

1. Bezeichnung des Arzneimittels

ben-u-ron 75 mg

**2. Verschreibungsstatus/
Apothekenpflicht**

Apothekenpflichtig

3. Zusammensetzung des Arzneimittels

3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Anilinderivat
Analgetikum/Antipyretikum

3.2 Arzneilich wirksame Bestandteile

1 Zäpfchen enthält 75 mg Paracetamol.

3.3 Sonstige Bestandteile

Harfett

4. Anwendungsgebiete

Zur symptomatischen Behandlung von leichten bis mäßig starken Schmerzen und Fieber.

Für Säuglinge ab 3 kg Körpergewicht.

5. Gegenanzeigen

Dieses Arzneimittel darf nicht angewendet werden bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Paracetamol oder einen der sonstigen Bestandteile der Zäpfchen.

6. Nebenwirkungen

Häufige Nebenwirkungen

(> 1/100; < 1/10)

Zentralnervensystem: Benommenheit
Gastrointestinaltrakt: Nausea, Erbrechen

Gelegentliche Nebenwirkungen

(> 1/1000; < 1/100)

Allgemeine Störungen: Kopfschmerzen, Perspiration/Schweißausbruch, Hypothermie
Zentralnervensystem: Schwindel, Schläfrigkeit, Nervosität

Gastrointestinaltrakt: Diarrhoe, Bauchschmerzen (mit Krämpfen und Brennen) Verstopfung (Obstipation)
Lunge, Thorax, Brustraum: Brennen im Rachen

Seltene Nebenwirkungen

(> 1/10000; < 1/1000)

Hautrötungen

Sehr seltene Nebenwirkungen

(> 1/10000 und Einzelfallberichte)

Allergische Reaktionen, ausgeprägte Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Paracetamol (Quincke-Ödem), Atemnot, Schweißausbruch, Übelkeit, Blutdruckabfall bis hin zum Schock, Störungen der Blutbildung (Thrombozytopenie, Leukopenie, in Einzelfällen Agranulozytose, Pancytopenie), Bronchospasmen (Analgetika-Asthma) bei prädisponierten Personen.

Eine Leberschädigung kann bei der Anwendung überhöhter Dosen (ca. 6 g Paracetamol bei Erwachsenen) über einen längeren Zeitraum (z. B. 3 Wochen) auftreten, selbst wenn zuvor keine Leberfunktionsstörung (wie z. B. bei Antialkoholikern) bestand.

Klinisch-epidemiologische Daten geben insgesamt und trotz methodischer Unzulänglichkeiten in den einzelnen Studien klare Hinweise, dass die Einnahme von Analgetika

Alter	Körpergewicht	1. Dosis	Erhaltungsdosis	maximale Tagesdosis (24 Std.)
jünger als 3 Monate	3–4 kg	1 Zäpfchen (75 mg Paracetamol)	alle 8–12 Stunden 1 Zäpfchen (75 mg Paracetamol)	2 Zäpfchen (150 mg Paracetamol)
jünger als 3 Monate	4–5 kg	1 Zäpfchen (75 mg Paracetamol)	alle 6–8 Stunden 1 Zäpfchen (75 mg Paracetamol)	3 Zäpfchen (225 mg Paracetamol)
älter als 3 Monate	4 kg	1 Zäpfchen (75 mg Paracetamol)	alle 6–8 Stunden 1 Zäpfchen (75 mg Paracetamol)	3 Zäpfchen (225 mg Paracetamol)
älter als 3 Monate	5 kg	1 Zäpfchen (75 mg Paracetamol)	alle 6 Stunden 1 Zäpfchen (75 mg Paracetamol)	4 Zäpfchen (300 mg Paracetamol)

über einen längeren Zeitraum zu Nephropathie (entzündlichen Nierenerkrankungen) mit Papillennekrose und interstitieller Nephritis sowie sekundären Entzündungen des Nierenbeckens führen kann.

7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, die zu einer Induktion des Cytochrom P450 Enzymsystems in der Leber führen, wie z. B. bestimmte Schlafmittel und Antiepileptika (u. a. 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.

Bei gleichzeitiger Gabe von Paracetamol und Chloramphenicol kann die Ausscheidung von Chloramphenicol deutlich verlangsamt sein mit dem Risiko der erhöhten Toxizität.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Paracetamol und Zidovudin wird die Neigung zur Ausbildung einer Neutropenie verstärkt. Dieses Arzneimittel soll daher nur nach ärztlichem Anraten gleichzeitig mit Zidovudin angewendet werden.

8. Warnhinweise

Das Arzneimittel sollte nur mit besonderer Vorsicht und unter ärztlicher Kontrolle angewendet werden bei:

- Leberfunktionsstörungen (z. B. durch Leberentzündungen) aufgrund des erhöhten hepatotoxischen Risikos,
- schweren Nierenfunktionsstörungen,
- dem Gilbert-Syndrom (Meulengracht-Krankheit).

Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit

Epidemiologische Untersuchungen über die orale Anwendung therapeutischer Dosen von Paracetamol zeigten keine unerwünschten Wirkungen auf die Schwangerschaft oder auf den Fötus bzw. das Neugeborene.

Prospektive Untersuchungen bei Schwangerschaften, in denen eine Überdosierung aufgetreten ist, zeigten kein erhöhtes Risiko einer Missbildung. Reproduktionsstudien bei oraler Anwendung zeigten keine Missbildungen oder fötotoxische Effekte.

Demzufolge kann Paracetamol unter normalen Bedingungen nach einer Nutzen-Risiko-Abwägung während der gesamten Schwangerschaft angewendet werden.

Während der Schwangerschaft sollte Paracetamol nicht über längere Zeit, in hoher Dosierung oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln eingenommen werden, da eine Sicherheit der Anwendung für diese Fälle nicht belegt ist.

Paracetamol geht nach oraler Anwendung in geringen Mengen in die Muttermilch über. Da nachteilige Folgen für den Säugling nicht bekannt sind, können therapeutische Dosierungen während der Stillzeit gegebenenfalls angewendet werden.

9. Wichtigste Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Es wird empfohlen vor Behandlungsbeginn einen Arzt zu konsultieren.

Die folgenden Dosierungen werden empfohlen:

Siehe Tabelle

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.

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

11. Art und Dauer 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.

Die Maximaldosis pro Tag (24 Stunden) darf keinesfalls überschritten werden und der zeitliche Abstand bis zur Anwendung des nächsten Zäpfchens (sofern dies notwendig ist) muss mindestens den unter „Erhaltungsdosis“ genannten Intervallen entsprechen. Paracetamol-haltige Arzneimittel sollen ohne ärztlichen Rat nur wenige Tage und nicht in erhöhter Dosis angewendet werden.

12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Bei einer Überdosierung kann das Potential der Leber zur Sulfat- oder Glucuronidkonjugation gesättigt werden und danach wird ein großer Teil der Dosis durch Oxidation metabolisiert. Falls 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 3½ Jahre alten Kindern, 15–20 g bei Erwachsenen und 10 g bei Alkoholikern führen zu tödlichen Vergiftungen. Die toxische Dosis ist bei Kindern und Erwachsenen 140 mg/kg Körpergewicht. Fasten, 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. Plasmaspiegel sollten bestimmt werden. Eine enge Überwachung von Leber- und Nierenfunktion sowie Gerinnungs- und Elektrolytstatus ist erforderlich. Im Falle einer Überdosierung ist die i.v. Gabe von N-Acetylcystein die Behandlung der Wahl. Die Behandlung mit N-Acetylcystein sollte — sofern möglich — innerhalb von 10 Stunden nach der Einnahme der toxischen Dosis begonnen werden. N-Acetylcystein sollte durch i.v. Infusionen gegeben werden, mit einer Anfangsdosierung von 150 mg/kg Körpergewicht in 200–300 ml isotonischer Infusionslösung, innerhalb von 15 Minuten 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 N-Acetylcystein aus irgendwelchen Gründen nicht möglich ist, kann alternativ Methionin oral mit einer Dosierung von 4 × 1 g (Kinder) bzw. 3 × 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.

13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik, Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

13.1 Pharmakologische Eigenschaften

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.

13.2 Toxikologische Eigenschaften

Im Tierversuch zur akuten, subchronischen und chronischen Toxizität von Paracetamol an Ratte und Maus traten Läsionen im Magen-Darm-Trakt, Blutbildveränderungen, Degeneration des Leber- und Nierenparenchyms bis hin zu Nekrosen auf. Die Ursachen dieser Veränderungen sind einerseits auf den Wirkungsmechanismus (s. o.) und andererseits auf den Metabolismus von Paracetamol zurückzuführen. Die Metabolite, denen die toxischen Wirkungen zugeschrieben werden und die entsprechenden Organveränderungen sind auch beim Menschen nachgewiesen. Ferner wurden bei der Langzeitanwendung (z. B. 1 Jahr) von Dosen im Bereich der maximalen therapeutischen Dosierung sehr seltene Fälle einer reversiblen, chronischen aktiven Hepatitis berichtet. Bei der Anwendung subtoxischer Dosierungen können Anzeichen toxischer Effekte nach einer Einnahme über 3 Wochen auftreten. Daher sollte Paracetamol nicht über längere Zeit und 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 Langzeitstudien an Ratten und Mäusen liegen keine Hinweise auf relevante tumor-erzeugende Effekte in nicht-hepatotoxischen Dosierungen von Paracetamol vor.

Paracetamol passiert die Plazenta. Aus Tierversuchen und den bisherigen Erfahrungen an Menschen ergeben sich keine Hinweise auf Fruchtschädigungen.

13.3 Pharmakokinetik

Nach rektaler Gabe wird Paracetamol bis zu 100 % resorbiert; maximale Plasmakonzentrationen werden mit ben-u-ron® 75 mg nach 1–2 Stunden erreicht. Die Plasmaproteinbindung ist gering (bis zu 10 %), kann aber bei Überdosierung ansteigen. Paracetamol wird in der Leber durch Konjugation an Glucoronid oder Sulfat metabolisiert. Ein kleinerer Teil (bei therapeutischen Dosierungen etwa 3–10 %) wird durch das Cyto-

chrom 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 Glucoronid oder Sulfat ausgeschieden und ein kleinerer Teil als Konjugate von Cystein oder Mercaptursäure. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt durchschnittlich 2,5 bis 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.

13.4 Bioverfügbarkeit

Eine im Jahr 1999 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 22 Probanden ergab für das Zäpfchen mit 75 mg als Testpräparat im Vergleich zu einer oral verabreichten Lösung mit 75 mg Paracetamol als Referenzpräparat:

	Testpräparat	Referenzpräparat
maximale Plasmakonzentration	767	969
C _{max} [ng/ml]:	(518–1526)	(491–1617)
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration	1,0	0,67
t _{max} [h]:	(0,33–2,0)	(0,33–2,5)
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve	3393	3273
AUC _{0-t} [mg/l × h]:	(2629–4729)	(2553–4118)

Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite

Siehe Abbildung

Die relative Bioverfügbarkeit für ben-u-ron® 75 mg Suppositorien beträgt 104,0 % bezogen auf die orale Paracetamolösung.

14. Sonstige Hinweise

Keine

15. Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 5 Jahre.

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

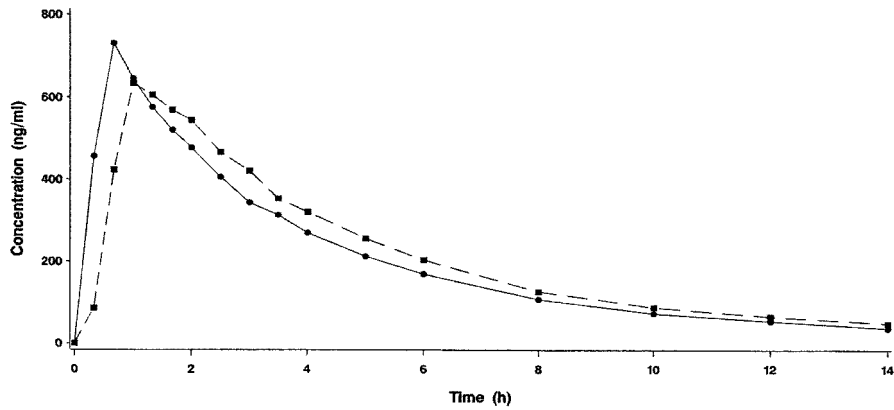
16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Nicht über 25 °C lagern.

16a. Besondere Maßnahmen zur Beseitigung von nicht verwendeten Arzneimitteln oder sonstige besondere Vorichtsmaßnahmen, um Gefahren für die Umwelt zu vermeiden

Keine.

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



17. Darreichungsformen und Packungsgrößen

ben-u-ron 75 mg sind etwa 26 mm lange weiße bis elfenbeinfarbene Zäpfchen
 10 Zäpfchen N1
 AP: 100 (10 x 10) Zäpfchen

18. Stand der Information

Juli 2006

19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

bene-Arzneimittel GmbH
 Herterichstraße 1
 81479 München
 Telefon: 0 89/7 49 87-0
 Telefax: 0 89/7 49 87-142
 e-Mail: contact@bene-gmbh.de
www.bene-gmbh.de

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin