

Fachinformation

Volmac[®] 8 mg retard Retardtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Volmac 8 mg retard Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Salbutamolsulfat (Ph.Eur.)

1 Tablette enthält 9,64 mg Salbutamolsulfat (Ph.Eur.), entsprechend 8 mg Salbutamol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat

1 Retardtablette **Volmac 8 mg retard** enthält 113,16 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Volmac 8 mg retard sind runde, weiße bis fast weiße beiderseits gewölbte Retardtabletten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ein Broncholytikum/Antiasthmikum/ β_2 -Sympathomimetikum.

Symptomatische Behandlung von Atemwegserkrankungen mit Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur (obstruktive Atemwegserkrankungen), wie z.B. bei Asthma bronchiale, chronische Bronchitis und Blählungen (Lungenemphysem).

Hinweis

Volmac 8 mg retard ist für erwachsene Patienten und Jugendliche ab 14 Jahren, die nicht symptomorientiert mit inhalativen β_2 -Sympathomimetika behandelt werden können, geeignet. Eine Behandlung mit **Volmac 8 mg retard** sollte in Ergänzung zu einer entzündungshemmenden Dauertherapie mit Kortikoiden oder anderen entzündungshemmend wirkenden Substanzen erfolgen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung richtet sich nach Art und Schwere der Erkrankung und muss dem Einzelfall angepasst werden.

Soweit nicht anders verordnet, nehmen Erwachsene und Jugendliche ab 14 Jahren morgens und abends je eine Retardtablette (8 mg Salbutamol). Begleitend sollte eine entzündungshemmende Dauertherapie durchgeführt werden.

Die Gesamttagesdosis soll 16 mg Salbutamol (2 Retardtabletten) nicht überschreiten, da eine höhere Dosierung im Allgemeinen keinen zusätzlichen therapeutischen Nutzen erwarten lässt, aber die Wahrscheinlichkeit des Auftretens auch schwerwiegender Nebenwirkungen erhöht werden kann.

Für Kinder unter 14 Jahren stehen entsprechende Arzneimittel mit niedrigerer Einzeldosis zur Verfügung.

Spezielle Therapiehinweise

Die Behandlung von Bronchialasthma sollte dem Schweregrad entsprechend stufenweise erfolgen. Der Erfolg der Therapie sollte durch regelmäßige ärztliche Untersuchungen überprüft werden.

Der Patient sollte darauf hingewiesen werden, dass es möglicherweise gefährlich ist, den Gebrauch von β_2 -Sympathomimetika ohne ärztliche Anweisung selbst zu erhöhen, dass eine plötzliche und zunehmende Verschlechterung der Asthambeschwerden lebensbedrohlich und ein steigender Bedarf an β_2 -Sympathomimetika ein Anzeichen für eine Verschlechterung der Erkrankung sein kann.

In dieser Situation muss der Behandlungsplan überdacht und gegebenenfalls durch eine Kombination mit entzündungshemmenden Arzneimitteln, eine Dosisanpassung einer bereits bestehenden entzündungshemmenden Behandlung oder die zusätzliche Gabe weiterer Arzneimittel neu festgesetzt werden.

Zur ärztlichen Beurteilung des Krankheitsverlaufes sowie des Therapieerfolges der atemwegserweiternden und entzündungshemmenden Behandlung ist eine tägliche Selbstkontrolle des Patienten nach ärztlicher Anleitung wichtig. Dies erfolgt z.B. durch regelmäßige Messung der maximalen Atemstoßstärke mittels Peak-Flow-Meter.

Art der Anwendung

Die Retardtabletten werden unabhängig von den Mahlzeiten unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen.

Volmac 8 mg retard ist zur Kurz- und Daueranwendung geeignet.

Fachinformation

Volmac[®] 8 mg retard Retardtabletten

4.3 Gegenanzeigen

Volmac 8 mg retard darf nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- schwerer Hyperthyreose.
- hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie.
- Phäochromozytom.
- okklusiven Gefäßerkrankungen, insbesondere Arteriosklerose, Hypertonie und Aneurysmen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Volmac 8 mg retard sollte nur bei strenger Indikationsstellung und mit Vorsicht angewendet werden bei

- tachykarden Herzrhythmusstörungen
- frischem Herzinfarkt
- schwerer koronarer Herzkrankheit
- Myokarditis
- Mitralvitium
- WPW-Syndrom
- Hypokaliämie
- instabilem oder unzureichend eingestelltem Diabetes mellitus
- Hyperthyreose
- Epilepsie
- Einnahme von Herzglykosiden
- Schwangerschaft und Stillzeit

Bronchodilatoren wie Salbutamol sollten bei Patienten mit schwerem oder instabilem Asthma nicht in Monotherapie, sondern nur in Verbindung mit einer entzündungshemmenden Dauertherapie verwendet werden.

Zur Beurteilung von Krankheitsverlauf und Therapieerfolg ist eine tägliche Selbstkontrolle nach ärztlicher Anleitung wichtig. Dies erfolgt z.B. durch regelmäßige Messung der max. Atemstoßstärke mittels Peak-flow-Meter.

Manche Patienten, die Salbutamol in Form von Tabletten einnehmen, verwenden ebenfalls kurzwirksame Bronchodilatoren zur Symptomkontrolle.

Ein ansteigender Bedarf von β_2 -Sympathomimetika wie Salbutamol ist ein Anzeichen für eine Verschlechterung der Erkrankung.

Kommt es trotz Therapie zu keiner befriedigenden Besserung oder gar zu einer Verschlechterung des Leidens, muss der Therapieplan durch den Arzt überdacht und ggf. durch eine Kombination mit entzündungshemmenden Arzneimitteln, eine Dosisanpassung einer bereits bestehenden entzündungshemmenden Therapie oder die zusätzliche Gabe weiterer Arzneimittel neu festgesetzt werden. Bei akuter oder sich rasch verschlimmernder Atemnot muss unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch genommen werden.

Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass sie bei Nachlassen der Wirkung oder Verkürzung der Wirkdauer ihrer aktuellen Dosis ihren Arzt aufsuchen sollen.

Eine erhebliche Überschreitung der Einzel- oder Tagesdosis kann aufgrund der Wirkungen auf das Herz in Verbindung mit den möglichen Elektrolytverschiebungen gefährlich sein. Im Zusammenhang mit schweren Krankheitsverläufen werden Todesfälle berichtet, deren Anamnese typischerweise durch inadäquate Therapieplanung und/oder Gebrauch β -adrenerger Arzneimittel gekennzeichnet ist.

Bei Patienten mit tachykarden Herzrhythmusstörungen darf die Anwendung von Salbutamol nur unter besonderen Vorsichtsmaßnahmen (z.B. Überwachung) erfolgen.

Laut Studienberichten und Literatur gibt es Anzeichen dafür, dass in seltenen Fällen ein Zusammenhang zwischen Myocardischämie und der Anwendung von Salbutamol besteht.

Patienten mit schweren Herzerkrankungen (z.B. ischämischer Herzerkrankung, Tachyarrhythmie oder schwerer Herzinsuffizienz), die Salbutamol aufgrund einer Atemwegserkrankung erhalten, sollten darauf hingewiesen werden, bei Anzeichen von Schmerzen im Brustbereich oder anderen Symptomen, die eine Verschlimmerung der Herzerkrankung andeuten, umgehend einen Arzt zu konsultieren.

Ähnlich wie andere β -Adrenomimetika kann Salbutamol das sympathische System anregen, was sich in Palpationen, erhöhtem Blutdruck, Pulsbeschleunigung und EKG-Veränderungen (Abflachung der T-Welle, QT-Verlängerung, ST-Verkürzung) manifestieren kann.

Da der Blutzuckerspiegel bei Applikation hoher Dosen ansteigen kann, ist bei Patienten mit Diabetes mellitus eine engmaschige Blutzuckerkontrolle erforderlich. Bei Diabetikern kann die gleichzeitige Anwendung von β -Sympathomimetika und Corticoiden das Risiko für eine metabolische Azidose erhöhen.

Da unter hochdosierter Anwendung eine Hypokaliämie auftreten kann, ist in diesem Fall eine Kontrolle der Elektrolyte erforderlich. Dies gilt insbesondere bei gleichzeitiger Verabreichung von Diuretika und Digitalisglykosiden. Methylxantine (z.B. Theophyllin), Kortikoide sowie eine gleichzeitig bestehende Hypoxämie können ebenfalls eine Hypokaliämie verstärken.

In sehr seltenen Fällen kann Salbutamol zu Überempfindlichkeitsreaktionen, Urticaria, Angioödem, Hautausschlag, und Glottisödem führen. Wenn ein Bronchospasmus auftritt, sollte Salbutamol abgesetzt werden. Selten wurden nach oraler Anwendung von Salbutamol bei Kindern Fälle von Erythema multiforme oder Stevens-Johnson-Syndrom beobachtet.

Kurzwirksame orale β_2 -Sympathomimetika sollten nur bei Patienten angewendet werden, die nicht mit inhalativen β_2 -Sympathomimetika behandelt werden können, da eine Behandlung mit oralen β_2 -Sympathomimetika mit einem häufigeren Auftreten von Nebenwirkungen verbunden ist.

Die Anwendung von **Volmac 8 mg retard** kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die gesundheitlichen Folgen der Anwendung von **Volmac 8 mg retard** als Dopingmittel können nicht abgesehen werden, schwerwiegende Gesundheitsgefährdungen sind nicht auszuschließen.

Fachinformation

Volmac[®] 8 mg retard Retardtabletten

Volmac 8 mg retard enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten **Volmac 8 mg retard** nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung anderer β -sympathomimetisch wirkender Substanzen sowie bei Methylxanthinen kann es zu einer Verstärkung von Wirkung und Nebenwirkung kommen (z.B. Tachykardie, Arrhythmie).

Die Gabe von β -Rezeptorenblockern hebt die Wirkung des Salbutamol auf und kann daher zu einer schweren Bronchokonstriktion führen.

Erhöhte Arrhythmiegefahr und Blutdrucksenkung besteht bei gleichzeitiger Narkose mit halogenierten Kohlenwasserstoffen. Deshalb sollte, wenn eine Narkose unter Verwendung von halogenierten Anästhetika geplant ist, **Volmac 8 mg retard** 24 Stunden vor Narkosebeginn möglichst nicht mehr eingenommen werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Salbutamol und Monoaminoxidasehemmern oder trizyklischen Antidepressiva kann eine verstärkte Wirkung von Salbutamol auf das Herz-Kreislauf-System auslösen.

Die blutzuckersenkende Wirkung von Antidiabetika kann unter systemischer Gabe von Salbutamol vermindert werden.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von β -Sympathomimetika und Diuretika und/oder Digitalisglykosiden, kann eine Hypokaliämie verstärkt werden (Kontrolle der Elektrolyte!). Methylxantine (z.B. Theophyllin), Kortikoide, sowie eine gleichzeitig bestehende Hypoxämie können ebenfalls eine Hypokaliämie verstärken.

Ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Wirkungen ist möglich bei gleichzeitiger Gabe von **Volmac 8 mg** und Digitalisglykosiden bzw. Chinidin (als Antiarrhythmikum).

Auch Substanzen, die ihrerseits sympathomimetische Effekte verstärken, wie L-Dopa, L-Thyroxin, Oxytocin oder Alkohol, können die Herz-Kreislauf-Regulation im Zusammenwirken mit Salbutamol beeinflussen.

Bei gleichzeitiger Gabe von Procarbazin kann es zu hypertonen Reaktionen kommen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Salbutamol passiert die Plazentaschranke. In den ersten drei Monaten der Schwangerschaft soll Salbutamol nur bei strenger Indikationsstellung angewendet werden. Das Gleiche gilt wegen der tokolytischen Wirkung für die Anwendung am Ende der Schwangerschaft.

Stillzeit

Da Salbutamol wahrscheinlich in die Muttermilch übergeht, wird die Anwendung in der Stillzeit nur nach ausdrücklicher Nutzen-Risiko-Abwägung empfohlen (siehe auch Abschnitt 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“).

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

Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen, insbesondere bei höherer Dosierung, kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder beim Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden.

Dies gilt besonders bei Behandlungsbeginn sowie im Zusammenwirken mit Alkohol oder Beruhigungs- und Schlafmitteln.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: Sehr häufig ($\geq 1/10$); Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Sehr selten ($< 1/10.000$); Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklassen	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)
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Juckreiz, Urtikaria, Quincke-Ödem, Thrombozytopenie, Exanthem, Bronchospasmus, Blutdruckabfall und Kollaps	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	metabolische Veränderungen wie Hypokaliämie oder Hyperglykämie, Anstieg des Blutspiegels von Insulin, freien Fettsäuren, Glycerol und Ketonkörpern				Über Fälle von Laktatazidose unter Salbutamoltherapie wurde berichtet.

Fachinformation

Volmac[®] 8 mg retard Retardtabletten

Erkrankungen des Nervensystems*	Kopfschmerzen, Unruhegefühl, Herzklopfen, feinschlägiger Tremor (bei längerer Anwendung nur noch gelegentlich), Schwindel (bei längerer Anwendung nur noch gelegentlich)			Übererregbarkeit, hyperaktive Verhaltensauffälligkeiten (Verhaltensstörungen mit krankhaft vermehrter Aktivität), Schlafstörungen sowie Halluzinationen (Sinnes-täuschungen)	
Herzerkrankungen	Tachykardien und Palpitationen (insbesondere bei hoher Dosierung)		Blutdrucksteigerung oder -senkung, pectanginöse Beschwerden bzw. ventrikuläre Extrasystolen, Tachyarrhythmie	Arrhythmien (einschließlich Vorhofflimmern, supraventrikuläre Tachykardie und Extrasystolen), Myokardischämie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				paradoxe Bronchospasmen (in diesem Fall soll die Therapie sofort abgesetzt werden.)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit (bei längerer Anwendung nur noch gelegentlich)		Irritationen von Mund und Hals, Sodbrennen		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Schwitzen (bei längerer Anwendung nur noch gelegentlich)				
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Muskelkrämpfe (bei längerer Anwendung nur noch gelegentlich)	Myalgie			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Miktionsstörungen	Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Nephritis)	

* Diese Beobachtungen wurden überwiegend bei Kindern im Alter bis zu 12 Jahren gemacht.

Im Zusammenhang mit schweren Krankheitsverläufen werden Todesfälle berichtet, deren Anamnese typischerweise durch inadäquate Therapieplanung und/oder übermäßigen Gebrauch β -adrenerger Arzneimittel gekennzeichnet ist. Solche Fälle sind insbesondere Ausdruck der Tatsache, dass etwa eine unterbliebene entzündungshemmende Basistherapie nicht durch unkontrollierte bzw. überdosierte Anwendung von Bronchodilatoren zu kompensieren ist (siehe auch unter Abschnitt 4.2). Der Tod kann dann im Asthma-Anfall eintreten, als Folge der im Rahmen der Grunderkrankung auftretenden Hypoxämie, die zusätzlich die bekannten kardialen Effekte von β -Adrenergika verstärken kann.

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

a) Symptome der Intoxikation

Im Falle einer Überdosierung treten die bereits benannten Nebenwirkungen sehr schnell und gegebenenfalls in verstärktem Umfang in Erscheinung.

Typische Symptome sind:

Tachykardie, Palpitationen, Arrhythmien, Ruhelosigkeit, Schlafstörungen, Brustschmerzen und heftiger Tremor insbesondere an den Händen, aber auch am ganzen Körper. Ferner können Magen-Darm-Beschwerden einschließlich Übelkeit und Erbrechen auftreten. Gelegentlich sind nach exzessiven Salbutamol-Dosen psychotische Reaktionen beobachtet worden.

Bei Überdosierung von Salbutamol kann es verstärkt zu Verschiebungen von Kalium in den Intrazellulärraum mit der Folge einer Hypokaliämie sowie zu Hyperglykämie, Hyperlipidämie und Hyperketonämie kommen.

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Die Behandlung nach β -sympathomimetischer Überdosierung erfolgt hauptsächlich symptomatisch. Nachfolgend sind eine Reihe zu empfehlender Maßnahmen angeführt:

- Für den Fall, dass große Mengen des Arzneimittels geschluckt wurden, sollte eine Magenspülung erwogen werden. Aktivkohle und Abführmittel können die unerwünschte Resorption des β -Sympathomimetikums günstig beeinflussen.
- Die kardialen Symptome können mit einem kardioselektiven β -Rezeptorenblocker behandelt werden, hierbei ist jedoch ein erhöhtes Risiko für die Auslösung einer Bronchospastik bei Patienten mit Asthma bronchiale zu beachten.

Fachinformation

Volmac[®] 8 mg retard Retardtabletten

- Zur kardialen Überwachung ist EKG-Monitoring angezeigt.
- Im Falle von ausgeprägteren Blutdrucksenkungen ist eine Volumensubstitution (z.B. Plasmaersatzmittel) zu empfehlen.
- Es muss mit der Entwicklung einer Hypokaliämie gerechnet werden, sodass entsprechende Kontrollen des Elektrolythaushaltes und gegebenenfalls Substitutionen zu empfehlen sind. Zu beachten ist dabei auch eine eventuell vorausgehende Behandlung mit anderen Pharmaka, die eine Hypokaliämie verursachen können.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Broncholytikum/Antiasthmikum/ β_2 -Sympathomimetikum, ATC-Code: R03CC02

Salbutamol ist ein direkt wirkendes β -Sympathomimetikum mit überwiegender Wirkung auf β_2 -Rezeptoren. Eine Stimulation der β_1 -Rezeptoren kommt erst bei höheren Dosen zum Ausdruck.

Salbutamol verursacht eine Erschlaffung der glatten Muskulatur in den Bronchien und Blutgefäßen sowie eine Relaxation der Uterusmuskulatur. Die Relaxation der glatten Muskulatur ist dosisabhängig. Sie soll über Effekte auf das Adenylatcyclase-System in der Weise ausgelöst werden, dass die Bindung des β -Agonisten an seinen Rezeptor, vermittelt durch Guanosin-bindendes Protein, zur Aktivierung der Adenylatcyclase führt. Erhöht intrazelluläres CAMP bewirkt dann über Proteinkinase A die Relaxation der glatten Muskulatur.

In hohen Dosen hat Salbutamol auch einen Effekt auf die quergestreifte Muskulatur (Tremor). Ferner hemmt Salbutamol die Mediatorfreisetzung aus den Mastzellen. Eine Steigerung der mukoziliären Clearance ist nachweisbar.

Die Wirkung von Salbutamol am Herzen ist positiv inotrop und chronotrop (direkt und/oder reflektorisch). Einfluss auf den Stoffwechsel von Lipiden und Zucker (Lipolyse, Glykogenolyse und Hyperglykämie) sowie relative Hypokaliämie durch Erhöhung der K^+ -Aufnahme in die Skelettmuskulatur sind pharmakologische Effekte, die erst unter höheren Dosen zur Geltung kommen.

Der bronchodilatatorische Effekt korreliert bei der systemischen Anwendung sehr eng mit den Serumkonzentrationen von Salbutamol.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Salbutamolsulfat (Ph.Eur.) wird nach oraler Verabreichung gut (zu ca. 85%) resorbiert und zum größten Teil im Gastrointestinaltrakt und in der Leber metabolisiert. Im Plasma liegt der Stoff als Salbutamol und metabolisiert als Salbutamolsulfatester vor. Während Salbutamol voll wirksam ist, weist der Metabolit kaum β -stimulierende Eigenschaften auf.

Bereits innerhalb einer halben Stunde nach oraler Verabreichung konnte bei Erwachsenen Salbutamol im Serum nachgewiesen werden. Die Maximalkonzentrationen im Serum finden sich nach 2 - 3 Stunden. Dabei beträgt das Verhältnis von freiem Salbutamol zu Metaboliten 1 zu 5. Die Plasmahalbwertszeit wurde zwischen 2,7 und 5 Stunden bestimmt.

Die Proteinbindung beträgt etwa 10%, das Verteilungsvolumen 0,6 - 3,4 l/kg.

Die Ausscheidung erfolgt zum größten Teil über die Nieren, wobei das Verhältnis von freiem Salbutamol zu Metaboliten von der Art der Anwendung abhängig ist. Nach oraler Gabe findet sich dabei vorwiegend die metabolisierte (55% als Sulfatester) Form.

Salbutamol ist plazentagängig. Sympathomimetische Effekte beim Fetus können auftreten.

Salbutamol geht wahrscheinlich in die Muttermilch über.

Bioverfügbarkeit

Eine im Jahr 1992 im Steady State durchgeführte Bioverfügbarkeitsstudie an 24 Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat:

	Test- präparat	Referenz- präparat
maximale Plasmakonzentration (C_{max}) PTF ₀₋₁₂ (%) PTF ₁₂₋₂₄ (%)	111 ± 25,91 87 ± 25,67	86 ± 23,34 63 ± 24,93
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}) $C_{0-12\text{trough}}$ (ng/ml): $C_{12-24\text{trough}}$ (ng/ml):	5,19 ± 1,37 5,39 ± 1,47	5,75 ± 1,40 5,73 ± 1,43
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) AUC_{0-12} (ng [*] h/ml): AUC_{12-24} (ng [*] h/ml): AUC_{0-24} (ng [*] h/ml):	98,26 ± 21,76 89,38 ± 17,10 187,6 ± 37,51	97,60 ± 18,99 85,70 ± 16,42 183,3 ± 32,81

Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite.

Mittlere Plasmaspiegel im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm: *siehe letzte Seite*

Fachinformation

Volmac[®] 8 mg retard Retardtabletten

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute Toxizität (LD 50)

Maus, oral > 2000 mg/kg
Maus, i.v.
(Schwanzvene) 70,5 mg/kg
(männlich)
75,3 mg/kg
(weiblich)

Ratte, oral > 2000 mg/kg
Ratte, i.v.
(Schwanzvene) 61,5 mg/kg
(männlich)
59,0 mg/kg
(weiblich)

b) Chronische Toxizität

Die durchgeführten Untersuchungen ergaben keinen Hinweis auf eine chronische Toxizität. Hunde, Ratten und Mäuse erhielten maximale orale Dosen von 25 mg/kg/Tag (Hund), 50 mg/kg/Tag (Ratten und Mäuse) über einen Zeitraum von 12,30 bzw. 24 Monaten.

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Unter Langzeitgaben von sehr hohen Dosen an Ratten kommt es, wie auch bei anderen Beta-Sympathomimetika, zur Ausbildung von gutartigen Leiomyomen des Mesovariums. Nach vorherrschender Meinung ist eine Übertragbarkeit auf den Menschen jedoch nicht gegeben.

Untersuchungen zur Mutagenität ergaben keine Hinweise auf ein genotoxisches Potential.

d) Reproduktionstoxizität

Reproduktionstoxikologische Studien an drei Tierspezies (Ratte, Maus, Kaninchen) haben keine Hinweise auf ein teratogenes Potential ergeben. Embryo- bzw. fetotoxische Effekte (verringertes Geburtsgewicht, gesteigerte Mortalitätsrate) wurden bei Ratten bei Tagesdosen von 50 mg/kg beobachtet. Fertilitätsstörungen bei männlichen oder weiblichen Ratten traten bis zu einer Dosis von 50 mg/kg/Tag nicht auf.

Für den Menschen liegen über eine Anwendung während der Schwangerschaft unzureichende Erfahrungen vor. Tachykardie und Hypoglykämie des Neugeborenen sind bei der Anwendung von Salbutamol als Tokolytikum beschrieben worden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Macrogol 4000, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
Filmüberzug: Hypromellose, Talkum, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich], Macrogol 6000

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC-PVDC/Aluminium Blisterpackungen
Originalpackungen mit 20 Retardtabletten, 50 Retardtabletten, 100 Retardtabletten

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 entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dexcel[®] Pharma GmbH

Fachinformation

Volmac[®] 8 mg retard Retardtabletten

Carl-Zeiss-Straße 2
63755 Alzenau
Telefon: (0 60 23) 94 80 – 0
Telefax: (0 60 23) 94 80 - 50

8. ZULASSUNGSNUMMER

30243.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

28.11.1995 / 15.10.2013

10. STAND DER INFORMATION

07/2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Mittlere Plasmaspiegel im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:

