

Paracetamol-ratiopharm[®] 75 mg Zäpfchen

ratiopharm

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Paracetamol-ratiopharm[®] 75 mg Zäpfchen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jedes Zäpfchen enthält 75 mg Paracetamol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Zäpfchen

Weißer torpedoförmige Zäpfchen mit einer glatten glänzenden Oberfläche

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur symptomatischen Behandlung von:

- leichten bis mäßig starken Schmerzen und/oder Fieber.

Für Säuglinge ab 3 kg Körpergewicht

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Paracetamol wird in Abhängigkeit von Körpergewicht und Alter dosiert, mit 10 bis 15 mg/kg Körpergewicht (= KG) als Einzeldosis, bis maximal 60 mg/kg KG als Tagesgesamtdosis.

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

Es wird empfohlen, vor Behandlungsbeginn einen Arzt zu konsultieren.

Die folgenden Dosierungen werden empfohlen:

Alter	Körpergewicht	Einzeldosis	Erhaltungsdosis	maximale Tagesdosis (24 h)
jünger als 3 Monate	3 – 4 kg	75 mg Paracetamol	alle 8-12 Stunden 75 mg Paracetamol	150 mg Paracetamol
jünger als 3 Monate	4 – 5 kg	75 mg Paracetamol	alle 6-8 Stunden 75 mg Paracetamol	225 mg Paracetamol
älter als 3 Monate	4 kg	75 mg Paracetamol	alle 6-8 Stunden 75 mg Paracetamol	225 mg Paracetamol
älter als 3 Monate	5 – 6 kg	75 mg Paracetamol	alle 6 Stunden 75 mg Paracetamol	300 mg Paracetamol

Die maximale Tagesdosis (24 Stunden) darf keinesfalls überschritten werden und der zeitliche Abstand bis zur nächsten Dosis muss mindestens den oben angegebenen Dosierungsintervallen entsprechen.

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.

Besondere Patientengruppen

Leberinsuffizienz und leichte Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen sowie 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.

Art der Anwendung

Die Zäpfchen sind zur rektalen Anwendung. Sie werden möglichst nach dem Stuhlgang tief in den After eingeführt. Zur Verbesserung der Gleitfähigkeit können die Zäpfchen in der Hand erwärmt oder ganz kurz in heißes Wasser getaucht werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff 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 Arzneimittel kein Paracetamol enthalten.

Paracetamol-ratiopharm[®] 75 mg Zäpfchen sollte nur mit Vorsicht und unter ärztlicher Kontrolle angewendet werden bei Patienten mit:

- Hepatozelluläre Insuffizienz
- Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min [siehe Abschnitt 4.2])
- Gilbert-Syndrom (Meulengracht-Krankheit)

Bei Patienten mit verminderter Glutathionreserve verursacht durch u. a. Mangelernährung, Schwangerschaft, Lebererkrankung, Sepsis/Infektion, Nierenerkrankung, Alkoholabusus) kann die Anwendung von Paracetamol das Risiko einer Leberschädigung, die auch zu einer metabolischen Azidose führen kann, erhöhen.

Bei längerem hochdosierten, nicht bestimmungsgemäßen Gebrauch von Schmerzmitteln können Kopfschmerzen auftreten, die nicht durch erhöhte Dosen des Arzneimittels behandelt werden dürfen.

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

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 höheren als den empfohlenen Dosierungen angewendet 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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Paracetamol-ratiopharm[®] 75 mg Zäpfchen

ratiopharm

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 AZT (Zidovudin) wird die Neigung zur Ausbildung einer Neutropenie verstärkt. Paracetamol soll daher nur nach ärztlichem Anraten gleichzeitig mit AZT angewendet werden.

Antikoagulanzen: Verstärkte Wirkung der Antikoagulanzen bei längerer Anwendung von Paracetamol.

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).

4.6 Fertilität, 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 während der Schwangerschaft angewendet werden. Es sollte jedoch mit der geringsten wirksamen Dosis für den kürzest möglichen Zeitraum und mit der geringstmöglichen Häufigkeit angewendet werden.

Stillzeit

Nach oraler Anwendung wird Paracetamol in die Muttermilch ausgeschieden, aber nicht in einer klinisch signifikanten Menge. Bislang sind keine unerwünschten Wirkungen bei gestillten Kindern berichtet worden. Therapeutische Dosen von Paracetamol können in der Stillzeit angewendet werden.

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

Paracetamol hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100 bis < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000 bis < 1/100
Selten	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
Sehr selten	< 1/10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Veränderungen des Blutbildes wie Thrombozytopenie, Agranulozytose

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: bei prädisponierten Personen Bronchospasmus (Analgetika-Asthma),

Überempfindlichkeitsreaktionen von einfacher Hautrötung bis hin zu Urtikaria, Angioödem und anaphylaktischem Schock

Sehr selten wurden Fälle von schweren Hautreaktionen (arzneimittelinduziertes Stevens-Johnson-Syndrom - SJS, Toxische Epidermale Nekrolyse - TEN, Akutes Generalisiertes Pustulöses Exanthem - AGEp) berichtet.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Nicht bekannt: metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Anstieg der Lebertransaminasen

Nicht bekannt: Leberschädigungen

Paracetamol-ratiopharm[®] 75 mg Zäpfchen

ratiopharm

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Nicht bekannt: Exanthem

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke

Bei Patienten mit Risikofaktoren, die Paracetamol anwendeten, 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.

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei einer Überdosierung kann das Potential der Leber zur Sulfat- oder Glucuronidkonjugation gesättigt werden. Danach wird ein großer Teil der Dosis durch Oxidation metabolisiert. Wenn 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 Anwendung 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. Eine hohe Überdosis kann zum Tode führen.

Toxizität

5 g Paracetamol innerhalb von 24 Stunden bei 3½ Jahre alten Kindern, 15-20 g bei Erwachsenen und 10 g bei Alkoholikern führten zu tödlichen Vergiftungen. Die toxische Dosis ist bei Kindern und Erwachsenen > 140 mg/kg. Abmagerung, Dehydratation und andere Arzneimittel, die wie z. B. bestimmte Antiepileptika (Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin), Rifampicin und Johanniskraut eine Enzyminduktion bewirken können, 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 einer Überdosierung

Die sofortige Behandlung ist für die Beherrschung einer Überdosierung von Paracetamol essentiell. Paracetamol-Plasmaspiegel sollten bestimmt werden. Eine engmaschige 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 Anwendung 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, 15 Minuten lang, 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 x 1 g (Kinder) bzw. 3 x 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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Analgetika und Antipyretika, Anilide

ATC-Code: N02BE01

Paracetamol hat eine analgetische, antipyretische und sehr schwache antiphlogistische Wirkung. Der Wirkungsmechanismus ist nicht eindeutig geklärt. Nachgewiesen ist eine ausgeprägte Hemmung der zerebralen Prostaglandinsynthese, während die periphere Prostaglandinsynthese nur schwach gehemmt wird. Ferner hemmt Paracetamol den Effekt endogener Pyrogene auf das hypothalamische Temperaturregulationszentrum.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach rektaler Gabe wird Paracetamol bis zu 100 % resorbiert; maximale Plasmakonzentrationen werden 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 Glucuronid oder Sulfat metabolisiert. Ein kleinerer Teil (bei therapeutischen Dosierungen etwa 3-10 %) wird durch das Cytochrom-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 Glucuronid 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.

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 liegt einerseits im Wirkungsmechanismus und andererseits im Metabolismus von Paracetamol. Diejenigen Metaboliten, die vermutlich Ursache der toxischen Wirkung und der daraus folgenden Veränderungen an Organen sind, wurden auch beim Menschen gefunden. Während einer Langzeitanwendung (d. h. 1 Jahr) von maximalen therapeutischen Dosen wurden sehr seltene Fälle einer reversiblen chronischen aggressiven Hepatitis beobachtet. Bei subtoxischen Dosen können nach 3-wöchiger Anwendung Intoxikationssymptome auftreten. Daher sollte Paracetamol nicht über längere Zeit und nicht in hohen Dosen angewendet werden.

Umfangreiche Untersuchungen ergaben keine Evidenz für ein relevantes genotoxisches Risiko von Paracetamol im therapeutischen, d. h. nicht-toxischen Dosisbereich.

Langzeituntersuchungen an Ratten und Mäusen ergaben keine Hinweise auf relevante tumorigene Effekte von Paracetamol in nicht-hepatotoxischen Dosierungen.

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. Aus Tierstudien und den bisherigen Erfahrungen an Menschen ergeben sich keine Hinweise auf ein teratogenes Potential von Paracetamol.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hartfett

Macrogolstearat 2000 (Typ I) (Ph.Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Paracetamol-ratiopharm[®] 75 mg Zäpfchen

ratiopharm

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PE-Folienstreifen

Packungsgrößen:

10 Zäpfchen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

82785.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. August 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. Juni 2016

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig