

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Metoprololsuccinat STADA 47,5 mg Retardtabletten

Metoprololsuccinat STADA 95 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Metoprololsuccinat STADA 47,5 mg Retardtabletten:

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 1 Retardtablette enthält D-Glucose und maximal 3,68 mg Saccharose.

Metoprololsuccinat STADA 95 mg Retardtabletten:

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 1 Retardtablette enthält D-Glucose und maximal 7,36 mg Saccharose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Weiß, längliche, beidseitig gewölbte Tablette mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Metoprololsuccinat STADA 47,5 mg / 95 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-Inhibitoren und Diuretika und bei Bedarf Herzglykosiden (für weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche von 6 bis 18 Jahren

- Behandlung der Hypertonie

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung ist an die folgenden Richtlinien anzupassen:

Erwachsene

Metoprololsuccinat STADA 47,5 mg / 95 mg Retardtabletten

Stabile, leichte bis mittelschwere chronische Herzinsuffizienz mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion

Die Dosierung von Metoprololsuccinat muss bei Patienten mit stabiler, symptomatischer Herzinsuffizienz, die bereits eine andere Therapie erhalten, individuell angepasst werden. Die empfohlene Anfangsdosis für Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA-Klasse III beträgt einmal täglich 11,88 mg Metoprololsuccinat in der ersten Behandlungswoche. Die Dosis kann in der zweiten Behandlungswoche auf 23,75 mg Metoprololsuccinat täglich erhöht werden.

Die empfohlene Anfangsdosis für Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA-Klasse II beträgt 23,75 mg Metoprololsuccinat einmal täglich während der ersten beiden Behandlungswochen. Danach wird eine Verdopplung der Dosis empfohlen. Die Dosis wird alle zwei Wochen auf bis zu 190 mg Metoprololsuccinat täglich oder auf die höchste vom Patienten vertragene Dosis verdoppelt. Für die Langzeitbehandlung ist eine Tagesdosis von 190 mg Metoprololsuccinat oder die höchste vom Patienten vertragene Dosis anzustreben. Der behandelnde Arzt sollte erfahren in der Therapie der stabilen symptomatischen Herzinsuffizienz sein. Nach jeder Dosiserhöhung sollte der Zustand des Patienten engmaschig kontrolliert werden. Im Fall eines Blutdruckabfalls kann eine Senkung der Dosis der Begleitmedikationen notwendig sein. Ein Blutdruckabfall spricht nicht zwangsläufig gegen eine Langzeittherapie mit Metoprolol, aber die Dosis sollte so lange verringert werden, bis der Zustand des Patienten stabil ist.

Metoprololsuccinat STADA 47,5 mg / 95 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 gegeben 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 einmal täglich ausreichend wirksam. Abhängig vom individuellen Ansprechen kann die Dosis innerhalb des oben genannten Bereichs variiert werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Anpassung der Dosis ist nicht notwendig.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen, z. B. bei der Behandlung von Patienten mit portokavalem Shunt, ist eine Reduktion der Dosis in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Es gibt keine Hinweise darauf, dass bei ansonsten gesunden älteren Patienten andere Dosierungen erforderlich sind. Bei älteren Patienten ist jedoch Vorsicht geboten, da es durch zu starke Senkung des Blutdruckes oder der Herzfrequenz zu ungenügender Blutversorgung lebenswichtiger Organe kommen kann.

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

Kinder und Jugendliche

Die empfohlene Anfangsdosis bei Bluthochdruckpatienten ab 6 Jahren ist einmal täglich 0,48 mg Metoprololsuccinat (entsprechend 0,5 mg/kg Metoprololtartrat) pro kg Körpergewicht. Die endgültige Milligramm-Dosis sollte möglichst nah an der berechneten Dosis in mg/kg liegen.

Bei Patienten, die auf eine Dosierung von 0,48 mg nicht ansprechen, kann die Dosis auf 0,95 mg Metoprololsuccinat (entsprechend 1,0 mg/kg Metoprololtartrat) pro kg Körpergewicht erhöht werden, wobei 47,5 mg Metoprololsuccinat (entsprechend 50 mg Metoprololtartrat) nicht überschritten werden dürfen. Bei Patienten, die auf eine Dosierung von 0,95 mg Metoprololsuccinat pro kg Körpergewicht nicht ansprechen, kann die Dosis bis auf eine maximale Tagesdosis von 1,90 mg Metoprololsuccinat (entsprechend 2,0 mg/kg Metoprololtartrat) pro kg Körpergewicht erhöht werden. Dosen über 190 mg Metoprololsuccinat (entsprechend 200 mg Metoprololtartrat) einmal täglich wurden bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht.

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

Art der Anwendung

Metoprololsuccinat STADA wird einmal täglich, vorzugsweise zum Frühstück eingenommen. Die Tabletten werden als Ganzes oder geteilt eingenommen, dürfen aber nicht zerkaut oder zerkleinert werden. Die Tabletten werden mit Wasser (mindestens ½ Glas) eingenommen.

4.3 Gegenanzeigen

Metoprolol darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff und verwandte Derivate, andere Betarezeptorenblocker oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- AV-Block II. oder III. Grades
- höhergradiger SA-Block
- 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)
- Sick-Sinus-Syndrom
- kardiogenem Schock
- schweren peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen
- Hypotonie (systolisch < 90 mmHg)
- unbehandeltem Phäochromozytom oder ein Phäochromozytom, das nicht mit Alphablockern behandelt wird (siehe Abschnitt 4.4),
- metabolischer Azidose
- schwerer Form von Asthma bronchiale oder einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung
- gleichzeitiger Anwendung von MAO-Inhibitoren (Ausnahme MAO-B-Inhibitoren).

Metoprolol darf nicht angewendet werden bei Patienten mit Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt und einer Herzfrequenz < 45 Schläge/min, einem PQ-Intervall $> 0,24$ Sekunden oder einem systolischen Blutdruck < 100 mmHg und/oder schwerer Herzinsuffizienz.

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Betarezeptorenblocker, einschließlich Metoprolol, dürfen nicht bei Patienten mit unbehandelter dekompensierter Herzinsuffizienz angewendet werden (siehe Abschnitt[°]4.3). Diese Erkrankung sollte zuerst stabilisiert werden.

Eine Dosisreduktion sollte bei Patienten mit einer Herzfrequenz < 55 Schläge/Minute in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt[°]4.3).

Metoprolol unterliegt einem erheblichen hepatischen First-Pass-Metabolismus und wird hauptsächlich durch hepatische Metabolisierung eliminiert. Bei Patienten mit einer deutlich eingeschränkten Leberfunktion kann eine Dosisanpassung nötig sein (siehe Abschnitt[°]5.2).

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 Abbruch der Behandlung mit Metoprolol in Erwägung zu ziehen.

Obwohl kardioselektive Betarezeptorenblocker eine geringere Wirkung auf die Lungenfunktion haben als nicht-selektive Betarezeptorenblocker, sollten diese wie alle Betarezeptorenblocker bei Patienten mit bronchospastischen Erkrankungen vermieden werden, sofern es keine zwingenden klinischen Gründe für ihren Einsatz gibt. Wenn die Anwendung notwendig ist, sollten diese Patienten engmaschig überwacht werden. Die Anwendung eines Beta₂-Bronchodilators kann bei einigen Patienten sinnvoll sein. Die Dosierung des Beta₂-Agonisten muss möglicherweise erhöht werden, wenn die Behandlung mit Metoprolol begonnen wird.

Metoprolol sollte mit Vorsicht bei Patienten mit Diabetes mellitus verwendet werden, vor allem wenn sie Insulin oder orale Antidiabetika erhalten (siehe Abschnitt[°]4.5). Diabetes-Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass Betarezeptorenblocker, einschließlich Metoprolol, die bei Hypoglykämie auftretende Tachykardie maskieren können. Jedoch kann Schwitzen als Manifestation einer Hypoglykämie verstärkt werden.

Wegen ihrer negativen Wirkung auf die atrioventrikuläre Reizleitung sollten Betarezeptorenblocker, einschließlich Metoprolol, nur mit Vorsicht Patienten mit AV-Block ersten Grades gegeben werden (siehe Abschnitt[°]4.3).

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).

Wird Metoprolol zur Behandlung eines Phäochromozytoms angewendet, sollte es nur in Kombination mit einem Alpharezeptorenblocker gegeben werden und nur nachdem der Alpharezeptorenblocker eingesetzt wurde. Die Anwendung von Betarezeptorenblockern alleine bei einem bestehenden Phäochromozytom wurde mit einer paradoxen Blutdrucksteigerung aufgrund einer Abschwächung der Beta-vermittelten Vasodilatation im Skelettmuskel in Verbindung gebracht, (siehe Abschnitt°4.3).

Betarezeptorenblocker können einige der klinischen Zeichen einer Thyreotoxikose maskieren.

Vor der Operation sollte der Anästhesist informiert werden, wenn der Patient Metoprololsuccinat einnimmt. Ein Absetzen von Metoprololsuccinat für die Dauer der Operation wird im Allgemeinen nicht empfohlen. Die Entscheidung muss individuell getroffen werden. Ein Anästhetikum mit möglichst geringem kardiodepressivem Effekt sollte verwendet werden (siehe Abschnitt°4.5).

Die Behandlung mit Betarezeptorenblockern sollte nicht abrupt abgesetzt werden. Wenn die Behandlung beendet werden soll, so sollte dies wann immer möglich über einen Zeitraum von mindestens 2 Wochen ausschleichend erfolgen, indem die Dosis schrittweise um die Hälfte reduziert wird, bis die niedrigste Dosis von einer ½ Retardtablette 23,75°mg (= 11,875°mg Metoprololsuccinat, entsprechend 12,5°mg Metoprololtartrat) erreicht worden ist. Diese letzte Dosierung sollte vor der vollständigen Beendigung der Behandlung mindestens 4 Tage angewendet werden. Falls der Patient Symptome entwickelt, sollte die Dosis langsamer reduziert werden. Eine abrupte Beendigung von Betarezeptorenblockern kann zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz führen und das Risiko eines Herzinfarkts und plötzlichen Herztodes erhöhen.

Wie andere Betarezeptorenblocker kann auch Metoprolol sowohl die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen als auch die Schwere von anaphylaktischen Reaktionen erhöhen. Eine Therapie mit Adrenalin führt bei einzelnen Patienten unter Betarezeptorenblocker nicht immer zu dem gewünschten therapeutischen Effekt (siehe auch Abschnitt°4.5).

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Metoprololsuccinat STADA nicht einnehmen.

Die Anwendung von Metoprolol STADA Retardtabletten kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung von anderen Arzneimitteln auf Metoprolol

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 Betarezeptorenblockern (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.

Allgemeinanästhetika

Einige Inhalationsanästhetika können die negative inotrope Wirkung von Betarezeptorenblockern und die Wirkung auf die Herzfrequenz verstärken (siehe Abschnitt 4.4).

CYP2D6-Inhibitoren

Die Plasmaspiegel von Metoprolol können sich erhöhen, wenn Metoprolol zusammen mit anderen Stoffen, die durch CYP2D6 metabolisiert werden, angewendet wird. Dazu gehören Antiarrhythmika, Antihistaminika, Histamin-2-Rezeptorantagonisten, Antidepressiva, Neuroleptika und COX-2-Inhibitoren.

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 Indomethacin 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 verwenden, kann die Behandlung mit Betarezeptorenblockern mit erhöhter oder verlängerter Hypoglykämie assoziiert sein. Betarezeptorenblocker können auch der hypoglykämischen Wirkung von Sulfonylharnstoffen entgegenwirken. Das Risiko für diese Wirkungen ist geringer bei Beta₁-selektiven Arzneimitteln wie Metoprolol als bei nicht-selektiven Betarezeptorenblockern. Jedoch sollten Diabetiker, die Metoprolol erhalten, überwacht werden, um sicherzustellen, dass die Diabetes-Erkrankung unter Kontrolle bleibt (siehe auch 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.

Digitalis-Glykoside

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

Lidocain (Xylocain)

Metoprolol kann die Clearance von Lidocain reduzieren, 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.

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. 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 und Symptome einer Betablockade (z.B. kardiale und pulmonale Komplikationen) überwacht werden.

Bei Tieren 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 (ausgenommen Langsam-Metabolisierer), sollten gestillte Säuglinge auf Anzeichen einer Betablockade überwacht werden.

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

Bevor der Patient am Straßenverkehr teilnimmt oder Maschinen bedient, sollte er sich bewusst sein, dass während der Behandlung mit Metoprolol Schwindel und Müdigkeit auftreten können. Dies gilt in verstärktem Maße bei gleichzeitigem Alkoholgenuß oder bei einer Erhöhung der Dosis.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten 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)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Thrombozytopenie, Leukopenie

Endokrine Erkrankungen

Selten: Verschlimmerung eines latenten Diabetes mellitus

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Gewichtszunahme

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Depression, Konzentrationsstörungen, Benommenheit oder Schlaflosigkeit, Alpträume

Selten: Nervosität, Ängstlichkeit

Sehr selten: Vergesslichkeit oder Gedächtnisstörungen, Verwirrtheit, Halluzinationen, Persönlichkeitsveränderung (z. B. Veränderung der Stimmung).

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindel, Kopfschmerzen

Gelegentlich: Parästhesien

Augenerkrankungen

Selten: Sehstörungen, trockene oder gereizte Augen, Konjunktivitis

Erkrankungen des Ohrs und Labyrinths

Sehr selten: Tinnitus, Hörstörungen

Herzerkrankungen

Häufig: Bradykardie, Gleichgewichtsstörungen (sehr selten mit Synkope assoziiert), Palpitationen

Gelegentlich: vorübergehende Verschlechterung der Symptome der Herzinsuffizienz, AV-Block 1. Grades, Präkordialschmerz

Selten: Funktionelle Herzbeschwerden, Arrhythmien, Überleitungsstörungen

Gefäßerkrankungen

Sehr häufig: ausgeprägter Blutdruckabfall und orthostatische Hypotonie, sehr selten mit Synkope

Häufig: kalte Hände und Füße
Sehr selten: Nekrose bei Patienten mit schweren peripheren Durchblutungsstörungen vor der Behandlung, Verschlechterung einer Claudicatio intermittens oder eines Raynaud-Syndroms

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Häufig: Atemnot bei Anstrengung
Gelegentlich: Bronchospasmen
Selten: Rhinitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Bauchschmerzen, Diarrhoe, Verstopfung
Gelegentlich: Erbrechen
Selten: Mundtrockenheit
Sehr selten: Geschmacksstörungen, retroperitoneale Fibrose (ein Zusammenhang mit Metoprolol wurde noch nicht definitiv etabliert)

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: anormale Werte bei Leberfunktionstests
Sehr selten: Hepatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Hautausschlag (psoriasiforme Urtikaria und dystrophe Hautläsionen), vermehrtes Schwitzen
Selten: Haarausfall
Sehr selten: Lichtempfindlichkeit, Verschlimmerung einer Psoriasis, Neuauftreten einer Psoriasis, psoriasisähnliche Hautveränderungen

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Gelegentlich: Muskelkrämpfe
Sehr selten: Arthralgie, Muskelschwäche, Arthritis

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten: Impotenz und andere Sexualstörungen, Induratio penis plastica (Peyronie-Krankheit)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Müdigkeit
Gelegentlich: Ödeme

Erfahrungen seit Markteinführung

Die folgenden Nebenwirkungen wurden seit der Markteinführung von Metoprolol berichtet: Verwirrtheit, Erhöhung der Triglyzeride im Blut und eine Abnahme des High-Density Lipoproteins (HDL). Da diese Berichte aus einer Population mit unsicherer Größe stammen und Störfaktoren unterliegen, ist eine verlässliche Abschätzung der Häufigkeit nicht möglich.

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:

Österreich

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

Anzeichen und Symptome

Überdosierung mit Metoprolol kann zu schwerer Hypotonie, Sinusbradykardie, AV-Block, Herzinsuffizienz, kardiogenem Schock, Herzstillstand, Bronchospasmen, Bewusstlosigkeit (bis zum Koma), Krampfanfällen, Übelkeit, Erbrechen und Zyanose führen. Bei gleichzeitigem Konsum von Alkohol und der gleichzeitigen Einnahme von 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.

Behandlung

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.

Im Fall einer potenziell lebensbedrohlichen oralen Überdosis ist eine Magenspülung durchzuführen (falls innerhalb von 4 Stunden nach der Einnahme von Metoprolol) und/oder Aktivkohle zu verabreichen, 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. 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 Verwendung eines passageren Herzschrittmachers kann nötig sein.

Diazepam ist für die Kontrolle von Krampfanfällen das Arzneimittel der Wahl. Ein Beta-Agonist oder Aminophyllin kann verwendet werden, um Bronchospasmus rückgängig zu machen. 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).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Metoprolol ist ein selektiver β_1 -Rezeptorenblocker, d. h. er blockiert β_1 -Rezeptoren im Herzen bei Dosierungen, die deutlich niedriger sind als die für die Blockade von β_2 -Rezeptoren erforderlichen.

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

Metoprolol verringert oder blockiert die stimulierende Wirkung von Katecholaminen auf das Herz (freigesetzt insbesondere in Zusammenhang mit körperlichem und mentalem Stress). Metoprolol verringert 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 (β_1 -Blockade) von Metoprololsuccinat STADA Retardtabletten sind über 24 Stunden gleichmäßiger als jene, die mit konventionellen Tablettenformen von selektiven β_1 -Rezeptorenblockern erreicht werden.

Da die Plasmakonzentrationen gleichmäßig sind, ist die klinische β_1 -Selektivität besser als jene, die mit konventionellen Tablettenformen von selektiven β_1 -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 β_2 -Agonisten an Patienten mit Symptomen einer obstruktiven Lungenerkrankung gegeben werden.

Wirkung bei Herzinsuffizienz:

Die MERIT-HF-Studie (3991 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, NYHA-Klasse II – IV und einer Ejektionsfraktion $\leq 40\%$), in der Metoprolol mit einer Standardtherapie für Herzinsuffizienz, d. h. einem Diuretikum, einem ACE-Hemmer oder Hydralazin, falls ein ACE-Hemmer nicht vertragen wurde, einem lang wirksamen Nitrat oder einem Angiotensin-II-Antagonisten und - falls erforderlich - einem Herzglykosid, kombiniert wurde, zeigte neben anderen Ergebnissen eine Verringerung der Gesamtmortalität im Vergleich zu Placebo um 34 % [$p=0,0062$ (korrigiert); $p=0,00009$ (nominal)]. In der Metoprolol-Gruppe starben 145 Patienten (Mortalitätsrate 7,2 % pro Patientenjahr in der Nachbeobachtungszeit) gegenüber 217 (11,0 %) in der Placebo-Gruppe, mit einem relativen Risiko von 0,66 [95 % CI 0,53 – 0,81].

In einer chinesischen Studie mit 45.852 Patienten mit akutem Myokardinfarkt (COMMIT-Studie) kam es unter Behandlung mit Metoprolol signifikant häufiger (5 %) zu einem kardiogenen Schock als unter Placebo (3,9 %). Dies war in den folgenden Patientengruppen besonders auffällig:

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

Patientenmerkmale	Behandlungsgruppe	
	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 %

Paediatrische Patienten mit Hypertonie

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 0,2 mg pro kg Körpergewicht um 5,2 mmHg ($p=0,145$), bei einer

Dosierung von 1,0 mg pro kg Körpergewicht um 7,7 mmHg ($p=0,027$) bzw. bei einer Dosierung von 2,0 mg pro kg Körpergewicht, mit einer täglichen Maximaldosis von 200 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 reduziert. Es wurden keine offensichtlichen Unterschiede bei der Blutdrucksenkung auf der Grundlage von Alter, dem Tannerstadium oder der ethnischen Zugehörigkeit beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

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 der 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. Nur ein kleiner Anteil von Metoprolol, ca. 5–10 %, wird an Plasmaproteine gebunden.

Jede Metoprololsuccinat STADA Retardtablette enthält eine große Anzahl von Pellets, die Metoprololsuccinat kontrolliert freisetzen. Jedes Pellet ist mit einem Polymerfilm überzogen, der die Freisetzungsrates von Metoprolol kontrolliert.

Die Retardtablette zerfällt schnell und das Retardgranulat verteilt sich im Gastrointestinaltrakt, wo Metoprolol über 20 Stunden kontinuierlich freigesetzt wird. Die Eliminationshalbwertszeit von Metoprolol beträgt im Durchschnitt 3,5 Stunden (siehe „Metabolismus und Elimination“). Nach einer einmal täglichen Gabe wird eine maximale Metoprolol-Plasmakonzentration erreicht, die etwa doppelt so hoch ist wie die minimalen Plasmaspiegel.

Metabolismus und Elimination

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

Metoprolol wird überwiegend, jedoch nicht ausschließlich über das Leberenzym Cytochrom (CYP) 2D6 metabolisiert. Aufgrund des Polymorphismus des CYP 2D6-Gens schwanken die Metabolisierungsrates 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.

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 1 Liter/min.

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

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.

Paediatrische Patienten

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Wie andere Betarezeptorenblocker, verursachte Metoprolol bei hoher Dosierung eine maternale Toxizität (verminderte Nahrungsaufnahme und vermindertes Körpergewicht) und embryo-fetale Toxizität (erhöhte Rate von Resorptionen, vermindertes Geburtsgewicht, verzögerte körperliche Entwicklung), war aber nicht teratogen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Saccharose
Maisstärke
Macrogol 6000
Polyacrylat-Dispersion 30%
Talkum
Povidon K90
Mikrokristalline Cellulose
Magnesiumstearat
Hochdisperses Siliciumdioxid
D-Glucose

Filmüberzug:

Hypromellose
Talkum
Macrogol 6000
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium-Blister
Packungen mit 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 98 und 100 Retardtabletten.

HDPE-Flaschen mit PP-Schraubverschluss
Packungen mit 30, 60, 100, 250 und 500 Retardtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

STADA Arzneimittel GmbH,
1190 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.-Nr: Metoprololsuccinat STADA 47,5 mg Retardtabletten: 1-28592

Z.-Nr: Metoprololsuccinat STADA 95 mg Retardtabletten: 1-28593

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

18.09.2009 / 12.04.2012

10. STAND DER INFORMATION

03.2018

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig