

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Metobeta 100 retard
100 mg, Retardtabletten

Metobeta 200 retard
200 mg, Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Metobeta 100 retard:
1 Retardtablette enthält 100 mg Metoprololtartrat.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Tablette enthält 31,35 mg Lactose (als Monohydrat).

Metobeta 200 retard:
1 Retardtablette enthält 200 mg Metoprololtartrat.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Tablette enthält 62,70 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtabletten

Metobeta 100 retard:
Weiße bis cremefarbene, runde, bikonvexe Tabletten mit einseitiger Kerbe und einem Durchmesser von ca. 8 mm.
Die Kerbe dient nicht zum Teilen der Tablette.

Metobeta 200 retard:
Weiße bis cremefarbene, längliche, bikonvexe Tabletten mit beidseitiger Bruchkerbe und den Maßen ca. 15,2 mm (Länge), ca. 6,2 mm (Breite).
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Arterielle Hypertonie
- Koronare Herzkrankheit
- Hyperkinetisches Herzsyndrom (funktionelle Herzbeschwerden)
- Tachykarde Herzrhythmusstörungen
- Reinfarktprophylaxe
- Migräneprophylaxe

Kinder ab 6 Jahren und Jugendliche:

- Hypertonie

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung sollte individuell – vor allem nach dem Behandlungserfolg – festgelegt werden. Es gelten folgende Richtdosen:

Arterielle Hypertonie

1-mal täglich 100 mg Metoprololtartrat

Koronare Herzkrankheit

1-mal täglich 100 - 200 mg Metoprololtartrat

Hyperkinetisches Herzsyndrom (sog. funktionelle Herzbeschwerden)

1-mal täglich 100 mg Metoprololtartrat

Tachykarde Herzrhythmusstörungen

1-mal täglich 100 - 200 mg Metoprololtartrat

Reinfarktprophylaxe

Metobeta retard wird eingesetzt bei Patienten, für die keine Gegenanzeigen für eine Behandlung mit Beta-Rezeptorenblockern bestehen.

Im Anschluss an die Behandlung der Akutphase des Herzinfarktes erfolgt die Erhaltungstherapie mit 1-mal täglich 100 - 200 mg Metoprololtartrat.

Bei behandlungsbedürftigem Abfall von Herzfrequenz und/oder Blutdruck oder anderen Komplikationen ist *Metobeta retard* sofort abzusetzen.

Migräneprophylaxe

1-mal täglich 100 - 200 mg Metoprololtartrat

Kinder und Jugendliche

Hypertonie

Die empfohlene Anfangsdosis bei Bluthochdruckpatienten ab 6 Jahren ist einmal täglich 0,5 mg Metoprololtartrat pro kg Körpergewicht. Die zu verabreichende Dosis in Milligramm sollte möglichst nahe an der berechneten Dosis in mg/kg liegen.

Bei Patienten, die auf 0,5 mg/kg KG nicht ansprechen, kann die Dosis auf 1,0 mg Metoprololtartrat pro kg Körpergewicht erhöht werden, wobei 50 mg Metoprololtartrat nicht überschritten werden dürfen.

Bei Patienten, die auf 1,0 mg/kg KG nicht ansprechen, kann die Dosis auf maximal 2,0 mg Metoprololtartrat pro kg Körpergewicht erhöht werden. Dosen über 200 mg Metoprololtartrat einmal täglich wurden bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht.

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung bei Kindern unter 6 Jahren wurden nicht untersucht. Eine Anwendung bei dieser Altersgruppe wird daher nicht empfohlen.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Da jedoch vermehrt mit Nebenwirkungen gerechnet werden muss, sollte Metoprolol bei Patienten > 65 Jahren mit Vorsicht angewendet werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei stark eingeschränkter Leberfunktion ist die Elimination von Metoprolol vermindert, sodass unter Umständen eine Dosisreduktion erforderlich ist.

Art und Dauer der Anwendung

Die Retardtabletten sind unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit nach einer Mahlzeit einzunehmen.

Die Dauer der Anwendung ist zeitlich nicht begrenzt.

Sollte die Behandlung mit Metoprolol nach längerer Anwendung unterbrochen oder abgesetzt werden, sollte dies grundsätzlich langsam ausschleichend erfolgen, da abruptes Absetzen zur Herzischämie mit Exazerbation einer Angina pectoris, zu einem Herzinfarkt oder zur Exazerbation einer Hypertonie führen kann (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Metoprololtartrat, andere Beta-Rezeptoren-Blocker (eine Kreuzreaktivität gegen andere Beta-Rezeptoren-Blockern kann auftreten) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- dekompensierte oder manifeste Herzinsuffizienz,
- kardiogener Schock,
- AV-Block 2. oder 3. Grades,
- Sinusknoten-Syndrom (sick sinus syndrome),
- sinuatrialer Block,
- Bradykardie (Ruhepuls kleiner als 50 Schläge pro Minute vor Behandlungsbeginn),
- Hypotonie (systolisch kleiner als 90 mmHg),
- Azidose,
- bronchiale Hyperreagibilität (z. B. bei Asthma bronchiale),
- schwere periphere Durchblutungsstörungen,
- unbehandeltes Phäochromozytom,
- schweres Asthma bronchiale oder Auftreten von Bronchospasmen in der Vorgeschichte,
- gleichzeitige Gabe von MAO-Hemmstoffen (Ausnahme MAO-B-Hemmstoffe),
- Patienten mit Myokardinfarkt und einer Herzfrequenz <45 bis 50 Schläge/min, einem PR-Intervall >0,24 s, einem systolischen Blutdruck <100 mmHg und/oder einer schwerer Herzinsuffizienz,
- gleichzeitige i.v. Applikation von Kalcium-Antagonisten vom Verapamil- und Diltiazem-Typ oder anderen Antiarrhythmika (wie Disopyramid) (Ausnahme Intensivmedizin).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei:

- Diabetikern mit stark schwankenden Blutzuckerwerten (wegen möglicher schwerer hypoglykämischer Zustände),
- längerem strengen Fasten und schwerer körperlicher Belastung (wegen möglicher schwerer hypoglykämischer Zustände),
- Patienten mit bekanntem oder vermutetem Phäochromozytom (hier sollte Metoprolol immer in Kombination mit einem α -Blocker gegeben werden, wobei die Therapie mit dem α -Blocker vor der Gabe von Metoprolol eingeleitet sein sollte),
- Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2).

Metoprolol unterliegt einem ausgeprägten „First-Pass-Metabolismus“ und wird hauptsächlich hepatisch metabolisiert (siehe Abschnitt 5.2). Deshalb kann eine Leberzirrhose die systemische Bioverfügbarkeit von Metoprolol erhöhen, dessen Ausscheidung verringern und die Plasmakonzentration von Metoprolol erhöhen.

Im Allgemeinen dürfen Beta-Rezeptoren-Blocker, einschließlich Metoprolol, nicht bei Patienten mit bronchospastischen Erkrankungen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Aufgrund der relativen

Kardioselektivität kann Metoprolol bei Patienten mit leichten bis mittelschweren bronchospastischen Erkrankungen oral angewendet werden, wenn diese nicht auf andere geeignete Therapien ansprechen oder diese nicht vertragen. In diesem Fall ist Metoprolol in der niedrigsten möglichen Dosis anzuwenden. Gleichzeitig sollte ein Beta₂-Agonist gegeben werden, da die Beta₁-Selektivität von Metoprolol nicht vollständig ist.

Metoprolol sollte bei Patienten mit Diabetes mellitus, speziell wenn sie Insulin oder orale Antidiabetika erhalten, mit Vorsicht angewendet werden. Diabetiker sollten darauf hingewiesen werden, dass Beta-Rezeptoren-Blocker, einschließlich Metoprolol, eine Hypoglykämie-induzierte Tachykardie maskieren können. Andere Anzeichen einer Hypoglykämie wie Schwindel und Schwitzen werden unter Umständen nicht wesentlich unterdrückt. Schwitzen kann verstärkt werden. Betablocker können das Risiko einer schweren Hypoglykämie bei gleichzeitiger Anwendung mit Sulfonylharnstoffen weiter erhöhen. Diabetikern sollte geraten werden, ihre Blutzuckerspiegel sorgfältig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

Wegen ihres negativen Effekts auf die atrioventrikuläre Überleitung sollten Beta-Rezeptoren-Blocker, einschließlich Metoprolol, nur mit Vorsicht bei Patienten mit AV-Block 1. Grades gegeben werden.

Bei Absinken des Pulses unter 50–55 Schläge pro Minute ist die Dosis schrittweise zu reduzieren bzw. die Behandlung mit Metoprolol ausschleichend zu beenden (siehe Abschnitt 4.3).

Metoprolol sollte nur mit Vorsicht bei Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen (z. B. Raynaud-Krankheit, Claudicatio intermittens) angewendet werden, weil Beta-Rezeptoren-Blocker diese Erkrankungen verschlechtern könnten (siehe Abschnitt 4.3).

Die Behandlung mit Metoprolol sollte, speziell bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit, nicht plötzlich abgebrochen werden. Um eine Exazerbation einer Angina pectoris zu vermeiden, sollte die Dosis schrittweise über 1–3 Wochen reduziert werden. Falls erforderlich, sollte gleichzeitig eine alternative Therapie eingeleitet werden.

Tritt bei Patienten mit Myokardinfarkt eine signifikante Blutdrucksenkung auf, sollte Metoprolol abgesetzt, der hämodynamische Status und das Ausmaß der myokardialen Ischämie sorgfältig bestimmt und angemessene Maßnahmen getroffen werden. Geht die Blutdrucksenkung mit einer Bradykardie oder einem AV-Block einher, sollten entsprechende Gegenmaßnahmen eingeleitet werden.

Beta-Rezeptoren-Blocker können bei Patienten mit Prinzmetal-Angina die Anzahl und die Dauer von Angina-Attacken erhöhen. Relativ selektive Beta-Rezeptoren-Blocker wie Metoprolol können bei diesen Patienten angewendet werden, aber nur mit äußerster Vorsicht.

Beta-Rezeptoren-Blocker können die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen und die Schwere anaphylaktischer Reaktionen erhöhen. Deshalb ist eine strenge Indikationsstellung bei Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen in der Vorgeschichte und bei Patienten unter Desensibilisierungstherapie (Vorsicht, überschießende anaphylaktische Reaktionen) geboten. Anaphylaktische Reaktionen, die durch andere Mittel verursacht wurden, können besonders schwerwiegend und gegenüber üblichen Dosen von Adrenalin resistent sein. Nach Möglichkeit sollte die Anwendung von Beta-Rezeptoren-Blockern einschließlich Metoprolol bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer anaphylaktischen Reaktion vermieden werden.

Beta-Rezeptoren-Blocker maskieren einige klinische Symptome einer Thyreotoxikose. Wenn Metoprolol bei Patienten mit Thyreotoxikose oder mit Verdacht auf eine Thyreotoxikose angewendet wird, müssen sowohl die Herz- als auch die Schilddrüsenfunktion engmaschig überwacht werden.

Ein voll ausgeprägtes oculomucokutanes Syndrom, wie für Practolol beschrieben, wurde unter Metoprolol nicht beobachtet. Trotzdem traten Teile dieses Syndroms (trockene Augen, entweder allein oder gelegentlich in Kombination mit Hautausschlag) auf. In den meisten Fällen verschwanden die Symptome nach Absetzen von Metoprolol. Patienten sollten sorgfältig auf das Auftreten möglicher

ophthalmologischer Symptome hin beobachtet werden. Wenn solche Symptome auftreten, sollte ein Abbruch der Behandlung in Betracht gezogen werden.

Bei Patienten mit einer Psoriasis in der Eigen- oder Familienanamnese sollte die Verordnung von Beta-Rezeptoren-Blockern nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Die Indikation zur Beendigung einer chronischen Beta-Blocker-Behandlung vor einem operativen Eingriff sollte von einem kardiologisch erfahrenen Arzt in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Erkrankung gestellt werden. Die beeinträchtigte Fähigkeit des Herzens, auf adrenerge Stimuli zu reagieren, kann das Risiko einer Anästhesie oder eines chirurgischen Eingriffs vergrößern. Die Vorteile der Fortsetzung einer Behandlung mit einem Beta-Rezeptoren-Blocker sollten in jedem Einzelfall gegen die Risiken des Absetzens abgewogen werden. Vor einer Narkose ist der Anästhesist über die Behandlung mit Metoprolol zu informieren. Es ist ein Narkosemittel mit dem geringstmöglichen kardiodepressiven Effekt zu wählen. Wenn es für notwendig erachtet wird, Beta-Rezeptoren-Blocker, einschließlich Metoprolol, vor einem operativen Eingriff abzusetzen, sollte dies schrittweise erfolgen und ca. 48 Stunden vor der Narkose beendet sein.

Anwendung bei älteren Menschen

Vorsicht ist bei älteren Patienten geboten. Durch zu starke Senkung des Blutdrucks oder der Anzahl der Herzschläge pro Minute kann es zu ungenügender Blutversorgung lebenswichtiger Organe kommen.

Sonstige Hinweise

Die Anwendung von Metobeta retard kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Eine missbräuchliche Anwendung von Metoprolol zu Dopingzwecken kann die Gesundheit gefährden.

Metobeta retard enthält Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneimittel auf Metoprolol

Die Wirkung von Metoprolol und anderen Antihypertensiva auf den Blutdruck sind üblicherweise additiv. Patienten, die gleichzeitig andere Beta-Rezeptoren-Blocker (auch als Augentropfen), Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer (siehe Abschnitt 4.3), Sympathikus-hemmende Medikamente oder Arzneimittel erhalten, die den Katecholamin-Spiegel senken, sollten sorgfältig überwacht werden.

Die folgenden Arzneimittel können die Wirkung von Metoprolol verstärken oder die Plasmakonzentration von Metoprolol erhöhen:

Bei gleichzeitiger Anwendung von Metoprolol und Kalzium-Antagonisten vom Nifedipin-Typ kann es zu einer verstärkten Blutdrucksenkung und in Einzelfällen zur Ausbildung einer Herzinsuffizienz kommen.

Kalzium-Antagonisten wie Verapamil oder Diltiazem können die dämpfende Wirkung von Beta-Rezeptoren-Blockern auf den Blutdruck, den Herzschlag, die kardiale Kontraktilität und die atrioventrikuläre Überleitung verstärken. Bei gleichzeitiger Anwendung von Metoprolol und Kalzium-Antagonisten vom Verapamil- oder Diltiazem-Typ oder anderen Antiarrhythmika (wie Disopyramid) ist daher eine sorgfältige Überwachung der Patienten angezeigt, da es zu Hypotonie, Bradykardie oder anderen Herzrhythmusstörungen kommen kann.

Hinweise

Die intravenöse Applikation von Kalzium-Antagonisten vom Verapamil- und Diltiazem-Typ oder anderen Antiarrhythmika (wie Disopyramid) bei Patienten, die mit Metoprolol behandelt werden, ist

kontraindiziert (Ausnahme Intensivmedizin). Patienten, die einen oralen Kalzium-Antagonisten vom Verapamil-Typ erhalten, sollten engmaschig überwacht werden.

Betablocker können die negativen inotropen Effekte von Antiarrhythmika und deren Auswirkungen auf die atrioventrikuläre Überleitung verstärken. Insbesondere bei Patienten mit bestehender Sinusknoten-Dysfunktion kann Amiodaron als Folge zu additiven elektrophysiologischen Effekten wie Bradykardie, Sinusarrest und AV-Block führen.

Antiarrhythmika wie Amiodaron, Propafenon, Chinin und Disopyramid können die kardiodepressive Wirkung von Beta-Rezeptoren-Blockern auf den Herzschlag und die atrioventrikuläre Überleitung verstärken.

Andere Arzneimittel, die eine Abnahme der Herzfrequenz verursachen:

Die gleichzeitige Anwendung von Betablockern mit anderen Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie die Herzfrequenz senken, wie Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulatoren (z. B. Fingolimod), kann zu additiven herzfrequenzsenkenden Effekten führen.

Andere Arzneimittel, die den Blutdruck senken:

Die gleichzeitige Anwendung von Betablockern mit anderen Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie den Blutdruck senken, wie z. B. Aldesleukin, kann zu einer verstärkten hypotensiven Wirkung führen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Metoprolol und trizyklischen Antidepressiva, Barbituraten, Phenothiazinen, Glyceroltrinitrat, Diuretika oder Vasodilatoren kann es zu einem verstärkten Blutdruckabfall kommen.

Die gleichzeitige Anwendung von Metoprolol und Narkotika oder inhalativen Anästhetika kann eine verstärkte Blutdrucksenkung zur Folge haben. Die negativ inotropen Wirkungen der vorgenannten Arzneimittel können sich addieren. Einige inhalative Anästhetika können eventuell den kardiodepressiven Effekt von Beta-Rezeptoren-Blockern verstärken.

Für den Fall, dass Metoprolol vor Eingriffen in Allgemeinnarkose oder vor der Anwendung peripherer Muskelrelaxanzien nicht abgesetzt werden kann, muss der Narkosearzt über die Behandlung mit Metoprolol informiert werden.

Inhibitoren des Cytochrom-P450-Isoenzyms 2D6

Die gleichzeitige Anwendung von Metoprolol und potenten Inhibitoren des Cytochrom-P450-Isoenzyms 2D6 kann zu einer Erhöhung der Plasmaspiegel von Metoprolol führen. Eine starke Hemmung von CYP2D6 würde die Metabolisierungsrate verlangsamen. Dies entspricht im Prinzip einer Veränderung des Phänotyps hin zu „langsamen Metabolisierern“ (siehe Abschnitt 5.2).

Starke Inhibitoren von CYP2D6 sollten daher nur mit Vorsicht zusammen mit Metoprolol gegeben werden.

Bekannte, klinisch bedeutsame, potente Inhibitoren von CYP2D6 sind:

- Antidepressiva wie Fluoxetin, Paroxetin oder Bupropion,
- Antipsychotika wie Thioridazin,
- Antiarrhythmika wie Chinidin oder Propafenon,
- Antivirale Substanzen wie Ritonavir,
- Antihistaminika wie Diphenhydramin,
- Antimalariamittel wie Hydroxychloroquin oder Chinin,
- Arzneimittel gegen Pilzerkrankungen wie Terbinafin,
- Arzneimittel gegen Magengeschwüre wie Cimetidin.

Die folgenden Arzneimittel können die Wirkung von Metoprolol abschwächen oder die Plasmakonzentration von Metoprolol verringern:

Nicht steroidale Antiphlogistika wie Indometacin können die blutdrucksenkende Wirkung von Metoprolol vermindern.

Enzyminduzierende Medikamente können die Plasmaspiegel von Metoprolol beeinflussen. So wird die Plasmakonzentration von Metoprolol beispielsweise durch Rifampicin erniedrigt.

Wirkung von Metoprolol auf andere Arzneimittel

Eine akute orthostatische Hypotonie, wie sie nach der ersten Gabe von Prazosin auftreten kann, kann bei Patienten verstärkt werden, die bereits einen Beta-Rezeptoren-Blocker erhalten. Deshalb ist bei erstmaliger gemeinsamer Verabreichung von Beta-Rezeptoren-Blockern und Prazosin besondere Vorsicht geboten.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Metoprolol und Digitalisglykosiden, Reserpin, α -Methyldopa, Guanfacin oder Clonidin kann es zu einem stärkeren Absinken der Herzfrequenz bzw. zu einer Verzögerung der Überleitung kommen. Bei Digitalisglykosiden wird eine Überwachung der Herzfrequenz und des PR-Intervalls empfohlen.

Nach abruptem Absetzen von Clonidin bei gleichzeitiger Anwendung von Metoprolol kann der Blutdruck überschießend ansteigen. Clonidin darf daher erst abgesetzt werden, wenn einige Tage zuvor die Verabreichung von Metoprolol beendet wurde. Anschließend kann Clonidin stufenweise (siehe Fachinformation Clonidin) abgesetzt werden.

Die neuromuskuläre Blockade durch periphere Muskelrelaxanzien (z. B. Suxamethonium, Tubocurarin) kann durch die Beta-Rezeptoren-Hemmung von Metoprolol verstärkt werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Metoprolol und Noradrenalin, Adrenalin oder anderen sympathomimetisch wirkenden Substanzen (z. B. enthalten in Hustenmitteln, Nasen- und Augentropfen) ist ein beträchtlicher Blutdruckanstieg möglich.

Unter der Therapie mit Metoprolol kann es bei der Behandlung allergischer Reaktionen zu einer verminderten Ansprechbarkeit auf die üblicherweise eingesetzte Adrenalin-Dosis kommen.

Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer sollten wegen möglicher überschießender Hypertonie nicht zusammen mit Metoprolol eingenommen werden.

Insulin, orale Antidiabetika: Die Wirkung kann verstärkt, verlängert oder abgeschwächt werden. Warnzeichen einer Hypoglykämie - insbesondere Tachykardie und Tremor - sind verschleiert oder abgemildert. Daher sind regelmäßige Blutzuckerkontrollen erforderlich. Die gleichzeitige Anwendung von Betablockern und Sulfonylharnstoffen kann das Risiko einer schweren Hypoglykämie erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Gleichzeitige Gabe von Betablockern mit Ergotalkaloiden kann deren vasokonstriktiven Eigenschaften verstärken.

Im Allgemeinen sollten Betablocker vor einem Dipyridamol-Test nur unter besonderen Vorsichtsmaßnahmen und unter sorgfältiger Überwachung der Herzfrequenz eingenommen werden.

Metoprolol kann die Ausscheidung anderer Medikamente (z. B. Lidocain) vermindern und damit deren Wirksamkeit verstärken.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Metoprolol und Alkohol kann sich die Wirkung von Alkohol verändern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Metoprolol soll in der Schwangerschaft (insbesondere während der ersten drei Monate) nur bei strenger Indikationsstellung und Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Eine begrenzte Anzahl von Tierstudien zeigte keinen direkten oder indirekten Einfluss auf die Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Das Risiko für den Fetus / die Mutter ist nicht bekannt.

Es gibt Hinweise darauf, dass Metoprolol die Durchblutung der Plazenta vermindert und so zu fetalen Wachstumsstörungen führen kann. Nach Gabe anderer Beta-Rezeptoren-Blocker wurden Fehl-, Frühgeburten und intrauteriner Tod des Feten beobachtet.

Wegen der Möglichkeit des Auftretens von Bradykardie, Hypotonie und Hypoglykämie beim Neugeborenen soll die Therapie mit Metoprolol 48–72 Stunden vor dem errechneten Geburtstermin beendet werden. Ist dies nicht möglich, müssen Neugeborene 48–72 Stunden nach der Entbindung sorgfältig ärztlich überwacht werden.

Stillzeit

Metoprolol wird mit der Muttermilch konzentriert ausgeschieden. Gestillte Säuglinge sollten auf Anzeichen einer Beta-Blockade überwacht werden. Die durch die Muttermilch aufgenommene Menge an Metoprolol kann verringert werden, wenn erst 3–4 Stunden nach Einnahme des Medikaments gestillt wird. Bei Säuglingen, die Metoprolol langsamer verstoffwechseln, können im Vergleich zu anderen Säuglingen mit normalem Metabolismus 10–100fach höhere Plasmakonzentrationen auftreten.

Fertilität

Es gibt keine humanen Fertilitäts-Untersuchungen von Metoprololtartrat. Metoprololtartrat zeigte in therapeutischen Dosen zwar Auswirkungen auf die Spermatogenese von Ratten, hatte jedoch in Fertilitätsstudien bei Tieren in höheren Dosen keinen Effekt auf die Empfängnisraten (siehe Abschnitt 5.3)

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

Die Behandlung mit diesen Arzneimitteln bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle. Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen (z. B. Schwindel, Müdigkeit oder Sehverschlechterung) kann das Reaktionsvermögen soweit verändert sein, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Häufigkeitsangaben werden verwendet:

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)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Thrombozytopenie, Leukopenie

Endokrine Erkrankungen

Selten: Diabetes mellitus. Hypoglykämie Die Warnzeichen einer Hypoglykämie (insbesondere Tachykardie und Tremor) können verschleiert werden.

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich:	Depression, Verwirrtheitszustand, Alpträume oder verstärkte Traumaktivität, Halluzination
Sehr selten:	Persönlichkeitsveränderung (z. B. Gefühlsschwankungen, kurz dauernder Gedächtnisverlust)

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig:	Müdigkeit, Somnolenz, Schwindelgefühl, Kopfschmerz, Erschöpfungszustände
Gelegentlich:	Parästhesie, Benommenheit, Schlafstörung
Selten:	Getrübter Bewusstseinszustand

Augenerkrankungen

Selten:	Konjunktivitis, verminderter Tränenfluss (dies ist beim Tragen von Kontaktlinsen zu beachten)
Sehr selten:	Sehver schlechterung (z. B. verschwommenes Sehen), trockenes Auge/Augenentzündung/Augenreizung

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Sehr selten:	Tinnitus und bei Dosierungen, die über der empfohlenen Dosis liegen, Hörstörungen (z. B. Hypakusis oder Taubheit)
--------------	---

Herzerkrankungen

Häufig:	Bradykardie
Selten:	Palpitationen, Arrhythmie, Überleitungsstörung (z. B. atrioventrikuläre Überleitungsstörung), Herzinsuffizienz mit peripheren Ödemen und/oder Belastungsdyspnoe
Sehr selten:	Brustkorbschmerz, Angina pectoris, kardiogener Schock

Gefäßerkrankungen

Häufig:	Orthostase-Syndrom gelegentlich mit Synkope
Selten:	Ödem, Kältegefühl, Raynaud-Syndrom, schlechte periphere Durchblutung (einschließlich Patienten mit Raynaud-Syndrom oder Claudicatio intermittens)
Sehr selten:	Gangrän (bei Patienten mit vorbestehenden schweren peripheren Durchblutungsstörungen)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig:	Belastungsdyspnoe
Selten:	Bronchospasmus und Atemnot (auch bei Patienten ohne obstruktive Atemwegserkrankungen in der Vorgeschichte)
Sehr selten:	Rhinitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig:	Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerz
Gelegentlich:	Obstipation, Diarrhö
Selten:	Mundtrockenheit
Sehr selten:	Retroperitoneale Fibrose (der Zusammenhang mit Metoprolol wurde nicht eindeutig nachgewiesen.)

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten:	Hepatitis
--------------	-----------

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Gelegentlich:	Hyperhidrosis, allergische Dermatitis (Erythem, Pruritus, Ausschlag, Lichtempfindlichkeitsreaktionen)
Selten:	Ausschlag (in Form von Urtikaria, Hautdystrophie, psoriasiforme Dermatitis)

Sehr selten: Alopezie, Psoriasis

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Selten: Muskelschwäche, Muskelspasmen

Sehr selten: Arthropathie (Monoarthritis und Polyarthritis)

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr selten: Erektions- und Libidostörung, Induratio Penis plastica (der Zusammenhang mit Metoprolol wurde nicht eindeutig nachgewiesen.)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Ermüdung

Untersuchungen

Sehr selten: Gewicht erhöht, Leberfunktionstest anormal (z. B. Transaminasen erhöht)

Besondere Hinweise

Unter der Therapie mit Metoprolol kann es zu Störungen im Fettstoffwechsel kommen. Bei meist normalem Gesamtcholesterin wurden eine Verminderung des HDL-Cholesterins und eine Erhöhung der Triglyzeride im Plasma beobachtet.

Metoprolol kann die Symptome einer Thyreotoxikose maskieren.

Beta-Rezeptoren-Blocker können die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen und die Schwere anaphylaktischer Reaktionen erhöhen. Bei Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen in der Vorgeschichte und bei Patienten unter Desensibilisierungstherapie kann es daher zu überschießenden anaphylaktischen Reaktionen kommen.

Bei schweren Nierenfunktionsstörungen wurde in Einzelfällen über eine Verschlechterung der Nierenfunktion unter Therapie mit Beta-Rezeptoren-Blockern berichtet. Eine Anwendung von Metoprolol sollte in diesen Fällen unter entsprechender Überwachung der Nierenfunktion erfolgen.

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

Symptome einer Überdosierung

Das klinische Bild ist in Abhängigkeit vom Ausmaß der Intoxikation im Wesentlichen von kardiovaskulären und zentralnervösen Symptomen geprägt.

Eine Überdosierung kann zu schwerer Hypotonie, Sinusbradykardie, atrioventrikulärem Block, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, kardiogenem Schock, Herzstillstand, Bronchospasmus, Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma, Nausea, Erbrechen und Zyanose, Tod, gelegentlich auch zu generalisierten Krampfanfällen führen.

Die gleichzeitige Einnahme von Alkohol, Antihypertonika, Chinidin oder Barbituraten verstärkt die Symptome. Erste Anzeichen einer Überdosierung können möglicherweise 20 Minuten bis 4 Stunden nach der Einnahme auftreten. Die Wirkung einer massiven Überdosierung kann trotz abnehmender Plasmaspiegel über mehrere Tage andauern.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Bei Überdosierung oder bedrohlichem Abfall der Herzfrequenz und/oder des Blutdrucks muss die Behandlung mit Metoprolol abgebrochen werden. Die Patienten sollten stationär aufgenommen und generell intensivmedizinisch betreut werden mit Überwachung von Herzfunktion, Blutgasen und Laborwerten. Notfallmaßnahmen wie künstliche Beatmung oder die Anwendung eines Herzschrittmachers können erforderlich sein. Auch klinisch unauffällige Patienten, die nur eine geringe Überdosis eingenommen haben, sollten für mindestens 4 Stunden bezüglich des Auftretens von Anzeichen einer Überdosierung überwacht werden.

Bei einer potenziell lebensbedrohlichen oralen Überdosierung sollte das Medikament durch Induktion von Erbrechen oder Magenspülung (innerhalb von 4 Stunden nach Einnahme von Metoprolol) und/oder Gabe von Aktivkohle aus dem Gastrointestinaltrakt entfernt werden. Es ist unwahrscheinlich, dass eine Hämodialyse wesentlich zur Elimination von Metoprolol beiträgt.

Glukagon (aufgrund positiv inotroper und chronotroper Effekte auf das Herz, die unabhängig von Beta-adrenergen Rezeptoren sind, hat sich Glukagon als effektiv in der Behandlung einer Beta-Blocker-induzierten therapierefraktären Hypotonie und Herzinsuffizienz erwiesen):

Initial 1–10 mg intravenös, anschließend 2–2,5 mg pro Std. als Dauerinfusion.

Intravenöse Beta-Agonisten (zur Behandlung von Bradykardie und Hypotonie):

Isoprenalin, Prenalterol (sehr hohe Dosen können erforderlich sein, um eine Beta-Blockade zu überwinden).

Sympathomimetika in Abhängigkeit von Körpergewicht und Effekt (zur Aufrechterhaltung des Blutdrucks):

Dopamin, Dobutamin, Isoprenalin, Orciprenalin oder Noradrenalin.

Bei therapierefraktärer Bradykardie sollte eine temporäre Schrittmachertherapie durchgeführt werden.

Bei Bronchospasmus können Beta₂-Sympathomimetika als Aerosol (bei ungenügender Wirkung auch intravenös) oder Aminophyllin intravenös gegeben werden. Während und nach der Gabe eines Bronchodilatators sollten die Patienten hinsichtlich des Auftretens einer Arrhythmie überwacht werden.

Bei Krampfanfällen empfiehlt sich die langsame intravenöse Gabe von Diazepam.

Nach einer Überdosierung kann es zum Auftreten einer Beta-Rezeptoren-Blocker-Absetzreaktion kommen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten, selektiv, ATC-Code: C07AB02

Metoprolol ist ein schwach lipophiler Beta-Rezeptoren-Blocker mit relativer Beta₁-Selektivität („Kardioselektivität“), ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität (ISA) und nur schwach ausgeprägter membranstabilisierender Wirkung.

Die Substanz senkt in Abhängigkeit von der Höhe des Sympathikotonus die Frequenz und die Kontraktionskraft des Herzens, die AV-Überleitungsgeschwindigkeit und die Plasma-Renin-Aktivität. Metoprolol kann durch Hemmung von Beta₂-Rezeptoren eine Erhöhung des Tonus der glatten Muskulatur bewirken.

In einer 4-wöchigen Studie konnte gezeigt werden, dass Metoprololtartrat den Placebo-korrigierten systolischen Blutdruck bei 144 pädiatrischen Patienten (im Alter von 6 bis 16 Jahren) mit essentieller Hypertonie um 5,2 mmHg bei 0,2 mg/kg ($p=0,145$), um 7,7 mmHg bei 1,0 mg/kg ($p=0,027$) und um 6,3 mmHg bei 2,0 mg/kg Dosen ($p=0,049$) mit einer Maximaldosis von 200 mg pro Tag im Vergleich zu 1,9 mmHg mit Placebo reduzierte. Bei dem diastolischen Blutdruck lag die Reduktion entsprechend bei 3,1 ($p=0,655$), 4,9 ($p=0,28$), 7,5 ($p=0,017$) und 2,1 mmHg. Es wurden keine offensichtlichen Unterschiede bei der Blutdrucksenkung auf der Grundlage von Alter, dem Tannerstadium oder der ethnischen Zugehörigkeit beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nahrungsaufnahme scheint zu einer Erhöhung der Absorptionsrate von Metoprolol und damit zu einer leicht erhöhten maximalen Plasmakonzentration zu führen. Dies hat jedoch keinen signifikanten Einfluss auf Clearance und T_{max} .

Es wird daher empfohlen, Metoprolol immer in gleicher zeitlicher Relation zur Nahrung, vorzugsweise morgens, einzunehmen.

Resorption

Nach oraler Applikation wird Metoprolol nahezu vollständig (ca. 95 %) aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Da Metoprolol einem ausgeprägten First-Pass-Metabolismus unterliegt, beträgt die systemische Verfügbarkeit nur ca. 50 %. Maximale Plasmaspiegel werden nach 1,5–2 Stunden erreicht.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung liegt bei ca. 12 %; das relative Verteilungsvolumen beträgt 5,6 l/kg.

Biotransformation

Metoprolol wird in der Leber oxidativ über Enzyme des Cytochrom-P450-Systems (vor allem über das Isoenzym CYP2D6) fast vollständig metabolisiert. Zwei der drei Hauptmetaboliten zeigen schwach Beta-blockierende Eigenschaften, die jedoch ohne klinische Relevanz sind.

Es bestehen beträchtliche ethnische Unterschiede hinsichtlich der Prävalenz langsamer Metabolisierer. Bei Kaukasiern beträgt die Prävalenz langsamer Metabolisierer ca. 7 %, in der orientalischen Bevölkerung jedoch nur <1 %.

Bei Patienten mit langsamer Metabolisierung über CYP2D6 kann die Plasmakonzentration von Metoprolol im Vergleich zu Patienten mit normaler Metabolisierung über CYP2D6 um ein Vielfaches erhöht sein. Der CYP2D6-abhängige Metabolismus von Metoprolol scheint jedoch keinen oder nur einen geringen Einfluss auf die Sicherheit und Verträglichkeit des Wirkstoffs zu haben.

Bei Leberzirrhose muss wegen der dann verminderten Metabolisierungsrate mit erhöhten Plasmaspiegeln an unverändertem Metoprolol gerechnet werden. Metoprolol und seine Metabolite werden zu ca. 95 % – davon ca. 10 % unverändert – renal eliminiert.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit von Metoprolol beträgt 3–5 Stunden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten: Die Plasmakonzentration kann aufgrund eines verlangsamten Metabolismus und einer reduzierten Leberdurchblutung leicht erhöht sein. Dies ist weder klinisch signifikant noch therapeutisch relevant.

Eingeschränkte Nierenfunktion: Eine eingeschränkte Nierenfunktion hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Metoprolol. Eine Dosisanpassung ist nicht notwendig.

Eingeschränkte Leberfunktion: Je nach Schweregrad der Einschränkung kann die Halbwertszeit von Metoprolol auf bis zu 7,2h erhöht werden.

Portokavale Anastomosen: Bei Patienten mit portokavalen Anastomosen betrug die systemische Clearance einer i.v. Dosis ca. 0,3 L/min. Die AUC-Werte waren bis zu 6-mal höher als die von Gesunden.

Die Pharmakokinetik von Metoprolol bei pädiatrischen Bluthochdruckpatienten im Alter von 6-17 Jahren ist mit dem für Erwachsene beschriebenen Profil vergleichbar. Die scheinbare orale Clearance von Metoprolol (CL/F) erhöhte sich linear mit dem Körpergewicht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Siehe Abschnitt 4.9.

Chronische Toxizität

Untersuchungen zur chronischen Toxizität an verschiedenen Tierspezies erbrachten keine Hinweise auf substanzbedingte toxische Effekte.

Tumorerzeugendes und mutagenes Potenzial

Es liegen Ergebnisse von Kanzerogenitätsstudien an Ratten und Mäusen vor, aus denen sich kein tumorerzeugendes Potenzial ableiten lässt.

Metoprolol wurde keiner ausführlichen Mutagenitätsprüfung unterzogen; bisherige Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes Potenzial.

Reproduktionstoxizität

Untersuchungen an zwei Tierspezies (Ratte und Kaninchen) haben keine Hinweise auf teratogene Eigenschaften von Metoprolol ergeben. Eine Embryotoxizität und / oder Fetotoxizität konnte ab Dosierungen von 50 mg / kg bei Ratten und 25 mg/ kg bei Kaninchen nachgewiesen werden. In Tierversuchen konnten hohe Dosierungen mit einer maternalen Toxizität und einem niedrigeren Geburtsgewicht assoziiert werden. Für den Menschen liegen keine ausreichenden Erkenntnisse über die Sicherheit der Anwendung im ersten und zweiten Schwangerschaftsdrittel vor. Berichte über Geburtsschädigungen durch Metoprolol wurden nicht gefunden.

Humanstudien ergaben Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Plazenta-Perfusion durch Metoprolol. Zum Zeitpunkt der Geburt sind die Serumkonzentrationen von Mutter und Kind vergleichbar. In der Muttermilch erreicht Metoprolol in etwa das Dreifache der bei der Mutter gemessenen Serumkonzentration. Bei einer täglichen Einnahme von 200 mg Metoprolol werden ca. 225 µg pro Liter Milch ausgeschieden.

Versuche an Ratten zeigten einen reversiblen Effekt auf die Spermatogenese ab einer Dosis von 3,5 mg / kg. Allerdings zeigten andere Studien an männlichen Ratten keinen Einfluss auf die Reproduktionsleistung von männlichen Ratten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kern:

Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ B) (Ph.Eur.)

Lactose-Monohydrat

Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Maisstärke
Hochdisperses Siliciumdioxid

Überzug:
Hypromellose
Macrogol 4000
Talkum
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Metobeta 100 retard:
Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Metobeta 200 retard:
Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weiß, undurchsichtige PVC/PVdC-Aluminium-Blisterpackungen

30, 50 und 100 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

betapharm Arzneimittel GmbH
Kobelweg 95
86156 Augsburg

+49 (0) 821/74881-0
+49 (0) 821/74881-420
info@betapharm.de

Unsere Servicenummern für Sie:
Telefon 08 00/74 88 100
Telefax 08 00/74 88 120

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Metobeta 100 retard: 43238.00.00

Metobeta 200 retard: 14017.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Metobeta 100 retard:

Datum der Erteilung der Zulassung: 10. Mai 1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10. November 2005

Metobeta 200 retard:

Datum der Erteilung der Zulassung: 28 Februar 1991

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15. Dezember 2004

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig