

Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC)

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Beloc® i.v.

5 mg/5 ml Injektionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Ampulle mit 5 ml Injektionslösung enthält 5 mg Metoprololtartrat (Ph.Eur.).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Natriumchlorid

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Ampullen mit je 5 ml Injektionslösung

Beloc i.v. ist eine farblose Flüssigkeit.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

- Tachykarde Herzrhythmusstörungen,
- Akutbehandlung des Herzinfarktes.

Die parenterale Applikation ist nur für Notfälle und für die Klinikbehandlung vorgesehen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die parenterale Applikation ist nur für Notfälle und für die Klinikbehandlung vorgesehen. Die Dosierung sollte individuell - vor allem nach dem Behandlungserfolg - festgelegt werden. Es gelten folgende Dosierungsrichtlinien:

- *Tachykarde Herzrhythmusstörungen:*

Bei akut bedrohlichen Herzrhythmusstörungen ist die Einzeldosis sowie bei Mehrfachgabe der zeitliche Abstand zwischen den Einzelinjektionen in Abhängigkeit von der Ausgangssituation und dem klinischen Zustand des Patienten zu wählen.

Bei Erwachsenen werden initial in der Regel bis zu 5 ml Beloc i.v. (entsprechend bis zu 5 mg Metoprololtartrat) langsam intravenös injiziert (1 - 2 mg/min).

Bei unzureichendem Behandlungserfolg kann die Injektion mit der gleichen Dosis in Intervallen von 5 bis 10 Minuten bis zum Wirkungseintritt bzw. bis zum Erreichen einer Gesamtdosis von 10 bis 15 ml Beloc i.v. (entsprechend 10 bis 15 mg Metoprololtartrat) wiederholt werden.

- *Akutbehandlung des Herzinfarktes:*

Beloc i.v. wird eingesetzt bei Patienten, für die keine Gegenanzeigen für eine Behandlung mit Betarezeptorenblockern bestehen.

Bei akutem Herzinfarkt erfolgt die Behandlung möglichst umgehend nach Krankenhauseinweisung unter kontinuierlicher EKG- und Blutdruckkontrolle. Die Behandlung wird mit 5 ml Beloc i.v. (entsprechend 5 mg Metoprololtartrat) begonnen. Je nach Verträglichkeit können in Abständen von 2 Minuten weitere Einzeldosen von 5 ml bis zu einer maximalen Gesamtdosis von bis zu 15 ml (entsprechend 15 mg Metoprololtartrat) verabreicht werden.

Wird die volle Dosis von 15 mg vertragen, gibt man, beginnend 15 Minuten nach der letzten intravenösen Injektion, in den folgenden 48 Stunden 4-mal täglich 50 mg Metoprololtartrat in oraler Darreichungsform.

Bei Patienten, die weniger als 15 mg Metoprololtartrat i.v. vertragen haben, sollte die orale Anschlussbehandlung vorsichtig mit 1-mal 25 mg Metoprololtartrat in oraler Darreichungsform begonnen werden.

Anschließend an die Akuttherapie werden zur Erhaltungstherapie 95 - 190 mg Metoprololsuccinat (entspricht jeweils einer Retardtablette Beloc-Zok 95 mg oder Beloc-Zok forte 190 mg) eingenommen.

Bei behandlungsbedürftigem Abfall von Herzfrequenz und/oder Blutdruck oder anderen Komplikationen ist Beloc i.v. sofort abzusetzen.

Bei stark eingeschränkter Leberfunktion ist die Elimination von Beloc i.v. vermindert, so dass unter Umständen eine Dosisreduktion erforderlich ist.

Bei älteren Patienten und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich.

Die intravenöse Applikation von Beloc i.v. sollte langsam unter EKG- und Blutdruckkontrolle erfolgen.

Bei der Behandlung akuter Herzrhythmusstörungen empfiehlt es sich, die Therapie (sobald die Rhythmusstörungen unter Kontrolle sind) mit Tabletten fortzusetzen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- manifeste Herzinsuffizienz,
- Schock,
- AV-Block II. oder III. Grades,
- Sinusknoten-Syndrom (sick sinus syndrome), außer bei Patienten mit einem permanenten Herzschrittmacher,
- sinuatrialer Block,
- Bradykardie (Ruhepuls kleiner als 50 Schläge pro Minute vor Behandlungsbeginn),
- Hypotonie (systolisch kleiner als 90 mmHg),
- Azidose,
- bronchiale Hyperreagibilität (z. B. bei Asthma bronchiale),

- Schwere periphere Durchblutungsstörungen,
- gleichzeitige Gabe von Monoaminoxidase (MAO)-Hemmstoffen (Ausnahme MAO-B-Hemmstoffe),
- Überempfindlichkeit gegenüber anderen Betarezeptorenblockern.

Die intravenöse Applikation von Beloc i.v. bei Patienten unter Therapie mit Calciumantagonisten vom Verapamil- und Diltiazemtyp oder anderen Antiarrhythmika (wie Disopyramid) sowie die i.v.-Gabe der oben genannten Calciumantagonisten und Antiarrhythmika unter Therapie mit Beloc i.v. ist kontraindiziert (Ausnahme Intensivmedizin).

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei:

- AV-Block I. Grades,
- Diabetikern mit stark schwankenden Blutzuckerwerten (wegen möglicher schwerer hypoglykämischer Zustände),
- längerem strengem Fasten und schwerer körperlicher Belastung (wegen möglicher schwerer hypoglykämischer Zustände),
- Patienten mit Phäochromozytom (Nebennierenmarkttumor) (Beloc i.v. erst nach vorheriger Alphablockade verabreichen),
- Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung).

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

Betarezeptorenblocker können die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen und die Schwere anaphylaktischer Reaktionen erhöhen. Deshalb ist eine strenge Indikationsstellung bei Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen in der Vorgeschichte und bei Patienten unter Desensibilisierungstherapie (Vorsicht, überschießende anaphylaktische Reaktionen) geboten.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor einer Operation sollte der Anästhesist darüber informiert werden, dass der Patient mit Metoprolol behandelt wird. Patienten, die sich einer Operation unterziehen, die nicht am Herzen vorgenommen wird, sollten keine akute Erstbehandlung mit hohen Metoprololdosen erhalten, da dies mit Bradykardie, Hypotonie und Schlaganfall (auch mit tödlichem Ausgang) bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren in Verbindung gebracht wurde.

Patienten, die Betarezeptorenblocker einnehmen, zeigen eine schwere Verlaufsform beim anaphylaktischen Schock.

Das Risiko für koronare Ereignisse, einschließlich eines plötzlichen Herztodes, kann nach Absetzen des Betablockers erhöht sein.

Bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt zeigte sich unter Metoprololtherapie ein erhöhtes Risiko für kardiogenen Schock. Da hämodynamisch instabile Patienten in besonderem Maße betroffen waren, darf Metoprolol erst nach hämodynamischer Stabilisierung des Infarktpatienten gegeben werden.

Die Anwendung von Beloc i.v. kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Beloc i.v. enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 5 ml Injektionslösung, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen zwischen dem vorliegenden und anderen Arzneimitteln sind zu beachten:

Bei gleichzeitiger Anwendung von Beloc i.v. und Insulin oder oralen Antidiabetika kann deren Wirkung verstärkt oder verlängert werden. Warnzeichen einer Hypoglykämie - insbesondere Tachykardie und Tremor - sind verschleiert oder abgemildert. Daher sind regelmäßige Blutzuckerkontrollen erforderlich.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Beloc i.v. und trizyklischen Antidepressiva, Barbituraten, Phenothiazinen und Nitroglycerin sowie Diuretika, Vasodilatoren und anderen blutdrucksenkenden Mitteln kann es zu einem verstärkten Blutdruckabfall kommen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Beloc i.v. und Calciumantagonisten vom Nifedipintyp kann es zu einer verstärkten Blutdrucksenkung und in Einzelfällen zur Ausbildung einer Herzinsuffizienz kommen.

Die kardiodepressiven Wirkungen von Beloc i.v. und Antiarrhythmika können sich addieren.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Beloc i.v. und Calciumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazemtyp oder anderen Antiarrhythmika (wie Disopyramid) ist eine intensivmedizinische Überwachung der Patienten angezeigt, da es zu Hypotension, Bradykardie oder anderen Herzrhythmusstörungen kommen kann.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Beloc i.v. und Herzglykosiden, Reserpin, Alpha-Methyldopa, Guanfacin oder Clonidin kann es zu einem stärkeren Absinken der Herzfrequenz bzw. zu einer Verzögerung der Überleitung kommen.

Nach abruptem Absetzen von Clonidin bei gleichzeitiger Anwendung von Beloc i.v. kann der Blutdruck überschießend ansteigen. Clonidin darf daher erst abgesetzt werden, wenn einige Tage zuvor die Verabreichung von Beloc i.v. beendet wurde. Anschließend kann Clonidin stufenweise (siehe Fachinformation Clonidin) abgesetzt werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Beloc i.v. und Noradrenalin, Adrenalin oder anderen sympathomimetisch wirkenden Substanzen (z. B. enthalten in Hustenmitteln, Nasen- und Augentropfen) ist ein beträchtlicher Blutdruckanstieg möglich.

Unter Beloc i.v.-Therapie kann es zu einer verminderten Ansprechbarkeit auf die zur Behandlung der allergischen Reaktion gewöhnlich eingesetzten Adrenalin-Dosis kommen.

MAO-Hemmstoffe (Ausnahme MAO-B-Hemmstoffe) sollten wegen möglicher überschießender Hypertension nicht zusammen mit Beloc i.v. eingenommen werden (siehe 4.3 Gegenanzeigen).

Metoprolol dient als Substrat für das Cytochrom-P-450-Isoenzym CYP2D6. Arzneimittel mit enzyminduzierenden und enzymhemmenden Substanzen können den Plasmaspiegel von Metoprolol beeinflussen.

Der Plasmaspiegel von Metoprolol kann sich erhöhen, wenn Metoprolol zusammen mit anderen Substanzen angewendet wird, die über CYP2D6 verstoffwechselt werden. Dazu gehören Antiarrhythmika, Antihistaminika, Histamin-2-Rezeptorantagonisten, Antidepressiva, Antipsychotika und COX-2-Inhibitoren.

Der Plasmaspiegel von Metoprolol wird durch Rifampicin vermindert und kann durch Alkohol und Hydralazin erhöht werden.

Indometacin und andere Prostaglandin-Synthetase-Hemmer können die blutdrucksenkende Wirkung von Beloc i.v. vermindern.

Beloc i.v. kann die Ausscheidung von Lidocain vermindern.

Die gleichzeitige Anwendung von Beloc i.v. und Narkotika kann eine verstärkte Blutdrucksenkung zur Folge haben. Die negativ inotrope Wirkung der beiden vorgenannten Arzneimittel kann sich addieren.

Die neuromuskuläre Blockade durch periphere Muskelrelaxanzien (z. B. Suxamethonium, Tubocurarin) kann durch die Betarezeptorenhemmung von Beloc i.v. verstärkt werden.

Für den Fall, dass Beloc i.v. vor Eingriffen in Allgemeinnarkose oder vor der Anwendung peripherer Muskelrelaxanzien nicht abgesetzt wird, muss der Anästhesist über die Behandlung mit Beloc i.v. informiert werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Metoprolol sollte nicht in der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, die Anwendung wird als notwendig erachtet.

Betablocker reduzieren im Allgemeinen die Plazentaperfusion. Dies wurde mit Wachstumsverzögerung, intrauterinem Tod, Fehlgeburt und frühzeitigen Wehen in Zusammenhang gebracht. Es wird daher empfohlen, schwangere Frauen, die mit Metoprolol behandelt werden, entsprechend zu überwachen. Betablocker können beim Fetus, Neugeborenen und beim gestillten Kind möglicherweise Nebenwirkungen, wie z. B. Bradykardie, verursachen.

Wegen der Möglichkeit des Auftretens von Bradykardie, Hypotonie und Hypoglykämie beim Neugeborenen soll die Therapie mit Metoprolol 48 - 72 Stunden vor dem errechneten Geburtstermin beendet werden. Ist dies nicht möglich, müssen Neugeborene 48 - 72 Stunden nach der Entbindung sorgfältig ärztlich überwacht werden.

Stillzeit

Metoprolol sollte nicht in der Stillzeit angewendet werden, es sei denn, die Einnahme wird als notwendig erachtet. Metoprolol wird mit der Muttermilch konzentriert ausgeschieden. Gestillte Säuglinge sollten auf Anzeichen einer Betablockade überwacht werden. Die durch die Muttermilch aufgenommene Menge an Metoprolol kann verringert werden, wenn erst 3 - 4 Stunden nach Anwendung des Medikaments gestillt wird.

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

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle. Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen kann das Reaktionsvermögen soweit verändert sein, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10$

000 bis < 1/1000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Insbesondere zu Beginn der Behandlung kann es sehr häufig zu zentralnervösen Störungen wie Müdigkeit, häufig auch zu Schwindelgefühl und Kopfschmerzen kommen. Gelegentlich treten depressive Verstimmungszustände, Konzentrationsstörungen, Schlafstörungen bzw. Schläfrigkeit, verstärkte Traumaktivität und Muskelkrämpfe auf. Es wird selten über Nervosität oder Ängstlichkeit berichtet. Sehr selten werden Verwirrtheit, Halluzinationen, Persönlichkeitsveränderungen (z. B. Gefühlsschwankungen) oder Gedächtnisstörungen/Erinnerungsschwierigkeiten beobachtet.

Vorübergehend kann es häufig zu Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit, Leibschmerzen, Obstipation oder Diarrhoe kommen. Gelegentlich ist mit Erbrechen, selten mit Mundtrockenheit zu rechnen.

Gelegentlich können allergische Hautreaktionen wie Rötung und Juckreiz sowie Exantheme (z. B. in Form von psoriasiformer Hautveränderungen und dystrophischen Hautläsionen) und übermäßiges Schwitzen auftreten. Selten kann es zu Haarausfall und sehr selten zu Photosensitivität mit Auftreten von Hautausschlägen nach Lichteinwirkung kommen. Sehr selten kann eine Psoriasis ausgelöst werden und es wurde sehr selten über eine Verschlimmerung einer Psoriasis berichtet.

Gelegentlich kann es zu Parästhesien und selten auch zu Muskelschwäche kommen.

Auch eine Verstärkung der Beschwerden bei Patienten mit peripheren Durchblutungsstörungen (einschließlich Patienten mit Raynaud-Syndrom) bis zur Gangrän wurde sehr selten beobachtet.

Die Behandlung mit Beloc i.v. kann häufig zu verstärktem Blutdruckabfall, sehr selten mit Synkopen, führen. Häufig kommt es auch zu Palpitationen, Bradykardie, Belastungsdyspnoe und Kältegefühl in den Gliedmaßen. Gelegentlich treten atrioventrikuläre Überleitungsstörungen, Verstärkung einer Herzinsuffizienz mit peripheren Ödemen, kardiogener Schock bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und Herzschmerzen auf. Selten kann Beloc i.v. zu kardialen Leitungsstörungen und Arrhythmien führen.

In vereinzelten Fällen ist bei Patienten mit Angina pectoris eine Verstärkung der Anfälle nicht auszuschließen.

Infolge einer möglichen Erhöhung des Atemwegswiderstandes kann es bei entsprechend veranlagten Patienten (z. B. bei Asthma bronchiale) zu Atemnot und gelegentlich zu einer Verengung der Atemwege kommen. Selten wurde ein allergischer Schnupfen beobachtet.

Selten wurden Konjunktivitis, verminderter Tränenfluss (dies ist beim Tragen von Kontaktlinsen zu beachten), Sehstörungen und gereizte Augen beobachtet. Sehr selten kann es zu Geschmacksstörungen, Hörstörungen oder Tinnitus kommen.

Beloc i.v. kann die Symptome einer Thyreotoxikose maskieren.

In seltenen Fällen kann ein latenter Diabetes mellitus in Erscheinung treten oder ein manifester Diabetes mellitus sich verschlechtern. Nach längerem strengem Fasten oder schwerer körperlicher Belastung kann es bei gleichzeitiger Beloc i.v.-Therapie zu hypoglykämischen Zuständen kommen.

Warnzeichen einer Hypoglykämie (insbesondere Tachykardie und Tremor) können verschleiert werden.

Selten wurden Libido- und Potenzstörungen sowie eine Induratio penis plastica (Peyronie's disease) beobachtet.

Unter der Therapie mit Beloc i.v. kann es zu Störungen im Fettstoffwechsel kommen. Bei meist normalem Gesamtcholesterin wurde eine Verminderung des HDL-Cholesterins und eine Erhöhung der Triglyceride im Plasma beobachtet.

Bei Langzeittherapie mit Beloc i.v. wurde sehr selten eine Arthralgie und/oder eine Arthropathie (Mono- und Polyarthritis) beobachtet.

Selten kann es zu veränderten Leberfunktionswerten, wie einer Erhöhung der Transaminasen (GOT, GPT) im Serum, oder sehr selten zum Auftreten einer Hepatitis kommen.

Des Weiteren wurde gelegentlich eine Gewichtszunahme beobachtet.

Sehr selten ist eine Thrombozytopenie oder Leukopenie beschrieben worden.

Besondere Hinweise:

Betarezeptorenblocker können die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen und die Schwere anaphylaktischer Reaktionen erhöhen. Bei Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen in der Vorgeschichte und bei Patienten unter Desensibilisierungstherapie kann es daher zu überschießenden anaphylaktischen Reaktionen kommen.

Bei schweren Nierenfunktionsstörungen wurde in Einzelfällen über eine Verschlechterung der Nierenfunktion unter Therapie mit Betarezeptorenblockern berichtet. Eine Anwendung von Beloc i.v. sollte in diesen Fällen unter entsprechender Überwachung der Nierenfunktion erfolgen.

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Das klinische Bild ist in Abhängigkeit vom Ausmaß der Intoxikation im Wesentlichen von kardiovaskulären und zentralnervösen Symptomen geprägt. Symptome einer Überdosierung können schwere Hypotonie, Bradykardie bis zum Herzstillstand, Bradyarrhythmie, Herzleitungsstörungen, Herzinsuffizienz, Bronchospasmen und kardiogenen Schock umfassen. Zusätzlich können Atembeschwerden, Erbrechen, Bewusstseinsstörungen, gelegentlich auch generalisierte Krampfanfälle auftreten.

Maßnahmen

Die Versorgung sollte von einer Einrichtung übernommen werden, die unterstützende Maßnahmen, Monitoring und Überwachung leisten kann.

Bei Überdosierung oder bedrohlichem Abfall der Herzfrequenz und/oder des Blutdrucks muss die Behandlung mit Beloc i.v. abgebrochen werden.

Neben allgemeinen Maßnahmen der primären Giftelimination müssen unter intensivmedizinischen Bedingungen die vitalen Parameter überwacht und gegebenenfalls korrigiert werden.

Bei Bradykardie und Herzleitungsstörungen können Atropin, Sympathomimetika oder ein Herzschrittmacher eingesetzt werden.

Hypotonie, akuter Herzinfarkt und Schock können mit geeigneten Volumenersatzmitteln, einer Glucagon-Injektion (falls erforderlich gefolgt von einer Glucagon-Infusion) und intravenöser Anwendung von Sympathomimetika wie Dobutamin (bei bestehender Vasodilatation zusammen mit einem Alpha-1-Adrenozeptoragonist) behandelt werden. Die intravenöse Gabe von Calciumionen kann ebenfalls in Betracht gezogen werden.

Bei Bronchospasmus können Beta-2-Sympathomimetika inhalativ (bei ungenügender Wirkung auch intravenös) oder Aminophyllin intravenös gegeben werden.

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

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Betarezeptorenblocker

ATC-Code: C07AB02

Elektrophysiologie

Metoprolol ist ein schwach lipophiler Betarezeptorenblocker mit relativer Beta-1-Selektivität („Kardioselektivität“), ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität (ISA) und nur schwach ausgeprägter membranstabilisierender Wirkung.

Elektrophysiologisch wirkt Metoprolol durch eine Hemmung der katecholamininduzierten spontanen Depolarisation (Phase IV des Aktionspotenzials). Dadurch wird der Rhythmus der Zellen des Automatiegewebes verlangsamt.

Klinisch verlangsamt Metoprolol die Generatorfrequenz des Sinusknotens und ektopischer Schrittmacherherde und steigert die funktionelle Refraktärzeit des AV-Knotens. Die Substanz verringert ebenso die Überleitung (sowohl anterograd als auch retrograd) in anormalen Leitungsbahnen des Herzens.

Metoprolol gehört somit zur Klasse II der Antiarrhythmika nach Vaughan-Williams.

Hämodynamik

Durch akute Beta-1-Blockade senkt Metoprolol sofort die Herzfrequenz und die sympathikusabhängige Kontraktilität, wohingegen die Wirkung auf den erhöhten Blutdruck etwas verzögert einsetzt. Bei der parenteralen Verabreichung kann es durch eine zu hohe Injektionsgeschwindigkeit zu einem hypotensiven Effekt kommen.

Im Gegensatz zu nichtselektiven Blockern bleibt unter Metoprolol die durch Adrenalin bedingte, über Beta-2-Rezeptoren vermittelte Vasodilatation innerhalb der Skelettmuskulatur erhalten, sodass in der Belastungssituation der periphere Widerstand nicht ansteigt. Da auch auf der venösen Seite des peripheren Systems Metoprolol eine geringere Wirkung ausübt als nichtselektive Blocker, beeinflusst Metoprolol durch die mangelnde periphere Wirkung die linksventrikulären Füllungsdrücke geringer als nichtselektive Blocker.

Dies zeigt sich auch darin, dass das Schlagvolumen sich weniger ändert bzw. unter Belastungsbedingungen bei suffizientem Herzen nicht abnimmt.

Die Reduktion des Herzzeitvolumens erfolgt damit praktisch ausschließlich durch Frequenzreduktion.

Sollte die erhöhte Frequenz für die Aufrechterhaltung der Hämodynamik lebensnotwendig sein, so ist Metoprolol wie alle anderen Betarezeptorenblocker kontraindiziert. Wird durch eine Digitalistherapie eine Anhebung der Kontraktilität erreicht, so stellt die Herzinsuffizienz (kompensierte Herzinsuffizienz) keine Kontraindikation für den Einsatz von Metoprolol dar.

In einer chinesischen Studie an 45852 Patienten mit akutem Herzinfarkt (COMMIT-Studie) trat ein kardiogener Schock unter Metoprololtherapie signifikant häufiger auf (5,0 %) als bei Placebo (3,9 %). Besonders deutlich zeigte sich dieser Unterschied bei folgenden Patientengruppen:

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

Patienteneigenschaften	Therapiegruppe	
	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 %

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Applikation wird Metoprolol nahezu vollständig (ca. 95 %) aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Da Metoprolol einem ausgeprägten First-pass-Metabolismus unterliegt, beträgt die systemische Verfügbarkeit nur ca. 50 %. Maximale Plasmaspiegel werden nach 1,5 - 2 Stunden erreicht.

Die Plasmaproteinbindung liegt bei ca. 12 %; das relative Verteilungsvolumen beträgt 5,6 l/kg.

Metoprolol wird fast vollständig in der Leber vorwiegend oxidativ durch das CYP2D6-Isoenzym metabolisiert. Zwei der drei Hauptmetaboliten zeigen schwach betablockierende Eigenschaften, sind jedoch klinisch nicht relevant. Bei Leberzirrhose muss wegen der dann verminderten Metabolisierungsrate mit erhöhten Plasmaspiegeln an unverändertem Metoprolol gerechnet werden.

Metoprolol und seine Metabolite werden zu ca. 95 % - davon ca. 10 % unverändert - renal eliminiert. Die Eliminationshalbwertszeit von Metoprolol beträgt 3 - 5 Stunden.

Bei älteren Patienten und Patienten mit reduzierter Nierenfunktion ist die Pharmakokinetik von Metoprolol nicht verändert. Eine mäßige Einschränkung der Leberfunktion beeinflusst die Pharmakokinetik von Metoprolol ebenfalls nicht. Bei schwerer Leberzirrhose und portocavalem Shunt ist jedoch die Bioverfügbarkeit erhöht und die Clearance vermindert. Bei Patienten mit portocavaler Anastomose kann die AUC auf das 6-fache ansteigen und die Clearance auf 0,3 l/min reduziert sein.

Der therapeutische Plasmaspiegelbereich liegt zwischen 50 und 200 ng/ml.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Siehe Abschnitt 4.9 Überdosierung.

Ratte: i.v. LD₅₀ = 70 mg/kg KG

Chronische Toxizität

Untersuchungen zur chronischen Toxizität an verschiedenen Tierspezies erbrachten keine Hinweise auf substanzbedingte toxische Effekte.

Tumorerzeugendes und mutagenes Potenzial

Es liegen Ergebnisse von Kanzerogenitätsstudien an Ratten und Mäusen vor, aus denen sich kein tumorerzeugendes Potenzial ableiten lässt.

Metoprolol wurde keiner ausführlichen Mutagenitätsprüfung unterzogen; bisherige Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes Potenzial.

Reproduktionstoxizität

Untersuchungen an zwei Tierspezies (Ratte und Kaninchen) haben keine Hinweise auf teratogene Eigenschaften von Metoprolol ergeben. Für den Menschen liegen keine ausreichenden Erkenntnisse über die Sicherheit der Anwendung im ersten und zweiten Schwangerschaftsdrittel vor. Berichte über Geburtsschädigungen durch Metoprolol wurden nicht gefunden.

Humanstudien ergaben Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Plazentaperfusion durch Metoprolol. Zum Zeitpunkt der Geburt sind die Serumkonzentrationen von Mutter und Kind vergleichbar. In der Muttermilch erreicht Metoprolol in etwa das Dreifache der bei der Mutter gemessenen Serumkonzentration. Bei einer täglichen Einnahme von 200 mg Metoprolol werden ca. 225 Mikrogramm pro Liter Milch ausgeschieden.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Beloc i.v. sollte nicht mit Dextran (Macrodex®) gemischt werden. Dagegen kann Beloc i.v. mit folgenden Lösungen verdünnt werden (bis zu 40 mg Metoprolol in 1000 ml Lösung): 0,9 %ige Natriumchloridlösung, 5 und 10 %ige Glucoselösung, 15 %ige Mannitollösung, 20 %ige Fructoselösung, 10 %ige Invertzuckerlösung und Ringerlösung.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

Verdünnte Lösungen mit Beloc i.v. sollten innerhalb von 12 Stunden verwendet werden.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungsgrößen:

5 Ampullen mit je 5 ml Injektionslösung [N 1]

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

RECORDATI Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A.
Via Matteo Civitali 1
20148 Mailand
Italien

Mitvertrieb:
Recordati Pharma GmbH
Eberhard-Finckh-Str. 55
89075 Ulm
Deutschland

Telefon: (0731) 7047-0
Fax: (0731) 7047-297

24-Stunden-Telefondienst für Notfälle: (0731) 44011

8. Zulassungsnummer

4895.00.02

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung: 07. Dezember 1984
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 08. April 2008

10. Stand der Information

Oktober 2020

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Versionscode: F02