdosierung von Paracetamol essentiell. Paracetamol-Plasmaspiegel sollten bestimmt werden. Eine engmaschige Überwachung von Leber- und Nierenfunktion sowie Gerinnungs- und Elektrolytstatus ist erforderlich. Im Falle einer Überdosierung ist die i.v. Gabe von Acetylcystein die Behandlung der Wahl. Die Behandlung mit Acetylcystein sollte sofern möglich innerhalb von 10 Stunden nach der Einnahme der toxischen Dosis begonnen werden.

Acetylcystein sollte mittels i.v. Infusionen verabreicht werden, mit einer Anfangsdosierung von 150 mg/kg Körpergewicht in 200-300 ml isotonischer Infusionslösung, 15 Minuten lang, gefolgt von einer Infusion von 50 mg/kg Körpergewicht über 4 Stunden und dann von 100 mg/kg Körpergewicht über 16 Stunden. Falls eine i.v. Gabe von Acetylcystein aus irgendwelchen Gründen nicht möglich ist, kann alternativ Methionin oral mit einer Dosierung von 4 x 1 g (Kinder) bzw. 3 x 3 g (Erwachsene) gegeben werden. Falls die Plasmaspiegel von Paracetamol anhaltend im toxischen Bereich sind, besteht auch nach der Behandlung mit dem Antidot die Gefahr eines akuten Leber- oder Nierenversagens. Es sollten deshalb die Plasmaspiegel von Paracetamol überwacht werden, um danach zu entscheiden, ob eine weitere Behandlung erforderlich ist. Eine Dialysebehandlung kann zur Reduktion der Plasmaspiegel von Paracetamol angezeigt sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika und Antipyretika, Anilide.
ATC-Code: N02BE01

Paracetamol hat eine analgetische, antipyretische und sehr schwache antiphlogistische Wirkung. Der Wirkungsmechanismus ist nicht eindeutig geklärt. Nachgewiesen ist eine ausgeprägte Hemmung der cerebralen Prostaglandinsynthese, während die periphere Prostaglandinsynthese nur schwach gehemmt wird. Ferner hemmt Paracetamol den Effekt endogener Pyrogene auf das hypothalamische Temperaturregulationszentrum.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Nach rektaler Gabe wird Paracetamol bis zu 100 % resorbiert; maximale Plasmakonzentrationen werden mit ben-u-ron 75 mg Zäpfchen nach 1-2 Stunden erreicht. Die Plasmaproteinbindung ist gering (bis zu 10 %), kann aber bei Überdosierung ansteigen.

Distribution
Paracetamol wird in der Leber durch Konjugation an Glucuronid oder Sulfat metabolisiert. Ein kleinerer Teil (bei therapeutischen Dosierungen etwa 3-10 %) wird durch das Cytochrom-P450-System metabolisiert und das hierbei entstehende reaktive Zwischenprodukt wird in erster Linie an Glutathion gebunden und als Cystein oder Mercaptursäurekonjugat über die Nieren ausgeschieden. 2-3 % der therapeutischen Dosierung werden unverändert ausgeschieden, 80-95% werden als Glucuronid oder Sulfat ausgeschieden und ein kleinerer Teil als Konjugate von Cystein oder Mercaptursäure.

Elimination
Die Eliminationshalbwertszeit beträgt durchschnittlich 2,5-5 Stunden. Binnen 24 Stunden erfolgt im Allgemeinen eine vollständige Ausscheidung.
Bei Leber- und Nierenfunktionsstörungen, nach Überdosierungen sowie bei Neugeborenen ist die Halbwertszeit verlängert. Das Maximum der Wirkung und die durchschnittliche Wirkdauer (4-6 Stunden) korrelieren in etwa mit der Plasmakonzentration.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Tierversuchen zur akuten, subchronischen und chronischen Toxizität von Paracetamol, an Ratte und Maus, wurden gastrointestinale Läsionen, Veränderungen im Blutbild, degenerative Veränderungen des Leber- und Nierenparenchyms sowie Nekrosen beobachtet. Der Grund für diese Veränderungen ist einerseits im Wirkungsmechanismus und andererseits im Metabolismus von Paracetamol zu suchen. Diejenigen Metaboliten, die vermutlich Ursache der toxischen Wirkung und der daraus folgenden Veränderungen an Organen sind, wurden auch beim Menschen gefunden. Während einer Langzeitanwendung (das heißt 1 Jahr) im Bereich maximaler therapeutischer Dosen wurden auch sehr seltene Fälle einer reversiblen chronischen aggressiven Hepatitis beobachtet. Bei subtoxischen Dosen

können nach dreiwöchiger Einnahme Intoxikationssymptome auftreten. Daher sollte Paracetamol nicht über längere Zeit und nicht in höheren Dosen eingenommen werden.

Umfangreiche Untersuchungen ergaben keine Evidenz für ein relevantes genotoxisches Risiko von Paracetamol im therapeutischen, das heißt nicht-toxischen Dosisbereich.

Aus Langzeituntersuchungen an Ratten und Mäusen liegen keine Hinweise auf relevante tumorigene Effekte in nicht-hepatotoxischen Dosierungen von Paracetamol vor.

Paracetamol passiert die Plazenta.
Es sind keine konventionellen Studien verfügbar, in denen die aktuell akzeptierten Standards für die Bewertung der Reproduktionstoxizität und der Entwicklung verwendet werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hartfett

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahme für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Polyethylen Blisterstreifen
Packung mit 10 Zäpfchen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

bene-Arzneimittel GmbH
Herterichstraße 1
81479 München
Deutschland
✉ Postfach 710269
81452 München
Telefon: 0 89 / 7 49 87-0
Telefax: 0 89 / 7 49 87- 142
contact@bene-arzneimittel.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

51011.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

13.05.2002 / 23.12.2008

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig