

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ben-u-ron Saft 40 mg/ml Sirup

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Flasche mit 100 ml Sirup enthält 4.000 mg Paracetamol.

5 ml Sirup (entsprechend 1 Applikations-spritze für Zubereitungen zum Einnehmen) enthalten 200 mg Paracetamol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218) 3,4 mg / 5 ml Sirup

Propyl-4-hydroxybenzoat (E 216) 0,6 mg / 5 ml Sirup

Gelborange S (E 110) 0,5 mg / 5 ml Sirup

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Homogener, orangefarbener Sirup mit aromatischem Geruch.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

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

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Die Dosierung richtet sich nach den Angaben in der nachfolgenden 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 6 Stunden nicht unterschreiten.

Bei Beschwerden, die länger als 3 Tage anhalten sollte ein Arzt aufgesucht werden.

Siehe Tabelle rechts oben

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

Besondere PatientengruppenLeberinsuffizienz und leichte Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen sowie Gilbert-Syndrom muss die Dosis vermindert bzw. das Dosisintervall verlängert werden. Ohne ärztliche Anweisung ist eine tägliche Dosis von 2 g nicht zu überschreiten.

Schwere Niereninsuffizienz

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

Sofern nicht anders verordnet, wird bei Patienten mit Niereninsuffizienz eine Dosisreduktion empfohlen, und ein minimales Dosierungsintervall von 6 Stunden, siehe folgende Tabelle:

Körpergewicht (Alter)	Einzeldosis (entsprechende Paracetamoldosis)	Max. Tagesdosis (24 Std.) (entsprechende Paracetamoldosis)
3 kg (0–3 Monate)	1,0 ml (entsprechend 40 mg Paracetamol)	4 × 1,0 ml (entsprechend 160 mg Paracetamol)
4 kg (0–3 Monate)	1,5 ml (entsprechend 60 mg Paracetamol)	4 × 1,5 ml (entsprechend 240 mg Paracetamol)
5 kg (0–3 Monate)	1,5 ml (entsprechend 60 mg Paracetamol)	5 × 1,5 ml (entsprechend 300 mg Paracetamol)
6 kg (3–6 Monate)	2 ml (entsprechend 80 mg Paracetamol)	4 × 2 ml (entsprechend 320 mg Paracetamol)
7 kg (6–9 Monate)	2,5 ml (entsprechend 100 mg Paracetamol)	4 × 2,5 ml (entsprechend 400 mg Paracetamol)
8 kg–9 kg (6–12 Monate)	3,0 ml (entsprechend 120 mg Paracetamol)	4 × 3,0 ml (entsprechend 480 mg Paracetamol)
10 kg (1–2 Jahre)	3,5 ml (entsprechend 140 mg Paracetamol)	4 × 3,5 ml (entsprechend 560 mg Paracetamol)
11 kg–12 kg (1–2 Jahre)	4,0 ml (entsprechend 160 mg Paracetamol)	4 × 4,0 ml (entsprechend 640 mg Paracetamol)
13 kg–15 kg (2–3 Jahre)	5,0 ml (entsprechend 200 mg Paracetamol)	4 × 5,0 ml (entsprechend 800 mg Paracetamol)
16 kg–18 kg (3–5 Jahre)	6,0 ml (entsprechend 240 mg Paracetamol)	4 × 6,0 ml (entsprechend 960 mg Paracetamol)
19 kg–21 kg (5–6 Jahre)	7,5 ml (entsprechend 300 mg Paracetamol)	4 × 7,5 ml (entsprechend 1.200 mg Paracetamol)
22 kg–25 kg (6–8 Jahre)	8,0 ml (entsprechend 320 mg Paracetamol)	4 × 8,0 ml (entsprechend 1.280 mg Paracetamol)
26 kg–29 kg (8–11 Jahre)	10,0 ml (entsprechend 400 mg Paracetamol)	4 × 10,0 ml (entsprechend 1.600 mg Paracetamol)
30 kg–32 kg (8–11 Jahre)	11,0 ml (entsprechend 440 mg Paracetamol)	4 × 11,0 ml (entsprechend 1.760 mg Paracetamol)
33 kg–43 kg (11–12 Jahre)	12,5 ml (entsprechend 500 mg Paracetamol)	4 × 12,5 ml (entsprechend 2.000 mg Paracetamol)

Erwachsene:

Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)	Dosis
30–59 ml/min	500 mg alle 6 Stunden
< 30 ml/min	500 mg alle 8 Stunden

Ältere Patienten

Erfahrungen haben gezeigt, dass keine spezielle Dosisanpassung erforderlich ist. Allerdings kann bei geschwächten, immobilisierten älteren Patienten mit eingeschränkter Leber- / Nierenfunktion eine Dosisreduktion oder Verlängerung des Dosierungsintervalls erforderlich werden. Ohne ärztliche Anweisung sollte die maximale tägliche Dosis von 60 mg/kg Körpergewicht (bis zu einem Maximum von 2 g/Tag) nicht überschritten werden, bei:

- Körpergewicht unter 50 kg
- Chronischem Alkoholismus
- Wasserentzug
- Chronischer Unterernährung

Kinder und Jugendliche mit geringem Körpergewicht

Eine Anwendung von ben-u-ron Saft bei Kindern unter 3 kg Körpergewicht wird nicht empfohlen, da die Dosisstärke für diese Altersgruppe nicht geeignet ist

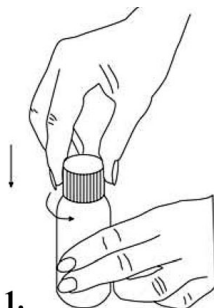
Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

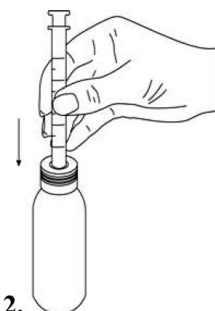
Die Flasche muss vor dem Gebrauch kräftig geschüttelt werden. Zur genauen Dosierung liegt der Packung eine mit einer Messskala bedruckte Applikationspritze für Zubereitungen zum Einnehmen bei.

Bitte benutzen Sie diese Applikationsspritze wie nachfolgend beschrieben:

1. Öffnen Sie den kindersicheren Verschluss der Flasche. Sie müssen dazu den Verschluss nach unten drücken und gleichzeitig in Pfeilrichtung gegen den Uhrzeigersinn drehen.



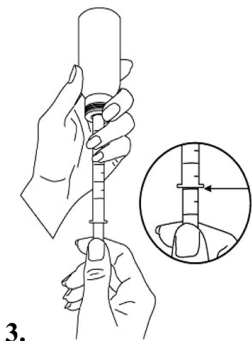
2. Stecken Sie die saubere und trockene Applikationsspritze so in den Flaschenhals ein, dass sie fest bis zum Anschlag im Spritzenadapter sitzt.



3. Um die Applikationsspritze blasenfrei zu füllen, drehen Sie die Flasche nun vorsichtig auf den Kopf. Halten Sie die Applikationsspritze fest und ziehen Sie den Spritzenkolben langsam bis zur gewünschten Dosierung in Milliliter (ml) nach unten.

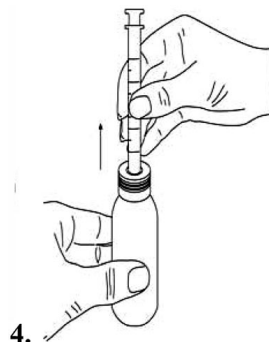
Der entsprechende blaue Markierungsstrich sollte unmittelbar unterhalb des Abschlusses des Spritzenzylinders sichtbar sein.

Zeigen sich Luftblasen oder sollten Sie über den gewünschten Markierungsstrich hinaus dosiert haben, können Sie durch Drücken des Spritzenkolbens nach oben den Saft wieder ganz oder teilweise zurückführen und neu dosieren. Wenn mehr als 5 ml pro Einnahme notwendig sind, muss die Applikationsspritze entsprechend mehrmals gefüllt werden.



4. Stellen Sie die Flasche mit der aufgesetzten Applikationsspritze wieder aufrecht und entfernen Sie durch behutsa-

mes Drehen bei gleichzeitigem Ziehen die Applikationsspritze aus dem Flaschenhals.



Sie können den Saft direkt aus der Applikationsspritze in den Mund des Kindes entleeren oder zur Einnahme auf einen Löffel geben. Bei der direkten Gabe in den Mund sollte das Kind aufrecht sitzen. Die Applikationsspritze wird am besten langsam gegen die Innenseite der Wange entleert. Um ein Verschlucken zu vermeiden, passen Sie die Entleerung der Applikationsspritze immer der Schluckgeschwindigkeit Ihres Kindes an.

Nach der Einnahme muss die Applikationsspritze gereinigt werden. Dazu ziehen Sie nach Gebrauch die Applikationsspritze komplett auseinander, d.h. den Spritzenkolben vollständig aus dem Spritzenzylinder. Die beiden Einzelteile müssen nun sorgfältig mit warmem Wasser gespült und anschließend getrocknet werden.

ben-u-ron Saft ist gebrauchsfertig und kann, falls erforderlich, auch vermischt mit Speisen und Getränken eingenommen werden.

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218), Propyl-4-hydroxybenzoat (E 216), Gelborange S (Farbstoff E 110) 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 (d.h. mit einem verlängerten Dosisintervall oder in verminderter Dosis) und unter ärztlicher Kontrolle angewandt werden:

- Hepatozelluläre Insuffizienz
- Chronischer Alkoholmissbrauch
- Schwere Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min (siehe Abschnitt 4.2))
- Gilbert-Syndrom (Meulengracht-Krankheit)
- gleichzeitige Einnahme von Medikamenten, die die Leberfunktion beeinträchtigen
- 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
- Körpergewicht unter 50 kg
- Ältere Patienten

Vorsicht ist geboten, wenn Paracetamol zusammen mit Flucloxacillin verabreicht wird, da ein geringfügig erhöhtes Risiko einer metabolischen Azidose mit Anionenlücke (englisch: high anion gap metabolic acidosis [HAGMA]) besteht. Patienten mit hohem Risiko für HAGMA sind insbesondere Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz, Sepsis oder Unterernährung, insbesondere wenn die maximalen Tagesdosen von Paracetamol verwendet werden.

Nach gleichzeitiger Anwendung von Paracetamol und Flucloxacillin wird eine engmaschige Überwachung, einschließlich der Kontrolle von 5-Oxoprolin im Urin, empfohlen, um das Auftreten von Säure-Base-Erkrankungen, nämlich HAGMA, festzustellen.

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 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 soll nicht ohne ärztlichen Rat erfolgen.

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

Auswirkungen auf Laborwerte

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

Das Arzneimittel enthält Sucrose.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malab-

sorption oder Sucrase-Isomaltase-Mangel sollten ben-u-ron nicht einnehmen.

5 ml (entsprechend 1 Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen) enthalten 2,5 g Sucrose (Zucker). Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus zu berücksichtigen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Einzeldosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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.
- Besondere Vorsicht ist bei der gleichzeitigen Einnahme von Arzneimitteln, die zu einer Enzyminduktion führen, sowie bei potenziell hepatotoxischen Substanzen geboten (siehe 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.
- Bei gleichzeitiger Anwendung von Mitteln, die zu einer Verlangsamung der Magenentleerung führen, können Aufnahme und Wirkungseintritt von Paracetamol verzögert 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.
- Cholestyramin verringert die Aufnahme von Paracetamol.
- Bei gleichzeitiger Anwendung von Paracetamol und Flucloxacillin ist Vorsicht geboten, da die gleichzeitige Einnahme mit einem geringfügig erhöhten Risiko einer metabolischen Azidose mit Anionenlücke verbunden ist, 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 von 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 wäh-

rend 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

ben-u-ron hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

Siehe Tabelle

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:

Leber- und Gallenerkrankungen	Selten	Anstieg der Lebertransaminasen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr selten	Veränderungen des Blutbildes wie Thrombozytopenie, Agranulozytose
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.)
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr selten	bei prädisponierten Personen Bronchospasmus (Analgetika-Asthma), Überempfindlichkeitsreaktionen von einfacher Hautrötung bis hin zu Urtikaria und anaphylaktischem Schock
	Nicht bekannt	Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218) und Propyl-4-hydroxybenzoat (E 216) können Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen
	Nicht bekannt	Gelborange S (Farbstoff E 110) kann allergische Reaktionen hervorrufen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr selten	schwere Hautreaktionen

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

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 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.

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

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika und Antipyretika, Anilide
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 Speicherkonzentrationen 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 (GFR < 30 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

Gereinigtes Wasser, Sucrose (Zucker), Natriumcitrat, Xanthan, Citronensäure-Monohydrat, Sahne-Aroma, Methyl-4-hydroxy-

benzoat (E218), Propyl-4-hydroxybenzoat (E216), Gelborange S (E110).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch:

Nach dem ersten Öffnen der Flasche ist ben-u-ron 1 Jahr bei einer Lagerung bis max. 25 °C haltbar.

Die Flasche soll nach Entnahme mit der beigefügten Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen unter hygienischen Bedingungen sofort wieder verschlossen werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung.

Nicht über 25 °C lagern.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflasche mit 100 ml Sirup

Packung mit 100 ml Sirup

Jede Packung enthält eine 5-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen (Medizinprodukt CE 0123).

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

6012144.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

09.09.1996 / 01.12.2006

10. STAND DER INFORMATION

März 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt