Buscopan® plus

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Buscopan® plus
10 mg/500 mg, Filmtabletten
10 mg/800 mg, Zäpfchen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoffe: Butylscopolaminiumbromid, Paracetamol

Buscopan plus, Filmtabletten
1 Filmtablette enthält:
10 mg Butylscopolaminiumbromid
500 mg Paracetamol

Buscopan plus, Zäpfchen
1 Zäpfchen enthält:
10 mg Butylscopolaminiumbromid
800 mg Paracetamol
Sonstige Bestandteile: Enthält (3-sn-Phosphatidyl)cholin aus Sojabohnen

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile: siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten:
Weiße, längliche Filmtabletten mit Kerbe
Die Kerbe dient nicht zum Teilen der Tablette.

Zäpfchen

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren bei krampfartigen Schmerzen bei Erkrankungen des Magens und des Darmes, krampfartigen Schmerzen und Funktionsstörungen im Bereich der Gallenwege, der ableitenden Harnwege sowie der weiblichen Geschlechtsorgane (z. B. Dysmenorrhoe).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren:

Filmtabletten
Bis zu 3-mal täglich 1 – 2 Filmtabletten

Zäpfchen
Bis zu 3 – 4-mal täglich 1 Zäpfchen

Die Maximaldosis pro Tag von 6 Filmtabletten bzw. 4 Zäpfchen darf nicht überschritten werden. Der zeitliche Abstand soll mindestens 6 Stunden (Zäpfchen) bzw. 8 Stunden (Filmtabletten) bis zur nächsten Anwendung betragen.

Art der Anwendung
Die Filmtabletten sollen unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit geschluckt werden.
Die Zäpfchen werden von der Umhüllung befreit und in den leeren Enddarm eingeführt.

Die Anwendung von Buscopan plus über einen Zeitraum von mehr als 3 – 4 Tagen ist ärztlich abzuwägen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder gegenüber Soja, Erdnuss oder einem der sonstigen Bestandteile
- Mechanische Stenosen des Magen-Darm-Trakts
- Paralytischer oder obstruktiver Ileus
- Megakolon
- Harnverhaltung bei subvesikaler Obstruktion (z. B. Prostataadenom)
- Engwinkelglaukom
- Tachykardie und Tachyarrhythmie
- Myasthenia gravis
- Schwere hepatische Insuffizienz (Child-Pugh C)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ein Arzt sollte umgehend aufgesucht werden, wenn schwere abdominelle Schmerzen persistieren oder sich verschlimmern oder zusammen mit Symptomen wie Fieber, Übelkeit, Erbrechen, Veränderungen der Darmmotilität, abdomineller (Druck-)Empfindlichkeit, Blutdruckabfall, Ohnmacht oder Blut im Stuhl auftreten.

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

Buscopan plus sollte in folgenden Fällen mit besonderer Vorsicht angewendet werden:
- Leichte bis mittelschwere hepatozelluläre Insuffizienz (Child-Pugh A/B)
- Hepatische Dysfunktion (z. B. aufgrund von chronischem Alkoholmissbrauch einschließlich kürzlich erfolgtem Alkoholentzug, Hepatitis)
- Schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min; siehe Abschnitt 5.2)
- Gilbert-Syndrom (Meulengracht-Krankheit)
- Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel
- Niedrige Glutathion-Reserven

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.

In solchen Fällen sollte Buscopan plus nur unter ärztlicher Überwachung angewendet und – falls nötig – die Dosis verringert oder die Abstände zwischen den einzelnen Anwendungen verlängert werden.
Blutbild, Leber- und Nierenfunktion sollten bei längerer Anwendung überwacht werden.

Bei längerem hoch dosiertem, nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch von Analgetika können Kopfschmerzen auftreten, die nicht durch erhöhte Dosen des Arzneimittels behandelt werden dürfen.

Bei abruptem Absetzen nach längerem hoch dosiertem, nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch von Analgetika können Kopfschmerzen sowie Müdigkeit, Muskelschmerzen, Nervosität und vegetative Symptome auftreten. Die Absetzsymptomatik klingt innerhalb weniger Tage ab. Bis dahin muss die Wiedereinnahme von Schmerzmitteln unterbleiben, und die erneute Einnahme darf nicht ohne ärztlichen Rat erfolgen.

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen, z. B. anaphylaktischer Schock, wurden sehr selten beobachtet. Bei den ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion muss die Behandlung mit Buscopan plus abgebrochen werden.

Unter der Anwendung von Paracetamol wurden schwere Hautreaktionen (wie Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxisch-epidermale Nekrolyse (TEN) berichtet.
Patienten sollten über Anzeichen und Symptome aufgeklärt werden und engmaschig auf Hautreaktionen untersucht werden. Beim Auftreten von Symptomen oder Anzeichen eines SJS oder einer TEN (z. B. fortschreitende Hautrötung, oft mit Bläschenbildung, oder Schleimhautschädigung) müssen die Patienten sofort die Behandlung mit Buscopan plus abbrechen und ärztlichen Rat einholen.

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit einer vorliegenden Überempfindlichkeit auf Acetylsalicylsäure und/oder nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR).

Hepatotoxizität kann bei Paracetamol sogar unter therapeutischen Dosen auftreten, nach kurzer Behandlungsdauer und bei Patienten ohne bereits vorliegende Leberdysfunktion.

Der Patient muss darauf hingewiesen werden, dass ein Arzt aufgesucht werden muss, wenn die Schmerzen anhalten oder sich verschlimmern, neue Symptome beobachtet werden, oder Rötungen oder Schwellungen auftreten, weil dies Anzeichen für schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen sein können.

Bei hohem Fieber, Anzeichen einer Sekundärinfektion oder Anhalten der Symptome über mehr als 3 Tage muss der Arzt konsultiert werden.

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

Bei Überdosierung von Buscopan plus besteht durch die Paracetamol-Komponente die Gefahr von schweren Leber- und Nierenschäden.

Buscopan plus, Filmtabletten:
Buscopan plus, Filmtabletten, enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Januar 2025 337220/6

Buscopan® plus

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die anticholinergen Wirkungen von anderen Anticholinergika (z. B. Tiotropium, Ipratropium, atropinartige Verbindungen), Amantadin, tri- und tetrazyklischen Antidepressiva, Antipsychotika, Chinidin, Antihistaminika, Disopyramid u. a., sowie die tachykarde Wirkung von β-Sympathomimetika können durch Buscopan verstärkt werden.

Die gleichzeitige Therapie mit Dopamin-Antagonisten, z. B. Metoclopramid, kann zu einer gegenseitigen Abschwächung der Wirkung auf die Motilität des Magen-Darm-Trakts führen.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, die zur Enzyminduktion in der Leber führen, wie z. B. bestimmte Schlafmittel und Antiepileptika (u. a. Glutethimid, Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) sowie Rifampicin, können auch durch sonst unschädliche Dosen von Paracetamol Leberschäden hervorgerufen werden. Gleiches gilt für potentiell lebertoxische Substanzen sowie bei Alkoholmissbrauch.

Paracetamol kann das Blutungsrisiko bei Patienten, die Warfarin und andere Vitamin K-Antagonisten einnehmen, erhöhen. Deshalb müssen diese Patienten in Hinblick auf geeignete Koagulation und Blutungskomplikationen überwacht werden.

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 (s. Abschnitt 4.4).

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.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Paracetamol und Chloramphenicol kann die Ausscheidung von Chloramphenicol deutlich verlangsamt sein und seine Toxizität erhöht werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Paracetamol und Zidovudin (AZT oder Retrovir) wird die Neigung zur Ausbildung einer Neutropenie verstärkt. Buscopan plus soll daher nur nach ärztlichem Anraten gleichzeitig mit Zidovudin angewendet werden.

Cholestyramin verringert die Aufnahme von Paracetamol.

Für Buscopan plus, Filmtabletten gilt zusätzlich:
Die gleichzeitige Einnahme von Mitteln, die zu einer Beschleunigung der Magenentleerung führen, wie z. B. Metoclopramid oder Domperidon, bewirkt eine Beschleunigung der Aufnahme und des Wirkungseintritts von Paracetamol.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Mitteln, die zu einer Verlangsamung der Magenentleerung führen, wie z. B. Propanthelin, kann die Aufnahme und der Wirkungseintritt von Paracetamol verzögert werden.

Auswirkungen auf Laborwerte
Der Paracetamolanteil von Buscopan plus kann die Harnsäurebestimmung mittels Phosphorwolframsäure sowie die Blutzuckerbestimmung mittels Glucose-Oxidase-Peroxidase beeinflussen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Buscopan plus bei Schwangeren vor. Die langjährige Erfahrung mit den Einzelsubstanzen zeigt keine Hinweise auf schädigende Wirkungen während der Schwangerschaft, wenngleich diese Daten als nicht ausreichend gelten. In tierexperimentellen Studien zeigte Butylscopolaminiumbromid keine embryotoxischen oder teratogenen Effekte (siehe Abschnitt 5.3). Es ist nicht bekannt, ob Butylscopolaminiumbromid die Plazenta passiert, so dass pharmakologische Wirkungen am Embryo/Fetus möglich sind.

Die Anwendung von Buscopan plus während der Schwangerschaft wird daher nicht empfohlen.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Butylscopolaminiumbromid in die Muttermilch übergeht. Von anderen Muscarin-Rezeptorantagonisten ist eine Inhibierung der Milchproduktion bekannt.
Die Anwendung von Buscopan plus in der Stillzeit sollte nur nach strenger Indikationsstellung erfolgen.

Fertilität
Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Fertilität am Menschen durchgeführt (siehe Kapitel 5.3).

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Viele der bekannten unerwünschten Wirkungen sind auf die anticholinergen Eigenschaften von Butylscopolaminiumbromid zurückzuführen. Diese anticholinergen Effekte sind im Allgemeinen mild und selbstlimitierend.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien 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

Immunsystem
Gelegentlich: Hautreaktionen, abnormes Schwitzen
Selten: Blutdruckabfall
Nicht bekannt: Anaphylaktischer Schock, anaphylaktische Reaktion, Überempfindlichkeit, Kreislaufkollaps, Angioödem, Dyspnoe

Haut und Unterhautzellgewebe
Gelegentlich: Pruritus, trockene Haut (Hemmung der Schweißsekretion)
Selten: Erythem
Sehr selten: Schwere Hautreaktionen (wie Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch-epidermale Nekrolyse (TEN) und akute generalisierte exanthematöse Pustulose (AGEP)) sind unter Paracetamol berichtet worden.
Nicht bekannt: Urtikaria, Exanthem, Hautrötung, fixes Arzneimittelexanthem

Leber- und Gallenerkrankungen
Nicht bekannt: Anstieg der Lebertransaminasen; zytolytische Hepatitis, die zu akutem Leberversagen führen kann

Blut und Lymphsystem
Nicht bekannt: Panzytopenie, Thrombozytopenie, Agranulozytose, Neutropenie, Leukopenie, hämolytische Anämie – insbesondere bei Patienten mit vorliegendem Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel

Herz-Kreislauf-System
Gelegentlich: Schwindel, Müdigkeit
Selten: Tachykardie

Augen
Sehr selten: Akkommodationsstörungen, das gilt insbesondere für Patienten, die hyperop und nicht ausreichend korrigiert sind; Glaukomanfall

Gastrointestinaltrakt
Gelegentlich: Mundtrockenheit (Hemmung der Speichelsekretion), Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Magenbeschwerden

Atemwege, Brustraum und Mediastinum
Nicht bekannt: Bronchospasmus, besonders bei Patienten mit Analgetika-Asthma

Nieren und Harnwege
Selten: Miktionsstörungen wie z. B. Dysurie
Nicht bekannt: Urinretention

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Nicht bekannt: Metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen:
Metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke:
Bei Patienten mit Risikofaktoren, die Paracetamol einnahmen, wurden Fälle von metabolischer Azidose mit vergrößerter Anio-

nenlücke aufgrund von Pyroglutamnsäure-(5 Oxoprolin-) Azidose beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Eine Pyroglutaminsäure-Azidose kann bei diesenPatienten infolge eines niedrigen Glutathionspiegels auftreten.

Zusätzliche Nebenwirkungen für Buscopan plus, Zäpfchen

Gastrointestinaltrakt
Nicht bekannt: anorektale Beschwerden

(3-sn-Phosphatidyl)cholin aus Sojabohnen kann sehr selten allergische Reaktionen hervorrufen.

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 zu melden.

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.

Butylscopolaminiumbromid
Vergiftungserscheinungen infolge akuter Überdosierung sind beim Menschen bisher nicht bekannt geworden.
Bei Überdosierung ist mit anticholinergen Symptomen wie Sehstörungen, Tachykardie, Mundtrockenheit und Hautrötung zu rechnen.
Tierexperimentell zeigte sich nach extrem hohen Dosen folgendes Vergiftungsbild: Ataxie, Tremor, Dyspnoe und anticholinerge Effekte (Mydriasis, trockene Schleimhäute, Tachykardie). Der Tod tritt durch Atemlähmung ein.

Paracetamol
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 können jedoch leichte Leibschmerzen als möglicher Hinweis auf eine Leberschädigung bleiben.

Eine Überdosierung mit Paracetamol kann Leberzellnekrosen verursachen, die zu hepatozellulärer Insuffizienz, gastrointestinalen Blutungen, metabolischer Acidose, Enzephalopathie, disseminierter intravaskulärer Koagulation, Koma und Tod führen.
Erhöhte Transaminasen-, Lactatdehydrogenase- und Bilirubin-Spiegel und eine Verlängerung der Prothrombinzeit können 12 bis 48 Stunden nach akuter Überdosierung auftreten. Klinische Symptome der Leberschäden werden in der Regel nach 2 Tagen sichtbar und erreichen nach 4 – 6 Tagen ein Maximum. Es kann auch zu Myokardanomalien, Pankreatitis, akutem Nierenversagen und Panzytopenie kommen.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung
Butylscopolaminbromid
Bei ausgeprägten anticholinergen Effekten sollten Parasympathomimetika angewendet werden (Neostigmin 0,5 – 2,5 mg i. m. oder i. v.). Bei Patienten mit Glaukom muss umgehend ein Augenarzt konsultiert und Pilocarpin lokal angewendet werden. Bei Harnverhaltung katheterisieren. Herz-Kreislauf-Komplikationen sind nach den üblichen Therapiegrundsätzen zu behandeln. Bei Atemlähmung Intubation und künstliche Beatmung.

Paracetamol
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 Anwendung. 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: Spasmolytika in Kombination mit Analgetika
ATC-Code: A03DB04

Das in Buscopan plus enthaltene Spasmolytikum Butylscopolaminiumbromid ist ein halbsynthetisches Derivat des Pflanzeninhaltsstoffes Scopolamin. Butylscopolaminiumbromid wirkt spasmolytisch auf die glatte Muskulatur des Gastrointestinaltraktes, der Gallen- und ableitenden Harnwege sowie der weiblichen Geschlechtsorgane. Als quartäre Stickstoffverbindung kann Butylscopolaminiumbromid nicht ins Zentralnervensystem übertreten. Die peripheren anticholinergen Wirkungen beruhen sowohl auf der Ganglien-Blockade in der Visceralwand, als auch auf anti-muscarinischen Effekten.

Das in Buscopan plus enthaltene Paracetamol verfügt – neben einer sehr schwachen anti-inflammatorischen Wirkung – über analgetische und antipyretische Eigenschaften. Der analgetische und antipyretische Wirkungsmechanismus von Paracetamol ist nicht eindeutig geklärt. Eine zentrale und periphere Wirkung ist wahrscheinlich. 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.

Wegen seiner zugleich krampflösenden und schmerzstillenden Wirkung ist Buscopan plus zur Behandlung krampfartiger Schmerzzustände der abdominalen Hohlorgane besonders geeignet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Butylscopolaminiumbromid
Resorption
Butylscopolaminiumbromid wird wegen der stark polaren Eigenschaften dieser quartären Ammoniumverbindung und der dadurch bedingten geringen Lipidlöslichkeit nach oraler (8 %) oder rektaler (3 %) Gabe nur teilweise resorbiert. Nach oraler Gabe von Einzeldosen von 20 bis 400 mg Butylscopolaminiumbromid, wurden nach etwa 2 Stunden mittlere maximale Plasmakonzentrationen zwischen 0,11 ng/mL und 2,04 ng/mL gefunden. Im gleichen Dosisbereich variierten die beobachteten mittleren $AUC_{0\text{-}tz}$-Werte von 0,37 bis 10,7 ng h/mL. Die mediane absolute Bioverfügbarkeit von 100 mg Butylscopolaminiumbromid (appliziert als z. B. Filmtabletten, Suppositorien oder Tropfen) liegt unter 1 %. Aufgrund tierexperimenteller Befunde ist von einer gezielten lokalen Wirkung von enteral appliziertem Butylscopolaminiumbromid auszugehen.

Verteilung
Ganztierautoradiographische Versuche mit der markierten Substanz zeigen, dass Butylscopolaminiumbromid, wie von seiner Struktur zu erwarten, die Blut-Hirn-Schranke nicht überschreitet. Nach intravenöser und oraler Gabe finden sich vorwiegend im Gewebe des Magen-Darm-Trakts und in den Ausscheidungsorganen Leber und Niere höhere Substanzkonzentrationen.
Die hohe Gewebeaffinität von Butylscopolaminiumbromid dokumentiert sich in der sehr kurzen Verteilungsphase nach intravenöser Gabe. Die Plasma-Proteinbindung beträgt 4,4 %.

Biotransformation und Elimination
Nach oraler Gabe von Einzeldosen von 100 bis 400 mg beträgt die terminale Eliminations-Halbwertszeit 6,2 bis 10,6 Stunden. Butylscopolaminiumbromid wird hauptsächlich über hydrolytische Spaltung der Ester-Bindung metabolisiert. Oral appliziertes Butylscopolaminiumbromid wird über Faeces und Urin ausgeschieden. Ca. 90 % der Radioaktivität wurden nach oraler Gabe im Faeces gefunden; im Urin fanden sich abhängig von der Applikationsart bis zu 5 % der Radioaktivität. Nach oraler Gabe von 100 bis 400 mg lag die durchschnittliche Clearance zwischen 881 und 1420 L/min; die korrespondierenden Verteilungsvolumina betrugen $6{,}13 – 11{,}3 \cdot 10^5$ L variieren (vermutlich bedingt durch die niedrige systemische Verfügbarkeit). Die renal ausgeschiedenen Metaboliten tragen aufgrund ihrer niedrigen Affinität zu muscarinischen Rezeptoren vermutlich nicht zur Wirkung von Butylscopolaminiumbromid bei.

Paracetamol
Resorption
Nach oraler Gabe wird Paracetamol rasch und fast vollständig im Dünndarm resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden 0,5 – 2 Stunden nach der Einnahme erreicht.

Buscopan® plus

Nach rektaler Gabe wird Paracetamol mit einer absoluten Bioverfügbarkeit von etwa 30 bis 40 % resorbiert; maximale Plasmakonzentrationen werden nach 1,3 – 3,5 Stunden erreicht.

Verteilung
Paracetamol verteilt sich rasch in allen Geweben. Blut-, Plasma- und Speichelkonzentrationen sind vergleichbar. Die Plasmaproteinbindung ist gering (zwischen 5 und 20 %).

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 – 80 %) und Sulfatkonjugate (20 – 30 %) über die Nieren ausgeschieden. Weniger als 5 % werden in unveränderter Form ausgeschieden.
Die Eliminationshalbwertzeit beträgt etwa zwei Stunden. Bei Leber- und Nierenfunktionsstörungen, nach Überdosierungen sowie bei Neugeborenen ist die Halbwertzeit 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

Reproduktionstoxikologische Untersuchungen mit oraler Applikation ergaben bei Ratten keinen Hinweis auf embryotoxische oder teratogene Wirkungen von Butylscopolaminiumbromid. Auch bei Kaninchen führte die orale und subkutane Verabreichung nicht zu Missbildungen.
Butylscopolaminiumbromid zeigte keine mutagenen oder klastogenen Eigenschaften im Ames-Test sowie in vitro im Genmutations-Test an V79-Zellen und im Chromosomenabberationstest an Humanlymphozyten. Butylscopolaminiumbromid zeigte keine Genotoxizität in vivo (Ratten-Knochenmark-Micronucleus-Test). Langzeituntersuchungen am Tier auf ein Tumor erzeugendes Potenzial liegen nicht vor. Aus zwei chronischen Toxizitätsstudien an Ratten über 26 Wochen mit Dosierungen bis 1.000 mg/kg ergaben sich keine Hinweise auf neoplastigene Eigenschaften von Butylscopolaminiumbromid.

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 (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 angewendet werden.

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

Bei Genotoxizitäts- und Karzinogenitätsstudien bei Ratten und Mäusen ergaben sich unterschiedliche Ergebnisse. Basierend auf den Daten des NTP Bioassays in Ratten und Mäusen, stufte die International Agency for Research on Cancer (IARC) Paracetamol als nicht genotoxisch und nicht karzinogen ein.

Paracetamol passiert die Plazenta.
Aus Tierstudien und den bisherigen Erfahrungen an Menschen ergeben sich keine Hinweise auf Fruchtschädigungen. Untersuchungen zur Beeinträchtigung der Fertilität und Prä-/Postnatalstudien liegen nicht vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Buscopan plus, Filmtabletten:
Mikrokristalline Cellulose, Carmellose-Natrium (Ph. Eur.), Ethylcellulose, Maisstärke, Talkum, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Titandioxid (E 171), Macrogol 6000, Polyacrylat-Dispersion 30 %, Hypromellose, Simeticon

Buscopan plus, Zäpfchen:
Hartfett, (3-sn-Phosphatidyl)cholin aus Sojabohnen

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Buscopan plus, Filmtabletten:
3 Jahre

Buscopan plus, Zäpfchen:
5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Buscopan plus, Filmtabletten:
Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Buscopan plus, Zäpfchen:
Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Buscopan plus, Filmtabletten:
Originalpackung zu 10 Stück
Originalpackung zu 20 Stück

Buscopan plus, Zäpfchen:
Originalpackung zu 5 Stück
Originalpackung zu 10 Stück

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

A. Nattermann & Cie. GmbH
Brüningstraße 50
65929 Frankfurt am Main
Telefon: 0800 56 56 010
Telefax: 0800 56 56 011
E-Mail: medinfo-chc.de@sanofi.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Filmtabletten: 2476.00.00
Zäpfchen: 2476.00.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

10.08.1983

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

000319-71340-101