

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

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

Weiße bis elfenbeinfarbene, geruchlose, torpedoförmige Zäpfchen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

ben-u-ron 75 mg Zäpfchen werden angewendet bei Säuglingen ab 3 kg Körpergewicht.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Prinzipiell sind Schmerzmittel so gering wie für eine ausreichende Wirkung nötig zu dosieren und nur so lange wie erforderlich anzuwenden, um das Risiko des Auftretens unerwünschter Wirkungen möglichst klein zu halten.

Paracetamol wird in Abhängigkeit von Alter und Körpergewicht dosiert, in der Regel mit 10 bis 15 mg je kg Körpergewicht als Einzeldosis, bis maximal 60 mg je kg Körpergewicht als Tagesgesamtdosis.

Das jeweilige Dosierungsintervall richtet sich nach der Symptomatik und der maximalen Tagesgesamtdosis. Es soll 6 Stunden nicht unterschreiten.

Dosierung

Alter	Körpergewicht	Erste Dosis	Erhaltungsdosis	maximale Tagesdosis (in 24 Stunden)
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 – 6 kg	1 Zäpfchen (75 mg Paracetamol)	alle 6 Stunden 1 Zäpfchen (75 mg Paracetamol)	4 Zäpfchen (300 mg Paracetamol)

Kinder über 6 Monate, Jugendliche und Erwachsene

Für diese Patientengruppen steht ben-u-ron in anderen Darreichungsformen und Stärken zur Verfügung.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen sowie Gilbert-Syndrom muss das Dosisintervall verlängert werden. Bei schwerer hepatozellulärer Insuffizienz (Child-Pugh ≥ 9) darf Paracetamol nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3)

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen muss das Dosisintervall verlängert werden. Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min) muss ein Dosisintervall von *mindestens 8 Stunden* eingehalten werden.

Art der Anwendung

Zur rektalen Anwendung. Zäpfchen möglichst nach dem Stuhlgang tief in den After einführen. Zur Verbesserung der Gleitfähigkeit eventuell Zäpfchen in der Hand erwärmen oder ganz kurz in warmes Wasser tauchen.

Die Anwendungsdauer soll auf die Erkrankungsdauer beschränkt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Paracetamol oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwere hepatozelluläre Insuffizienz (Child-Pugh ≥ 9).
- Genetisch bedingter Mangel an Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase (Symptom: hämolytische Anämie).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Bei längerem Gebrauch oder überhöhter Dosierung sind Leber- und Nierenschädigungen nicht auszuschließen.

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

- Hepatozelluläre Insuffizienz (Child-Pugh < 9)
- Gilbert-Syndrom (Meulengracht-Krankheit)
- Chronische Fehl- bzw. Unterernährung (verminderte hepatische Gluthathionreserven)
- Schwere Niereninsuffizienz mit Kreatinin-Clearance < 10 ml/min (siehe Abschnitt 4.2)
- Oxalurie (Dosis sollte vermindert werden)

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.

Hinweise auf Begleiterkrankungen

Bei Weiterbestehen von hohem Fieber, Anzeichen einer Sekundärinfektion oder Anhalten der Symptome über mehr als drei Tage, ist eine ärztliche Kontrolle erforderlich.

Nierenschädigung

Ganz allgemein kann die gewohnheitsmäßige Anwendung von Schmerzmitteln, insbesondere bei Kombination mehrerer schmerzstillender Wirkstoffe zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens führen.

Absetzen von Analgetika

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 erneute Anwendung von Schmerzmitteln unterbleiben und nicht ohne ärztlichen Rat erfolgen.

Gegebenenfalls sollten die Patienten entsprechend informiert werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kombination von Paracetamol mit:	Mögliche Wechselwirkungen:
Arzneimitteln, die zu einer Leberenzyminduktion führen (z.B. Barbiturate, Antiepileptika, Rifampicin, Johanniskrautpräparate) sowie potenziell hepatotoxischen Substanzen	Leberschädigung
Antikoagulanzen	wiederholte Anwendung von Paracetamol über mehr als eine Woche verstärkt die Wirkung von Antikoagulanzen. Die gelegentliche Anwendung von Paracetamol hat keine signifikanten Auswirkungen.
Salicylamid	Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit von Paracetamol
Probenecid	hemmt die Bindung von Glucuronsäure an Paracetamol, daher reduzierte Paracetamol Clearance um den Faktor 2 (Verringerung der Paracetamol-Dosis empfohlen)
Chloramphenicol	Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit von Chloramphenicol
Flucloxacillin	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)

Zidovudin	Risiko einer Neutropenie ist erhöht (nur auf ärztlichen Rat kombinieren)
Nizatidin	erhöhte Plasmaspiegel von Paracetamol
Cisaprid	steigert Verfügbarkeit von Paracetamol
Lamotrigin	verminderte Verfügbarkeit von Lamotrigin
Arzneimittel zur Verzögerung der Magenentleerung (z.B. Propanthelin)	verzögerte Absorption von Paracetamol
Arzneimittel, die zur Beschleunigung der Magenentleerung führen (z.B. Metoclopramid)	beschleunigte Absorption von Paracetamol
Cholestyramin	verringerte Absorption von Paracetamol

Auswirkungen auf Laborwerte

Die Anwendung von Paracetamol kann die Harnsäurebestimmung mittels Phosphorwolframsäure sowie die Blutzuckerbestimmung mittels Glucose-Oxidase-Peroxidase beeinflussen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Für Schwangere und stillende Frauen stehen andere Darreichungsformen und Stärken von ben-u-ron zur Verfügung.

Bei Anwendung von Paracetamol bei Schwangeren und Stillenden ist Folgendes zu beachten:

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 mit der geringstmöglichen Häufigkeit angewendet werden.

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. Paracetamol kann in der Stillzeit in therapeutischen Dosen verabreicht werden, die Dosierung ist jedoch möglichst niedrig und die Anwendungsdauer möglichst kurz zu halten.

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

Paracetamol hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Trotzdem ist nach Anwendung eines Schmerzmittels wegen möglicher Nebenwirkungen immer Vorsicht geboten.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	≥ 1/10 (bzw. ≥ 10 % der Behandelten)
Häufig	≥ 1/100 bis < 1/10 (bzw. < 10%, aber ≥ 1% der Behandelten)
Gelegentlich	≥ 1/1.000 bis < 1/100 (bzw. < 1%, aber ≥ 0,1% der Behandelten)
Selten	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000 (bzw. < 0,1%, aber ≥ 0,01% der Behandelten)
Sehr selten	<1/10.000 (bzw. < 0,01% der Behandelten)
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Selten	Leber- und Gallenerkrankungen	Anstieg der Lebertransaminasen
Sehr selten	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Veränderungen des Blutbildes wie Thrombozytopenie, Agranulozytose, Panzytopenie, Leukozytopenie, Methämoglobinämie
Sehr selten	Erkrankungen des Immunsystems	bei prädisponierten Personen Bronchospasmus (Analgetika-Asthma), Überempfindlichkeitsreaktionen von einfacher Hautrötung bis hin zu Urtikaria und anaphylaktischem Schock
Sehr selten	Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	schwerwiegende Hautreaktionen
Nicht bekannt	Leber- und Gallenerkrankungen	Leberschädigung
Nicht bekannt	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	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.

Anwendung von hohen Dosen Paracetamol, auch längere Anwendung bzw. chronischer Gebrauch von hohen Dosen kann zu Leber- und Nierenschädigung führen.

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:

Traisengasse 5
 1200 WIEN, ÖSTERREICH
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome

Ein Intoxikationsrisiko besteht insbesondere bei älteren Menschen, kleinen Kindern, Personen mit Lebererkrankungen, chronischem Alkoholmissbrauch, chronischer Fehl- bzw. Unterernährung und bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, die zu einer Enzyminduktion führen.

Eine Überdosierung kann zum Tod führen.

In der Regel treten Symptome innerhalb von 24 Stunden auf: Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Blässe und Unterleibsschmerzen. 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.

Therapie:

- intravenöse Gabe von SH-Gruppen-Donatoren schon bei Verdacht
- Dialyse
- Bestimmungen des Plasmaspiegels

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

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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 oraler Gabe wird Paracetamol rasch und vollständig resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden 30 bis 60 Minuten nach der Einnahme erreicht. Nach rektaler Gabe wird Paracetamol zu 68 – 88 % resorbiert; maximale Plasmakonzentrationen werden erst nach 3 – 4 Stunden erreicht.

Verteilung

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

Biotransformation

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 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 Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung (Aluminium) mit 5 Zäpfchen.

Packungen zu 5 und 10 Stück.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

SIGMAPHARM Arzneimittel GmbH

Leystraße 129

1200 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-31596

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. September 2012

Datum der Verlängerung der Zulassung: 13. Dezember 2019

10. STAND DER INFORMATION

Jänner 2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig