

# ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Metohexal retard 47,5 mg – Filmtabletten  
Metohexal retard 95 mg – Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 47,5 bzw. 95 mg Metoprololsuccinat.

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Metohexal retard 47,5 mg – Filmtabletten:

7,56 mg Lactose-Monohydrat, 17,46 mg Saccharose sowie Spuren von Glucose.

Metohexal retard 95 mg – Filmtabletten:

7,56 mg Lactose-Monohydrat, 34,90 mg Saccharose sowie Spuren von Glucose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Retardierte Filmtabletten.

Metohexal retard 47,5 mg – Filmtabletten:

Weißer, längliche Filmtablette mit Bruchrille auf beiden Seiten.

Tablettengröße: ca. 14,2 mm x 7,2 mm

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Metohexal retard 95 mg – Filmtabletten

Hellgelber, längliche Filmtablette mit Bruchrille auf beiden Seiten.

Tablettengröße: ca. 14,2 mm x 7,2 mm

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene:

- Hypertonie
- Chronisch stabile Angina pectoris
- Sekundärprävention nach Herzinfarkt
- stabile, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA II–IV, linksventrikuläre Ejektionsfraktion <40%), in Kombination mit weiteren Herzinsuffizienztherapien (siehe Abschnitt 5.1)
- Migräneprophylaxe

Kinder und Jugendliche im Alter von 6-18 Jahren

- Hypertonie

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

## Dosierung

### **Hypertonie**

Die empfohlene Initialdosis beträgt 47,5 mg Metoprololsuccinat einmal täglich. Je nach Ansprechen kann die Dosis in wöchentlichen Intervallen bis zur Erhaltungsdosis von 95 mg - 190 mg Metoprololsuccinat einmal täglich gesteigert werden.

### **Angina pectoris**

95 – 190 mg Metoprololsuccinat einmal täglich.

### **Migräneprophylaxe**

95 – 190 mg Metoprololsuccinat einmal täglich.

### **Sekundärprävention nach Herzinfarkt**

190 mg Metoprololsuccinat einmal täglich über mindestens 3 Monate.

### **Stabile, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA II bis IV)**

Die Erhaltungsdosis muss für jeden Patienten individuell durch Dosistitration unter ärztlicher Überwachung ermittelt werden.

Die Patienten müssen vor Behandlungsbeginn mit einer konventionellen Basistherapie stabil eingestellt sein. Die Herzfrequenz soll  $\geq 60$  Schläge/min und der systolische Blutdruck über 90 mmHg liegen.

#### *Initialdosis:*

Die empfohlene Initialdosis bei Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA III-IV beträgt 11,875 mg Metoprololsuccinat einmal täglich in der ersten Woche. In der zweiten Woche kann die Dosis gegebenenfalls auf 23,75 mg Metoprololsuccinat einmal täglich erhöht werden.

Die empfohlene Initialdosis bei Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA II beträgt 23,75 mg Metoprololsuccinat einmal täglich in den ersten zwei Wochen.

Empfohlen wird eine Verdopplung der Dosis nach den ersten 2 Wochen.

Anschließend wird die Dosis jede zweite Woche gesteigert bis zur höchsten tolerierten Dosis, maximal 190 mg Metoprololsuccinat einmal täglich.

#### *Erhaltungsdosis für die Langzeitbehandlung*

Bis zur höchsten tolerierten Dosis, maximal 190 mg Metoprololsuccinat einmal täglich.

Die Patienten sind in jeder Titrationsphase, insbesondere vor und nach jeder Dosissteigerung im Hinblick auf Symptome einer sich verschlechternden Herzinsuffizienz sowie anderer Nebenwirkungen zu überwachen. Bei Verschlechterung der Herzinsuffizienz, Hypotonie oder Auftreten anderer Nebenwirkungen ist die Dosis von Metoprolol zu reduzieren und/oder die Begleitmedikation anzupassen. Dies schließt jedoch eine nachfolgende erfolgreiche Dosistitration nach Stabilisierung nicht aus.

### **Kinder und Jugendliche**

Die empfohlene Initialdosis bei Patienten mit Hypertonie im Alter von  $\geq 6$  Jahren beträgt 0,5 mg/kg Metoprolol (0,48 mg/kg Metoprolol Succinat) einmal täglich. Die tatsächlich verabreichte Dosis hat möglichst genau der berechneten Dosis in mg/kg zu entsprechen. Bei Patienten die nicht auf die 0,5 mg/kg Dosierung ansprechen, ist die Dosis auf 1,0 mg/kg (0,95 mg/kg Metoprolol Succinat) zu erhöhen, die Dosierung hat aber 50 mg (47,5 mg Metoprolol Succinat) nicht zu überschreiten. Bei Patienten, die nicht auf die 1,0 mg/kg Dosierung ansprechen, kann die Dosis auf 2,0 mg/kg (1,9 mg/kg Metoprolol Succinat) erhöht werden. Dosierungen über 200 mg (190 mg/kg Metoprolol Succinat) wurden bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht. Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern unter 6 Jahren wurde nicht untersucht, daher wird die Anwendung bei dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

### Besondere Patientengruppen

#### **Patienten mit Nierenfunktionsstörung**

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

#### **Patienten mit Leberfunktionsstörung**

Bei schwerer Leberfunktionsstörung, z.B. bei Patienten mit portokavalem Shunt, kann eine Dosisreduktion erforderlich werden (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 5.2).

#### **Ältere Patienten**

Über die Anwendung bei über 80-jährigen Patienten liegen keine ausreichenden Daten vor. Die Dosis ist bei diesen Patienten nur mit besonderer Vorsicht zu erhöhen.

### Art der Anwendung

Zum Einnehmen, unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit.

Die Einnahme kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Beta-Rezeptorenblocker oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- AV-Block 2. und 3. Grades
- instabile Herzinsuffizienz (Lungenödem, reduziertes Herzzeitvolumen oder Hypotonie) und kontinuierlicher oder intermittierender Behandlung mit Arzneimitteln zur Steigerung der Herzmuskelkontraktilität (Betarezeptoren – Agonismus)
- manifeste, klinisch relevante Sinusbradykardie (Herzfrequenz < 50/min)
- Sinusknotensyndrom (Sick-Sinus-Syndrom)
- schwere periphere arterielle Durchblutungsstörungen
- kardiogener Schock
- unbehandeltes Phäochromozytom
- Hypotonie
- schwere Form von Asthma bronchiale oder chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung
- metabolische Azidose
- gleichzeitige Behandlung mit MAO-Hemmern (mit Ausnahme von MAO-B-Hemmern)
- gleichzeitige intravenöse Anwendung von Calciumantagonisten 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.

Metoprolol ist außerdem kontraindiziert bei Patienten mit Herzinsuffizienz, deren systolischer Blutdruck wiederholt unter 100 mmHg absinkt (eine entsprechende Abklärung muss vor Beginn der Behandlung vorgenommen werden).

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### *Bronchospastische Erkrankungen*

Generell sollte Patienten mit bronchospastischen Erkrankungen keine Betablocker verabreicht werden, die Metoprolol enthalten. Jedoch kann Metoprolol, aufgrund der relativen Kardioselektivität, Patienten mit leichten oder mittelschweren bronchospastischen Erkrankungen, die auf andere Behandlungen nicht ansprechen oder diese nicht vertragen, nur mit Vorsicht gegeben werden. Sofern Patienten mit Beta<sub>2</sub>-Agonisten (oral oder inhalativ) behandelt werden, muss deren Dosierung bei Beginn der Behandlung mit Metoprolol überprüft

und ggf. erhöht werden. Metoprolol Retardtabletten wirken am Beta<sub>2</sub>-Rezeptor weniger ausgeprägt als die nichtretardierten Tablettenzubereitungen beta<sub>1</sub>-selektiver Betablocker.

#### *Patienten mit Diabetes mellitus*

Metoprolol darf nur mit Vorsicht bei Patienten mit Diabetes mellitus angewendet werden, besonders bei jenen Patienten, die Insulin oder orale Antidiabetika erhalten (siehe Abschnitt 4.5). Metoprolol kann die Wirksamkeit der Diabetesbehandlung beeinträchtigen und die Symptome einer Hypoglykämie (insbesondere Tachykardie und Tremor) maskieren. Andere Symptome einer Hypoglykämie wie Schwindel und Schwitzen können nicht signifikant unterdrückt werden, vermehrtes Schwitzen kann auftreten.

Das Risiko für eine Störung des Kohlenhydratstoffwechsels oder Maskierung der Hypoglykämiesymptome ist bei Anwendung von kardioselektiven Betablockern geringer als bei der Anwendung nicht-selektiver Betablocker. Dennoch sind die Blutzuckerwerte in kürzeren Abständen zu überwachen.

#### *Kardiovaskuläres System*

Betablocker, einschließlich Metoprolol, dürfen Patienten mit unbehandelter Herzinsuffizienz nicht verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3). Der Zustand des Patienten hat zuerst stabil zu sein.

In seltenen Fällen können AV-Überleitungsstörungen im Rahmen einer Metoprolol-Therapie verstärkt werden (AV-Block möglich). Bei Patienten mit AV-Block 1. Grades ist die negativ dromotrope Wirkung der Betablocker zu beachten. Bei diesen Patienten dürfen Betablocker, einschließlich Metoprolol, nur mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

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.

#### *Myokardinfarkt*

Tritt bei Patienten mit Myokardinfarkt eine signifikante Hypotonie auf, sollte Metoprolol abgesetzt werden, sowie der hämodynamische Status des Patienten und das Ausmaß der myokardalen Ischämie sorgfältig überwacht werden. Eine genaue hämodynamische Überwachung kann erforderlich sein und eine entsprechende Behandlung sollte eingeleitet werden. Steht die Hypotonie mit einer signifikanten Bradykardie oder einem AV-Block in Zusammenhang sollte eine gegenläufige Behandlung durchgeführt werden.

#### *Periphere Durchblutungsstörungen*

Unter Metoprolol kann es aufgrund der antihypertensiven Wirkung zu einer Verstärkung der Symptome einer peripheren arteriellen Durchblutungsstörung (Raynaud-Syndrom, Claudicatio intermittens) kommen. Daher sollte Metoprolol bei Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen nur mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

#### *Phäochromozytom*

Bei Patienten mit Phäochromozytom muss vor Beginn und während der Behandlung mit Metoprolol ein Alpha-Rezeptorenblocker eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

#### *Anästhesie*

Bei Patienten die eine Vollnarkose bekommen, reduziert die  $\beta$ -Blockade die Häufigkeit von Arrhythmien und Myokardischämie während der Einleitung der Narkose, der Intubation und der postoperativen Zeit. Gegenwärtig wird empfohlen eine  $\beta$ -Blockade perioperativ aufrecht zu halten.

Wird bei Patienten, die unter Beta-Rezeptorenblockade stehen, eine Allgemeinnarkose durchgeführt, so ist ein Narkosemittel mit möglichst geringer negativ inotroper Wirkung zu wählen (siehe Abschnitt 4.5).

Der Anästhesist muss über eine  $\beta$ -Blockade informiert sein, da mögliche Interaktionen mit anderen Arzneimitteln zu Bradyarrhythmien, Abschwächung der Reflextachykardie und verminderten Kompensationsreflexen bei Blutverlusten führen können. Anästhetika, die eine myokardiale Depression hervorrufen, sollten nicht angewendet werden. Falls es notwendig sein sollte, die  $\beta$ -Blocker-Therapie vor einer Operation abzusetzen, soll dies graduell erfolgen und ca. 48 Stunden vor der Anästhesie abgeschlossen sein.

#### *Therapieabbruch*

Eine Behandlung mit Betablockern darf ohne zwingende Indikation nicht abrupt abgebrochen werden. Wenn die Therapie beendet werden soll, muss sie möglichst über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen schrittweise abgesetzt werden. Dabei wird die Dosis schrittweise halbiert, bis die niedrigstmögliche Dosis erreicht ist ( $\frac{1}{2}$  Tablette in der niedrigsten Dosierungsstärke, d.h. 11,875 mg Metoprololsuccinat). Diese Enddosis sollte mindestens 4 Tage lang verabreicht werden, bevor die Therapie vollständig eingestellt wird. In dieser Zeit sollten besonders Patienten mit ischämischer Herzerkrankung unter strenger Kontrolle bleiben. Wenn notwendig sollte gleichzeitig eine Ersatztherapie begonnen werden, um die Exazerbation einer Angina pectoris zu vermeiden. Bei auftretenden Beschwerden muss die Dosis noch langsamer reduziert werden. Plötzliches Absetzen eines Betablockers kann eine bestehende Herzinsuffizienz verstärken und das Risiko für Myokardinfarkt und plötzlichen Herztod erhöhen.

Bei Beendigung einer Kombinationstherapie mit Clonidin ist zuerst der Betarezeptorenblocker und dann Clonidin ausschleichend abzusetzen (siehe Abschnitt 4.5).

#### *Anaphylaktische Reaktionen*

Wie andere Beta-Rezeptorenblocker kann auch Metoprolol 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 Desensibilisierungstherapie ist daher Vorsicht geboten.

#### *Prinzmetal-Angina*

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 eingesetzt werden.

#### *Hyperthyreose*

Durch die Behandlung mit Metoprolol können die Symptome einer Hyperthyreose maskiert werden bzw. beim Absetzen von Metoprolol exazerbieren. Daher sollte bei Patienten mit bestehender oder vermuteter Hyperthyreose die Schilddrüsen- und die Herzfunktion überwacht werden.

#### *Okulare Symptome*

Betarezeptorenblocker können zu einem verringerten Tränenfluss teilweise auch gemeinsam mit Hautausschlag führen. Dies ist vor allem bei Kontaktlinsenträgern zu beachten. In den meisten Fällen verschwinden diese Symptome, wenn die Behandlung mit Metoprolol abgesetzt wird. Patienten sollten hinsichtlich okularer Symptome sorgfältig überwacht werden. Sollten diese Symptome auftreten sollte ein Abbruch der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

#### *Psoriasis*

Beta-Rezeptorenblocker können eine Psoriasis auslösen oder verstärken.

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

## Besondere Patientengruppen

### *Leberfunktionsstörungen*

Metoprolol durchläuft den First-Pass Metabolismus der Leber und wird hauptsächlich über den Metabolismus der Leber ausgeschieden (siehe Abschnitt 5.2). Dadurch kann durch Leberzirrhose die systemische Bioverfügbarkeit von Metoprolol erhöht und die Clearance verringert werden, dies führt zu erhöhten Plasmakonzentrationen.

### *Ältere Patienten*

Ältere Patienten sollten nur mit Vorsicht behandelt werden. Ein starker Abfall des Blutdrucks und des Pulses kann die Blutversorgung lebenswichtiger Organe gefährden.

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

- Instabile Herzinsuffizienz (NYHA IV)
- Akuter Myokardinfarkt oder instabile Angina pectoris in den letzten 28 Tagen
- Nierenfunktionsstörungen
- Leberfunktionsstörungen
- Alter über 80 Jahre
- Alter unter 40 Jahre
- Hämodynamisch relevante Herzklappenerkrankungen
- Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
- während oder nach einem herzchirurgischen Eingriff innerhalb der letzten vier Monate vor der Behandlung mit Metoprololsuccinat

### Sonstige Bestandteile

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-/Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### **Kontraindizierte Kombinationen**

#### Calciumantagonisten (intravenöse Anwendung)

Calciumantagonisten wie Verapamil und Diltiazem verstärken die Wirkung von Beta-Rezeptorenblockern auf den Blutdruck, die Herzfrequenz, die Herzmuskelkontraktilität und die atrioventrikuläre Leitung. Calciumantagonisten vom Verapamil-Typ (Phenylalkylamin) dürfen Patienten die Metoprolol erhalten nicht intravenös verabreicht werden, da es zu einem Herzstillstand kommen kann (siehe Abschnitt 4.3).

#### Antiarrhythmika (intravenöse Anwendung)

Die intravenöse Applikation von Antiarrhythmika (z.B. Disopyramid) ist kontraindiziert (Ausnahme: Intensivmedizin).

#### MAO-Hemmer

MAO-Hemmstoffe (Ausnahme MAO-B-Hemmstoffe) dürfen wegen möglicher überschießender Hypertension nicht zusammen mit Metohexal retard angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

### **Kombinationen, bei denen besondere Vorsichtsmaßnahmen erforderlich sind Zu berücksichtigende Wechselwirkungen**

#### Andere Antihypertensiva

Die Wirkung von Metoprolol gemeinsam mit anderen Antihypertensiva auf den Blutdruck ist additiv. Bei gleichzeitiger Anwendung von Substanzen mit blockierender Wirkung an sympathischen Ganglien mit anderen Betablockern (z.B. Augentropfen, wie Timolol) oder

MAO-B-Hemmern muss der Zustand des Patienten engmaschig überwacht werden. Möglicherweise kann eine signifikante Hypertonie bis zu 14 Tagen nach Absetzen der gleichzeitigen Behandlung mit einem MAO-Hemmer auftreten.

#### Calciumantagonisten (orale Anwendung)

Die gleichzeitige Einnahme von Beta-Blockern mit Calciumantagonisten kann aufgrund der negativen chronotropen und inotropen Wirkung die Herzmuskelkontraktibilität stark verringern. Patienten die Calciumantagonisten vom Verapamil-Typ gemeinsam mit Metoprolol einnehmen sollten sorgfältig überwacht werden.

#### Antiarrhythmika

Beta-Blocker können die negativ inotrope Wirkung von Antiarrhythmika und deren Auswirkung auf die atriale Leitungszeit verstärken. Besonders bei Patienten mit vorbestehender Sinusknotendysfunktion kann die gleichzeitige Gabe von Amiodaron Bradykardie, Sinusstillstand und AV-Block auslösen. Antiarrhythmika wie Chinidin, Tocainid, Procainamid, Ajmaline, Amiodaron, Flecainid und Disopyramid können die Wirkung von Metoprolol auf die Herzfrequenz und atrioventrikuläre Leitung verstärken.

#### Nitroglycerin

Glyceroltrinitrat kann die blutdrucksenkende Wirkung von Metoprolol verstärken.

#### Andere Arzneimittel, die einen verlangsamten Herzschlag verursachen

Die gleichzeitige von Betablockern mit Arzneimitteln, die den Herzschlag verlangsamen wie Sphingosin-1-phosphat-Rezeptoren (z.B. Fingolimod) kann additiv auf die Verlangsamung des Herzschlages wirken.

#### Anästhetika

Unter Behandlung mit Betablockern können inhalative Anästhetika die bradykarde Wirkung der Betablocker verstärken (siehe Abschnitt 4.4).

#### Cytochrom 2D6 – Inhibitoren

Enzyminduzierende oder enzymhemmende Substanzen können die Plasmakonzentration von Metoprolol beeinflussen. Rifampicin senkt den Metoprololspiegel, während Cimetidin, Alkohol und Hydralazin die Plasmakonzentration von Metoprolol erhöhen können. Metoprolol wird hauptsächlich, aber nicht ausschließlich über das Leberenzym Cytochrom 2D6 (CYP 2D6) metabolisiert (siehe auch Abschnitt 5.2). Substanzen mit einem inhibitorischen Effekt auf CYP 2D6, z.B. selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI) wie Paroxetin, Fluoxetin und Sertralin, Diphenhydramin, Hydroxychloroquin, Celecoxib, Terbinafin, Neuroleptika (z.B. Chlorpromazin, Triflupromazin, Chlorprothixen, Thioridazin), antiretrovirale Arzneimittel wie Ritonavir, Antihistaminika wie Cimetidin und möglicherweise auch Propafenon können die Plasmakonzentration von Metoprolol erhöhen.

Auch für die Antiarrhythmika Amiodaron und Chinidin wurde ein inhibitorischer Effekt auf CYP 2D6 berichtet.

#### Hydralazin

Die gleichzeitige Gabe von Hydralazin kann den präsystemischen Metabolismus von Metoprolol hemmen und dadurch die Metoprololkonzentration erhöhen.

#### Digitalis Glykoside

Bei gleichzeitiger Anwendung von Metoprolol und Reserpin, Alpha-Methyldopa, Clonidin, Guanfacin oder Herzglykosiden kann es zu einer ausgeprägten Bradykardie und zu Störungen der Erregungsleitung am Herzen kommen. Eine sorgfältige Überwachung der Herzfrequenz und des PR-Intervalls wird empfohlen.

#### Sympathomimetika

Die gleichzeitige Anwendung von Metoprolol und Sympathomimetika mit alpha- und beta-mimetischer Wirkung, wie Adrenalin, Noradrenalin, Isoprenalin, Ephedrin, Phenylephedrin und Phenylpropanolamin kann zu möglichen Reaktionen wie einer alpha-mimetischen Wirkung mit Gefahr einer Hypertonie oder einer ausgeprägten Bradykardie bis hin zu einem eventuellen Herzstillstand führen.

Wenn Adrenalin unter bestimmten Umständen bei Patienten unter Betablocker-Therapie angewendet wird, beeinflussen kardioselektive Betablocker die Blutdruckregulation signifikant geringer als nichtselektive Betablocker. Die Wirkung von Adrenalin zur Behandlung anaphylaktischer Reaktionen kann bei Patienten unter Betablocker-Therapie abgeschwächt sein (siehe Abschnitt 4.4).

#### Nichtsteroidale Antirheumatika

Die gleichzeitige Gabe von nichtsteroidalen Antirheumatika, inklusive COX-2-Hemmern, und Beta-Blockern kann die blutdrucksenkende Wirkung von Metoprolol, aufgrund der Hemmung der renalen Prostaglandinsynthese, verringern.

#### Enzym-induzierende Arzneimittel

Enzym-induzierende Arzneimittel können die Plasmakonzentration von Metoprolol beeinflussen. Beispielsweise verringert Rifampicin die Plasmakonzentration von Metoprolol.

#### Alpha-Rezeptorenblocker

Die blutdrucksenkende Wirkung von Alpha-Rezeptorenblocker wie Guanethidin, Betanidin, Reserpin, alpha-Methyldopa oder Clonidin kann durch Beta-Blocker verstärkt werden. Andererseits können Beta-Blocker eine Hypertonie nach Beendigung einer Clonidin-Therapie verstärken. Wenn eine gleichzeitige Behandlung mit Clonidin beendet werden soll, muss der Beta-Rezeptorenblocker mehrere Tage vor Beendigung der Clonidin-Therapie abgesetzt werden.

#### Antidiabetika und Insulin

Metoprololsuccinat kann die Symptome einer Hypoglykämie, insbesondere eine hypoglykämiebedingte Tachykardie, abschwächen. Beta-Rezeptorenblocker können die Insulinfreisetzung bei Typ-II Diabetikern hemmen. Beta-Rezeptorenblocker können der hypoglykämischen Wirkung von Sulfonylharnstoffen entgegenwirken. Eine blutzuckersenkende Therapie (mit Insulin oder oralen Antidiabetika) sollte gegebenenfalls angepasst werden und regelmäßige Blutzuckerkontrollen sind erforderlich.

#### Lidocain

Die Clearance anderer Arzneistoffe (z.B. Lidocain) kann durch Metoprolol vermindert sein.

#### Prazosin

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

#### Muskelrelaxanzien

Bei Anwendung von curareartigen Muskelrelaxanzien besteht die Gefahr einer verstärkten neuromuskulären Blockade.

#### Xanthinhaltige Arzneimittel

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

#### Ergotamin

Eine Verstärkung der gefäßverengenden Wirkung von Ergotamin ist bei gleichzeitiger Einnahme mit Beta-Blockern möglich.

#### Dipyridamol

Im Allgemeinen sollten Beta-Blocker vor einem Test von Dipyridamol nicht eingenommen werden.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### ***Schwangerschaft***

Da keine gut kontrollierten Studien über die Anwendung bei Schwangeren vorliegen, darf Metoprolol während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der Nutzen für die Mutter gegenüber dem Risiko für den Embryo/Fötus überwiegt.

Betablocker können durch eine Verminderung der placentaren Durchblutung zu Fötaltod oder Frühgeburt führen. Nach Langzeitbehandlung von Schwangeren mit leicht- bis mittelgradigem Bluthochdruck wurde eine intrauterine Wachstumsverzögerung beobachtet. Daneben wurde über eine verlängerte Entbindungsdauer und Bradykardie beim Fötus und Neugeborenen durch Betablocker berichtet. Zudem liegen Berichte vor über Hypoglykämie, Hypotonie, verstärkte Bilirubinämie und eine Hemmung der Anoxiereaktion bei Neugeborenen. Die Therapie mit Metoprolol ist daher 48 - 72 Stunden vor dem errechneten Geburtstermin zu beenden. Ist dies nicht möglich, muss das Neugeborene post partum 48 - 72 Stunden lang auf Symptome einer Beta-Blockade (z.B. kardiale und pulmonale Komplikationen) hin überwacht werden.

Betablocker zeigten in tierexperimentellen Studien kein teratogenes Potenzial. Es wurden jedoch eingeschränkter Blutfluss in der Nabelschnur, Wachstumsverzögerung, verringerte Ossifikation und eine Zunahme der fötalen und postnatalen Todesfälle festgestellt.

##### ***Stillzeit***

Kleine Mengen an Metoprolol gehen in die Muttermilch über: In therapeutischer Dosierung nimmt der Säugling mit 1L Muttermilch weniger als 1 mg Metoprolol täglich auf. Gestillte Kinder sind auf Anzeichen einer Beta-Blockade hin zu überwachen.

##### ***Fertilität***

Die Auswirkungen von Metoprolol auf die Fertilität beim Menschen wurden nicht untersucht.

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

Beim Führen von Kraftfahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen sollte berücksichtigt werden, dass besonders zu Beginn der Behandlung, bei Dosisanpassung, Präparatewechsel oder durch gleichzeitigen Alkoholenuss Benommenheit, Schwindel, Müdigkeit oder Sehstörungen auftreten können.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Die Nebenwirkungen sind nach Körpersystemen und ihrer Häufigkeit gemäß folgender Einteilung geordnet:

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)

Die nachfolgend aufgeführten Nebenwirkungen traten im Zusammenhang mit klinischen Studien oder in der klinischen Praxis auf, insbesondere bei Anwendung von Metoprolol-Tabletten.

Organsysteme	Sehr häufig (≥1/10)	Häufig (≥1/100, <1/10)	Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)	Selten (≥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					Thrombozytopenie, Leukopenie, Agranulozytose	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Gewichtszunahme	Verschlechterung eines latenten Diabetes mellitus, Verstärkung einer insulininduzierten Hypoglykämie, Verminderung des HDL-Cholesterins, Erhöhung der Triglyzeride	Erhöhung des VLDL-Cholesterins	
Psychiatrische Erkrankungen			Depression, Konzentrationsstörungen, Benommenheit, Schläfrigkeit oder Schlafstörungen, Schlaflosigkeit, Alpträume	Nervosität, Angst	Vergesslichkeit oder Gedächtnisstörungen, Stimmungsschwankungen, Verwirrtheit, Halluzinationen	
Erkrankungen des Nervensystems	Müdigkeit	Schwindel, Kopfschmerzen	Parästhesien			
Augenerkrankungen				Sehstörungen, trockene oder gereizte Augen, Konjunktivitis		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					Tinnitus, Hörstörungen, reversibler Hörverlust	
Herzerkrankungen		Bradykardie, Hypotonie orthostatische Hypotonie (vereinzelt mit Synkopen), Palpitationen	Vorübergehende Verschlechterung der Symptome einer Herzinsuffizienz, kardiogener Schock bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, AV-Block 1. Grades, Ödeme, Brustschmerzen	Erregungsleitungsstörungen, Arrhythmien		
Gefäßerkrankungen		Kalte Hände und Füße, Raynaud-Syndrom			Verstärkung bereits bestehender peripherer Durchblutungsstörungen bis zur Gangrän	Vaskulitis

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums		Funktionelle Dyspnoe	Bronchospasmus	Rhinitis		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Abdominalschmerz, Diarrhoe, Obstipation	Erbrechen	Mundtrockenheit	Geschmacksstörungen, retroperitoneale Fibrose	
Leber- und Gallenerkrankungen		Anormale Leberwerte			Hepatitis	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Rash (in Form einer psoriasiformen Urtikaria und dystrophe Hautläsionen), vermehrtes Schwitzen	Haarausfall	Photosensibilität, Verschlechterung oder Auslösung einer Psoriasis	Erythema multiforma, toxisch epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson Syndrom
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Muskelschwäche, Muskelkrämpfe		Arthralgie	Myalgie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				Impotenz, sexuelle Dysfunktion, Induratio penis plastica (Peyronie Krankheit)		

#### 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 mit Metoprolol kann zu schwerer Hypotonie, Sinusbradykardie, kardialen Überleitungsstörungen, Herzinfarkt, 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 20 Minuten bis 2 Stunden nach der Einnahme des Arzneimittels auf.

##### *Therapie*

Patienten sollten stationär überwacht werden wobei die Herzfunktion und die Blutwerte regelmäßig untersucht werden sollten. Auch Patienten mit geringen Überdosierungen sollten mindestens für 4 Stunden auf Symptome einer Überdosierung überwacht werden.

Therapeutische Maßnahmen sind die Gabe von Aktivkohle und, sofern erforderlich, Magenentleerung. Bei schwerer Hypotonie und Bradykardie oder beim Risiko für ein Herzversagen sollte ein Beta<sub>1</sub>-Agonist so lange intravenös in 2-5-minütlichen Abständen oder als Dauerinfusion verabreicht werden, bis die gewünschte Wirkung erreicht ist. Wenn kein selektiver Beta<sub>1</sub>-Agonist zur Verfügung steht, kann alternativ Dopamin verwendet werden. Auch eine Vagusblockade mit Atropinsulfat (0,5-2,0 mg i.v.) ist möglich.

Wenn die erwünschte Wirkung auf diese Weise nicht erzielt wird, kann ein anderes Sympathomimetikum, z.B. Dobutamin oder Noradrenalin, eingesetzt werden.

Darüber hinaus ist die Gabe von 1-10 mg Glucagon zu erwägen. Der Einsatz eines Herzschrittmachers kann erforderlich werden. Um das Auftreten von Bronchospasmen zu vermeiden, kann ein Beta<sub>2</sub>-Agonist intravenös verabreicht werden.

Andere Anzeichen einer Überdosierung sollten symptomatisch, nach den aktuell gültigen Methoden der Intensiv-Medizin behandelt werden.

Achtung! Die zur Behandlung der Überdosierung erforderlichen Dosen sind viel höher 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: C07AB02

Metoprolol ist ein selektiver beta<sub>1</sub>-Rezeptorenblocker; d.h. die kardialen Beta<sub>1</sub>-Rezeptoren werden bei deutlich geringeren Konzentrationen blockiert als die Beta<sub>2</sub>-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 kardiale Stimulation des Herzens durch Katecholamine (insbesondere bei Katecholaminfreisetzung aufgrund von physischem oder psychischem Stress). Metoprolol senkt die Tachykardie, vermindert das Herzminutenvolumen und die Kontraktilität und erniedrigt den Blutdruck.

Plasmaspiegel und pharmakologische Wirkung (Beta<sub>1</sub>-Blockade) sind bei Anwendung von Metoprololsuccinat Retardtabletten über einen gegebenen Zeitraum konstanter als bei den herkömmlichen, nichtretardierten Tablettenzubereitungen der selektiven Beta<sub>1</sub>-Blocker.

Aufgrund der konstanten Plasmakonzentrationen ist die klinische Beta<sub>1</sub>-Selektivität besser als bei den nichtretardierten Tablettenzubereitungen der selektiven Beta<sub>1</sub>-Blocker. Somit wird das Risiko von Nebenwirkungen, die insbesondere bei Spitzenkonzentrationen auftreten können, minimiert (z.B. Bradykardie oder Extremitätenschwäche).

Falls erforderlich, kann Metoprolol bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen zusammen mit einem Beta<sub>2</sub>-Agonisten verabreicht werden.

Herzinsuffizienz

Die MERIT-HF-Studie (3991 Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA II–IV, Ejektionsfraktion  $\leq 40\%$ ), bei der Metoprolol mit einer Standard-Herzinsuffizienztherapie kombiniert wurde, zeigte unter anderem eine Abnahme der Gesamtsterblichkeit. Die Sterblichkeit (unabhängig von der Ursache) in der Metoprolol-Gruppe betrug beim Follow-up 145 (7,2%) pro Patientenjahr gegenüber 217 (11,0%) in der Placebo-Gruppe, das relative Risiko lag somit bei 0,66 [95%-KI 0,53-0,81].

#### Pädiatrische Population

Bei 144 pädiatrischen Patienten (im Alter von 6 bis 16 Jahren) mit primärer essentieller Hypertonie zeigte Metoprolol in einer 4-Wöchigen Studie eine Verringerung des Blutdrucks um 5,2 mmHg bei 0,2 mg/kg ( $p=0,145$ ), 7,7 mmHg bei 1,0 mg/kg ( $p=0,027$ ) und 6,3 mmHG bei 2,0 mg/kg ( $p=0,049$ ) Dosierungen, bei einer Maximaldosis von 200 mg/Tag verglichen zu 1,9 mmHG bei Placebo. Im Hinblick auf den diastolischen Blutdruck lagen diese Senkungen bei 3,1 ( $p=0,655$ ), 4,9 ( $p=0,280$ ), 7,5 ( $p=0,017$ ) und 2,1 mmHG. Es wurden keine offensichtlichen Unterschiede hinsichtlich der Reduktion des Blutdruckes basierend auf Alter, Tanner Stadium oder ethnischer Gruppe beobachtet.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

#### Resorption und Verteilung

Nach oraler Verabreichung wird Metoprolol vollständig resorbiert.

Aufgrund des First-pass-Effektes beträgt die systemische Bioverfügbarkeit einer oralen Einzeldosis etwa 50 %. Die Bioverfügbarkeit der Retardtabletten ist um 20 – 30 % niedriger als bei nicht-retardierten Tabletten. Die Plasmaproteinbindung von Metoprolol ist gering (5 – 10 %).

Jede Metohexal retard - Filmtablette besteht aus mehreren hundert Metoprololsuccinat-Pellets. Jedes Pellet ist mit einer polymeren Membran beschichtet, wodurch die Freisetzungsrates von Metoprolol reguliert wird.

Eine Retardtablette zerfällt schnell und das Retardgranulat verteilt sich im Gastrointestinaltrakt, wobei Metoprolol über 20 Stunden kontinuierlich freigesetzt wird. Die Freisetzungsrates ist unabhängig von physiologischen Faktoren wie pH und Peristaltik.

#### Biotransformation und Elimination

Metoprolol wird durch hepatische Oxidation metabolisiert. Die drei bekannten Hauptmetabolite zeigen nachweislich keine klinisch relevante Wirkung am Betarezeptor.

Metoprolol wird hauptsächlich, aber nicht ausschließlich über das Leberenzym Zytochrom 2D6 (CYP 2D6) metabolisiert. Die Umsatzrate kann aufgrund von Polymorphismen des CYP2D6-Gens individuell variieren. Individuen mit geringer Stoffwechselleistung (ca. 7 - 8%) weisen höhere Plasmakonzentrationen und eine langsamere Ausscheidung auf als Personen mit einer hohen Stoffwechselleistung. Intraindividuell sind die Plasmakonzentrationen jedoch konstant und reproduzierbar.

Über 95% einer eingenommenen Dosis werden mit dem Urin ausgeschieden. Etwa 5% (in einzelnen Fällen bis zu insgesamt 30%) der Dosis werden in unveränderter Form ausgeschieden. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit von Metoprolol beträgt durchschnittlich 3,5 Stunden (Streuung 1 bis 9 Stunden). Die Gesamtklärung liegt bei etwa 1 l/min.

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 Metabolite verläuft jedoch langsamer als beim Gesunden. Bei Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate von weniger als 5 ml/min wurde eine signifikante Akkumulation der Metabolite festgestellt. Die Akkumulation der Metabolite verstärkt jedoch nicht die betablockierende Wirkung von Metoprolol.

Bei Patienten mit Leberzirrhose kann die Bioverfügbarkeit von Metoprolol erhöht und die Gesamtclearance erniedrigt sein. Die daraus resultierende Zunahme der Exposition ist jedoch nur für Patienten mit ausgeprägten Leberfunktionsstörungen oder portokavalem Shunt klinisch relevant. Bei Patienten mit portokavalem Shunt beträgt die Gesamtclearance ca. 0,3 l/min und die AUC-Werte liegen etwa sechsfach höher als bei Gesunden.

Das pharmakokinetische Profil von Metoprolol bei pädiatrischen Patienten im Alter von 6-17 Jahren entspricht jenem zuvor für Erwachsene beschriebenen. Die tatsächliche orale Clearance von Metoprolol erhöht sich linear mit dem Körpergewicht.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Pellets (Zuckerkugeln (Saccharose, Maisstärke, Glucose-Sirup), Polyacrylat-Dispersion (30 %), Talkum), mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Opadry II (Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Titandioxid (E 171), Macrogol 4000).

Nur für Metohexal retard 95 mg – Filmtabletten: Eisenoxid gelb (E172)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Aclar/Aluminium Blisterpackung und Polypropylen/Aluminium Blisterpackung: 18 Monate  
HDPE-Flasche: 24 Monate. Nach dem ersten Öffnen 6 Monate haltbar.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25°C lagern.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Aclar/Aluminium Blisterpackung  
Polypropylen/Aluminium Blisterpackung  
HDPE-Flasche mit HDPE-Verschluss

Packungen zu 10, 30, 60 und 100 Stück.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Hexal Pharma GmbH, A-1020 Wien

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

Metohexal retard 47,5 mg: 1-25606

Metohexal retard 95 mg: 1-25607

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 19.11.2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14.10.2010

## **10. STAND DER INFORMATION**

Jänner 2025

## **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig