

Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC)

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Beloc-Zok® forte 190 mg, Retardtabletten

Beloc-Zok® 95 mg, Retardtabletten

Beloc-Zok® mite 47,5 mg, Retardtabletten

Beloc-Zok® Herz 23,75 mg, Retardtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Beloc-Zok forte 190 mg

1 Retardtablette enthält 190 mg Metoprololsuccinat (Ph.Eur.).

Beloc-Zok 95 mg

1 Retardtablette enthält 95 mg Metoprololsuccinat (Ph.Eur.).

Beloc-Zok mite 47,5 mg

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

Beloc-Zok Herz 23,75 mg

1 Retardtablette enthält 23,75 mg Metoprololsuccinat (Ph.Eur.).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Retardtabletten

Beloc-Zok forte 190 mg:

Beloc-Zok forte 190 mg sind ovale weiße bis weißliche Retardtabletten mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten und der Markierung A/mY auf einer Seite. Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

Beloc-Zok 95 mg:

Beloc-Zok 95 mg sind ovale weiße bis weißliche Retardtabletten mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten und der Markierung A/mS auf einer Seite. Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

Beloc-Zok mite 47,5 mg:

Beloc-Zok mite 47,5 mg sind ovale weiße bis weißliche Retardtabletten mit einer Bruchkerbe auf

¹„Beloc-Zok“ bezieht sich auf alle vier Stärken Beloc-Zok Herz 23,75 mg, Beloc-Zok mite 47,5 mg, Beloc-Zok 95 mg, Beloc-Zok forte 190 mg

beiden Seiten und der Markierung A/mO auf einer Seite. Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

Beloc-Zok Herz 23,75 mg:

Beloc-Zok Herz 23,75 mg sind ovale weiße bis weißliche Retardtabletten mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten und der Markierung A/β auf einer Seite. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

- Beloc-Zok mite 47,5 mg, Beloc-Zok 95 mg, Beloc-Zok forte 190 mg

Erwachsene:

- Hypertonie,
- Angina pectoris,
- hyperkinetisches Herzsyndrom,
- tachykarde Arrhythmien,
- Langzeitbehandlung nach Herzinfarkt,
- Migräneprophylaxe,
- stabile chronische gering bis mäßig ausgeprägte Herzinsuffizienz bei eingeschränkter systolischer Ventrikelfunktion (Ejektionsfraktion $\leq 40\%$) – zusätzlich zur üblichen Standardtherapie mit ACE-Hemmern und Diuretika und ggf. Herzglykosiden (für weitere Informationen siehe 5.1).

Kinder ab 6 Jahren und Jugendliche:

- Hypertonie.

- Beloc-Zok Herz 23,75 mg

Erwachsene:

- Stabile chronische gering bis mäßig ausgeprägte Herzinsuffizienz bei eingeschränkter systolischer Ventrikelfunktion (Ejektionsfraktion $\leq 40\%$) – zusätzlich zur üblichen Standardtherapie mit ACE-Hemmern und Diuretika und ggf. Herzglykosiden (für weitere Informationen siehe 5.1).

Kinder ab 6 Jahren und Jugendliche:

- Hypertonie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung sollte individuell, vor allem nach der Pulsfrequenz oder dem Behandlungserfolg, festgelegt werden.

Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende Dosierungsrichtlinien:

Erwachsene:

- *Hypertonie*
47,5 mg, 95 mg oder 190 mg Metoprololsuccinat einmal täglich (entspricht jeweils einer Retardtablette Beloc-Zok mite 47,5 mg, Beloc-Zok 95 mg oder Beloc-Zok forte 190 mg).

¹ „Beloc-Zok“ bezieht sich auf alle vier Stärken Beloc-Zok Herz 23,75 mg, Beloc-Zok mite 47,5 mg, Beloc-Zok 95 mg, Beloc-Zok forte 190 mg

- *Angina pectoris*
47,5 mg, 95 mg oder 190 mg Metoprololsuccinat einmal täglich (entspricht jeweils einer Retardtablette Beloc-Zok mite 47,5 mg, Beloc-Zok 95 mg oder Beloc-Zok forte 190 mg).
Bei nächtlicher Angina pectoris sollte Metoprololsuccinat auch abends eingenommen werden.
- *Hyperkinetisches Herzsyndrom*
47,5 mg, 95 mg oder 190 mg Metoprololsuccinat einmal täglich (entspricht jeweils einer Retardtablette Beloc-Zok mite 47,5 mg, Beloc-Zok 95 mg oder Beloc-Zok forte 190 mg).
- *Behandlung nach Herzinfarkt*
Zur anschließenden Erhaltungstherapie nach Akutbehandlung des Herzinfarktes werden 95 - 190 mg Metoprololsuccinat (entspricht jeweils einer Retardtablette Beloc-Zok 95 mg oder Beloc-Zok forte 190 mg) eingenommen.
- *Tachykardie Arrhythmien*
47,5 mg, 95 mg oder 190 mg Metoprololsuccinat einmal täglich (entspricht jeweils einer Retardtablette Beloc-Zok mite 47,5 mg, Beloc-Zok 95 mg oder Beloc-Zok forte 190 mg).
- *Migräneprophylaxe*
Im Allgemeinen ist die Gabe von 95 mg Metoprololsuccinat einmal täglich ausreichend (entspricht einer Retardtablette Beloc-Zok 95 mg).
- *Herzinsuffizienz*
Die Patienten müssen stabil mit der Standardtherapie (ACE-Hemmer und Diuretikum, ggf. Herzglykoside) für Herzinsuffizienz eingestellt sein, und die Dosierung von Metoprololsuccinat muss individuell angepasst werden.

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt für die ersten zwei Wochen einmal täglich eine Retardtablette Beloc-Zok Herz 23,75 mg. Patienten mit einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III sollten die Behandlung in der ersten Woche mit einer halben Retardtablette Beloc-Zok Herz 23,75 mg einmal täglich beginnen.

Anschließend sollte die Dosis alle zwei Wochen verdoppelt werden, bis die Höchstdosis von einmal täglich 190 mg Metoprololsuccinat - oder die höchste vom Patienten tolerierte Dosis - erreicht wird (entspricht jeweils einer Erhöhung auf eine Retardtablette Beloc-Zok Herz 23,75 mg, Beloc-Zok mite 47,5 mg, Beloc-Zok 95 mg bzw. Beloc-Zok forte 190 mg). Für die Langzeitbehandlung wird eine Erhaltungsdosis von einer Retardtablette Beloc-Zok forte 190 mg empfohlen (oder die höchste vom Patienten tolerierte Dosis).

Jeder Schritt der Dosierungserhöhung muss unter strenger ärztlicher Überwachung erfolgen. Bei Hypotonie kann eine Reduktion der Begleitmedikation in Betracht gezogen werden. Eine initial auftretende Hypotonie muss nicht unbedingt bedeuten, dass diese Dosis in der Langzeitanwendung nicht toleriert wird, aber der Patient sollte bis zur Stabilisierung nur die geringere Dosis Metoprololsuccinat erhalten.

Leber- und Niereninsuffizienz

Bei stark eingeschränkter Leberfunktion ist die Elimination von Metoprololsuccinat vermindert, so dass unter Umständen eine Dosisreduktion erforderlich ist. Es liegen keine Untersuchungen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen vor. Die Dosissteigerung sollte bei diesen Patienten daher mit besonderer Vorsicht erfolgen.

¹„Beloc-Zok“ bezieht sich auf alle vier Stärken Beloc-Zok Herz 23,75 mg, Beloc-Zok mite 47,5 mg, Beloc-Zok 95 mg, Beloc-Zok forte 190 mg

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

- Hypertonie

Die empfohlene Anfangsdosis bei Bluthochdruckpatienten ab 6 Jahren ist einmal täglich 0,48 mg Metoprololsuccinat 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 pro kg Körpergewicht erhöht werden, wobei 47,5 mg

Metoprololsuccinat 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 pro kg Körpergewicht erhöht werden. Dosen über 190 mg Metoprololsuccinat 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 bei dieser Altersgruppe wird daher nicht empfohlen.

Beloc-Zok¹ wird einmal täglich verabreicht und kann unabhängig von den Mahlzeiten unzerkaut mit Flüssigkeit eingenommen werden. Die Retardtabletten haben eine Bruchrille und können leicht geteilt werden.

Dosierungsänderung oder Therapieabbruch

Eine Unterbrechung oder Änderung der Dosierung darf nur auf ärztliche Anordnung erfolgen. Die Dauer der Behandlung bestimmt der behandelnde Arzt.

Sollte die Behandlung mit Beloc-Zok¹ nach längerer Anwendung unterbrochen oder abgesetzt werden (insbesondere bei Patienten mit Herzinsuffizienz, koronarer Herzkrankheit oder Herzinfarkt), sollte dies grundsätzlich langsam ausschleichend erfolgen, und zwar mindestens über einen Zeitraum von zwei Wochen, wobei die Dosis schrittweise halbiert wird, bis die kleinste Dosis von einer halben Retardtablette Beloc-Zok Herz 23,75 mg erreicht wird. Die letzte Dosis sollte mindestens vier Tage eingenommen werden, bevor das Präparat abgesetzt wird. Falls Beschwerden auftreten, sollte der Vorgang verlangsamt werden. Abruptes Absetzen kann zur Verschlechterung der Herzinsuffizienz mit einem erhöhten Risiko des plötzlichen Herztodes oder Herzschämie mit Exazerbation einer Angina pectoris oder zu einem Herzinfarkt oder zum Wiederauftreten einer Hypertonie führen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff (einschließlich andere Betarezeptorenblocker, verwandte Derivate) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels,
- AV-Block II. und III. Grad,
- Sick-Sinus-Syndrom, außer bei Patienten mit einem permanenten Herzschrittmacher,
- höhergradige SA-Blockierungen,
- Schock,
- Bradykardie mit einer Herzfrequenz < 50 Schlägen/min in Ruhe vor der Behandlung,
- Hypotonie, systolisch < 90 mmHg,
- Azidose,

¹„Beloc-Zok“ bezieht sich auf alle vier Stärken Beloc-Zok Herz 23,75 mg, Beloc-Zok mite 47,5 mg, Beloc-Zok 95 mg, Beloc-Zok forte 190 mg

- Schwere periphere Durchblutungsstörungen,
- bronchiale Hyperreagibilität,
- gleichzeitige Gabe von Monoaminoxidase (MAO)-Hemmstoffen (Ausnahme MAO-B-Hemmstoffe).

Metoprololsuccinat darf außerdem nicht angewendet werden bei chronisch herzinsuffizienten Patienten mit:

- instabiler, dekompensierter Herzinsuffizienz (Lungenödem, Hypoperfusion oder Hypotension),
- kontinuierlicher oder intermittierender Behandlung mit positiv inotrop wirkenden Betasympathomimetika,
- einer Herzfrequenz < 68 Schlägen/min in Ruhe vor der Behandlung,
- wiederholt erniedrigtem Blutdruck unter 100 mmHg (erneute Untersuchung vor Behandlungsbeginn notwendig).

Die intravenöse Applikation von Calciumantagonisten vom Verapamil- und Diltiazemtyp oder anderen Antiarrhythmika (wie Disopyramid) ist bei Patienten, die mit Beloc-Zok¹ behandelt werden, kontraindiziert (Ausnahme: Intensivmedizin).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei:

- AV-Block I. Grades, da es zu einer Verschlimmerung kommen kann, die möglicherweise zu einem totalen AV-Block führt,
- Diabetes-Patienten mit stark schwankenden Blutzuckerwerten sowie bei strengem Fasten,
- Patienten mit einem hormonproduzierenden Tumor des Nebennierenmarks (Phäochromozytom, vorherige und begleitende Therapie mit Alphablockern erforderlich),
- Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (siehe 4.2).

Wenn Patienten zunehmend eine Bradykardie entwickeln, sollte Beloc-Zok¹ in geringerer Dosis gegeben oder ausschleichend abgesetzt werden.

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.

Bei Patienten mit einer Psoriasis in der Eigen- oder Familienanamnese sollte die Verordnung von Betarezeptorenblockern (z. B. Beloc-Zok¹) nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen werden.

Wenn Patienten behandelt werden, die an Asthma leiden, sollte im Allgemeinen eine gleichzeitige Therapie mit Beta-2-Sympathomimetika erfolgen (mit Tabletten und/oder als Inhalation). Die Dosierung von Beta-2-Sympathomimetika muss unter Umständen angepasst (erhöht) werden, wenn die Behandlung mit Metoprololsuccinat begonnen wird.

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 Metoprolol-Dosen erhalten, da

¹„Beloc-Zok“ bezieht sich auf alle vier Stärken Beloc-Zok Herz 23,75 mg, Beloc-Zok mite 47,5 mg, Beloc-Zok 95 mg, Beloc-Zok forte 190 mg

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 schwerere Verlaufsform beim anaphylaktischen Schock.

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

- instabile Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse IV (Patienten mit Hypoperfusion, Hypotension und/oder Lungenödem),
- instabiler Angina pectoris in den letzten 28 Tagen,
- Nierenfunktionsstörungen,
- Leberfunktionsstörungen,
- Patienten über 80 Jahre,
- Patienten unter 40 Jahren,
- hämodynamisch relevante Herzklappenerkrankungen,
- obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie,
- nach oder bei geplanten operativen Eingriffen am Herzen innerhalb von vier Monaten vor Behandlungsbeginn mit Beloc-Zok¹.

Die Anwendung von Beloc-Zok¹ kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Beloc-Zok enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Retardtablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen zwischen dem vorliegenden Arzneimittel und anderen Mitteln sind zu beachten:

Beeinflussung von Arzneimitteln bzw. Präparategruppen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Metoprololsuccinat und Insulin oder oralen blutzuckersenkenden Medikamenten kann deren Wirkung verstärkt werden; die Symptome einer verminderten Blutzuckerkonzentration (Hypoglykämie), besonders die Pulsbeschleunigung (Tachykardie), sind verschleiert oder abgemildert. Daher sind regelmäßige Blutzuckerkontrollen erforderlich.

Metoprololsuccinat kann die Wirkung von gleichzeitig verabreichten blutdrucksenkenden Medikamenten (Antihypertensiva) verstärken (besondere Vorsicht bei Prazosin).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Calciumantagonisten vom Nifedipintyp kann es zu einem stärkeren Blutdruckabfall kommen.

Die kardiodepressiven Wirkungen von Beloc-Zok¹ und Antiarrhythmika können sich addieren.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Calciumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazemtyp oder Antiarrhythmika ist eine sorgfältige Überwachung des Patienten angezeigt, da es zu Hypotonie, negativ inotropen Effekten, Bradykardie oder anderen Herzrhythmusstörungen kommen kann. Während der Behandlung mit Metoprololsuccinat sollte deshalb die intravenöse Verabreichung von Calciumantagonisten oder Antiarrhythmika unterbleiben.

¹„Beloc-Zok“ bezieht sich auf alle vier Stärken Beloc-Zok Herz 23,75 mg, Beloc-Zok mite 47,5 mg, Beloc-Zok 95 mg, Beloc-Zok forte 190 mg

Die Ausscheidung anderer Medikamente kann durch Metoprololsuccinat vermindert werden (z. B. Lidocain).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Beloc-Zok¹ und Noradrenalin, Adrenalin oder anderen sympathomimetisch wirkenden Substanzen (z. B. enthalten in Hustenmitteln, Nasen- und Augentropfen) ist ein beträchtlicher Blutdruckanstieg möglich.

Beeinflussung der Wirkung von Beloc-Zok¹

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-Zok¹ vermindern.

Die die Herzkraft schwächenden Wirkungen von Metoprololsuccinat und einem Narkotikum (z. B. Inhalationsanästhetikum) können sich addieren. Deshalb sollte der Anästhesist über die Behandlung mit Beloc-Zok¹ informiert werden.

Sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Metoprololsuccinat und Reserpin, Alpha-Methyldopa, Clonidin, Guanfacin und Herzglykosiden kann es zu einem stärkeren Absinken der Herzfrequenz bzw. zu einer Verzögerung der Erregungsleitung am Herzen kommen.

Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit Clonidin darf Clonidin erst abgesetzt werden, wenn einige Tage zuvor die Verabreichung von Metoprololsuccinat beendet wurde.

Patienten, die gleichzeitig mit anderen Betarezeptorenblockern (z. B. in Augentropfen) behandelt werden, müssen ärztlich eng überwacht werden.

MAO-Hemmstoffe (Ausnahme MAO-B-Hemmstoffe) sollten wegen möglicher überschießender Hypertension nicht zusammen mit Beloc-Zok¹ eingenommen werden (siehe 4.3).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Metoprololsuccinat sollte nicht während der Schwangerschaft eingenommen werden, es sei denn, die Einnahme 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 Metoprololsuccinat 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 Nebenwirkungen, wie z. B. Bradykardie, Hypotonie und Hypoglykämie, beim Neugeborenen soll die Therapie mit Metoprololsuccinat 48 – 72 Stunden vor

¹„Beloc-Zok“ bezieht sich auf alle vier Stärken Beloc-Zok Herz 23,75 mg, Beloc-Zok mite 47,5 mg, Beloc-Zok 95 mg, Beloc-Zok forte 190 mg

dem errechneten Geburtstermin beendet werden. Ist dies nicht möglich, müssen Neugeborene 48 – 72 Stunden nach der Entbindung sorgfältig ärztlich überwacht werden.

Stillzeit

Metoprololsuccinat sollte nicht während der Stillzeit eingenommen werden, es sei denn, die Einnahme wird als notwendig erachtet. Metoprololsuccinat geht in die Muttermilch über. Obwohl die mit der Muttermilch aufgenommene Wirkstoffmenge wahrscheinlich keine Gefahr für das Kind darstellt, sollten Säuglinge auf Anzeichen einer Betablockade überwacht werden.

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 die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden.

Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn 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).

Folgende Nebenwirkungen sind aufgetreten:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Thrombozytopenie, Leukopenie

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Gewichtszunahme

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: depressive Verstimmungszustände, Konzentrationsstörungen, Schlafstörungen bzw. Schläfrigkeit, verstärkte Traumaktivität

Selten: Nervosität, Ängstlichkeit

Sehr selten: Verwirrtheit, Persönlichkeitsveränderungen (z. B. Gefühlsschwankungen), Halluzinationen, Gedächtnisstörungen/Erinnerungsschwierigkeiten

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Müdigkeit

Häufig: Schwindelgefühl, Kopfschmerzen

Gelegentlich: Parästhesien

Sehr selten: Geschmacksstörungen

Augenerkrankungen

Selten: Konjunktivitis, verminderter Tränenfluss (dies ist beim Tragen von Kontaktlinsen zu beachten), Sehstörungen, gereizte Augen

Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths

Sehr selten: Hörstörungen, Ohrgeräuschen

¹„Beloc-Zok“ bezieht sich auf alle vier Stärken Beloc-Zok Herz 23,75 mg, Beloc-Zok mite 47,5 mg, Beloc-Zok 95 mg, Beloc-Zok forte 190 mg

Herzerkrankungen

- Häufig: Bradykardie, Kältegefühl in den Gliedmaßen, Palpitationen
Gelegentlich: atrioventrikuläre Überleitungsstörungen (AV-Block I. Grades), Verstärkung einer Herzmuskelschwäche mit peripheren Ödemen, kardiogener Schock bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, Herzschmerzen
Selten: kardiale Leitungsstörungen, Arrhythmien

Gefäßerkrankungen

- Häufig: verstärkter Blutdruckabfall auch beim Übergang vom Liegen zum Stehen (orthostatische Hypotonie), sehr selten mit Bewusstlosigkeit
Sehr selten: Verstärkung (bis zur Gangrän) bereits bestehender peripherer Durchblutungsstörungen
Nicht bekannt: Verstärkung der Beschwerden bei Patienten mit Claudicatio intermittens oder mit Raynaud-Syndrom

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

- Häufig: Atemnot insbesondere nach Anstrengung, infolge einer möglichen Erhöhung des Atemwegwiderstandes bei entsprechend veranlagten Patienten (z. B. bei Asthma bronchiale)
Gelegentlich: Verengung der Atemwege
Selten: allergischer Schnupfen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

- Häufig: vorübergehende Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit, Leibschmerzen, Verstopfung oder Durchfall
Gelegentlich: Erbrechen
Selten: Mundtrockenheit

Leber- und Gallenerkrankungen

- Selten: veränderte Leberfunktionswerte
Sehr selten: Hepatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

- Gelegentlich: Hautreaktionen wie Rötung und Juckreiz sowie Hautausschläge (z. B. in Form von psoriasiformer Hautveränderungen und dystrophischen Hautläsionen), übermäßiges Schwitzen
Selten: Haarausfall
Sehr selten: Lichtempfindlichkeit mit Auftreten von Hautausschlägen nach Lichteinwirkung, Auslösen einer Psoriasis, Verschlimmerung einer Psoriasis

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

- Gelegentlich: Muskelkrämpfe
Sehr selten: Muskelschwäche, Arthralgie

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

- Selten: Libido- und Potenzstörungen, Induratio penis plastica (Peyronie's disease)

Besondere Hinweise

Insbesondere zu Beginn der Behandlung kann es sehr häufig zu zentralnervösen Störungen wie Müdigkeit, häufig auch zu Schwindelgefühl und Kopfschmerzen kommen.

¹„Beloc-Zok“ bezieht sich auf alle vier Stärken Beloc-Zok Herz 23,75 mg, Beloc-Zok mite 47,5 mg, Beloc-Zok 95 mg, Beloc-Zok forte 190 mg

In seltenen Fällen kann eine nicht offenkundige Zuckerkrankheit (latenter Diabetes mellitus) in Erscheinung treten oder eine bereits bestehende sich verschlechtern; Zeichen des erniedrigten Blutzuckers (z. B. schneller Puls) können verschleiert werden.

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

Das klinische Bild ist in Abhängigkeit vom Ausmaß der Intoxikation im Wesentlichen von kardiovaskulären und zentralnervösen Symptomen geprägt. Symptome einer Überdosierung können 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 Metoprololsuccinat abgebrochen werden.

Neben allgemeinen Maßnahmen der primären Giftelimination (Magenspülung und/oder Verabreichung von Aktivkohle) 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 Betasympathomimetika inhalativ (bei ungenügender Wirkung auch intravenös) oder Aminophyllin intravenös gegeben werden.

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

Bisher gibt es keine Erfahrungen mit der Überdosierung von Metoprololsuccinat bei Patienten mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz.

5. Pharmakologische Eigenschaften

¹„Beloc-Zok“ bezieht sich auf alle vier Stärken Beloc-Zok Herz 23,75 mg, Beloc-Zok mite 47,5 mg, Beloc-Zok 95 mg, Beloc-Zok forte 190 mg

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Betarezeptorenblocker

ATC-Code: C07AB02

Metoprolol, ein Betarezeptorenblocker, hat eine relative Selektivität zu den Beta-1-Rezeptoren („Kardioselektivität“), die vorwiegend am Herzmuskel lokalisiert sind. Bei höheren Dosierungen hat Metoprolol allerdings auch einen Einfluss auf die Beta-2-Rezeptoren z. B. der Bronchien und Blutgefäße. Metoprolol hat keine intrinsische sympathomimetische Aktivität (ISA). Der stimulierende Effekt der vom Körper freigesetzten Katecholamine auf das Herz wird durch Metoprolol reduziert. Als Folge wird die Erregungsleitung im AV-Knoten verlangsamt, die Herzfrequenz und das Schlagvolumen werden verringert, so dass die Herzarbeit reduziert wird. Der periphere Widerstand bleibt bei Langzeittherapie im Allgemeinen unverändert oder verringert sich.

Durch Beloc-Zok¹ wird ein gleichmäßiges Plasmakonzentrations-Zeit-Profil und eine über 24 Stunden anhaltende Wirkung (Beta-1-Blockade) erreicht.

In einer 4-wöchigen Studie konnte bei 144 pädiatrischen Patienten (im Alter von 6 bis 16 Jahren) mit hauptsächlich essentieller Hypertonie gezeigt werden, dass Beloc-Zok¹ den systolischen Blutdruck bei einer Dosierung von 0,19 mg Metoprololsuccinat pro kg Körpergewicht um 5,2 mmHg ($p=0,145$), bei einer Dosierung von 0,95 mg Metoprololsuccinat pro kg Körpergewicht um 7,7 mmHg ($p=0,027$) bzw. bei einer Dosierung von 1,9 mg Metoprololsuccinat pro kg Körpergewicht, mit einer täglichen Maximaldosis von 190 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 bei Placebo reduziert. Es wurden keine offensichtlichen Unterschiede bei der Blutdrucksenkung auf der Grundlage von Alter, dem Tannerstadium oder der ethnischen Zugehörigkeit beobachtet.

Herzinsuffizienz

In die placebokontrollierte, randomisierte, doppelblinde MERIT-HF-Studie wurden 3 991 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, NYHA-Klasse II-IV und einer Ejektionsfraktion von ≤ 40 %, eingeschlossen. 40,7 % ($n=1\ 625$) wurden der NYHA-Klasse II, 55,6 % ($n=2\ 218$) der NYHA-Klasse III und 3,7 % ($n=148$) der NYHA-Klasse IV zugeordnet. Alle Patienten hatten eine stabile symptomatische Herzinsuffizienz und erhielten zusätzlich zur Standardtherapie mit ACE-Hemmern, Diuretika und ggf. Herzglykosiden eine Therapie mit retardiertem Metoprololsuccinat, wobei die Dosis über einen Zeitraum von 8 Wochen bis zur Zieldosis von einmal täglich 190 mg Metoprololsuccinat gesteigert wurde. Diese Zieldosis wurde von 64 % der Patienten erreicht. Die Ergebnisse der Studie zeigten eine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität und eine Verringerung der Hospitalisierung. Unter Langzeitbehandlung zeigte sich eine allgemeine Verbesserung der Symptome der Patienten (New York Heart Association - Klasse und Overall Treatment Evaluation Score).

Durch die zusätzliche Gabe von retardiertem Metoprololsuccinat wurde die Gesamtmortalität im Vergleich zu Placebo um 34 % gesenkt (Gesamtmortalität: 7,2 % in der Metoprolol-Gruppe vs. 11,0 % in der Placebo-Gruppe). Die Zahl der Hospitalisierungen aufgrund kardiovaskulärer Erkrankungen sank um 16 % (649 Hospitalisierungen in der Metoprolol-Gruppe vs. 773 Hospitalisierungen in der Placebo-Gruppe), die der Krankenhauseinweisungen aufgrund der Verschlechterung der Herzinsuffizienz um 30 % (317 Hospitalisierungen in der Metoprolol-Gruppe vs. 451 Hospitalisierungen in der Placebo-Gruppe). In der Metoprolol-Gruppe mussten 205

¹„Beloc-Zok“ bezieht sich auf alle vier Stärken Beloc-Zok Herz 23,75 mg, Beloc-Zok mite 47,5 mg, Beloc-Zok 95 mg, Beloc-Zok forte 190 mg

Patienten (10,3 %) und in der Placebo-Gruppe 245 Patienten (12,2 %) die Therapie wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen vorzeitig abbrechen. Unter der Therapie mit Metoprolol-succinat musste im Vergleich zu Placebo die Therapie häufiger wegen Bradykardie, Hypotonie, Schwindel und Müdigkeit abgebrochen werden. Während der gesamten Studiendauer erlitten in der Metoprolol-Gruppe 28 Patienten einen Apoplex (davon 10 letal und 18 nicht letal) und in der Placebo-Gruppe 32 Patienten (2 letal und 30 nicht letal).

In einer chinesischen Studie an 45 852 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

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

Die Proteinbindung beträgt 10 %, das Verteilungsvolumen 5,5 l/kg. Metoprolol wird fast vollständig in der Leber vorwiegend oxidativ durch das CYP2D6-Isoenzym metabolisiert. Zwei der drei Hauptmetaboliten zeigen schwach betarezeptorenblockierende Wirkungen.

Die Elimination erfolgt überwiegend renal (ca. 95 %). Unverändertes Metoprolol macht ca. 10 % der Gesamtausscheidung aus.

Die Retardtabletten bestehen aus einigen hundert Perlen, die mit Metoprololsuccinat beschichtet sind. Jede Perle ist mit einer polymeren Membran überzogen, die die Freisetzungsrates von Metoprololsuccinat kontrolliert. Nach der Einnahme zerfällt die Retardtablette schnell, wodurch sich die Perlen im Gastrointestinaltrakt verteilen und kontinuierlich über ca. 20 Stunden Metoprololsuccinat freisetzen. Die Eliminationshalbwertszeit von Metoprolol beträgt ca. 3,5 Stunden. Daher wird über ein Dosierungsintervall von 24 Stunden eine gleichmäßige Metoprololplasmakonzentration erreicht. Die Freisetzungsrates ist unabhängig von physiologischen Faktoren, wie z. B. pH-Wert, Nahrungsaufnahme und Peristaltik.

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

¹ „Beloc-Zok“ bezieht sich auf alle vier Stärken Beloc-Zok Herz 23,75 mg, Beloc-Zok mite 47,5 mg, Beloc-Zok 95 mg, Beloc-Zok forte 190 mg

portocavalen Anastomose kann die AUC auf das 6fache ansteigen und die Clearance auf 0,3 l/min reduziert sein.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

- Akute Toxizität
Maus: oral LD₅₀ 870 mg/kg KG
Ratte: oral LD₅₀ 2 500-3 750 mg/kg KG
Weitere Angaben: siehe 4.9
- Chronische Toxizität
Hund: oral 2 x 40 mg/kg KG über 3 Monate ohne toxische Schädigung.
Untersuchungen zur chronischen Toxizität an verschiedenen Tierspezies erbrachten keine Hinweise auf substanzbedingte toxische Effekte.
- Kanzerogenität
Es liegen Ergebnisse von Kanzerogenitätsstudien an Ratten und Mäusen vor, aus denen sich kein kanzerogenes Potenzial für den Menschen ableiten lässt.
- Mutagenität
Metoprolol wurde keiner ausführlichen Mutagenitätsprüfung unterzogen; bisherige Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes Potenzial.
- Reproduktionstoxikologie
Untersuchungen an zwei Tierspezies (Ratte, Kaninchen) haben keine Hinweise auf teratogene Eigenschaften von Metoprolol ergeben.
Für den Menschen liegen keine Erkenntnisse über die Sicherheit einer Anwendung im 1. und 2. Trimester der Schwangerschaft vor.
Bei der Anwendung von Metoprolol in den letzten drei Monaten der Schwangerschaft sind bei bisher ca. 100 Mutter-Kind-Paaren keine Schädigungen der Neugeborenen beobachtet worden. Metoprolol ist plazentagängig. Zum Zeitpunkt der Geburt sind die Serumkonzentrationen von Mutter und Kind vergleichbar. In der Muttermilch erreicht Metoprolol das Dreifache der gleichzeitig bei der Mutter gemessenen Serumkonzentration. Bei täglicher Einnahme von 200 mg Metoprolol werden ca. 225 Mikrogramm Metoprolol pro Liter Milch ausgeschieden. Diese Menge Metoprolol hat in klinischen Untersuchungen zu keinen Anzeichen einer Betablockade beim Säugling geführt.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Siliciumdioxid, mikrokristalline Cellulose, Ethylcellulose, Hypromellose, Natriumstearyl fumarat (Ph.Eur.), Macrogol 6000, Hartparaffin, Titandioxid.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

¹„Beloc-Zok“ bezieht sich auf alle vier Stärken Beloc-Zok Herz 23,75 mg, Beloc-Zok mite 47,5 mg, Beloc-Zok 95 mg, Beloc-Zok forte 190 mg

3 Jahre

Diese Arzneimittel sollten nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Beloc-Zok forte 190 mg

Blisterpackungen mit:

30 Retardtabletten [N1]

90 Retardtabletten

100 Retardtabletten [N3]

Beloc-Zok 95 mg / Beloc-Zok mite 47,5 mg

Blisterpackungen mit:

30 Retardtabletten [N1]

50 Retardtabletten [N2]

90 Retardtabletten

100 Retardtabletten [N3]

40 Retardtabletten (Klinikpackung)

400 (10x40) Retardtabletten (Klinikpackung)

Beloc-Zok Herz 23,75 mg

Blisterpackungen mit:

30 Retardtabletten [N1]

90 Retardtabletten

100 Retardtabletten [N3]

40 Retardtabletten (Klinikpackung)

400 (10x40) Retardtabletten (Klinikpackung)

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

¹ „Beloc-Zok“ bezieht sich auf alle vier Stärken Beloc-Zok Herz 23,75 mg, Beloc-Zok mite 47,5 mg, Beloc-Zok 95 mg, Beloc-Zok forte 190 mg

Fax: (0731) 7047-297

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

8. Zulassungsnummern

Beloc-Zok forte 190 mg:	48563.03.00
Beloc-Zok 95 mg:	48563.02.00
Beloc-Zok mite 47,5 mg:	48563.01.00
Beloc-Zok Herz 23,75 mg:	48563.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassungen/Verlängerung der Zulassungen

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. April 2001

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. Oktober 2010

10. Stand der Information

Oktober 2020

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

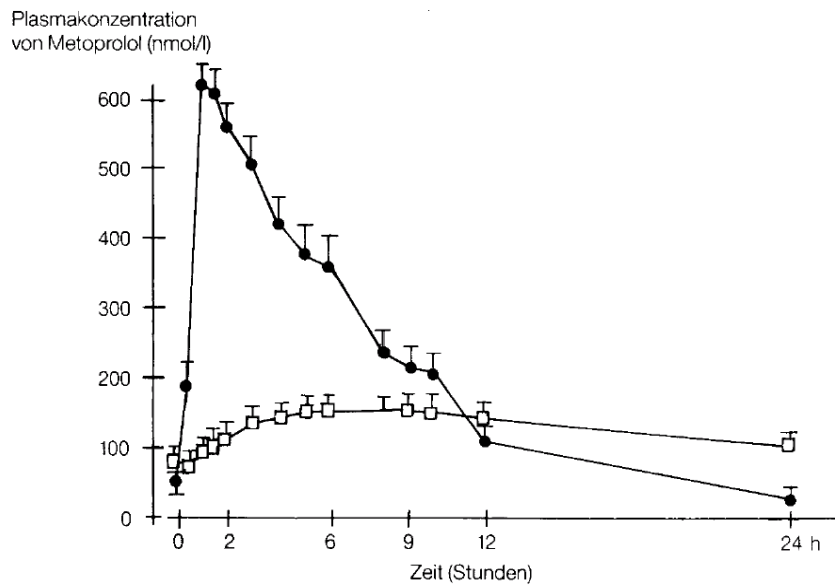
12. Sonstiges

Zusätzliche Angaben von Recordati zur Bioverfügbarkeit von Beloc-Zok 95 mg Retardtabletten

Eine im Jahr 1984 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 12 Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat:

	Testpräparat Beloc-Zok (95 mg Metoprolol als Succinat)	Referenzpräparat Beloc (100 mg Metoprolol als Tartrat)
Maximale Plasmakonzentration C_{max} (nmol/l):	163 ± 117	722 ± 337
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration t_{max} (h):	7,3 ± 2,1	1,3 ± 0,3
Fläche unter der Konzentrations- Zeit-Kurve AUC (nmol·h/l):	3068 ± 2323	4645 ± 3215

¹ „Beloc-Zok“ bezieht sich auf alle vier Stärken Beloc-Zok Herz 23,75 mg, Beloc-Zok mite 47,5 mg, Beloc-Zok 95 mg, Beloc-Zok forte 190 mg



Mittlere Plasmakonzentrationen mit Standardabweichung (SEM) von Metoprolol (n=12 gesunde Probanden) am fünften Behandlungstag mit Beloc®-Zok Retardtabletten einmal täglich (–□) und konventionellen unretardierten Beloc® 100 mg Tabletten (–●) einmal täglich gegeben.

Versionscode: F03

¹„Beloc-Zok“ bezieht sich auf alle vier Stärken Beloc-Zok Herz 23,75 mg, Beloc-Zok mite 47,5 mg, Beloc-Zok 95 mg, Beloc-Zok forte 190 mg