

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Metoprolol Genericon 100 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält:
100 mg Metoprololtartrat

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Lactose-Monohydrat (212 mg/Tablette).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Weißer, runde Tabletten mit einseitiger Bruchkerbe.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Hypertonie
- Chronisch stabile Angina pectoris
- Akutbehandlung des Myokardinfarkts sowie Sekundärprävention nach Myokardinfarkt
- Migräneprophylaxe
- Tachykardie Herzrhythmusstörungen

Metoprolol wird angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Es gelten folgende Dosierungsrichtlinien:

Hypertonie

Zweimal täglich 50 mg bis 100 mg Metoprololtartrat (entsprechend 100 mg – 200 mg Metoprololtartrat) oder einmal täglich 100 mg – 200 mg Metoprololtartrat.

Chronisch stabile Angina pectoris

Zweimal täglich 50 mg bis 100 mg Metoprololtartrat (entsprechend 100 mg – 200 mg Metoprololtartrat).

Tachykardie Herzrhythmusstörungen

Zweimal täglich 50 - 100mg Metoprololtartrat (entsprechend 100 mg – 200 mg Metoprololtartrat).

Akutbehandlung des Myokardinfarkts sowie Sekundärprävention nach Myokardinfarkt

Akutbehandlung: nach vorhergehender intravenöser Behandlung mit Metoprololtartrat gibt man, beginnend 15 Minuten nach der letzten intravenösen Injektion, in den folgenden 48 Stunden 4-mal täglich 50 mg Metoprololtartrat.

Bei Patienten, die weniger als 15 mg Metoprololtartrat intravenös vertragen haben, wird die orale Behandlung im Anschluss vorsichtig mit 25 mg Metoprololtartrat begonnen. Mit dem vorliegenden Arzneimittel ist eine Dosis von 25 mg Metoprololtartrat nicht erreichbar.

Sekundärprävention: zweimal täglich 100 mg Metoprololtartrat (entsprechend 200 mg Metoprololtartrat).

Migräneprophylaxe

Zweimal täglich 50 - 100 mg Metoprololtartrat (entsprechend 100 mg – 200 mg Metoprololtartrat).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (z.B. bei Patienten mit portokavalem Shunt) ist eine Dosisreduktion eventuell erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Metoprololtartrat bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten werden unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen (siehe Abschnitt 5.2). Sie sollen bei Einmalgabe morgens bzw. bei zweimaliger Gabe morgens und abends eingenommen werden. Die Einnahme soll vor den Mahlzeiten erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Betablocker oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- AV-Block 2. und 3. Grades
- Hypotonie (systolischer Blutdruck < 90 mmHg)
- instabile Herzinsuffizienz (Lungenödem, beeinträchtigter Blutfluss oder Hypotonie) und kontinuierliche oder intermittierende Behandlung mit positiv inotrop wirkenden Arzneimitteln (Betarezeptoren-Agonismus)
- manifeste, klinisch relevante Sinusbradykardie (Herzfrequenz < 50 Schläge/min)
- Sick-Sinus Syndrom (Ausnahme: Patienten mit permanentem Herzschrittmacher)
- Kardiogener Schock
- Schwere periphere Durchblutungsstörungen
- Schwere Form von Asthma bronchiale oder schwere chronisch obstruktive Lungenerkrankung
- Unbehandeltes Phäochromozytom
- Metabolische Azidose
- Gleichzeitige Behandlung mit MAO-Hemmern (Ausnahme MAO-B-Hemmer)
- Gleichzeitige intravenöse Anwendung von Kalziumantagonisten vom Verapamil- und Diltiazemtyp oder anderen Antiarrhythmika (z.B. Disopyramid) (Ausnahme: Intensivmedizin)

Metoprolol darf nicht angewendet werden, wenn der Verdacht auf einen akuten Herzinfarkt besteht und die Herzfrequenz <45/min, das PQ-Intervall >0,24 Sekunden oder der systolische Blutdruck <100 mmHg liegt.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von Betablockern muss bei Patienten mit Asthma mit besonderer Vorsicht erfolgen. Sofern der Patient mit Beta2-Agonisten (oral oder inhalativ) behandelt wird, muss deren Dosierung bei Beginn der Behandlung mit Metoprolol überprüft und bei Bedarf erhöht werden.

Metoprolol ist bei Patienten mit schwerer Form von Asthma bronchiale oder chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Metoprolol kann die Behandlung eines eingestellten Diabetes mellitus beeinflussen und die Symptome einer Hypoglykämie (insbesondere Tachykardie und Tremor) maskieren. Das Risiko für eine Störung des Kohlenhydratstoffwechsels oder Maskierung der Hypoglykämiesymptome ist bei Anwendung eines kardioselektiven Betablockers wie Metoprolol geringer als bei der Anwendung nichtselektiver Betablocker. Dennoch sind die Blutzuckerwerte in kürzeren Abständen zu überwachen.

Bei Patienten mit Hyperthyreose können die Symptome maskiert werden, bzw. beim Absetzen von Metoprolol exazerbieren.

Gelegentlich können AV-Überleitungsstörungen im Rahmen einer Metoprolol-Therapie verstärkt werden (AV-Block möglich).

Aufgrund des negativen Effekts auf die Überleitungszeit ist Metoprolol bei Patienten mit AV-Block 1. Grades nur mit Vorsicht anzuwenden.

Betablocker können zu Bradykardie führen. Wenn der Ruhepuls unter 50 – 55 Schläge/min sinkt und der Patient symptomatisch wird, muss die Dosis reduziert bzw. Metoprolol schrittweise abgesetzt werden.

Unter Metoprolol kann es aufgrund der antihypertensiven Wirkung zu einer Verstärkung der Symptome einer peripheren arteriellen Durchblutungsstörung (Raynaud-Syndrom, Claudicatio intermittens) kommen. Bei schweren peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen ist Metoprolol kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit Phäochromozytom muss vor Beginn und während der Behandlung mit Metoprolol ein Alpha-Rezeptorenblocker eingesetzt werden.

Die Behandlung mit Metoprolol darf ohne zwingenden Grund nicht abrupt abgebrochen werden. Plötzliches Absetzen kann zu einer Verschlechterung einer bestehenden Herzinsuffizienz führen und das Risiko für Myokardinfarkt und plötzlichen Herztod erhöhen.

Wenn die Therapie beendet werden muss, erfolgt dies möglichst über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen ausschleichend, indem die Dosis schrittweise so lange reduziert wird, bis eine Dosis von 25 mg Metoprololtartrat erreicht ist. Mit dem vorliegenden Arzneimittel ist eine Dosis von 25 mg nicht erreichbar. Die Enddosis sollte mindestens 4 Tage lang vor der vollständigen Beendigung der Behandlung verabreicht werden.

Falls der Patient Symptome entwickelt, wird die Dosis langsamer reduziert.

Patienten müssen in Hinblick auf Symptome einer Verschlechterung der Erkrankung unter strenger Kontrolle bleiben und die notwendigen Maßnahmen gegebenenfalls ergriffen werden.

Bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt zeigte sich unter Metoprololtherapie 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 (siehe Abschnitt 4.2, 4.3 und 5.1).

Der Anästhesist muss vor einem chirurgischen Eingriff über die Behandlung mit Metoprolol informiert werden.

Wird bei Patienten, die unter Beta-Rezeptorenblockade stehen, eine Allgemeinnarkose durchgeführt, so ist ein Narkosemittel mit möglichst geringer negativ inotroper Wirkung zu wählen.

Ein Absetzen des Betarezeptorenblockers für die Dauer der Operation wird nicht empfohlen. Ein abrupter Behandlungsbeginn mit hochdosiertem Metoprolol ist bei Patienten mit nicht kardialen chirurgischen Eingriffen zu vermeiden, da dies mit dem Risiko für Bradykardie, Hypotonie und Schlaganfällen (einschließlich solchen mit tödlichem Ausgang) bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren in Verbindung gebracht wurde.

Bei Beendigung einer Kombinationstherapie mit Clonidin ist zuerst der Betarezeptorenblocker und dann Clonidin ausschleichend abzusetzen.

Metoprolol kann die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen und die Schwere anaphylaktischer Reaktionen verstärken. Die Gabe von Adrenalin führt unter Beta-Rezeptorenblockern nicht immer zu dem gewünschten therapeutischen Effekt (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen in der Anamnese, sowie bei gleichzeitiger Hyposensibilisierungstherapie ist daher Vorsicht geboten.

Betablocker können bei Patienten mit Prinzmetal-Angina Anzahl und Dauer von Angina-Anfällen aufgrund einer ungehinderten Alpha-Rezeptoren-vermittelten Vasokonstriktion der Koronararterien erhöhen bzw. verlängern. Metoprolol darf daher bei diesen Patienten nur mit Vorsicht angewandt werden.

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

Betarezeptorenblocker können zu einem verringerten Tränenfluss führen. Dies ist vor allem bei Kontaktlinsenträgern zu beachten.

Doping-Test:

Die Anwendung dieses Arzneimittels kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Metoprolol Genericon 100 mg Tabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Patienten, die gleichzeitig mit sympathischen Ganglienblockern, anderen Beta-Rezeptorenblockern (z.B. in Augentropfen) oder MAO-B-Hemmern behandelt werden, müssen streng ärztlich überwacht werden.

Soll eine gleichzeitige Behandlung mit Clonidin beendet werden, muss der Betablocker mehrere Tage vor Beendigung der Clonidin-Therapie abgesetzt werden, da Betablocker einen starken Blutdruckanstieg (verursacht durch Absetzen von Clonidin) verschlimmern können.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Calcium-Antagonisten vom Verapamil- oder Diltiazemtyp oder Antiarrhythmika, ist der Patient sorgfältig in Bezug auf negative inotrope und chronotrope Wirkungen zu überwachen.

Die intravenöse Applikation von Calciumantagonisten vom Verapamil- und Diltiazem-Typ oder anderen Antiarrhythmika (z.B. Disopyramid) ist kontraindiziert (Ausnahme: Intensivmedizin) (siehe Abschnitt 4.3).

Klasse I Antiarrhythmika und Beta-Rezeptorenblocker haben additive negativ inotrope Wirkungen, die schwerwiegende hämodynamische Nebenwirkungen bei Patienten mit eingeschränkter

linksventrikulärer Funktion verursachen können. Die Kombination muss bei Patienten mit pathologischen AV-Überleitungsstörungen vermieden werden. Am umfangreichsten wurde diese Wechselwirkung für Disopyramid beschrieben (siehe Abschnitt 4.3).

Unter Behandlung mit Betablockern wird durch Inhalationsanästhetika die bradykarde Wirkung der Betarezeptorenblocker verstärkt.

Metoprolol kann die Wirkung gleichzeitig angewendeter Antihypertensiva verstärken.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Metoprolol und Noradrenalin, Adrenalin oder anderen Sympathomimetika kann es zu einem relevanten Blutdruckanstieg kommen.

Wird unter bestimmten Umständen Adrenalin an Patienten, die Betarezeptorenblocker einnehmen, verabreicht, haben kardioselektive Betarezeptorenblocker eine deutlich geringere Auswirkung auf die Blutdruckregulation als nicht-selektive Betarezeptorenblocker.

Die Wirkung von Adrenalin zur Behandlung anaphylaktischer Reaktionen kann bei Patienten unter Betablocker-Therapie abgeschwächt sein (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung mit Indometacin oder einem anderen Prostaglandinsynthesehemmer kann die blutdrucksenkende Wirkung von Betarezeptorenblockern vermindern.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Metoprolol und Reserpin, Alpha-Methyldopa, Clonidin, Guanfacin oder Herzglykosiden kann es zu einer ausgeprägten Bradykardie und zu Verzögerung der Erregungsleitung am Herzen kommen

Metoprolol kann die Symptome einer Hypoglykämie, insbesondere einer hypoglykämiebedingten Tachykardie, abschwächen. Beta-Rezeptorenblocker können die Insulinfreisetzung bei Typ-II Diabetikern hemmen. Eine blutzuckersenkende Therapie (mit Insulin oder oralen Antidiabetika) sollte entsprechend angepasst werden und regelmäßige Blutzuckerkontrollen sind erforderlich.

Eine gleichzeitige Anwendung von xanthinhaltigen Präparaten (Amino-, Theophyllin) führt zu einer gegenseitigen Abschwächung der Wirkung.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Metoprolol ist ein Substrat für CYP 2D6, einem Cytochrom P-450-Isoenzym.

Enzyminduzierende oder enzymhemmende Substanzen können die Plasmakonzentration von Metoprolol beeinflussen. Rifampicin senkt die Plasmakonzentration von Metoprolol, während Cimetidin, Alkohol und Hydralazin die Plasmakonzentration von Metoprolol erhöhen können. Metoprolol wird überwiegend, aber nicht ausschließlich über das Leberenzym Cytochrom (CYP) 2D6 metabolisiert (siehe auch Abschnitt 5.2).

Substanzen mit einem inhibitorischen Effekt auf CYP 2D6 wie z. B. selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI) wie Paroxetin, Fluoxetin und Sertralin, Diphenhydramin, Hydroxychloroquin, Celecoxib, Terbinafin, Neuroleptika (z. B. Chlorpromazin, Triflupromazin, Chlorprothixen) und möglicherweise Propafenon können die Plasmakonzentrationen von Metoprolol erhöhen.

Für Amiodaron und Chinidin (Antiarrhythmika) wird ebenso über einen inhibitorischen Effekt auf CYP 2D6 berichtet.

Die Clearance anderer Wirkstoffe (z. B. Lidocain) kann durch Metoprolol vermindert werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Da keine kontrollierten Studien zur 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 zum Tod des Fetus und zu Frühgeburt führen. Über intrauterine Wachstumsstörungen wurde nach Langzeitanwendung bei schwangeren Frauen mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie berichtet. Es wurde berichtet, dass Betarezeptorenblocker zu verlängertem Geburtsvorgang und zu Bradykardie beim Fetus und dem Neugeborenen führen können. Zudem liegen Berichte über Hypoglykämie, Hypotonie, erhöhten Gehalt von Bilirubin im Blut und Hemmung der Anoxiereaktion beim Neugeborenen vor.

Die Therapie mit Metoprolol sollte 48–72 Stunden vor dem errechneten Geburtstermin beendet werden. Ist dies nicht möglich, muss das Neugeborene 48–72 Stunden nach der Geburt auf Symptome einer Betablockade (z.B. kardiale und pulmonale Komplikationen) überwacht werden.

In tierexperimentellen Untersuchungen zeigten Betablocker kein teratogenes Potential, führten jedoch zu verringertem Blutfluss durch die Nabelschnur, Wachstumsverzögerung, verringerter Ossifikation und erhöhtem Auftreten von fetalen und postnatalen Todesfällen.

Stillzeit

Metoprolol erreicht in der Muttermilch etwa dreifach höhere Konzentrationen als im mütterlichen Plasma. Obwohl das Risiko von Nebenwirkungen beim gestillten Säugling bei der Anwendung therapeutischer Dosen von Metoprolol gering zu sein scheint, sind gestillte Säuglinge auf Anzeichen einer Betablockade zu überwachen.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zur Fertilität vor.

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

Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen (z.B. Schwindel oder Müdigkeit) kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden.

Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Folgende nach Organsystemen geordnete Ereignisse wurden bisher von klinischen Studien und von der routinemäßigen Anwendung berichtet, wobei in vielen Fällen ein ursächlicher Zusammenhang mit der Behandlung mit Metoprolol nicht nachweisbar war.

Zur Klassifizierung der Häufigkeiten von Nebenwirkungen werden die folgenden Kategorien benutzt: 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)

Systemorganklassen	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	sehr selten	Thrombozytopenie, Agranulozytose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	gelegentlich	Gewichtszunahme
	selten	Ein latenter Diabetes mellitus kann in Erscheinung treten oder ein manifester Diabetes mellitus sich verschlechtern;

	sehr selten	Verstärkung einer insulininduzierten Hypoglykämie, Verminderung des HDL-Cholesterins, Erhöhung der Triglyzeride im Plasma Erhöhung der VLDL
Psychiatrische Erkrankungen	gelegentlich	Depressionen, Konzentrationsstörungen, verminderte Aufmerksamkeit, Schläfrigkeit oder Schlafstörungen, Alpträume
	selten	Nervosität, Ängstlichkeit Amnesie/Gedächtnisschwäche,
	sehr selten	mentale Konfusionen, Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems	sehr häufig	Müdigkeit
	häufig	Schwindel, Kopfschmerz
	gelegentlich	Parästhesien,
Augenerkrankungen	selten	Sehstörungen, trockene und/oder gereizte Augen, Konjunktivitis
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	sehr selten	Hörstörungen, Tinnitus, reversibler Hörverlust
Herzerkrankungen	häufig	Bradykardie, Hypotonie, Orthostase (vereinzelt mit Synkopen), Palpitationen
	gelegentlich	vorübergehende Verschlechterung einer Herzinsuffizienz, kardiogener Schock bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt (siehe Abschnitt 5.1), AV-Block 1. Grades, Ödem, Brustschmerz
	selten	Erregungsleitungsstörungen, Arrhythmien
Gefäßerkrankungen	häufig	Kältegefühl in den Gliedmaßen, Raynaud-Phänomen
	sehr selten	Verstärkung bereits bestehender peripherer Durchblutungsstörungen bis zur Gangrän
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	häufig	Dyspnoe bei Anstrengung
	gelegentlich	Bronchospasmus
	selten	Rhinitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	häufig	Übelkeit, Bauchschmerzen, Diarrhoe, Obstipation
	gelegentlich	Erbrechen
	selten	Mundtrockenheit
	sehr selten	Geschmacksstörungen
Leber- und Gallenerkrankungen	selten	Abweichungen der Leberfunktionswerte

	sehr selten	Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	gelegentlich	Rash (in Form einer psoriasiformen Urtikaria und dystrophe Hautläsion), verstärktes Schwitzen
	selten	Alopezie
	sehr selten	Lichtempfindlichkeitsreaktionen, Verschlechterung oder Auslösung einer Psoriasis bzw. psoriasiformer Exantheme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	gelegentlich	Muskelschwäche, Muskelkrämpfe
	sehr selten	Arthralgien
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	selten	Impotenz/sexuelle Dysfunktion

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome

Überdosierung kann zu schwerer Hypotonie, Sinusbradykardie, Bradyarrhythmie, kardialen Überleitungsstörungen, Herzinsuffizienz, kardiogenem Schock und Herzstillstand führen. Zusätzlich können Atembeschwerden mit Bronchospasmen, Bewusstseinsstörungen, Koma, Übelkeit, Erbrechen, Zyanose, Hypoglykämie und auch generalisierte Krampfanfälle und Hyperkaliämie auftreten. Bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol, Antihypertensiva, Chinidin oder Barbituraten können die Symptome verstärkt werden.

Die ersten Anzeichen einer Überdosierung treten üblicherweise 20 Minuten bis 2 Stunden nach Einnahme des Arzneimittels auf.

Therapie

Überwachung der vitalen Parameter unter intensivmedizinischen Bedingungen.

Therapeutische Maßnahmen sind die Gabe von Aktivkohle, Laxantien und, sofern erforderlich, Magenspülung.

Atropin, Sympathomimetika oder temporärer Schrittmacher zur Behandlung von Bradykardie und Überleitungsstörungen.

Bei Schock, akutem Herzversagen und Hypotonie können Plasma oder Plasmaersatzmittel, eine Bolusinjektion Glucagon (falls erforderlich gefolgt von einer i.v. Infusion von Glucagon), Sympathomimetika wie z.B. Dobutamin intravenös, und zusätzlich α 1-Rezeptoragonisten bei Vasodilatation verabreicht werden.

Die Gabe von Calcium-Ionen kann ebenfalls in Betracht gezogen werden.

Bei Bronchospasmen kann ein Bronchodilatator (Beta-2-Sympathomimetikum) verabreicht werden.

Bei generalisierten Krampfanfällen empfiehlt sich die langsame intravenöse Gabe von Diazepam.

Die zur Behandlung der Überdosierung erforderlichen Dosen können viel höher sein als die üblichen therapeutischen Dosen, da die Betarezeptoren durch den Betablocker blockiert sind.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Beta-Adrenozeptor-Antagonisten, selektiv
ATC-Code: C07 AB 02

Wirkmechanismus

Metoprolol ist ein selektiver beta1-Rezeptorenblocker; d.h. die kardialen Beta1-Rezeptoren werden bei deutlich geringeren Konzentrationen blockiert als die Beta2-Rezeptoren. Es ist allerdings zu berücksichtigen, dass die Kardioselektivität mit zunehmender Dosis abnimmt.

Metoprolol hat nur unbedeutende membranstabilisierende Wirkung und keine agonistische Wirkung.

Metoprolol verringert oder hemmt die Wirkung von Katecholaminen auf das Herz (freigesetzt insbesondere in physischen und psychischen Stresssituationen).

Metoprolol reduziert eine Tachykardie, vermindert das Herzminutenvolumen und die Kontraktilität und erniedrigt den Blutdruck.

Wenn notwendig, kann Metoprolol bei Patienten mit einer obstruktiven Lungenerkrankung in Kombination mit einem Beta2-Agonisten verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Wirkung bei akutem Myokardinfarkt

In einer chinesischen Studie (COMMIT Studie) wurden 45.852 Patienten mit Verdacht auf akuten Herzinfarkt mit Veränderungen im EKG (z.B. ST-Hebungen, ST-Senkungen oder Linksschenkelblock) untersucht, die innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Symptome stationär aufgenommen wurden. Die Patienten erhielten randomisiert Metoprolol (bis zu 15 mg intravenös, danach 200 mg oral) oder Placebo, jeweils bis zur Entlassung oder bis zu 28 Tage stationär. Metoprolol beeinflusste im Vergleich zu Placebo weder die Mortalität noch den primären kombinierten Endpunkt aus Tod, Reinfarkt oder Herzstillstand. Reinfarkte und Kammerflimmern traten unter Metoprololtherapie seltener auf, die Rate für einen kardiogenen Schock während der ersten beiden Tage nach akutem Infarkt war jedoch erhöht, insbesondere bei hämodynamisch instabilen Patienten.

In der COMMIT Studie trat ein kardiogener Schock unter Metoprololtherapie signifikant häufiger auf (5,0 %) als unter Placebo (3,9 %). Besonders deutlich zeigte sich dieser Unterschied bei folgenden Patientengruppen:

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

Patientenmerkmale	Behandlungsgruppe	
	Metoprolol	Placebo
Alter \geq 70 Jahre	8,4 %	6,1 %
Blutdruck < 120 mmHg	7,8 %	5,4 %
Herzfrequenz \geq 110/min	14,4 %	11 %
Killip-Klasse III	15,6 %	9,9 %

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Nach oraler Verabreichung wird Metoprolol vollständig resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach 1,5 – 2 Stunden erreicht.

Aufgrund des First-pass-Effektes beträgt die systemische Bioverfügbarkeit einer einzelnen oralen Metoprololdosis etwa 50 %. Die systemische Verfügbarkeit einer oralen Dosis kann durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme auf ca. 65 – 70 % erhöht werden: Die Plasmaproteinbindung von Metoprolol ist gering (ca. 5 – 10 %).

Biotransformation und Elimination

Die Metabolisierung von Metoprolol erfolgt durch Oxidation in der Leber. Die drei bekannten Hauptmetaboliten zeigten keine klinisch relevante betarezeptorenblockierende Wirkung.

Metoprolol wird überwiegend, aber nicht ausschließlich über das Leberenzym Cytochrom (CYP) 2D6 metabolisiert. Die Umsatzrate kann aufgrund von Polymorphismen des CYP2D6-Gens individuell variieren, 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.

Bei weniger als 10 % der Patienten kann es infolge eines genetischen Defektes der oxidativen Metabolisierung (genetischer Polymorphismus) relativ zur Dosis zu abnorm hohen Plasmaspiegeln mit in der Folge erhöhter Inzidenz von Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8) kommen.

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 (1–9 Stunden). Die Gesamt-Clearance beträgt ca. 1 Liter/Min.

Pharmakokinetik in speziellen Patientengruppen

Die Pharmakokinetik von Metoprolol unterscheidet sich nicht signifikant zwischen jüngeren und älteren Patienten.

Auch bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist die systemische Bioverfügbarkeit und Elimination von Metoprolol unverändert, die Elimination der Metaboliten ist jedoch langsamer. Bei Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) unter 5 ml/Min wurde eine signifikante Akkumulation der Metaboliten festgestellt. Dies führt jedoch zu keiner Verstärkung der betarezeptorenblockierenden Wirkung von Metoprolol.

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kann die Bioverfügbarkeit von Metoprolol erhöht und die Gesamt-Clearance erniedrigt sein. 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 um das 6-fache höher als bei Gesunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In tierexperimentellen Studien zeigten Betablocker kein teratogenes Potential, führten jedoch zu verringertem Blutfluss durch die Nabelschnur, Wachstumsverzögerung, verringerter Ossifikation und erhöhtem Auftreten von fetalen und postnatalen Todesfällen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, Povidon, Carboxymethylstärke-Natrium, Magnesiumstearat, Talkum, hochdisperses Siliciumdioxid.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25° lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen (PVC/PVDC/Alu-Folie) zu 20 und 50 Stück.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H.

A-8054 Graz

E-Mail: genericon@genericon.at

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-20053

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 08. Juni 1993

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 08. August 2016

10. STAND DER INFORMATION

Jänner 2021

Rezeptpflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.