

1. Bezeichnung des Arzneimittels

ben-u-ron® direkt Erdbeer/Vanille 500 mg Granulat in Beuteln

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Ein Beutel enthält 500 mg Paracetamol.
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Weißes oder fast weißes Granulat in Beuteln zum Einnehmen ohne Wasser.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Behandlung leichter bis mäßig starker Schmerzen und/oder Fieber.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Dosierung richtet sich nach den Angaben in der folgenden Tabelle.
Paracetamol wird in Abhängigkeit von Alter und Körpergewicht dosiert, in der Regel mit 10 bis 15 mg/kg Körpergewicht als Einzeldosis, bis maximal 60 mg/kg Körpergewicht als Tagesgesamtdosis.

Das jeweilige Dosierungsintervall richtet sich nach der Symptomatik und der maximalen Tagesgesamtdosis. Es sollte jedoch 4 Stunden nicht unterschreiten.
Bei Beschwerden die länger als drei Tage anhalten, sollte ein Arzt aufgesucht werden.

Die in der Tabelle angegebene maximale Tagesdosis (24 Stunden) darf keinesfalls überschritten werden.

Art und Dauer der Anwendung

Nur zur oralen Anwendung.
Das Granulat direkt in den Mund auf die Zunge geben und ohne Wasser schlucken.

Die Einnahme nach den Mahlzeiten kann zu einem verzögerten Wirkungseintritt führen.

Besondere Patientengruppen

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

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

Ältere Patienten
Es ist keine spezielle Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche mit geringem Körpergewicht
Eine Anwendung von ben-u-ron direkt 500 mg bei Kindern unter 11 Jahren bzw. 32 kg Körpergewicht wird nicht empfohlen, da die Dosisstärke für diese Altersgruppe nicht geeignet ist. Es stehen jedoch für diese Altersgruppe geeignete Dosisstärken bzw. Darreichungsformen zur Verfügung.

Körpergewicht (Alter)	Einzeldosis (entsprechende Paracetamoldosis)	max. Tagesdosis (24 Std.) (entsprechende Paracetamoldosis)
32 kg – 43 kg (Kinder 11 – 12 Jahre)	1 Beutel (entsprechend 500 mg Paracetamol)	4 Beutel (entsprechend 2.000 mg Paracetamol)
Ab 43 kg (Kinder u. Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene)	1 – 2 Beutel (entsprechend 500 – 1.000 mg Paracetamol)	8 Beutel (entsprechend 4.000 mg Paracetamol)

Bitte beachten Sie die folgenden Hinweise für Kinder und Jugendliche über 12 Jahre, Erwachsene und ältere Personen:

Die übliche Dosis beträgt 500 – 1.000 mg alle 4 bis 6 Stunden bis zu maximal 4 g täglich.

Niereninsuffizienz
Im Falle einer Niereninsuffizienz sollte die Dosis verringert und das Dosisintervall verlängert werden:

Glomeruläre Filtrationsrate	Dosis
10 – 50 ml/min	500 mg alle 6 Stunden
< 10 ml/min	500 mg alle 8 Stunden

In den folgenden Situationen muss die richtige Dosierung grundsätzlich überdacht werden:

- Erwachsene mit einem Körpergewicht unter 50 kg
- Hepatozelluläre Insuffizienz (leicht bis mäßig)
- Chronischer Alkoholismus
Chronischer Alkoholkonsum kann die Toxizitätsgrenze von Paracetamol senken. Bei diesen Patienten sollte die Zeitspanne zwischen zwei Dosen mindestens 8 Stunden betragen. Eine Dosis von 2 g Paracetamol pro Tag sollte nicht überschritten werden.
- Dehydratation
- Chronische Mangelernährung

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Paracetamol oder einen der sonstigen Bestandteile
- akute Hepatitis

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 (d.h. mit einem verlängerten Dosisintervall oder verminderter Dosis) verabreicht werden:

- Hepatozelluläre Insuffizienz
- Chronischer Alkoholmissbrauch
- schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min [siehe Abschnitt 4.2])
- 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
– Dehydrierung (siehe 4.2)

Allgemein sollen Paracetamol-haltige Arzneimittel ohne ärztlichen oder zahnärztlichen Rat nur wenige Tage und nicht in erhöhter Dosis angewendet werden.

Bei längerem hoch dosierten, 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 Analgetika, insbesondere bei Kombination mehrerer schmerzstillender Wirkstoffe, zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen.

Von einer dauerhaften oder häufigen Anwendung wird abgeraten. Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, gleichzeitig keine anderen Paracetamol-haltigen Produkte anzuwenden. Die Einnahme mehrerer Tagesdosen auf einmal kann zu schweren Leberschäden führen; in solchen Fällen tritt keine Bewusstlosigkeit auf. Es sollte jedoch sofort medizinische Hilfe aufgesucht werden. Die dauerhafte Anwendung kann, außer unter medizinischer Aufsicht, schädlich sein. Bei Kindern, die pro Tag mit 60 mg/kg Körpergewicht Paracetamol behandelt werden, ist die Kombination mit anderen Analgetika/Antipyretika nicht gerechtfertigt, ausgenommen in Fällen von Unwirksamkeit.

Bei abruptem Absetzen nach längerem hoch dosierten, nicht bestimmungsgemäßen Gebrauch von Analgetika können Kopfschmerzen sowie Müdigkeit, Muskelschmerzen, Nervosität und vegetative Symptome auftreten. Diese Absetzsymptomatik klingt innerhalb weniger Tage ab. Bis dahin soll die Wiedereinnahme von Analgetika unterbleiben und die erneute Anwendung sollte nicht ohne ärztlichen Rat erfolgen.

Während der Behandlung mit Paracetamol sollte kein Alkohol konsumiert werden.

Bei hohem Fieber oder Anzeichen einer Sekundärinfektion oder bei länger als 3 Tage andauernden Symptomen, sollte eine Neubewertung der Behandlung vom Arzt erfolgen.

Bei höheren Dosen als empfohlen, besteht das Risiko von sehr schweren Leberschäden. Die Behandlung mit einem Antidot sollte so schnell wie möglich begonnen werden (siehe Abschnitt 4.9).

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharose-Isomaltase-Mangel sollten ben-u-ron direkt nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

- Die Einnahme von Probenecid hemmt die Bindung von Paracetamol an Glucuronsäure, was zu einer annähernd um den Faktor 2 verminderten Paracetamol-Clearance führt. Bei Patienten, die gleichzeitig Probenecid anwenden, sollte die Paracetamol-Dosis verringert werden.
- Vorsicht ist geboten, wenn Paracetamol in Kombination mit CYP3A4-Induktoren angewendet wird oder Substanzen angewendet werden, die Leberenzyme induzieren, wie Rifampicin, Cimetidin, Schlafmittel wie Phenobarbital, Antiepileptika wie Glutethimid, Primidon, Phenytoin und Carbamazepin (siehe auch Abschnitt 4.9).
- 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.
- Die gleichzeitige Einnahme von Mitteln, die zu einer Beschleunigung der Magenentleerung führen, wie z.B. Metoclopramid, bewirkt eine Beschleunigung der Aufnahme und des Wirkungseintritts von Paracetamol.
- Bei gleichzeitiger Einnahme von Mitteln, die zu einer Verlangsamung der Magenentleerung führen, können Aufnahme und Wirkungseintritt von Paracetamol verzögert werden.
- Colestyramin verringert die Aufnahme von Paracetamol.
- Die wiederholte Einnahme von Paracetamol über einen Zeitraum von länger als einer Woche verstärkt die Wirkung von Antikoagulantien, besonders von Warfarin. Daher sollte die langfristige Verabreichung von Paracetamol an Patienten, die mit Antikoagulantien behandelt werden, nur unter medizinischer Aufsicht erfolgen. Die gelegentliche Einnahme von Paracetamol hat keinen signifikanten Einfluss auf die Blutungstendenz.
- Paracetamol erhöht den Plasmaspiegel von Acetylsalicylsäure und Chloramphenicol.

Auswirkungen auf Laborwerte

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität hin. Paracetamol kann während der Schwangerschaft angewendet werden, wenn dies aus klinischer Sicht notwendig ist. Jedoch sollte es nur in der niedrigst wirksamen Dosis für den kürzest möglichen

Zeitraum und in der niedrigsten möglichen Frequenz 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 geworden. Paracetamol kann in der Stillzeit in therapeutischen Dosen verabreicht werden.

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

Die Anwendung von Paracetamol hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen. Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

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)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Anämie, nicht hämolytische Anämie, Knochenmarksdepression, Thrombozytopenie

Gefäßerkrankungen

Selten: Ödeme

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Selten: akute und chronische Pankreatitis, Hämorrhagie, Schmerzen im Abdomen, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Leberversagen, Lebernekrose, Ikterus

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: Urtikaria, anaphylaktische Reaktionen, Pruritus, Hautausschlag, Schwitzen, Purpura, Angioödem
Sehr selten wurden Fälle von schweren Hautreaktionen berichtet.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: Nephropathien und tubuläre Störungen

Paracetamol wird häufig verwendet und Berichte über Nebenwirkungen sind selten und sie stehen im Allgemeinen in Zusammenhang mit einer Überdosis.

Nephrotoxische Wirkungen treten gelegentlich auf. Diese stehen aber nicht ursächlich in Zusammenhang mit therapeutischen Dosen, außer nach längerer Verabreichung.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuier-

liche 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, www.bfarm.de

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

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 Tode führen.

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

Eine Überdosierung, mit ca. 10 g oder mehr Paracetamol als Einzeldosis bei Erwachsenen oder mit 150 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), der Laktatdehydrogenase und des Bilirubins in Kombination mit einer erhöhten Prothrombinzeit beobachtet, die 12 bis 48 Stunden nach der Anwendung auftreten können.

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 daher 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: andere Analgetika und Antipyretika, Anilide
ATC-Code: N02BE01

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Der analgetische Wirkmechanismus ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Es wird

vermutet, dass Paracetamol vorwiegend durch Hemmung der Prostaglandinsynthese im Zentralen Nervensystem (ZNS) wirkt und, in geringerem Ausmaß, durch eine periphere Wirkung die Erzeugung von Schmerzimpulsen blockiert. Die periphere Wirkung kann auch an der Hemmung der Prostaglandinsynthese oder an der Hemmung der Synthese oder Wirkung anderer Substanzen liegen, die die Schmerzrezeptoren gegenüber mechanischen oder chemischen Reizen sensibilisieren.

Paracetamol erzeugt eine Antipyrese indem es vermutlich zentral auf das für die Regulierung der peripheren Vasodilatation zuständige Wärmeregulierungszentrum im Hypothalamus wirkt, was zu einer Durchblutung der Haut, Schwitzen und Wärmeverlust führt.

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.

Verteilung

Paracetamol verteilt sich rasch in allen Geweben. Blut-, Speichel- und Plasmakonzentrationen sind vergleichbar. Die Plasmaproteinbindung ist gering. Die Zeit bis zum Höchstwert der Konzentration (t_{max}) beträgt 0,5–2 Stunden; die Plasma-Höchstkonzentration (C_{max}) beträgt 5–20 µg/ml; die Zeit bis zur besten Wirkung beträgt 1–3 Stunden; die Wirkdauer beträgt 3–4 Stunden.

Stoffwechsel

Paracetamol wird vorwiegend in der Leber und auf hauptsächlich 2 Wegen metabolisiert: Konjugation mit Glucuronsäure und Schwefelsäure. Bei Dosen, die die therapeutische Dosis übersteigen, ist der zuletzt genannte Weg rasch gesättigt. Ein wenig wichtigerer Stoffwechselweg, die Katalysierung durch das Cytochrom P450, führt zur Bildung eines Zwischenprodukts (N-Acetyl-p-benzochinonimin), das unter normalen Anwendungsbedingungen rasch durch Glutathion entgiftet und nach Konjugation mit Cystein und Mercaptursäure im Urin ausgeschieden wird. Hingegen nimmt die Menge dieses toxischen Metaboliten bei massiver Vergiftung zu.

Elimination

Die Ausscheidung erfolgt überwiegend über den Urin. 90% der aufgenommenen Dosis wird innerhalb von 24 Stunden über die Nieren, hauptsächlich als Glucuronid (60 bis 80%) und Sulfat-Konjugat (20 bis 30%) ausgeschieden. Weniger als 5% werden unverändert ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa 2 Stunden.

Niereninsuffizienz

In Fällen von schwerwiegender Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance von unter 10 ml/min) ist die Elimination von Paracetamol und dessen Metaboliten verzögert.

Ältere Patienten

Die Konjugationsfähigkeit ist unverändert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Tierstudien zur Untersuchung der akuten, subchronischen und chronischen Toxizität

von Paracetamol bei Ratten und Mäusen wurden gastrointestinale Läsionen, Blutbildveränderungen, Degeneration des Leber- und Nierenparenchyms und sogar Nekrosen beobachtet. Die Ursachen dieser Veränderungen werden einerseits dem Wirkmechanismus andererseits dem Metabolismus von Paracetamol zugeschrieben. Intensive Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf ein klinisch relevantes genotoxisches Risiko von Paracetamol in therapeutischen, d. h. nicht-toxischen, Dosen.

Aus Langzeitstudien an Ratten und Mäusen ergaben sich keine Hinweise auf relevante karzinogene Wirkungen bei nicht-hepatotoxischen Dosierungen von Paracetamol. Paracetamol passiert die Placenta.

Tierstudien ergaben keinen Nachweis einer Reproduktionstoxizität.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sorbitol (E 420)
Talkum
Basisches Butylmethacrylat-Copolymer
Leichtes Magnesiumoxid
Carmellose-Natrium
Sucralose (E 955)
Magnesiumstearat
Hypromellose
Stearinsäure
Natriumdodecylsulfat
Titandioxid (E 171)
N,2,3-Trimethyl-2-(Propan-2-yl)Butanamid
Simeticon
Erdbeer-Aroma (enthält Maltodextrin, Arabisches Gummi (E 414), Natürliche & Naturidentische Aromastoffe, Propylenglycol (E 1520), Triacetin (E 1518), Maltol (E 636))
Vanille-Aroma (enthält Maltodextrin, Natürliche & Naturidentische Aromastoffe, Propylenglycol (E 1520), Sucrose)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern. Arzneimittel in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminiumbeutel.
10 , 20  Beutel

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

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

80471.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

04.10.2010

10. Stand der Information

Mai 2015

11. Verkaufsbegrenzung

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt