Metoprololtartrat Hexal 50 mg-Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Tablette enthält 50 mg Metoprololtartrat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 24,875 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Metoprololtartrat Hexal 50 mg-Tabletten

Weiße, runde, bikonvexe Tablette mit einseitiger Bruchkerbe.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette für ein erleichtertes Schlucken und nicht zum Aufteilen in gleiche Dosen.

Metoprololtartrat Hexal 100 mg-Tabletten

Weiße, runde, bikonvexe Tablette mit einseitiger Bruchkerbe.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette für ein erleichtertes Schlucken und nicht zum Aufteilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Hypertonie
- chronisch stabile Angina pectoris
- Tachyarrhythmien, insbesondere supraventrikuläre Arrhythmien
- Akutbehandlung des Myokardinfarkts sowie Sekundärprävention nach Myokardinfarkt
- Migräneprophylaxe

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung sollte abhängig vom Schweregrad der Erkrankung und dem Ansprechen des Patienten erfolgen.

Es gelten folgende Dosierungsrichtlinien:

Hypertonie:

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

Chronisch stabile Angina pectoris und Migräneprophylaxe:

2 x 50 - 100 mg täglich

Akutbehandlung des Myokardinfarkts sowie Sekundärprävention nach Myokardinfarkt:

Akutbehandlung: nach vorhergehender intravenöser Behandlung mit Metoprololtartrat 6-stündlich 50 mg für die Dauer von 48 Stunden

Sekundärprävention: 2 x 100 mg täglich über mindestens 3 Monate

Tachyarrhythmien, insbesondere supraventrikuläre Arrhythmien:

2 – 3 x täglich 50 mg

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit schwerer eingeschränkter Leberfunktion (z.B. Patienten mit portokavalem Shunt) ist eine Dosisreduktion in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Metoprolol wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.

Art der Anwendung

Die Tabletten sollen unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit in einem gleichbleibenden Verhältnis zu den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Metoprolol, verwandte Derivate, einen der der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder andere Beta-Rezeptorenblocker (Kreuzreaktionen zwischen einzelnen Betablockern können auftreten)
- AV-Block 2. und 3. Grades
- Sick-Sinus Syndrom
- hochgradige Bradykardie (<50 Schläge/min)
- Hypotonie (systolischer Blutdruck <90 mmHg)
- unbehandelte Herzinsuffizienz (Lungenödem, Kreislaufzentralisation oder Hypotonie)

– kardiogener Schock
– schwere periphere arterielle Durchblutungsstörungen
– schwere Form von Asthma bronchiale oder schwere chronisch obstruktive Lungenerkrankung
– unbehandeltes Phäochromozytom
– metabolische Azidose
– gleichzeitige Behandlung mit MAO-Hemmern (Ausnahme: MAO-B-Hemmer)
– gleichzeitige intravenöse Anwendung von Kalziumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazemtyp oder Antiarrhythmika (z.B. Disopyramid) (Ausnahme: Intensivmedizin)

Metoprolol darf nicht angewendet werden, wenn der Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt 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$_2$-Agonisten (oral oder inhalativ) behandelt werden, muss deren Dosierung bei Beginn der Behandlung mit Metoprolol überprüft und bei Bedarf erhöht werden.

Bei Patienten mit obstruktiver Lungenerkrankung ist wegen der Möglichkeit der Auslösung oder Verstärkung einer Bronchokonstriktion besondere Vorsicht geboten, obwohl dieses Risiko aufgrund der Kardioselektivität geringer als bei der Anwendung nicht-selektiver Beta-Rezeptorenblocker ist.

Patienten mit Diabetes mellitus:

Metoprolol sollte 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 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, sollte Patienten mit unbehandelter Herzinsuffizienz nicht verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3). Der Zustand des Patienten sollte zuerst stabil 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 Beta-Blocker zu beachten. Bei diesen Patienten sollten Betablocker, einschließlich Metoprolol, nur mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Beta-Blocker 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 myokarden 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 ß-Blockade die Häufigkeit von Arrhythmien und Myokardischämie während der Einleitung der Narkose, der Intubation und der postoperativen Zeit. Gegenwärtig wird empfohlen eine ß-Blockade perioperativ aufrecht zu halten.
Es ist ein Narkosemittel mit möglichst geringer negativ inotroper Wirkung zu wählen.
Der Anästhesist muss über eine ß-Blockade informiert sein, da mögliche Interaktionen mit anderen Arzneimitteln zu Bradyarrhythmien, Abschwächung der Reflextachykardie und verminderten Kompensationsreflexen bei Blutverlusten fuhren können. Falls es notwendig sein sollte, die ß-Blocker-Therapie vor einer Operation abzusetzen, soll dies graduell erfolgen und ca. 48 Stunden vor der Anästhesie abgeschlossen sein.

Therapieabbruch

Die Behandlung mit Metoprolol darf ohne zwingende Indikation nicht abrupt abgebrochen werden. Plötzliches Absetzen kann zu einer Verschlechterung einer bestehenden Herzinsuffizienz führen und das Risiko für Myokardinfarkt und plötzlichen Herztod erhöhen.
Wenn die Therapie beendet werden muss, sollte sie möglichst über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen schrittweise abgesetzt werden. Dabei wird die Dosis schrittweise reduziert, bis die niedrigstmögliche Dosis von 25 mg Metoprololtartrat erreicht ist. Diese Enddosis sollte mindestens 4 Tage lang verabreicht werden, bevor die Therapie vollständig eingestellt wird. Beim Auftreten von Symptomen muss die Dosis noch langsamer reduziert werden.
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 Beendigung einer Kombinationstherapie mit Clonidin ist zuerst der Betarezeptorenblocker und dann Clonidin ausschleichend abzusetzen (siehe Abschnitt 4.5).

Anaphylaktische Reaktionen

Metoprolol kann die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen und die Schwere anaphylaktischer Reaktionen verstärken. Die Gabe von Adrenalin führt unter Beta-Rezeptorenblockern nicht immer zu dem gewünschten therapeutischen Effekt (siehe Abschnitt 4.5).
Bei Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen in der Anamnese, sowie bei gleichzeitiger Hyposensibilisierungstherapie ist daher Vorsicht geboten.

Prinzmetal-Angina

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

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

Beta-Rezeptorenblocker können zu einem verringerten Tränenfluss führen teilweise auch gemeinsam mit Hautausschlag. 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.
Bei weniger als 10% der Patienten kann es infolge eines genetischen Defektes der oxidativen Metabolisierung (genetischer Polymorphismus) relativ zur Dosis zu abnorm hohen Plasmaspiegeln mit in der Folge erhöhter Inzidenz von Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8) kommen.
Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsoption, Fructose Intoleranz oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses

Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Aufgrund der beobatcheten Wechselwirkungen wird die Anwendung nicht empfohlen

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) sollte Patienten die Metoprolol erhalten nicht intravenös verabreicht werden, da es zu einem Herzstillstand kommen kann (siehe Abschnitt 4.3).

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 Herzmuskelkontraktilität stark verrin-gern. Patienten die Calciumantagonisten vom Verapamil-Typ gemeinsam mit Metoprolol einnehmen sollten sorgfälltig 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.

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 Pharmakokinetische Eigenschaften). Substanzen mit einem inhibitorischen Effekt auf CYP 2D6, z.B. selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI) wie Paroxetin, Fluxetin 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 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, Phenylpropanolamin und Xanthin-Derivaten, 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. Beispielweise 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. Beta-Blocker können eine orthostatische Hypotonie bei der Gabe der ersten Dosis von Prazosin verstärken. 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.

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.

Muskelrelaxantien

Bei Einnahme von curareartigen Muskelrelaxantien besteht die Gefahr einer verstärkten neuromuskulären Blockade.

Xanthinhaltige Arzneimittel

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

Alkohol

Metoprolol kann die pharmakokinetischen Parameter von Alkohol beeinflussen.

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. Zudem liegen Berichte über Hypoglykämie, Hypotonie, erhöhtem Gehalt von Bilirubin im Blut und Hemmung der Anoxiereaktion beim Neugeborenen vor.

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

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

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 sollten auf Anzeichen einer Beta-Blockade hin überwacht werden.

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 Dosiserhöhung, Präparatewechsel oder durch gleichzeitigen Alkoholgenuss Benommenheit, Schwindel, Müdigkeit oder Sehstörungen auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen
Die Nebenwirkungen sind nach Körpersystemen und ihrer Häufigkeit gemäß folgender Einteilung geordnet:
Die nachfolgend aufgeführten Nebenwirkungen traten im Zusammenhang mit klinischen Studien oder in der klinischen Praxis auf, insbesondere bei Anwendung von Metoprolol-Tabletten.

	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
Endokrine Erkrankungen					Maskierung der Symptome einer Hyperthyreose, Entwicklung eines latenten Diabetes mellitus; Verschlechterung eines manifesten Diabetes mellitus
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Gewichtszunahme		Störungen im Fettstoffwechsel (Erhöhung des VLDL-Cholesterins Verminderung des HDL-Cholesterins, Erhöhung der Triglyzeride); Verstärkung einer insulininduzierten Hypoglykämie
Psychiatrische Erkrankungen			Depression, Konzentrationsstörungen, Benommenheit, Schlaflosigkeit, Alpträume	Nervosität, Ängstlichkeit	Persönlichkeitsveränderungen (z.B. Stimmungsschwankungen), Vergesslichkeit oder Gedächtnisstörungen, Verwirrtheit, Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems	Müdigkeit, besonders zu Beginn der Behandlung	Schwindel, Kopfschmerzen		Parästhesien Schlafstörungen oder Schlaflosigkeit, beeinträchtigte Aufmerksamkeit	
Augenerkrankungen				Sehstörungen, trockene und/ oder gereizte	

				Augen, Konjunktivitis	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					Hörstörungen, Tinnitus; reversibler Hörverlust
Herzerkrankungen		Bradykardie, Hypotonie, Orthostase (vereinzelt mit Synkope), Palpitationen	vorübergehende Verschlechterung einer Herzinsuffizienz, AV-Block 1. Grades, Ödem, Brustschmerz	Erregungsleitungsstörungen, Arrhythmien	Bei Patienten mit Angina pectoris Verstärkung der Anfälle
Gefäßerkrankungen		Orthostatische Hypotonie, sehr selten mit Bewusstlosigkeit, Kältegefühl in den Gliedmaßen, Raynaud-Syndrom	Ödeme, Raynaud-Syndrom		Verschlechterung (bis zur Gangrän) bereits bestehender peripherer Durchblutungsstörungen, Verschlechterung von Claudicatio intermittens oder Raynaud-Syndrom
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Funktionelle Dyspnoe	Bronchospasmus (bei Patienten mit ostruktiven Lungenerkrankungen in der Vorgeschichte)	Rhinitis	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Magenschmerzen, Diarrhoe, Obstipation, Erbrechen		Mundtrockenheit	Geschmacksstörungen, retroperitoneale Fibrose
Leber- und Gallenerkrankungen				Anormale Leberwerte	Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Allergische Hautreaktionen (Rötung, Juckreiz, Exanthem), vermehrtes Schwitzen	Haarausfall, Hautausschlag	Photosensibilität , Verschlechterung oder Auslösung einer Psoriasis bzw. psoriasiformer Exantheme wenige Wochen bis Jahre nach Behandlungsbeginn
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				Muskelschwäche und -krämpfe	Arthropathie (Mono- und Polyarthritis)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					Libido- und Potenzstörungen, Induratio penis plastica (Peyronie Krankheit)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am	Müdigkeit		Ödeme		Gewichtszunahme

Verabreichungsort					

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 einer Überdosierung

Überdosierung kann zu schwerer Hypotonie, Bradykardie, AV-Block, Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, kardiogenem Schock, Herzstillstand und Tod führen. Zusätzlich können Atembeschwerden, Bronchospasmus, Bewusstseinsstörungen, Koma, Übelkeit, Erbrechen, Zyanose, Hypoglykämie und auch generalisierte Krampfanfälle und Hyperkaliämie auftreten.
Bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol, Antihypertensiva, Chinidin oder Barbituraten können die Symptome verstärkt werden.
Die ersten Anzeichen einer Überdosierung treten üblicherweise 20 Minuten bis 2 Stunden nach Einnahme des Arzneimittels auf.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

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, falls nötig, Magenspülung. Bei schwerer Hypotonie, Bradykardie oder bei Risiko für Herzversagen sollte ein $Beta_1$-Agonist (z.B. Prenalterol) so lange intravenös verabreicht werden, bis die gewünschte Wirkung erreicht ist. Steht kein selektiver $Beta_1$-Agonist zur Verfügung, kann alternativ Dopamin verwendet werden. Auch eine Vagusblockade mit Atropinsulfat ist möglich.
Wird die erwünschte Wirkung nicht erreicht, kann ein anderes Sympathomimetikum, z.B. Adrenalin oder Noradrenalin, eingesetzt werden.
Darüber hinaus ist die Gabe von Glucagon zu erwägen. Der Einsatz eines Herzschrittmachers kann erforderlich werden. Um Bronchospasmen zu vermeiden, kann ein $Beta_2$-Agonist intravenös verabreicht werden.
Andere Anzeichen einer Überdosierung sollten symptomatisch, nach den aktuell gültigen Methoden der Intensiv-Medizin behandelt werden.
Achtung! Die zur Behandlung einer 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 $beta_1$-Rezeptorenblocker; d.h. die kardialen $Beta_1$-Rezeptoren werden bei deutlich geringeren Konzentrationen blockiert als die $Beta_2$-Rezeptoren.
Es ist allerdings zu berücksichtigen, dass die Kardioselektivität mit zunehmender Dosis abnimmt.
Metoprolol hat nur unbedeutende membranstabilisierende Wirkung und keine agonistische Wirkung.
Metoprolol verringert oder hemmt die Wirkung von Katecholaminen auf das Herz (freigesetzt insbesondere in physischen und psychischen Stresssituationen).
Metoprolol reduziert eine Tachykardie, vermindert das Herzminutenvolumen und die Kontraktilität und erniedrigt den Blutdruck.
Wenn notwendig, kann Metoprolol bei Patienten mit einer obstruktiven Lungenerkrankung in Kombination mit einem $Beta_2$-Agonisten verabreicht werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Nach oraler Verabreichung wird Metoprolol nahezu vollständig (ca. 95%) resorbiert.
Aufgrund eines ausgeprägten First-pass-Effektes beträgt die systemische Bioverfügbarkeit einer oralen Einzeldosisdosis etwa 50%.
Die Plasmaproteinbindung von Metoprolol ist gering (ca. 5 bis 10%), das Verteilungsvolumen beträgt

5,5 l/kg.

Biotransformation und Elimination

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

Metoprolol wird überwiegend, aber nicht ausschließlich über das Leberenzym Cytochrom (CYP) 2D6 metabolisiert. Die Umsatzrate kann aufgrund von Polymorphismen des CYP2D6-Gens individuell variieren, wobei langsame Metabolisierer (ca. 7 – 8%) höhere Plasmakonzentrationen und eine langsamere Elimination zeigen als schnelle Metabolisierer. Bei den einzelnen Patienten sind jedoch die Plasmakonzentrationen stabil und reproduzierbar.

Mehr als 95% einer oralen Dosis werden im Urin ausgeschieden. Ca. 5% der Dosis, in Einzelfällen bis zu 30%, werden unverändert ausgeschieden.

Die Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt im Durchschnitt 3,5 Stunden (1–9 Stunden).

Die Gesamtclearance beträgt ca. 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 Metaboliten ist jedoch langsamer. Bei Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) unter 5 ml/Min wurde eine signifikante Akkumulation der Metaboliten festgestellt. Dies führt jedoch zu keiner Verstärkung der betarezeptorenblockierenden Wirkung von Metoprolol.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

Lactose,
Maisstärke,
Cellulose,
Magnesiumstearat,
Siliciumdioxid,
Hydroxypropylcellulose,
Calciumhydrogenphosphat,
Crospovidon.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PP/Alu Blisterpackung oder PVC/Alu Blisterpackung zu 20 und 50 Stück

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung:

Hexal Pharma GmbH, A-1020 Wien.

8. Zulassungsnummer

1–20862

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

24. März 1995 / 19. Jänner 2012.

10. Stand der Information

Juni 2014
Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig.