Metoprolol „ratiopharm” 50 mg-Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Tablette enthält 50 mg Metoprololtartrat.
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette.
Weiße, runde, bikonvexe Tabletten mit Bruchrille und einseitiger Prägung „M“.
Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

– Hypertonie
– chronisch stabile Angina pectoris
– Sekundärprävention nach Herzinfarkt
– Migräneprophylaxe
– tachykarde Herzrhythmusstörungen, insbesondere supraventrikuläre Arrhythmien

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

– Hypertonie

Die empfohlene Initialdosis beträgt 100 mg (1mal 100 mg oder 2mal 50 mg) täglich. Je nach An-sprechen kann die Dosis in wöchentlichen Intervallen bis zur Erhaltungsdosis von üblicherweise 100 – 200 mg (2mal 50 mg – 2mal 100 mg) täglich gesteigert werden.

– Angina pectoris und Migräne

2mal täglich 50 – 100 mg.

– Nachbehandlung nach Myokardinfarkt:

Akutbehandlung: Nach vorhergehender intravenöser Behandlung 6-stündlich 50 mg für die Dauer von 48 Stunden.

Präventionstherapie: 2mal täglich 100 mg über mindestens 3 Monate.

– Herzrhythmusstörungen

2 – 3mal täglich 50 mg.

– Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion

Bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

– Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion

Bei Patienten mit schwerem Leberversagen, 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 liegen unzureichende Daten bei Patienten über 80 Jahren vor. Die Dosissteigerung sollte bei diesen Patienten daher mit besonderer Vorsicht erfolgen.

– Kinder und Jugendliche

Die Erfahrungen bei Kindern und Jugendlichen sind begrenzt. Daher wird die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen, bis weitere Daten zur Verfügung stehen.

Art der Anwendung

Die Tabletten sollen unzerkaut mit Flüssigkeit immer möglichst zur gleichen Tageszeit eingenommen werden.

Dosisanpassung oder Absetzen der Behandlung

Das Absetzen der Behandlung und Dosisanpassungen sollen nur in Absprache mit dem behandelnden Arzt erfolgen. Die Dauer der Behandlung bestimmt der behandelnde Arzt.
Wenn die Behandlung mit Metoprolol unterbrochen oder abgesetzt werden soll (vor allem bei Patienten mit Angina pectoris oder Myokardinfarkt), so sollte dies immer langsam und schrittweise über einen Zeitraum von mindestens 2 Wochen erfolgen. Die Dosis wird dabei schrittweise halbiert, bis die niedrigste Dosis von ½ Tablette entsprechend 25 mg Metoprololtartrat erreicht ist. Die letzte Dosis sollte über mindestens 4 Tage eingenommen werden, bevor das Arzneimittel abgesetzt wird. Treten Symptome auf, sollte das Absetzen der Behandlung langsamer erfolgen. Ein abruptes Absetzen der Behandlung kann zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz verbunden mit einem erhöhten Risiko für einen plötzlichen Herztod oder eine kardiale Ischämie mit Verschlechterung einer Angina pectoris oder zu einem Myokardinfarkt oder dem Wiederauftreten der Hypertonie führen.

4.3 Gegenanzeigen

– Überempfindlichkeit gegen Metoprolol, andere Betarezeptorenblocker oder einen der sonstigen Bestandteile
– AV-Block II. oder III. Grades
– höhergradiger SA-Block
– unbehandelte Herzinsuffizienz (Lungenödem, beeinträchtigter Blutfluss oder Hypotonie) und kontinuierli-

cher oder intermittierender Behandlung, die zu einer Erhöhung der Kontraktilität des Herzmuskels führt (Betarezeptoren-Agonismus)
- manifeste und klinisch signifikante Sinusbradykardie (Herzfrequenz <50 Schläge/Min)
- Sick-Sinus-Syndrom
- kardiogener Schock
- schwere peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen
- Hypotonie (systolisch <90 mmHg)
- unbehandeltes Phäochromozytom
- metabolischerAzidose
- schwere Form von Asthma bronchiale oder einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung
- gleichzeitige 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.
Metoprolol darf außerdem nicht angewendet werden bei herzinsuffizienten Patienten und einem wiederholten systolischen Blutdruck <100 mmHg (erneute Untersuchung vor Behandlungsbeginn notwendig).
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

Bei Asthmatikern müssen Betarezeptorenblocker mit Vorsicht angewendet werden. Wenn ein Asthmatiker bei Behandlungsbeginn mit Metoprolol einen $beta_2$-Agonisten (in Form von Tabletten oder als Inhalation) anwendet, sollte die Dosis des $beta_2$-Agonisten überprüft und unter Umständen erhöht werden.
Metoprolol kann die eingestellte Behandlung eines Diabetes mellitus beeinflussen und die Symptome einer Hypoglykämie maskieren.
AV-Erregungsleitungsstörungen können sich gelegentlich während einer Metoprolol-Behandlung verschlechtern (atrioventrikulärer Block möglich).
Bei Patienten mit Prinzmetal-Angina sind selektive $beta_1$-Rezeptorenblocker mit Vorsicht anzuwenden.
Metoprolol kann wegen seiner antihypertensiven Wirkung die Symptome einer peripheren Durchblutungsstörung verstärken.
Wird Metoprolol an Patienten mit Phäochromozytom verschrieben, sollte vor und während der Therapie mit Metoprolol ein Alpharezeptorenblocker angewendet werden.
Die Metoprolol-Therapie kann die Symptome einer Hyperthyreose maskieren.
Vor einer Operation sollte der Anästhesist informiert werden, wenn der Patient einen Betarezeptorenblocker anwendet. Ein Absetzen des Betarezeptorenblockers für die Dauer der Operation wird nicht empfohlen.
Die Behandlung mit Betarezeptorenblockern sollte nicht abrupt abgesetzt werden. Wenn die Behandlung beendet werden soll, sollte dies möglichst über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen ausschleichend erfolgen, indem die Dosis um die Hälfte reduziert wird, bis die kleinste Dosis von einer halbenTablette mit 25 mg Metoprololtartrat erreicht worden ist. Diese letzte Dosierung sollte vor der vollständigen Beendigung der Behandlung mindestens vier 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 Myokardinfarkts und plötzlichen Herztodes erhöhen.
Metoprolol kann sowohl die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen als auch die Schwere anaphylaktischer Reaktionen erhöhen. Eine Therapie mit Adrenalin führt bei einzelnen Patienten unter Betarezeptorenblockern nicht immer zu dem gewünschten therapeutischen Effekt (siehe auch Abschnitt 4.5).
Betarezeptorenblocker können eine Psoriasis verschlechtern oder ihre Entwicklung verursachen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Der Patient sollte auf negative inotrope und chronotrope Wirkungen hin überwacht werden, wenn Metoprolol zusammen mit Calciumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazemtyp oder Antiarrhythmika angewendet wird. Calciumantagonisten vom Verapamiltyp sollten Patienten, die Betarezeptorenblocker erhalten, nicht intravenös gegeben werden.
Klasse-I-Antiarrhythmika: Klasse-I-Antiarrhythmika und Betarezeptorenblocker haben eine additive negativ inotrope Wirkung, die zu schwerwiegenden hämodynamischen Nebenwirkungen bei Patienten mit verminderter linksventrikulärer Funktion führen kann. Die Kombination muss bei Patienten mit einem Sick-Sinus-Syndrom und AV-Überleitungsstörungen II. und III. Grades vermieden werden. Die Wechselwirkung wurde besonders für Disopyramid beschrieben.
Die gleichzeitige Anwendung mit Indometacin oder einem anderen Prostaglandinsynthesehemmer kann die blutdrucksenkende Wirkung von Betarezeptorenblockern vermindern.
Wird unter bestimmten Umständen Adrenalin an Patienten, die Betarezeptorenblocker einnehmen, verabreicht, haben kardioselektive Betarezeptorenblocker eine deutlich geringere Auswirkung auf die Blutdruckkontrolle als nicht-selektive Betarezeptorenblocker.
Bei Patienten, die Betarezeptorenblocker anwenden, wird durch Inhalationsanästhetika der bradykarde Ef-

fekt von Betarezeptorenblockern verstärkt.
MAO-Inhibitoren (ausgenommen MAO-B-Inhibitoren) dürfen nicht zusammen mit Metoprolol angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Wenn ein Patient sympathische Ganglienblocker in Kombination mit anderen Betarezeptorenblockern (z. B. Augentropfen) oder MAO-B-Inhibitoren erhält, sollte sein Krankheitsbild sorgfältig überwacht werden.
Wenn eine gleichzeitige Behandlung mit Clonidin beendet werden muss, sollte der Betarezeptorenblocker einige Tage früher abgesetzt werden.
Metoprolol kann die Wirkung von gleichzeitig angewendeten blutdrucksenkenden Arzneimitteln verstärken.
Bei gleichzeitiger Anwendung von Metoprolol und Noradrenalin, Adrenalin oder anderen Sympathomimetika, ist ein beträchtlicher Blutdruckanstieg möglich. Bei gleichzeitiger Anwendung von Metoprolol und Reserpin, Alpha-Methyldopa, Clonidin, Guanfacin und Herzglykosiden kann es zu einer ausgeprägten Abnahme der Herzfrequenz und Verzögerung der Erregungsleitung am Herzen kommen.
Patienten, die gleichzeitig mit anderen Betarezeptorenblockern (z. B. Timolol-haltige Augentropfen) behandelt werden, müssen ärztlich eng überwacht werden.
Metoprolol kann die Symptome einer Hypoglykämie, insbesondere eine Tachykardie, abschwächen. Betarezeptorenblocker können die Insulinfreisetzung bei Typ-II-Diabetikern hemmen. Eine regelmäßige Kontrolle der Blutzuckerspiegel sollte durchgeführt werden und die blutzuckersenkende Therapie (Insulin und orale Antidiabetika) sollte entsprechend angepasst werden.
Bei Patienten, die Betarezeptorenblocker anwenden, kann die Wirkung von Adrenalin bei der Behandlung anaphylaktischer Reaktionen beeinträchtigt sein (siehe auch Abschnitt 4.4).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Metoprolol ist ein Substrat für CYP2D6, einem Cytochrom-P450-Isoenzym.
Enzyminduzierende oder enzymhemmende Substanzen können die Plasmakonzentration von Metoprolol beeinflussen. Rifampicin senkt die Plasmakonzentration von Metoprolol und Cimetidin, Alkohol und Hydralazin können die Plasmakonzentration von Metoprolol erhöhen. 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 Serotoninwiederaufnahme-Inhibitoren wie Paroxetin, Fluoxetin und Sertralin sowie 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 ein inhibitorischer Effekt auf CYP 2D6 berichtet.
Die Ausscheidung anderer Arzneimittel kann durch Metoprolol vermindert werden (z. B. Lidocain).

4.6 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 (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 (≥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).

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Sehr selten: Thrombozytopenie, Leukopenie

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

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

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

Endokrine Erkrankungen
Selten: Verschlimmerung eines latenten Diabetes mellitus

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Gelegentlich: Gewichtszunahme

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

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Sehr häufig: Müdigkeit
Gelegentlich: Ödeme

Leber- und Gallenerkrankungen
Selten: anormale Werte bei Leberfunktionstests
Sehr selten: Hepatitis

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
Selten: Impotenz und andere Sexualstörungen, Induratio penis plastica (Peyronie-Krankheit)

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).

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 direkt 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, AV-Block, Herzinsuffizienz, kardiogenem Schock, Herzstillstand, Bronchospasmen, Bewusstlosigkeit (bis zum Koma), 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.

Behandlung

Medizinische Kohle, falls nötig Magenspülung. Bei schwerer Hypotonie, Bradykardie oder der Gefahr von Herzversagen sollte der Patient einen $beta_1$-Agonisten (z. B. Prenalterol oder Dobutamin) intravenös in Intervallen von 2 – 5 Minuten oder als Dauerinfusion bis zum Erreichen der gewünschten Wirkung erhalten. Steht kein $beta_1$-Agonist zur Verfügung, kann auch Dopamin verwendet werden. Atropinsulfat kann ebenfalls (0,5 – 2,0 mg intravenös) gegeben werden, um den Vagusnerven zu blockieren.
Wird die gewünschte Wirkung nicht erreicht, kann ein anderes Sympathomimetikum, z. B. Adrenalin oder Noradrenalin, angewendet werden.
Der Patient kann auch 1 – 10 mg Glucagon erhalten. Eine Schrittmachertherapie kann erforderlich sein. Um Bronchospasmen zu vermeiden, kann der Patient einen $beta_2$-Agonisten intravenös erhalten.

Hinweis

Die Dosierungen zur Behandlung einer Überdosierung sind viel höher als die normalerweise verwendeten therapeutischen Dosen, da der Betarezeptorenblocker die Betarezeptoren blockiert hat.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten, selektiv
ATC-Code: C07AB02
Metoprolol ist ein selektiver $beta_1$-Rezeptorenblocker, d. h. er blockiert $beta_1$-Rezeptoren im Herzen bei Dosierungen, die deutlich niedriger sind als die für die Blockade von $beta_2$-Rezeptoren erforderlichen.
Metoprolol hat nur eine unbedeutende membranstabilisierende Wirkung und besitzt keine agonistische Wirkung.
Metoprolol reduziert oder blockiert die stimulierende Wirkung von Katecholaminen auf das Herz (freigesetzt insbesondere in Zusammenhang mit körperlichem und mentalem Stress). Metoprolol reduziert eine Tachykardie, ein erhöhtes Herzzeitvolumen und eine erhöhte Kontraktilität des Herzens, welche in der Regel durch die plötzliche Zunahme von Katecholaminen ausgelöst werden, und es senkt den Blutdruck.
Falls erforderlich kann Metoprolol gleichzeitig mit einem $beta_2$-Agonisten an Patienten mit Symptomen einer obstruktiven Lungenerkrankung gegeben werden.
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%
Killip-Klasse III	15,6%	9,9%

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

Nach oraler Applikation wird Metoprolol nahezu vollständig (ca. 95%) aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Aufgrund eines ausgeprägten First-pass-Metabolismus liegt die systemische Verfügbarkeit nur bei ca. 35%.

Distribution

Die Proteinbindung beträgt 10%, das Verteilungsvolumen 5,5 l/kg.

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 me-

tabolisiert. Aufgrund des Polymorphismus des CYP 2D6-Gens schwanken die Metabolisierungsraten interindividuell, wobei langsame Metabolisierer (ca. 7 – 8%) höhere Plasmakonzentrationen und eine langsamere Elimination zeigen als schnelle Metabolisierer. Bei den einzelnen Patienten sind jedoch die Plasmakonzentrationen stabil und reproduzierbar.
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.

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 Gewichtsabnahme) 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

Mikrokristalline Cellulose,
Maisstärke,
Croscarmellose-Natrium,
Copovidon,
Hochdisperses Siliciumdioxid,
Magnesiumstearat,

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung aus PVC-/Aluminiumfolie.
20 und 50 Stück.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Albert-Schweitzer-Gasse 3
1140 Wien
Österreich
e-mail: info@ratiopharm.at

8. Zulassungsnummer

1–20526

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

6. Juli 1994 / 6. Juli 1999

10. Stand der Information

August 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.