

1. Bezeichnung des Arzneimittels

ben-u-ron[®] 500 mg, Zäpfchen

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoff: 1 Zäpfchen enthält 500 mg Paracetamol.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Weiß bis elfenbeinfarbene, geruchlose, torpedoförmige Zäpfchen zur rektalen Anwendung.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung leichter bis mäßig starker Schmerzen und/oder Fieber.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

ben-u-ron[®] wird in Abhängigkeit von Alter bzw. Körpergewicht dosiert, in der Regel mit 10–15 mg Paracetamol pro kg Körpergewicht als Einzeldosis, bis 60 mg/kg Körpergewicht als Tagesgesamtdosis.

Allgemeines Dosierungsschema für Paracetamol:

Alter	Körpergewicht	Einmaldosis	Maximaldosis pro Tag (24 Std.)
6 bis 9 Jahre	mehr als 22 kg, bis 30 kg	1 Zäpfchen (entsprechend 500 mg Paracetamol)	2 bis 3 Zäpfchen (entsprechend bis 1.500 mg Paracetamol)
9 bis 12 Jahre	mehr als 30 kg, bis 40 kg	1 Zäpfchen (entsprechend 500 mg Paracetamol)	bis 3 Zäpfchen (entsprechend bis 1.500 mg Paracetamol)
älter als 12 Jahre	mehr als 40 kg	1–2 Zäpfchen (entsprechend 500–1.000 mg Paracetamol)	bis 8 Zäpfchen (entsprechend bis 4.000 mg Paracetamol)

Die Maximaldosis pro Tag (24 Stunden) darf keinesfalls überschritten und der zeitliche Abstand bis zur Anwendung des nächsten Zäpfchens (sofern dies notwendig ist) muss mindestens 6 Stunden betragen.

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

Niereninsuffizienz

Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min) muss ein Dosisintervall von mindestens 8 Stunden eingehalten werden.

Art der Anwendung

Die Zäpfchen werden möglichst nach dem Stuhlgang tief in den After eingeführt. Zur Verbesserung der Gleitfähigkeit evtl. Zäpfchen in der Hand erwärmen oder ganz kurz in heißes Wasser tauchen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Paracetamol, Soja oder einen der sonstigen Bestandteile.

Schwere hepatozelluläre Insuffizienz (Child-Pugh ≥ 9).

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Eine Überschreitung der empfohlenen Dosis kann zu sehr schweren Leberschäden führen. Die Gabe eines Antidots sollte so rasch wie möglich erfolgen. Siehe Abschnitt 4.9.

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

Vorsichtsmaßnahmen

Paracetamol sollte in folgenden Fällen mit besonderer Vorsicht (d. h. mit einem verlängerten Dosisintervall oder verminderter Dosis) und unter ärztlicher Kontrolle angewendet werden.

- Hepatozelluläre Insuffizienz (Child-Pugh < 9)
- Chronischer Alkoholmissbrauch
- Schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min; siehe Abschnitt 4.2)
- Gilbert-Syndrom (Meulengracht-Krankheit)

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 erhöhter Dosis angewendet werden.

Bei längerem hochdosierten, nicht bestimmungsgemäßen 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 hochdosierten, nicht bestimmungsgemäßen 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.

Hinweis:

ben-u-ron[®] 500 mg Zäpfchen sind nicht geeignet für Kinder unter 6 Jahren. Hierfür stehen Arzneimittel in anderen Darreichungsformen beziehungsweise mit geeigneterem Wirkstoffgehalt zur Verfügung.

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.
- Salicylamide können zu einer Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit von Paracetamol führen.
- Besondere Vorsicht ist bei der gleichzeitigen Einnahme von Arzneimitteln, die zu einer Enzyminduktion führen, sowie bei potenziell hepatotoxischen Substanzen geboten (siehe Abschnitt 4.9).
- Antikoagulantien: Die wiederholte Einnahme von Paracetamol über mehr als eine Woche verstärkt die Wirkung von Antikoagulantien. Die gelegentliche Einnahme von Paracetamol hat keine signifikanten Auswirkungen.
- Bei gleichzeitiger Anwendung von Paracetamol und AZT (Zidovudin) wird die Neigung zur Ausbildung einer Neutropenie verstärkt. Dieses Arzneimittel soll daher nur nach ärztlichem Anraten gleichzeitig mit AZT angewendet werden.

Auswirkungen auf Laborwerte

Die Anwendung von Paracetamol kann die Harnsäurebestimmung mittels Phosphorwolframsäure sowie die Blutzuckerbestimmung mittels Glucose-Oxydase-Peroxydase beeinflussen.

4.6 Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Epidemiologische Daten zur oralen Anwendung therapeutischer Dosen von Paracetamol geben keinen Hinweis auf mögliche unerwünschte Nebenwirkungen auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Feten/Neugeborenen. Prospektive Daten zur Überdosierung während der Schwangerschaft zeigten keinen Anstieg des Risikos von Fehlbildungen. Reproduktionsstudien zur oralen Anwendung ergaben keinen Hinweis auf das Auftreten von Fehlbildungen oder Fetotoxizität.

Unter normalen Anwendungsbedingungen kann Paracetamol während der gesamten Schwangerschaft nach Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses eingenommen werden.

Während der Schwangerschaft sollte Paracetamol nicht über einen längeren Zeitraum, in höheren Dosen oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln eingenommen werden, da eine Sicherheit der Anwendung für diese Fälle nicht belegt ist.

Stillzeit

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

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es sind keine negativen Auswirkungen zu erwarten.

4.8 Nebenwirkungen

- Leber:
Selten (> 1/10.000, < 1/1000): Anstieg der Lebertransaminasen.
- Blutbild:
Sehr selten (< 1/10.000, einschließlich Einzelfälle). Veränderungen im Blutbild wie Thrombozytopenie, Agranulozytose.
- Atemwege:
Sehr selten (< 1/10.000, einschließlich Einzelfälle): bei prädisponierten Personen Bronchospasmus (Analgetika-Asthma).
- Allgemein:
Sehr selten (< 1/10.000, einschließlich Einzelfälle): Überempfindlichkeitsreaktionen von einfacher Hautrötung bis hin zu Urtikaria und anaphylaktischem Schock, der einen sofortigen Abbruch der Therapie notwendig macht.
- Entölte Phospholipide aus Sojabohnen können sehr selten allergische Reaktionen hervorrufen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Ein Intoxikationsrisiko besteht insbesondere bei älteren Menschen, kleinen Kindern, Personen mit Lebererkrankungen, chronischem Alkoholmissbrauch, chronischer Fehlernährung und bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, die zu einer Enzyminduktion führen. In diesen Fällen kann eine Überdosierung zum Tod führen.

In der Regel treten folgende Symptome innerhalb von 24 Stunden auf: Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Blässe und Unterleibschmerzen. Danach kann es zu einer Besserung des subjektiven Befindens kommen, es bleiben jedoch leichte Leibschmerzen als Hinweis auf eine Leberschädigung.

Eine Überdosierung mit ca. 6 g oder mehr Paracetamol als Einzeldosis bei Erwachsenen oder mit 140 mg/kg Körpergewicht als Einzeldosis bei Kindern führt zu Leberzellnekrosen, die zu einer totalen irreversiblen Nekrose und später zu hepatozellulärer Insuffizienz, metabolischer Azidose und Enzephalopathie führen können. Diese wiederum können zu Koma, auch mit tödlichem Ausgang, führen. Gleichzeitig wurden erhöhte Konzentrationen der Lebertransaminasen (AST, ALT), Laktatdehydrogenase und des Bilirubins in Kombination mit einer erhöhten Prothrombinzeit beobachtet, die 12 bis 48 Stunden nach der Anwendung auftreten können. Klinische Symptome der Leberschäden werden in der Regel nach 2 Tagen sichtbar und erreichen nach 4 bis 6 Tagen ein Maximum.

Auch wenn keine schweren Leberschäden vorliegen, kann es zu akutem Nierenversagen mit akuter Tubulusnekrose kommen. Zu anderen, leberunabhängigen Symptomen, die nach einer Überdosierung mit Paracetamol beobachtet wurden, zählen Myokardanomalien und Pankreatitis.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung:

Bereits bei Verdacht auf Intoxikation mit Paracetamol ist

- in den ersten 10 Stunden die intravenöse Gabe von SH-Gruppen-Donatoren wie z. B. N-Acetylcystein sinnvoll. N-Acetylcystein kann aber auch nach 10 und bis zu 48 Stunden noch einen gewissen Schutz bieten. In diesem Fall erfolgt eine längerfristige Einnahme.
- Durch Dialyse kann die Plasmakonzentration von Paracetamol abgesenkt werden.
- Bestimmungen der Plasmakonzentration von Paracetamol sind empfehlenswert.

Die weiteren Therapiemöglichkeiten zur Behandlung einer Intoxikation mit Paracetamol richten sich nach Ausmaß, Stadium und klinischen Symptomen entsprechend den üblichen Maßnahmen in der Intensivmedizin.

5. Pharmakologische Eigenschaften

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

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Der analgetische und antipyretische Wirkungsmechanismus von Paracetamol ist nicht eindeutig geklärt. Eine zentrale und periphere Wirkung ist wahrscheinlich. 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 zu 68–88 % resorbiert; maximale Plasmakonzentrationen werden erst nach 3–4 Stunden erreicht.

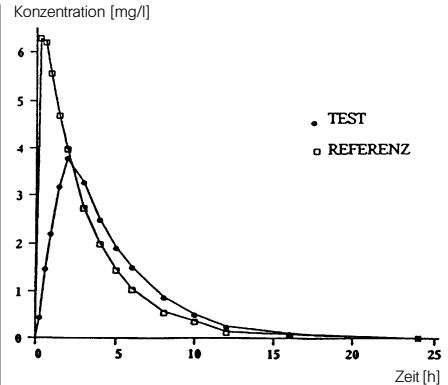
Bioverfügbarkeit

Eine im Jahr 1992 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 17 Probanden ergab für das Zäpfchen mit 500 mg als Testpräparat im Vergleich zur Tablette mit 500 mg als Referenzpräparat:

	Testpräparat	Referenzpräparat
Maximale Plasmakonzentration		
C _{max} [mg/l]:	3,81 ± 1,42	7,31 ± 1,36
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration		
t _{max} [h]:	2,0 ± 0,46	0,56 ± 0,34
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve AUC _{0-t} [mg/1 x h]:	19,71 ± 7,91	21,92 ± 7,31

Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite

Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:



Die relative Bioverfügbarkeit für ben-u-ron® 500 mg Zäpfchen beträgt 90,8 % bezogen auf die Tablettenformulierung.

Verteilung

Paracetamol verteilt sich rasch in allen Geweben. Blut-, Plasma- und Speichelkonzentrationen sind vergleichbar. Die Plasmaproteinbindung ist gering.

Stoffwechsel

Paracetamol wird vorwiegend in der Leber auf hauptsächlich zwei Wegen metabolisiert: Konjugation mit Glucuronsäure und Schwefelsäure. Bei Dosen, die die therapeutische Dosis übersteigen, ist der zuletzt genannte Weg rasch gesättigt. Ein geringer Teil der Metabolisierung erfolgt über den Katalysator Cytochrom P 450 (hauptsächlich CYP2E1) und führt zur Bildung des Metaboliten N-Acetyl-p-benzochinonimin, der normalerweise rasch durch Glutathion entgiftet und durch Cystein und Mercaptursäure gebunden wird. Im Falle einer massiven Intoxikation ist die Menge dieses toxischen Metaboliten erhöht.

Elimination

Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend im Urin. 90 % der aufgenommenen Menge werden innerhalb von 24 Stunden vorwiegend als Glucuronide (60 bis 80 %) und Sulphatkonjugate (20 bis 30 %) über die Nieren ausgeschieden. Weniger als 5 % werden in unveränderter Form ausgeschieden.

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt in etwa zwei Stunden. 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.

Niereninsuffizienz

Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min) ist die Ausscheidung von Paracetamol und seinen Metaboliten verzögert.

Ältere Patienten

Die Fähigkeit zur Konjugation ist unverändert.

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 Ver-

änderungen 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. Aus Tierstudien und den bisherigen Erfahrungen an Menschen ergeben sich keine Hinweise auf Fruchtschädigungen.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hartfett,
entölte Phospholipide aus Sojabohnen

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 5 Jahre.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

ben-u-ron® 500 mg Zäpfchen
Aluminium Blisterstreifen mit 5 Zäpfchen.
OP mit 10 Zäpfchen N1
AP mit 10 × 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
Postfach 710269
81452 München
Telefon: 0 89/7 49 87-0
Telefax: 0 89/7 49 87-142
contact@bene-arzneimittel.de

8. Zulassungsnummer

6012055.02.00

9. Datum der Verlängerung der Zulassung

01.12.2006

10. Stand der Information

November 2007

11. Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin