

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Metoprololsuccinat - 1 A Pharma 23,75 mg Retardtabletten

Metoprololsuccinat - 1 A Pharma 47,5 mg Retardtabletten

Metoprololsuccinat - 1 A Pharma 95 mg Retardtabletten

Metoprololsuccinat - 1 A Pharma 142,5 mg Retardtabletten

Metoprololsuccinat - 1 A Pharma 190 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Metoprololsuccinat - 1 A Pharma 23,75 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 23,75 mg Metoprololsuccinat (Ph.Eur.), entsprechend 25 mg Metoprololtartrat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Retardtablette enthält bis zu 9,31 mg Saccharose, bis zu 0,51 mg Glucose und 4,45 mg Lactose (als Monohydrat).

Metoprololsuccinat - 1 A Pharma 47,5 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 47,5 mg Metoprololsuccinat (Ph.Eur.), entsprechend 50 mg Metoprololtartrat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Retardtablette enthält bis zu 18,63 mg Saccharose, bis zu 1,02 mg Glucose und 7,18 mg Lactose (als Monohydrat).

Metoprololsuccinat - 1 A Pharma 95 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 95 mg Metoprololsuccinat (Ph.Eur.), entsprechend 100 mg Metoprololtartrat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Retardtablette enthält bis zu 37,25 mg Saccharose, bis zu 2,04 mg Glucose und 7,11 mg Lactose (als Monohydrat).

Metoprololsuccinat - 1 A Pharma 142,5 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 142,5 mg Metoprololsuccinat (Ph.Eur.), entsprechend 150 mg Metoprololtartrat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Retardtablette enthält bis zu 55,88 mg Saccharose, bis zu 3,05 mg Glucose und 10,26 mg Lactose (als Monohydrat).

Metoprololsuccinat - 1 A Pharma 190 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 190 mg Metoprololsuccinat (Ph.Eur.), entsprechend 200 mg Metoprololtartrat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Retardtablette enthält bis zu 74,51 mg Saccharose, bis zu 4,07 mg Glucose und 10,26 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Metoprololsuccinat - 1 A Pharma 23,75 mg Retardtabletten

Tablette weiß, oblong mit beidseitiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Metoprololsuccinat - 1 A Pharma 47,5 mg Retardtabletten

Tablette weiß, oblong mit beidseitiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Metoprololsuccinat - 1 A Pharma 95 mg Retardtabletten

Tablette hellgelb, oblong mit beidseitiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Metoprololsuccinat - 1 A Pharma 142,5 mg Retardtabletten

Tablette weiß, oblong mit zwei beidseitigen Bruchkerben.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Metoprololsuccinat - 1 A Pharma 190 mg Retardtabletten

Tablette weiß, oblong mit beidseitiger Bruchkerbe

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Metoprololsuccinat - 1 A Pharma 23,75 mg Retardtabletten

Stabile chronische gering bis mäßig ausgeprägte Herzinsuffizienz mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (Ejektionsfraktion $\leq 40\%$) - zusätzlich zur üblichen Standardtherapie mit ACE-Hemmern und Diuretika und bei Bedarf Herzglykosiden (siehe Abschnitt 5.1).

Metoprololsuccinat - 1 A Pharma 47,5 mg/- 95 mg/- 142,5 mg/- 190 mg Retardtabletten

- Hypertonie
- Angina pectoris
- tachykarde Arrhythmien, insbesondere supraventrikuläre Tachykardie
- Erhaltungstherapie nach Herzinfarkt
- hyperkinetisches Herzsyndrom
- Migräneprophylaxe
- stabile chronische gering bis mäßig ausgeprägte Herzinsuffizienz mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (Ejektionsfraktion $\leq 40\%$) - zusätzlich zur üblichen Standardtherapie mit ACE-Hemmern und Diuretika und bei Bedarf Herzglykosiden (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche von 6 – 18 Jahren

- Behandlung der Hypertonie

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung sollte individuell, vor allem nach der Pulsfrequenz oder dem Behandlungserfolg festgelegt werden.

Die Dosierung sollte gemäß folgender Richtlinien angepasst werden:

Metoprololsuccinat - 1 A Pharma 47,5 mg/- 95 mg/- 142,5 mg/- 190 mg Retardtabletten

Hypertonie

47,5 mg 1-mal täglich für Patienten mit leichter bis mäßiger Hypertonie. Falls erforderlich, kann die Dosis auf 95 – 190 mg täglich erhöht oder ein anderes Antihypertonikum zur Therapie hinzugefügt werden.

Angina pectoris

47,5 – 190 mg 1-mal täglich. Falls erforderlich, kann ein anderes Arzneimittel zur Behandlung der koronaren Herzkrankheit zusätzlich eingenommen werden. Bei nächtlicher Angina pectoris sollte Metoprololsuccinat abends eingenommen werden.

Tachykarde Arrhythmien

47,5 – 190 mg 1-mal täglich

Erhaltungstherapie nach Herzinfarkt

95 – 190 mg 1-mal täglich

Hyperkinetisches Herzsyndrom

47,5 – 190 mg 1-mal täglich

Migräneprophylaxe

95 – 190 mg 1-mal täglich. Im Allgemeinen ist die Gabe von 95 mg Metoprololsuccinat 1-mal täglich ausreichend wirksam. Abhängig vom individuellen Ansprechen kann die Dosis innerhalb des oben genannten Bereichs variiert werden.

Metoprololsuccinat - 1 A Pharma 23,75 mg/- 47,5 mg/- 95 mg/- 142,5 mg/- 190 mg Retardtabletten

Stabile chronische gering bis mäßig ausgeprägte Herzinsuffizienz mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion

Die Dosierung von Metoprololsuccinat muss für Patienten mit stabiler symptomatischer Herzinsuffizienz, die wegen ihrer Herzinsuffizienz eine andere Therapie erhalten, individuell angepasst werden. Die empfohlene Anfangsdosis für Patienten mit einer Herzinsuffizienz der Klasse NYHA III beträgt während der 1. Woche 1-mal täglich 11,88 mg. Die Dosis kann während der 2. Woche auf täglich 23,75 mg erhöht werden. Die empfohlene Anfangsdosis für Patienten mit einer Herzinsuffizienz der Klasse NYHA II beträgt während der ersten 2 Wochen 1-mal täglich 23,75 mg. Nach den ersten 2 Wochen wird eine Verdoppelung der Dosis empfohlen. Die Dosis wird jede 2. Woche auf bis zu 190 mg täglich oder bis zur höchsten vom Patienten tolerierten Dosis verdoppelt. Für die Langzeitbehandlung sollte eine tägliche Dosis von 190 mg oder die höchste vom Patienten tolerierte Dosis angestrebt werden. Der behandelnde Arzt sollte Erfahrung in der Behandlung einer stabilen symptomatischen Herzinsuffizienz haben. Nach jeder Dosiserhöhung sollte der Zustand des Patienten sorgfältig überwacht werden. Bei einem Blutdruckabfall kann eine Reduktion der Begleitmedikation erforderlich sein. Ein Blutdruckabfall ist nicht notwendigerweise ein Hindernis für eine Langzeitbehandlung mit Metoprolol, aber die Dosis sollte bis zur Stabilisierung des Patienten reduziert werden.

Nierenfunktionsstörung

Es gibt keine Studien bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und Nierenfunktionsstörung. Die Dosiserhöhung sollte daher bei solchen Patienten mit besonderer Sorgfalt durchgeführt werden.

Leberfunktionsstörung

Bei stark eingeschränkter Leberfunktion ist die Elimination von Metoprololsuccinat reduziert, was unter Umständen eine Dosisreduktion erforderlich macht. Es gibt keine Studien bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und Leberfunktionsstörungen. Die Dosiserhöhung sollte daher bei solchen Patienten mit besonderer Sorgfalt durchgeführt werden.

Ältere Patienten

Es liegen keine Studien bei Patienten über 80 Jahren vor. Die Dosissteigerung sollte bei diesen Patienten daher mit besonderer Vorsicht erfolgen.

Kinder und Jugendliche

Hypertonie

Die empfohlene anfängliche Dosis bei hypertensiven Patienten über 6 Jahren ist 0,48 mg Metoprololsuccinat pro kg Körpergewicht 1-mal täglich. Die endgültige verabreichte Dosis in Milligramm sollte die nächste Annäherung der berechneten Dosis in mg/kg sein. Bei Patienten, die nicht auf 0,48 mg/kg reagieren, kann die Dosis auf 0,95 mg Metoprololsuccinat pro kg Körpergewicht erhöht werden, nicht mehr als 47,5 mg Metoprololsuccinat. Bei Patienten, die nicht auf 0,95 mg Metoprololsuccinat pro kg Körpergewicht reagieren, kann die Dosis auf eine maximale tägliche Dosis von 1,9 mg Metoprololsuccinat pro kg Körpergewicht erhöht werden. Dosierungen über 190 mg Metoprololsuccinat täglich wurden bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht.

Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung bei Kindern unter 6 Jahren wurden nicht untersucht. Daher wird Metoprolol in dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Metoprololsuccinat - 1 A Pharma-Retardtabletten sollten 1-mal täglich unabhängig von den Mahlzeiten genommen werden. Die Tabletten sollten als Ganzes geschluckt oder geteilt werden, jedoch ohne sie zu kauen oder zu zerkleinern. Sie sollten mit Wasser eingenommen werden (mindestens ½ Glas).

Dosierungsänderung oder Therapieabbruch

Ein Therapieabbruch oder eine Änderung der Dosierung darf nur auf ärztliche Anordnung erfolgen. Die Dauer der Behandlung bestimmt der behandelnde Arzt.

Sollte die Behandlung mit Metoprololsuccinat - 1 A Pharma nach längerer Anwendung unterbrochen oder abgesetzt werden (insbesondere bei Patienten mit Herzinsuffizienz, koronarer Herzkrankheit oder Herzinfarkt), sollte dies grundsätzlich langsam ausschleichend erfolgen, und zwar mindestens über einen Zeitraum von zwei Wochen, wobei die Dosis schrittweise halbiert wird, bis die kleinste Dosis, d. h. die Hälfte von einer Metoprololsuccinat - 1 A Pharma

23,75 mg Retardtablette erreicht wird. Die letzte Dosis sollte mindestens vier Tage eingenommen werden, bevor das Präparat abgesetzt wird. Falls Beschwerden auftreten, sollte der Vorgang verlangsamt werden. Abruptes Absetzen kann zur Verschlechterung der Herzinsuffizienz mit einem erhöhten Risiko des plötzlichen Herztodes oder Herzischämie mit Exazerbation einer Angina pectoris oder zu einem Herzinfarkt oder zum Wiederauftreten einer Hypertonie führen.

4.3 Gegenanzeigen

Metoprololsuccinat - 1 A Pharma ist kontraindiziert bei:

- bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Metoprolol und verwandten Derivaten oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Überempfindlichkeit gegenüber anderen Betarezeptorenblockern (eine Kreuzallergie zwischen Betarezeptorenblockern kann auftreten)
- AV-Block II. oder III. Grades
- unbehandelter Herzinsuffizienz (Lungenödem, beeinträchtigter Blutfluss oder Hypotonie) und kontinuierlicher oder intermittierender Behandlung, die zu einer Erhöhung der Kontraktilität des Herzmuskels führt (Betarezeptoren-Agonismus)
- klinisch signifikanter Sinusbradykardie (Herzfrequenz < 50 Schläge/min in Ruhe vor der Behandlung)
- Sick-Sinus-Syndrom, außer bei Patienten mit einem permanenten Herzschrittmacher
- Schock
- höhergradigen SA-Blockierungen
- schweren peripheren Durchblutungsstörungen
- Hypotonie (systolischer Blutdruck unter 90 mmHg)
- Azidose
- schwerer Form von Asthma bronchiale oder einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung
- gleichzeitiger Anwendung von Monoaminoxidase(MAO)-Inhibitoren (Ausnahme MAO-B-Inhibitoren)

Metoprololsuccinat darf außerdem nicht angewendet werden bei chronisch herzinsuffizienten Patienten mit:

- instabiler, dekompensierter Herzinsuffizienz (Lungenödem, Hypoperfusion oder Hypotension)
- kontinuierlicher oder intermittierender Behandlung mit positiv inotrop wirkenden Betasympathomimetika
- einer Herzfrequenz unter 68 Schlägen/min in Ruhe vor der Behandlung
- wiederholt erniedrigtem Blutdruck unter 100 mmHg (erneute Untersuchung vor Behandlungsbeginn notwendig)

Die gleichzeitige intravenöse Anwendung von Calciumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazem-Typ oder anderen Antiarrhythmika (wie Disopyramid) ist kontraindiziert (Ausnahme: Intensivmedizin).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei:

- AV-Block I. Grades, da es zu einer Verschlimmerung kommen kann, die möglicherweise zu einem totalen AV-Block führt
- Diabetes-Patienten mit stark schwankenden Blutzuckerwerten sowie bei strengem Fasten. 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).
- Patienten mit einem hormonproduzierenden Tumor des Nebennierenmarks (Phäochromozytom, vorherige und begleitende Therapie mit Alphablockern erforderlich)
- Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitte 4.2)

Wenn Patienten zunehmend eine Bradykardie entwickeln, sollte Metoprololsuccinat - 1 A Pharma in geringerer Dosis gegeben oder ausschleichend abgesetzt werden.

Bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt zeigte sich ein erhöhtes Risiko für kardiogenen Schock. Da hämodynamisch instabile Patienten in besonderem Maße betroffen waren, darf Metoprolol erst nach hämodynamischer Stabilisierung des Infarktpatienten gegeben werden.

Bei Patienten mit einer Psoriasis in der Eigen- oder Familienanamnese sollte die Verordnung von Betarezeptorenblockern nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen werden.

Wenn Patienten behandelt werden, die an Asthma leiden, sollte im Allgemeinen eine gleichzeitige Therapie mit Beta-2-Sympathomimetika erfolgen (mit Tabletten und/oder als Inhalation). Die Dosierung von Beta-2-

Sympathomimetika muss unter Umständen angepasst (erhöht) werden, wenn die Behandlung mit Metoprololsuccinat begonnen wird.

Vor einer Operation sollte der Anästhesist darüber informiert werden, dass der Patient mit Metoprolol behandelt wird. Patienten, die sich einer Operation unterziehen, die nicht am Herzen vorgenommen wird, sollten keine akute Erstbehandlung mit hohen Metoprolol-Dosen erhalten, da dies mit Bradykardie, Hypotonie und Schlaganfall (auch mit tödlichem Ausgang) bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren in Verbindung gebracht wurde.

Patienten, die Betarezeptorenblocker einnehmen, zeigen eine schwerere Verlaufsform beim anaphylaktischen Schock.

Derzeit liegen noch keine ausreichenden Therapieerfahrungen mit Metoprololsuccinat bei herzinsuffizienten Patienten mit folgenden Begleitumständen vor:

- instabile Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse IV (Patienten mit Hypoperfusion, Hypotension und/oder Lungenödem)
- instabiler Angina pectoris in den letzten 28 Tagen
- Nierenfunktionsstörungen
- Leberfunktionsstörungen
- Patienten über 80 Jahre
- Patienten unter 40 Jahren
- hämodynamisch relevante Herzklappenerkrankungen
- obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie
- nach oder bei geplanten operativen Eingriffen am Herzen innerhalb von vier Monaten vor Behandlungsbeginn mit Metoprolol

Die Anwendung des Arzneimittels Metoprololsuccinat - 1 A Pharma kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Eine missbräuchliche Anwendung von Metoprololsuccinat - 1 A Pharma zu Dopingzwecken kann die Gesundheit gefährden.

Eine Dosisreduktion sollte bei Patienten mit einer Herzfrequenz < 55 Schlägen/min in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Betarezeptorenblocker können bei Patienten mit Prinzmetal-Angina (vasospastische Angina) die Häufigkeit und Dauer der pektanginösen Anfälle erhöhen. Relativ selektive Beta₁-Rezeptorenblocker, wie Metoprolol, können nur mit äußerster Vorsicht, bei diesen Patienten angewendet werden.

Das im Zusammenhang mit Practolol beschriebene Vollbild eines okulomukokutanen Syndroms wurde unter Metoprolol nicht berichtet. Teilmanifestationen dieses Syndroms (trockene Augen allein oder gelegentlich mit Hautausschlag) kommen jedoch vor. In den meisten Fällen verschwanden die Symptome mit Abbruch der Metoprolol-Behandlung. Patienten müssen sorgfältig auf mögliche okuläre Auswirkungen beobachtet werden. Tritt ein derartiger Effekt auf, ist ein schrittweiser Abbruch der Behandlung mit Metoprolol in Erwägung zu ziehen.

Metoprolol sollte mit Vorsicht bei Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen (z. B. Morbus Raynaud oder Raynaud Phänomen, Claudicatio intermittens) angewendet werden, da eine Behandlung mit Betarezeptorenblockern diesen Zustand verschlimmern kann (siehe Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“).

Betarezeptorenblocker können einige der klinischen Zeichen einer Thyreotoxikose maskieren.

Metoprololsuccinat - 1 A Pharma enthält Saccharose, Glucose und Lactose

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung von anderen Arzneimitteln auf Metoprolol

Metoprolol dient als Substrat für das Cytochrom-P-450-Isoenzym CYP2D6. Arzneimittel mit enzyminduzierenden und enzymhemmenden Substanzen können den Plasmaspiegel von Metoprolol beeinflussen.

Der Plasmaspiegel von Metoprolol kann sich erhöhen, wenn Metoprolol zusammen mit anderen Substanzen angewendet wird, die über CYP2D6 verstoffwechselt werden. Dazu gehören Antiarrhythmika, Antihistaminika, Histamin-2-Rezeptorantagonisten, Antidepressiva, Antipsychotika und COX-2-Inhibitoren.

Die Wirkung von Metoprolol und anderen Antihypertensiva auf den Blutdruck ist in der Regel additiv. Patienten, die gleichzeitig mit Katecholamin-abbauenden Arzneimitteln, sympathischen Ganglienblockern, anderen Beta-rezeptorenblockern (auch in Form von Timolol-haltigen Augentropfen) oder Monoaminoxidase (MAO)-Inhibitoren behandelt werden, sollten sorgfältig überwacht werden. Eine deutliche Abnahme der Herzfrequenz und der kardialen Erregungsleitung kann bei gleichzeitiger Gabe von Metoprolol und Reserpin, Alpha-Methyldopa, Clonidin, Guanfacin und Herzglykosiden auftreten.

Die nachfolgenden Arzneimittel können die Wirkung oder die Plasmakonzentration von Metoprolol erhöhen

Calciumantagonisten

Der Patient sollte auf negative inotrope und chronotrope Wirkungen überwacht werden, wenn Metoprolol zusammen mit Calciumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazem-Typ oder Antiarrhythmika angewendet wird.

Calciumantagonisten wie z. B. Verapamil und Diltiazem können die dämpfende Wirkung von Betarezeptorblockern auf Blutdruck, Herzfrequenz, kardiale Kontraktilität und atrioventrikuläre Überleitung potenzieren. Ein Calciumantagonist vom Verapamil (Phenylalkylamin)-Typ sollte Patienten, die Metoprolol erhalten, nicht intravenös verabreicht werden, da die Gefahr eines Herzstillstands besteht. Patienten, die einen oralen Calciumantagonisten vom Verapamil-Typ in Kombination mit Metoprolol einnehmen, sollten engmaschig überwacht werden.

Klasse-I-Antiarrhythmika

Propafenon und andere Klasse-I-Antiarrhythmika wie Chinidin und Disopyramid können die Wirkung von Betarezeptorenblockern auf die Herzfrequenz und die atrioventrikuläre Überleitung potenzieren. Klasse-I-Antiarrhythmika und Betarezeptorenblocker haben eine additive negative inotrope Wirkung, die bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion zu schweren hämodynamischen Nebenwirkungen führen kann. Die Kombination sollte auch beim Sick-Sinus-Syndrom und pathologischer AV-Überleitung vermieden werden. Die Wechselwirkung wurde für Disopyramid am gründlichsten dokumentiert.

Klasse-III-Antiarrhythmika

Additive Effekte von schwerer Bradykardie, Herzstillstand und Kammerflimmern können bei Patienten auftreten, die Amiodaron und Betarezeptorenblocker wie Metoprolol erhalten. Der Mechanismus steht möglicherweise in Zusammenhang mit einer additiven Verlangsamung der atrioventrikulären Überleitung.

Nitroglyzerin

Nitroglyzerin kann die blutdrucksenkende Wirkung von Metoprolol 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 einen Blutdruckabfall verursachen

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

Allgemeinanästhetika

Einige Inhalationsanästhetika können die negative inotrope Wirkung von Betarezeptorenblockern und die Wirkung auf die Herzfrequenz verstärken (siehe Abschnitt 4.4). Deshalb sollte der Anästhesist über die Behandlung mit Metoprolol informiert werden.

Alkohol und Hydralazin

Der Plasmaspiegel von Metoprolol kann durch Alkohol und Hydralazin erhöht werden.

Die nachfolgenden Arzneimittel können die Wirkung oder den Plasmaspiegel von Metoprolol vermindern

Sympathomimetika

Adrenalin, Noradrenalin oder andere Sympathomimetika (z. B. in Antitussiva oder Nasen- und Augentropfen) können hypertensive Reaktionen provozieren, wenn sie gleichzeitig mit Betarezeptorenblockern eingenommen werden. Dies ist jedoch weniger wahrscheinlich mit therapeutischen Dosen Beta₁-selektiver Arzneimittel als mit nicht-selektiven Betarezeptorenblockern.

Nicht-steroidale Antiphlogistika

Die gleichzeitige Behandlung mit nicht-steroidalen Antiphlogistika wie Indometacin kann die antihypertensive Wirkung von Metoprolol vermindern.

Leberenzyminduktoren

Enzym-induzierende Arzneimittel können die Plasmakonzentration von Metoprolol beeinflussen. Zum Beispiel wird die Plasmakonzentration von Metoprolol durch Rifampicin vermindert.

Wirkung von Metoprolol auf andere Arzneimittel

Clonidin

Wenn ein Patient mit Clonidin und Metoprolol gleichzeitig behandelt wird und die Clonidin-Behandlung beendet werden soll, muss Metoprolol mehrere Tage vor Beendigung der Therapie mit Clonidin abgesetzt werden. Der Grund hierfür ist, dass eine Hypertonie, die auf ein Absetzen von Clonidin folgen kann, bei Patienten, die gleichzeitig mit Betarezeptorenblockern behandelt werden, verstärkt werden kann.

Insulin und orale Antidiabetika

Metoprolol kann die Freisetzung von Insulin bei Typ-II-Diabetikern hemmen.

Bei Diabetikern, die Insulin oder orale blutzuckersenkende Medikamente verwenden, kann die Behandlung mit Betarezeptorenblockern mit erhöhter oder verlängerter Hypoglykämie assoziiert sein. Die Symptome einer verminderten Blutzuckerkonzentration (Hypoglykämie), besonders die Pulsbeschleunigung (Tachykardie), sind verschleiert oder abgemildert. Betarezeptorenblocker können der hypoglykämischen Wirkung von Sulfonylharnstoffen entgegenwirken oder das Risiko einer schweren Hypoglykämie erhöhen, wenn sie gleichzeitig mit Sulfonylharnstoffen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4). Das Risiko für diese Wirkungen ist geringer bei Beta₁-selektiven Arzneimitteln wie Metoprolol als bei nicht-selektiven Betarezeptorenblockern. Jedoch sollten Diabetiker, die Metoprolol erhalten, durch regelmäßige Blutzuckerkontrollen überwacht werden, um sicherzustellen, dass die Diabetes-Erkrankung unter Kontrolle bleibt (siehe Abschnitt 4.4).

Prazosin

Die akute orthostatische Hypotonie, die auf die erste Dosis von Prazosin folgen kann, kann bei Patienten, die bereits einen Betarezeptorenblocker einnehmen, erhöht sein.

Nifedipin

Bei gleichzeitiger Anwendung von Calciumantagonisten vom Nifedipintyp kann es zu einem stärkeren Blutdruckabfall kommen.

Calciumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazemtyp oder Antiarrhythmika

Bei gleichzeitiger Anwendung von Calciumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazemtyp oder Antiarrhythmika ist eine sorgfältige Überwachung des Patienten angezeigt, da es zu Hypotonie, negativ inotropen Effekten, Bradykardie oder anderen Herzrhythmusstörungen kommen kann.

Während der Behandlung mit Metoprololsuccinat sollte deshalb die intravenöse Verabreichung von Calciumantagonisten oder Antiarrhythmika unterbleiben.

Die Herzkraft schwächenden Wirkungen von Metoprolol und Antiarrhythmika können sich addieren.

Digitalis-Glykoside

Die gleichzeitige Einnahme von Digitalis-Glykosiden kann zu einer übermäßigen Bradykardie und/oder einer Erhöhung der atrioventrikulären Überleitungszeit führen.

verminderte Ausscheidung

Metoprolol kann die Ausscheidung anderer Medikamente vermindern (z. B. Lidocain, was zu einer erhöhten Wirkung von Lidocain führt).

Alkohol

Während der gleichzeitigen Einnahme von Metoprolol und Alkohol kann die Blutalkoholkonzentration höhere Spiegel erreichen und langsamer abnehmen.

Noradrenalin, Adrenalin oder anderen sympathomimetisch wirkenden Substanzen (z. B. enthalten in Hustenmitteln, Nasen- und Augentropfen)

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.

Reserpin, Alpha-Methyldopa und Guanfacin

Bei gleichzeitiger Anwendung von Metoprololsuccinat und Reserpin, Alpha-Methyldopa und Guanfacin kann es zu einem stärkeren Absinken der Herzfrequenz bzw. zu einer Verzögerung der Erregungsleitung am Herzen kommen.

Betarezeptorenblockern (z. B. in Augentropfen)

Patienten, die gleichzeitig mit anderen Betarezeptorenblockern (z. B. in Augentropfen) behandelt werden, müssen ärztlich eng überwacht werden.

MAO-Hemmstoffe

MAO-Hemmstoffe (Ausnahme MAO-B-Hemmstoffe) sollten wegen möglicher überschießender Hypertension nicht zusammen mit Metoprolol eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.3).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Da bisher keine kontrollierten Studien über die Anwendung von Metoprolol in der Schwangerschaft vorliegen, darf Metoprolol in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der Nutzen für die Mutter das Risiko für den Embryo/Fetus überwiegt.

Betarezeptorenblocker verursachen eine verminderte Durchblutung der Plazenta und können zu Wachstumsverzögerung, Tod des Fetus, Fehlgeburt und Frühgeburt führen.

Intrauterine Wachstumsretardierung wurde nach langfristiger Verabreichung bei schwangeren Frauen mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie beobachtet.

Es wurde berichtet, dass Betarezeptorenblocker zu verzögerter Geburt und zu Bradykardie beim Fetus, dem Neugeborenen und beim gestillten Kind führen können.

Weiterhin wurde über Hypoglykämie, Hypotonie, erhöhtem Gehalt von Bilirubin im Blut und verminderter Reaktion infolge von Sauerstoffmangel beim Neugeborenen berichtet. Die Therapie mit Metoprolol sollte 48 – 72 Stunden vor dem errechneten Geburtstermin beendet werden. Ist dies nicht möglich, sollte das Neugeborene 48 – 72 Stunden nach der Geburt auf Anzeichen einer Betablockade (kardiale und pulmonale Komplikationen) überwacht werden.

Stillzeit

Metoprolol erreicht in der Muttermilch etwa 3-fach höhere Konzentrationen als im mütterlichen Plasma. Obwohl das Risiko von Nebenwirkungen beim gestillten Kind bei der Anwendung therapeutischer Dosen von Metoprolol gering zu sein scheint (ausgenommen Langsam-Metabolisierer), sollten Säuglinge auf Anzeichen einer Betablockade überwacht werden. Metoprololsuccinat sollte nicht während der Stillzeit eingenommen werden, es sei denn, die Einnahme wird als unbedingt notwendig erachtet.

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

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle. Bevor der Patient am Straßenverkehr teilnimmt oder Maschinen bedient, sollte er sich bewusst sein, welche Auswirkungen Metoprolol auf ihn hat, da während der Behandlung mit Metoprolol Schwindel, Müdigkeit und Sehstörungen auftreten können (siehe Abschnitt 4.8). Dies gilt in verstärktem Maße bei gleichzeitigem Alkoholkonsum oder bei einem Präparatewechsel.

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 ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100 und < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000 und < 1/100	Selten ≥ 1/10.000 und < 1/1.000	Sehr selten < 1/10.000	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					Thrombozyto- penie, Leukopenie	
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen			Gewichtszunahme			
Psychiatrische Erkrankungen			Depression, Konzentrations- störungen, Benommenheit, Schlaflosigkeit, Alpträume	Nervosität, Ängstlichkeit	Vergesslichkeit oder Gedächtnis- störungen, Verwirrtheit, Halluzinationen, Persönlich- keitsveränderung (z. B. Gefühls- schwankungen)	
Erkrankungen des Nervensystems	Müdigkeit	Schwindel, Kopfschmerzen	Parästhesien		Geschmacks- störungen	
Augen- erkrankungen				Sehstörungen, gereizte Augen, verminderter Tränenfluss (dies ist beim Tragen von Kontakt- linsen zu beachten), Konjunktivitis		
Erkrankungen des Ohrs und Labyrinths					Tinnitus, Hör- störungen	
Herzerkran- kungen		Bradykardie, Palpitationen, Kältegefühl in den Gliedmaßen	vorübergehende Verschlechterung der Symptome der Herzmuskel- schwäche mit peripheren Ödemen, AV- Block 1. Grades, Präkordial- schmerz, kardiogener Schock bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt	Arrhythmien, Überleitungs- störungen		
Gefäß- erkrankungen		kalte Hände und Füße, orthostatische Hypotension, sehr selten mit Synkope			Nekrose bei Patienten mit schweren peripheren Durchblutungs- störungen vor der Behandlung	Verstärkung der Beschwerden bei Patienten mit Claudicatio intermittens oder mit Raynaud- Syndrom

	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100 und < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000 und < 1/100	Selten ≥ 1/10.000 und < 1/1.000	Sehr selten < 1/10.000	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Atemnot bei Anstrengung, infolge einer möglichen Erhöhung des Atemwegwiderstandes bei entsprechend veranlagten Patienten (z. B. bei Asthma bronchiale)	Bronchospasmen	Rhinitis		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		vorübergehende Magen-Darm-Entzündung wie Übelkeit, Bauchschmerzen, Diarrhö, Verstopfung	Erbrechen	Mundtrockenheit		
Leber- und Gallenerkrankungen				anormale Werte bei Leberfunktionstests	Hepatitis	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Hautreaktionen wie Rötung und Juckreiz sowie Hautausschläge (z. B. in Form von psoriasiformer Hautveränderungen und dystrophischen Hautläsionen), übermäßiges Schwitzen	Haarausfall	Lichtempfindlichkeit mit Auftreten von Hautausschlägen nach Lichteinwirkung, Verschlimmerung einer Psoriasis, Neuauftreten einer Psoriasis	
Skelett-, muskulator-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen			Muskelkrämpfe		Arthralgie, Muskelschwäche	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				Impotenz und andere Sexualstörungen, Induratio penis plastica (Peyronie-Krankheit)		

Insbesondere zu Beginn der Behandlung kann es sehr häufig zu zentralnervösen Störungen wie Müdigkeit, häufig auch zu Schwindelgefühl und Kopfschmerzen kommen.

In seltenen Fällen kann eine nicht offenkundige Zuckerkrankheit (latenter Diabetes mellitus) in Erscheinung treten oder eine bereits bestehende sich verschlechtern; Zeichen des erniedrigten Blutzuckers (z. B. schneller Puls) können verschleiert werden.

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: <https://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

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

schwere Hypotonie, Sinusbradykardie, AV-Block, Herzinsuffizienz, kardiogenem Schock, Herzstillstand, Bronchospasmen, Bewusstlosigkeit (bis zu Koma), Krampfanfällen, Übelkeit, Erbrechen und Zyanose

Bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol, Antihypertensiva, Chinidin oder Barbituraten können die Symptome verschlimmert werden.

Die ersten Anzeichen einer Überdosierung treten 20 Minuten bis 2 Stunden nach der Einnahme des Arzneimittels auf. Die Wirkung einer massiven Überdosierung kann trotz abnehmender Plasmaspiegel für einige Tage bestehen bleiben.

Maßnahmen

Patienten sollten ins Krankenhaus eingeliefert werden und im Allgemeinen sollte auf der Intensivstation eine kontinuierliche Überwachung der Herzfunktion, der Blutgase und eine biochemische Blutanalyse stattfinden. Notfallmaßnahmen wie künstliche Beatmung oder Herzschrittmacher sollten gegebenenfalls eingeleitet werden. Auch Patienten, die eine kleine Überdosis eingenommen haben und denen es scheinbar gut geht, sollten engmaschig auf Anzeichen einer Vergiftung überwacht werden.

Verwenden Sie im Fall einer potenziell lebensbedrohlichen oralen Überdosis eine Magenspülung (falls innerhalb von 4 Stunden nach der Einnahme von Metoprolol) und/oder Aktivkohle, um das Arzneimittel aus dem Magen-Darm-Trakt zu entfernen. Es ist unwahrscheinlich, dass Hämodialyse einen nützlichen Beitrag zur Elimination von Metoprolol leistet.

Atropin kann intravenös verabreicht werden, um eine signifikante Bradykardie zu kontrollieren. Intravenöse Beta-Agonisten wie Prenalterol oder Isoprenalin sollten zur Behandlung der Bradykardie und Hypotonie verwendet werden; es können sehr hohe Dosen nötig sein, um die Beta-Blockade zu überwinden. Dopamin, Dobutamin oder Noradrenalin können gegeben werden, um den Blutdruck aufrecht zu erhalten. Hypotonie, akuter Herzinfarkt und Schock können mit geeigneten Volumenersatzmitteln behandelt werden. Glukagon hat positive inotrope und chronotrope Wirkungen auf das Herz, die von den Beta-adrenergen Rezeptoren unabhängig sind und es hat sich als wirksam bei der Behandlung von resistenter Hypotonie und Herzinsuffizienz im Zusammenhang mit einer Überdosierung mit Betarezeptorenblockern erwiesen. Die intravenöse Gabe von Calciumionen kann ebenfalls in Betracht gezogen werden.

Die Verwendung eines passageren Herzschrittmachers kann nötig sein.

Diazepam ist für die Kontrolle von Krampfanfällen das Arzneimittel der Wahl. Es empfiehlt sich die langsame intravenöse Gabe von Diazepam. Inhalative Beta-Agonisten (oder intravenöse Anwendung bei unzureichender Wirkung) oder intravenös verabreichtes Aminophyllin können zur Umkehrung des Bronchospasmus eingesetzt werden. Patienten sollten während und nach der Verabreichung des Bronchodilators auf Anzeichen von Herzrhythmusstörungen überwacht werden.

Das Betarezeptorenblocker-Entzugs-Phänomen kann nach einer Überdosis auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Bisher gibt es keine Erfahrungen mit der Überdosierung von Metoprololsuccinat bei Patienten mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Betarezeptorenblocker, selektiv
ATC-Code: C07AB02

Metoprolol ist ein selektiver Beta₁-Rezeptorenblocker, d. h. er blockiert Beta₁-Rezeptoren im Herzen bei Dosierungen, die deutlich niedriger sind als die für die Blockade von Beta₂-Rezeptoren erforderlichen.

Metoprolol hat nur eine unbedeutende membranstabilisierende Wirkung und besitzt keine agonistische Wirkung.

Metoprolol reduziert oder blockiert die stimulierende Wirkung von Katecholaminen auf das Herz (freigesetzt insbesondere in Zusammenhang mit körperlichem und mentalem Stress). Metoprolol reduziert eine Tachykardie, ein erhöhtes Herzzeitvolumen und eine erhöhte Kontraktilität des Herzens, welche in der Regel durch die plötzliche Zunahme von Katecholaminen ausgelöst werden, und es senkt den Blutdruck.

Die Plasmakonzentration und Wirksamkeit (Beta₁-Blockade) von Metoprololsuccinat Retardtabletten sind über 24 Stunden gleichmäßiger als jene, die mit konventionellen Tablettenformen von selektiven Beta₁-Rezeptorenblockern erreicht werden.

Da die Plasmakonzentrationen gleichmäßig sind, ist die klinische Beta₁-Selektivität besser als jene, die mit konventionellen Tablettenformen von selektiven Beta₁-Rezeptorenblockern erreicht wird. Darüber hinaus ist das Risiko für Nebenwirkungen, die mit Konzentrationsspitzen (z. B. Bradykardie und Gliederschwäche) verbunden sind, minimal.

Falls erforderlich, kann Metoprolol gleichzeitig mit einem Beta₂-Agonisten Patienten mit Symptomen einer obstruktiven Lungenerkrankung gegeben werden.

Wirkung bei Herzinsuffizienz

In die placebokontrollierte, randomisierte, doppelblinde MERIT-HF-Studie wurden 3.991 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, NYHA-Klasse II-IV und einer Ejektionsfraktion von < 40 %, eingeschlossen. 40,7 % (n=1 625) wurden der NYHA-Klasse II, 55,6 % (n=2 218) der NYHA-Klasse III und 3,7 % (n=148) der NYHA-Klasse IV zugeordnet. Alle Patienten hatten eine stabile symptomatische Herzinsuffizienz und erhielten zusätzlich zur Standardtherapie mit ACE-Hemmern, Diuretika und ggf. Herzglykosiden eine Therapie mit retardiertem Metoprololsuccinat, wobei die Dosis über einen Zeitraum von 8 Wochen bis zur Zieldosis von einmal täglich 190 mg Metoprololsuccinat schrittweise gesteigert wurde. Diese Zieldosis wurde von 64 % der Patienten erreicht. Die Ergebnisse der Studie zeigten eine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität und eine Verringerung der Hospitalisierung. Unter Langzeitbehandlung zeigte sich eine allgemeine Verbesserung der Symptome der Patienten (New York Heart Association - Klasse und Overall Treatment Evaluation Score).

Durch die zusätzliche Gabe von retardiertem Metoprololsuccinat wurde die Gesamtmortalität im Vergleich zu Placebo um 34 % gesenkt (Gesamtmortalität: 7,2 % in der Metoprolol-Gruppe vs. 11,0 % in der Placebo-Gruppe). Die Zahl der Hospitalisierungen aufgrund kardiovaskulärer Erkrankungen sank um 16 % (649 Hospitalisierungen in der Metoprolol-Gruppe vs. 773 Hospitalisierungen in der Placebo-Gruppe), die der Krankenhauseinweisungen aufgrund der Verschlechterung der Herzinsuffizienz um 30 % (317 Hospitalisierungen in der Metoprolol-Gruppe vs. 451 Hospitalisierungen in der Placebo-Gruppe). In der Metoprolol-Gruppe mussten 205 Patienten (10,3 %) und in der Placebo-Gruppe 245 Patienten (12,2 %) die Therapie wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen vorzeitig abbrechen. Unter der Therapie mit Metoprololsuccinat musste im Vergleich zu Placebo die Therapie häufiger wegen Bradykardie, Hypotonie, Schwindel und Müdigkeit abgebrochen werden. Während der gesamten Studiendauer erlitten in der Metoprolol-Gruppe 28 Patienten einen Apoplex (davon 10 letal und 18 nicht letal) und in der Placebo-Gruppe 32 Patienten (2 letal und 30 nicht letal).

In einer chinesischen Studie an 45.852 Patienten mit akutem Herzinfarkt (COMMIT-Studie) trat ein kardiogener Schock unter Metoprololtherapie signifikant häufiger auf (5,0 %) als bei Placebo (3,9 %). Besonders deutlich zeigte sich dieser Unterschied bei folgenden Patientengruppen:

Relative Häufigkeit eines kardiogenen Schocks in der COMMIT-Studie bei einzelnen Patientengruppen:

Patienteneigenschaften	Therapiegruppe	
	Metoprolol	Placebo
Alter ≥ 70 Jahre	8,4 %	6,1 %
Blutdruck < 120 mmHg	7,8 %	5,4 %
Herzfrequenz ≥ 110/min	14,4 %	11,0 %
Killip-Klasse III	15,6 %	9,9 %

Pädiatrische Population

In einer 4-wöchigen-Studie konnte bei 144 pädiatrischen Patienten (im Alter von 6 bis 16 Jahren) mit hauptsächlich essentieller Hypertonie gezeigt werden, dass Metoprololsuccinat den systolischen Blutdruck bei einer Dosierung von 0,19 mg Metoprololsuccinat pro kg Körpergewicht um 5,2 mmHg ($p = 0.145$), bei einer Dosierung von 0,95 mg Metoprololsuccinat pro kg Körpergewicht um 7,7 mmHg ($p = 0.027$) bzw. bei einer Dosierung von 1,9 mg Metoprololsuccinat pro kg Körpergewicht, mit einer täglichen Maximaldosis von 190 mg, um 6,3 mmHg ($p = 0.049$) im Vergleich zu einer Reduktion bei Placebo um 1,9 mmHg reduziert. Der diastolische Blutdruck wurde bei den entsprechenden Dosierungen um 3,1 mmHg ($p = 0.655$), 4,9 mmHg ($p = 0.280$), 7,5 mmHg ($p = 0.017$) bzw. um 2,1 mmHg bei Placebo reduziert. Es wurden keine offensichtlichen Unterschiede bei der Blutdrucksenkung auf der Grundlage von Alter, dem Tanner-Stadium oder der ethnischen Zugehörigkeit beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Metoprolol wird nach oraler Applikation vollständig resorbiert. Aufgrund eines ausgeprägten First-Pass-Metabolismus liegt die Verfügbarkeit nach einer oralen Einzeldosis bei ca. 50 %. Die Bioverfügbarkeit von Retardtabletten ist ca. um 20 – 30 % niedriger als die von konventionellen Tabletten, was jedoch keine klinisch signifikante Auswirkung hat, da die AUC-Werte (Puls) die gleichen wie bei der Anwendung konventioneller Tabletten sind.

Jede Metoprololsuccinat - 1 A Pharma Retardtablette enthält eine große Anzahl von Pellets, die Metoprololsuccinat kontrolliert freisetzen. Jedes Pellet ist mit einem Polymerfilm überzogen, der die Freisetzungsrate von Metoprolol kontrolliert.

Verteilung

Nur ein kleiner Anteil von Metoprolol, ca. 10 %, wird an Plasmaproteine gebunden. Das Verteilungsvolumen beträgt 5,5 l/kg.

Eine Retardtablette zerfällt schnell und das Retardgranulat verteilt sich im Gastrointestinaltrakt, wobei Metoprolol über 20 Stunden kontinuierlich freigesetzt wird. Nach einer 1-mal täglichen Gabe wird eine maximale Metoprololplasmakonzentration erreicht, die etwa doppelt so hoch ist, wie die minimalen Plasmaspiegel.

Biotransformation

Die Metabolisierung von Metoprolol erfolgt durch Oxidation in der Leber. Die 3 bekannten Hauptmetaboliten zeigten keine klinisch signifikante Betarezeptoren-blockierende Wirkung.

Metoprolol wird überwiegend, jedoch nicht ausschließlich über das Leberenzym Cytochrom (CYP) 2D6 metabolisiert. Aufgrund des Polymorphismus des CYP 2D6-Gens schwanken die Metabolisierungsraten interindividuell, wobei langsame Metabolisierer (ca. 7 – 8 %) höhere Plasmakonzentrationen und eine langsamere Elimination zeigen als schnelle Metabolisierer. Bei den einzelnen Patienten sind jedoch die Plasmakonzentrationen stabil und reproduzierbar.

Elimination

Mehr als 95 % einer oralen Dosis werden im Urin ausgeschieden. Ca. 5 % der Dosis, in Einzelfällen bis zu 30 %, werden unverändert ausgeschieden. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit von Metoprolol beträgt im Durchschnitt 3,5 Stunden (Bereich 1 – 9 Stunden). Die Gesamt-Clearance beträgt ca. 1 Liter/min.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten unterscheidet sich die Pharmakokinetik von Metoprolol nicht signifikant von der von jüngeren Patienten.

Nierenfunktionsstörung

Die systemische Verfügbarkeit und die Elimination von Metoprolol sind bei Patienten mit Niereninsuffizienz normal. Die Elimination der Metaboliten ist jedoch langsamer. Bei Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) unter

5 ml/min wurde eine signifikante Akkumulation der Metaboliten beobachtet. Dies führt jedoch zu keiner Verstärkung der Betarezeptoren-blockierenden Wirkung von Metoprolol.

Kinder

Das pharmakokinetische Profil von Metoprolol bei pädiatrischen hypertensiven Patienten im Alter von 6 – 17 Jahren ähnelt der zuvor beschriebenen Pharmakokinetik bei Erwachsenen. Metoprolol scheinbare orale Clearance (CL/F) stieg linear mit dem Körpergewicht.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberzirrhose kann die Bioverfügbarkeit von Metoprolol zunehmen und die Gesamt-Clearance abnehmen. Die Zunahme der Bioverfügbarkeit wird jedoch nur bei Patienten mit einer schweren Einschränkung der Leberfunktion oder einem portokavalen Shunt als klinisch relevant betrachtet. Bei Patienten mit portokavalem Shunt beträgt die Gesamt-Clearance ca. 0,3 Liter/min und die AUC-Werte sind etwa 6-fach höher als bei gesunden Patienten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

- Akute Toxizität
Maus: oral LD₅₀ 870 mg/kg KG
Ratte: oral LD₅₀ 2.500 – 3.750 mg/kg KG
- Chronische Toxizität
Hund: oral 2-mal 40 mg/kg KG über 3 Monate ohne toxische Schädigung.
Untersuchungen zur chronischen Toxizität an verschiedenen Tierspezies erbrachten keine Hinweise auf substanzbedingte toxische Effekte.
- Kanzerogenität
Es liegen Ergebnisse von Kanzerogenitätsstudien an Ratten und Mäusen vor, aus denen sich kein kanzerogenes Potenzial für den Menschen ableiten lässt.
- Mutagenität
Metoprolol wurde keiner ausführlichen Mutagenitätsprüfung unterzogen; bisherige Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes Potenzial.
- Reproduktionstoxikologie
Untersuchungen an zwei Tierspezies (Ratte, Kaninchen) haben keine Hinweise auf teratogene Eigenschaften von Metoprolol ergeben.

Für den Menschen liegen keine Erkenntnisse über die Sicherheit einer Anwendung im 1. und 2. Trimester der Schwangerschaft vor. Bei der Anwendung von Metoprolol in den letzten drei Monaten der Schwangerschaft sind bei bisher ca. 100 Mutter-Kind-Paaren keine Schädigungen der Neugeborenen beobachtet worden.

Metoprolol ist plazentagängig. Zum Zeitpunkt der Geburt sind die Serumkonzentrationen von Mutter und Kind vergleichbar. In der Muttermilch erreicht Metoprolol das Dreifache der gleichzeitig bei der Mutter gemessenen Serumkonzentration. Bei täglicher Einnahme von 200 mg Metoprolol werden ca. 225 Mikrogramm Metoprolol pro Liter Milch ausgeschieden. Diese Menge Metoprolol hat in klinischen Untersuchungen zu keinen Anzeichen einer Betablockade beim Säugling geführt.

Beta-Blocker haben bei Tieren kein teratogenes Potenzial gezeigt, verminderten jedoch den Blutfluss in der Nabelschnur, verzögerten das Wachstum, verringerten die Ossifikation und erhöhten die Häufigkeit von Todesfällen bei Föten und nach der Geburt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- mikrokristalline Cellulose (E 460)
- Crospovidon
- Glucose
- Hypromellose

- Lactose-Monohydrat
- Macrogol 4000
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
- Maisstärke
- Polyacrylat
- hochdisperses Siliciumdioxid
- Saccharose
- Talkum
- Titandioxid (E 171)

Zusätzlich für Metoprololsuccinat - 1 A Pharma 95 mg Retardtabletten

- Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Retardtabletten sind in PP-Aluminiumblisterpackungen oder PVC/Aclar-Aluminiumblisterpackungen verpackt und in eine Faltschachtel eingeschoben.

Packungsgrößen: 30, 50, 60 und 100 Retardtabletten

Zusätzlich für Metoprololsuccinat - 1 A Pharma 23,75 mg/- 47,5 mg und -/ 95 mg Retardtabletten
25 Retardtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen oder Packungstypen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

1 A Pharma GmbH
Industriestraße 18
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-3030
E-Mail: medwiss@lapharma.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Metoprololsuccinat - 1 A Pharma 23,75 mg Retardtabletten
61499.00.00

Metoprololsuccinat - 1 A Pharma 47,5 mg Retardtabletten
61499.01.00

Metoprololsuccinat - 1 A Pharma 95 mg Retardtabletten
61499.02.00

Metoprololsuccinat - 1 A Pharma 142,5 mg Retardtabletten
61499.03.00

Metoprololsuccinat - I A Pharma 190 mg Retardtabletten
61499.04.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen

01. März 2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen

04. November 2013

10. STAND DER INFORMATION

{Monat JJJ}

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig