

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

MetoHEXAL 50 mg Tabletten

MetoHEXAL 100 mg Tabletten

MetoHEXAL 100 mg retard, Retardtabletten

MetoHEXAL 200 mg retard, Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

MetoHEXAL 50 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 50 mg Metoprololtartrat (Ph.Eur.).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat

MetoHEXAL 100 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 100 mg Metoprololtartrat (Ph.Eur.).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat

MetoHEXAL 100 mg retard, Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 100 mg Metoprololtartrat (Ph.Eur.).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat

MetoHEXAL 200 mg retard, Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 200 mg Metoprololtartrat (Ph.Eur.).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

MetoHEXAL 50 mg Tabletten

Weiß, runde, beidseitig gewölbte Tablette mit einseitiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

MetoHEXAL 100 mg Tabletten

Weiß, achteckige Snaptap Tablette mit einseitiger Kreuzbruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

MetoHEXAL 100 mg retard, Retardtabletten

Weiß, runde, beidseitig gewölbte Retardtablette mit einseitiger Bruchkerbe.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Retardtablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

MetoHEXAL 200 mg retard, Retardtabletten

Weiß, längliche Retardtablette mit beidseitiger Bruchkerbe.

Die Retardtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- arterielle Hypertonie
- koronare Herzkrankheit
- hyperkinetisches Herzsyndrom (funktionelle Herzbeschwerden)
- tachykarde Herzrhythmusstörungen
- Migräneprophylaxe

Zusätzlich für MetoHEXAL 50/-100 mg Tabletten

- Akutbehandlung des Herzinfarktes und Reinfarktprophylaxe

Zusätzlich für MetoHEXAL 100 mg retard/-200 mg retard, Retardtabletten

- Reinfarktprophylaxe

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung sollte individuell - vor allem nach dem Behandlungserfolg - festgelegt werden.

Es gelten folgende Richtdosen:

MetoHEXAL 50/-100 mg Tabletten

Arterielle Hypertonie

1- bis 2-mal täglich 50 mg bzw. 1-mal täglich 50-100 mg Metoprololtartrat

Falls erforderlich, kann die Tagesdosis unter Kontrolle des Blutdruckes auf 2-mal 100 mg Metoprololtartrat erhöht werden.

Koronare Herzkrankheit

1- bis 2-mal täglich 50 mg bzw. 1-mal täglich 50-100 mg Metoprololtartrat

Falls erforderlich, kann die Tagesdosis unter Kontrolle des Blutdruckes auf 2-mal 100 mg Metoprololtartrat erhöht werden.

Hyperkinetisches Herzsyndrom (sog. funktionelle Herzbeschwerden)

1- bis 2-mal täglich 50 mg bzw. 1-mal täglich 50-100 mg Metoprololtartrat

Falls erforderlich, kann die Tagesdosis unter Kontrolle des Blutdruckes auf 2-mal 100 mg Metoprololtartrat erhöht werden.

Tachykarde Herzrhythmusstörungen

1- bis 2-mal täglich 100 mg Metoprololtartrat (entsprechend 100-200 mg Metoprololtartrat)

Akutbehandlung des Herzinfarktes und Reinfarktprophylaxe

MetoHEXAL 50/- 100 sollte nur bei hämodynamisch stabilen Patienten (systolischer Blutdruck ≥ 100 mmHg, Herzfrequenz ≥ 60 Schläge/min, keine Herzinsuffizienzsymptomatik) eingesetzt werden, für die keine Gegenanzeigen für eine Behandlung mit Betarezeptorenblockern bestehen (siehe Abschnitt 4.3).

a) Akutbehandlung

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

Wird die volle Dosis von 15 mg Metoprololtartrat i.v. vertragen, gibt man beginnend 15 Minuten nach der letzten intravenösen Injektion 1-mal 50 mg Metoprololtartrat. In den folgenden 48 Stunden werden alle 6 Stunden 50 mg Metoprololtartrat verabreicht.

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

b) Erhaltungsdosis

Anschließend an die Akuttherapie werden 2-mal 100 mg Metoprololtartrat gegeben. Bei behandlungsbedürftigem Abfall von Herzfrequenz und/oder Blutdruck oder anderen Komplikationen ist MetoHEXAL 50/- 100 sofort abzusetzen.

Migräneprophylaxe

1- bis 2-mal täglich 100 mg Metoprololtartrat (entsprechend 100-200 mg Metoprololtartrat)

MetoHEXAL 100 mg retard/ -200 mg retard, Retardtabletten

Arterielle Hypertonie

1-mal täglich 100 mg Metoprololtartrat

Koronare Herzkrankheit

1-mal täglich 100-200 mg Metoprololtartrat

Hyperkinetisches Herzsyndrom (sog. funktionelle Herzbeschwerden)

1-mal täglich 100 mg Metoprololtartrat

Tachykarde Herzrhythmusstörungen

1-mal täglich 100-200 mg Metoprololtartrat

Reinfarktprophylaxe

MetoHEXAL 100 mg retard/-200 mg retard wird eingesetzt bei Patienten, für die keine Gegenanzeigen für eine Behandlung mit Betarezeptorenblockern bestehen.

Im Anschluss an die Behandlung der Akutphase des Herzinfarktes erfolgt die Erhaltungstherapie mit 1-mal täglich 100-200 mg Metoprololtartrat.

Bei behandlungsbedürftigem Abfall von Herzfrequenz und/oder Blutdruck oder anderen Komplikationen ist MetoHEXAL 100 mg retard/-200 mg retard sofort abzusetzen.

Migräneprophylaxe

1-mal täglich 100-200 mg Metoprololtartrat

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionsstörung

Bei stark eingeschränkter Leberfunktion ist die Elimination von Metoprolol vermindert, sodass unter Umständen eine Dosisreduktion erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten zu Sicherheit und Wirksamkeit für Kinder vor. Daher wird die Anwendung von MetoHEXAL bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Die Tabletten bzw. Retardtabletten sind unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit nach den Mahlzeiten einzunehmen. Sie sollten bei Einmalgabe morgens bzw. bei 2-maliger Gabe morgens und abends eingenommen werden.

Dosierungsänderung oder Therapieabbruch

Ein Therapieabbruch oder eine Änderung der Dosierung darf nur auf ärztliche Anordnung erfolgen. Die Dauer der Behandlung bestimmt der behandelnde Arzt.

Sollte die Behandlung mit MetoHEXAL nach längerer Anwendung unterbrochen oder abgesetzt werden (insbesondere bei Patienten mit 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. 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 zu Herzischämie mit Exazerbation einer Angina pectoris, zu einem Herzinfarkt oder zum Wiederauftreten einer Hypertonie führen.

4.3 Gegenanzeigen

MetoHEXAL ist kontraindiziert bei:

- bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Metoprolol und verwandten Derivaten oder einen der im Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile dieser Arzneimittel
- Überempfindlichkeit gegenüber anderen Betarezeptorenblockern (eine Kreuzallergie zwischen Betarezeptorenblockern kann auftreten)
- AV-Block II. oder III. Grades

- unbehandelter oder manifester Herzinsuffizienz (Lungenödem, beeinträchtigter Blutfluss oder Hypotonie) und kontinuierlicher oder intermittierender Behandlung, die zu einer Erhöhung der Kontraktilität des Herzmuskels führt (Betarezeptoren-Agonismus)
- klinisch signifikanter Sinusbradykardie (Herzfrequenz < 50 Schläge/min in Ruhe vor der Behandlung)
- Sick-Sinus-Syndrom, außer bei Patienten mit einem permanenten Herzschrittmacher
- kardiogenem Schock
- höhergradigen SA-Blockierungen
- schweren peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen
- Hypotonie (systolischer Blutdruck < 90 mmHg)
- metabolischer Azidose
- schwerer Form von Asthma bronchiale oder einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung
- gleichzeitiger Gabe von Monoaminoxidase (MAO)-Hemmstoffen (Ausnahme MAO-B-Hemmstoffe)
- Patienten mit Myokardinfarkt, die eine Herzfrequenz < 45 bis 50 Schläge/min, ein PR-Intervall > 0,24 s, einen systolischen Blutdruck < 100 mmHg und/oder eine schwere Herzinsuffizienz haben

Die gleichzeitige intravenöse Applikation von Calciumantagonisten vom Verapamil- und Diltiazem-Typ oder anderen Antiarrhythmika (wie Disopyramid) ist 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 Abschnitte 4.2 und 5.2)

Akuter Myokardinfarkt

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.

Psoriasis

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

Erkrankungen der Atemwege

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 Metoprolol begonnen wird.

Anästhesie und Operationen

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 dies mit Bradykardie, Hypotonie und Schlaganfall (auch mit tödlichem Ausgang) bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren in Verbindung gebracht wurde.

Anaphylaktischer Schock

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

Herzfrequenzstörungen

Eine Dosisreduktion sollte bei Patienten mit einer Herzfrequenz < 55 Schlägen/min in Erwägung gezogen werden. Bei einer Herzfrequenz < 50 Schlägen/min sollte Metoprolol mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Prinzmetal-Angina

Betarezeptorenblocker können bei Patienten mit Prinzmetal-Angina (vasospastische Angina) die Häufigkeit und die Dauer der pektanginösen Anfälle erhöhen. Relativ selektive Beta₁-Rezeptorenblocker wie Metoprolol können nur mit äußerster Vorsicht bei diesen Patienten angewendet werden.

Okulare Manifestationen

Das in Zusammenhang mit Practolol beschriebene Vollbild eines okulomukokutanen Syndroms wurde unter Metoprolol nicht berichtet. Teilmanifestationen dieses Syndroms (trockene Augen allein oder gelegentlich mit Hautausschlag) kommen jedoch vor. In den meisten Fällen verschwanden die Symptome nach Absetzen von Metoprolol. Patienten müssen sorgfältig möglicher okulare Auswirkungen beobachtet werden. Tritt ein derartiger Effekt auf, ist ein schrittweiser Abbruch der Behandlung mit Metoprolol in Erwägung zu ziehen.

Periphere arterielle Durchblutungsstörungen

Metoprolol sollte nur mit Vorsicht bei Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen (z. B. Morbus Raynaud, Claudicatio intermittens) angewendet werden, da eine Behandlung mit Betarezeptorenblockern diesen Zustand verschlimmern kann (siehe Abschnitt 4.3).

Thyreotoxikose

Betarezeptorenblocker können einige der klinischen Zeichen einer Thyreotoxikose maskieren. Wenn Metoprolol bei Patienten mit Thyreotoxikose oder mit Verdacht auf eine Thyreotoxikose angewendet wird, müssen sowohl die Herz- als auch die Schilddrüsenfunktion engmaschig überwacht werden.

Dosisanpassung und Therapieabbruch

Weitere sicherheitsrelevante Hinweise zu Dosierungsänderungen oder dem Absetzen der Therapie, siehe unter Abschnitt 4.2 „Dosierungsänderung oder Therapieabbruch“.

Doping

Die Anwendung von MetoHEXAL kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Eine missbräuchliche Anwendung der Arzneimittel MetoHEXAL zu Dopingzwecken kann die Gesundheit gefährden.

Diese Arzneimittel enthalten Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten MetoHEXAL nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung von anderen Arzneimitteln auf Metoprolol

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.

Die Wirkung von MetoHEXAL und anderen Antihypertensiva auf den Blutdruck sind üblicherweise additiv. Patienten, die gleichzeitig mit Katecholamin-abbauenden Arzneimitteln, sympathischen Ganglienblockern, anderen Betarezeptorenblockern (auch in Form von Augentropfen) oder Monoaminoxidase(MAO)-Inhibitoren behandelt werden, sollten sorgfältig überwacht werden. Eine deutliche Abnahme der Herzfrequenz und der kardialen Erregungsleitung kann möglicherweise bei gleichzeitiger Gabe von Metoprolol und Reserpin, Alpha-Methyldopa, Clonidin, Guanfacin und Herzglykosiden sowie bis zu 14 Tage nach Abschluss einer gleichzeitigen Behandlung mit MAO-Inhibitoren auftreten.

Die nachfolgenden Arzneimittel können die Wirkung von Metoprolol verstärken oder die Plasmakonzentration von Metoprolol erhöhen

Calciumantagonisten

Der Patient sollte auf negative inotrope und chronotrope Wirkungen überwacht werden, wenn Metoprolol zusammen mit Calciumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazem-Typ oder Antiarrhythmika angewendet wird.

Calciumantagonisten wie z. B. Verapamil und Diltiazem können die dämpfende Wirkung von Betarezeptorblockern auf Blutdruck, Herzfrequenz, kardiale Kontraktilität und atrioventrikuläre Überleitung potenzieren. Ein Calciumantagonist vom Verapamil(Phenylalkylamin)-Typ sollte Patienten, die Metoprolol erhalten, nicht intravenös verabreicht werden, da die Gefahr eines Herzstillstands besteht (siehe Abschnitt 4.3). Patienten, die einen oralen Calciumantagonisten vom Verapamil-Typ in Kombination mit Metoprolol einnehmen, sollten engmaschig überwacht werden.

Klasse-I-Antiarrhythmika

Propafenon und andere Klasse-I-Antiarrhythmika wie Chinidin und Disopyramid können die Wirkung von Betarezeptorenblockern auf die Herzfrequenz und die atrioventrikuläre Überleitung potenzieren. Klasse-I-Antiarrhythmika und Betarezeptorenblocker haben eine additive negative inotrope Wirkung, die bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion zu schweren hämodynamischen Nebenwirkungen führen kann. Die Kombination sollte auch beim Sick-Sinus-Syndrom und pathologischer AV-Überleitung vermieden werden. Die Wechselwirkung wurde für Disopyramid am gründlichsten dokumentiert.

Klasse-III-Antiarrhythmika

Additive Effekte von schwerer Bradykardie, Herzstillstand und Kammerflimmern können bei Patienten auftreten, die Amiodaron und Betarezeptorenblocker wie Metoprolol erhalten. Der Mechanismus steht möglicherweise in Zusammenhang mit einer additiven Verlangsamung der atrioventrikulären Überleitung.

Glyceroltrinitrat

Glyceroltrinitrat kann die blutdrucksenkende Wirkung von Metoprolol verstärken.

Andere Arzneimittel, die eine Abnahme der Herzfrequenz verursachen

Die gleichzeitige Anwendung von Betablockern mit anderen Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie die Herzfrequenz senken, wie Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulatoren (z. B. Fingolimod), kann zu additiven herzfrequenzsenkenden Effekten führen.

Andere Arzneimittel, die einen Blutdruckabfall verursachen

Die gleichzeitige Anwendung von Betablockern mit anderen Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie den Blutdruck senken, wie Aldesleukin, kann zu einer verstärkten hypotensiven Wirkung führen.

Allgemeinanästhetika

Einige Inhalationsanästhetika können die negative inotrope Wirkung von Betarezeptorenblockern und die Wirkung auf die Herzfrequenz verstärken (siehe Abschnitt 4.4). Deshalb sollte der Anästhesist über die Behandlung mit Metoprolol informiert werden.

Die nachfolgenden Arzneimittel können die Wirkung von Metoprolol abschwächen oder die Plasmakonzentration von Metoprolol verringern

Sympathomimetika

Adrenalin, Noradrenalin oder andere Sympathomimetika (z. B. in Antitussiva oder Nasen- und Augentropfen) können hypertensive Reaktionen provozieren, wenn sie gleichzeitig mit Betarezeptorenblockern eingenommen werden. Dies ist jedoch weniger wahrscheinlich mit therapeutischen Dosen Beta₁-selektiver Arzneimittel als mit nicht-selektiven Betarezeptorenblockern.

Nicht-steroidale Antiphlogistika

Die gleichzeitige Behandlung mit nicht-steroidalen Antiphlogistika wie Indometacin und anderen Prostaglandin-Synthetase-Hemmer kann die antihypertensive Wirkung von Metoprolol vermindern.

Leberenzyminduktoren

Enzym-induzierende Arzneimittel können die Plasmakonzentration von Metoprolol beeinflussen. Zum Beispiel wird die Plasmakonzentration von Metoprolol durch Rifampicin vermindert.

Wirkung von Metoprolol auf andere Arzneimittel

Clonidin

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

Insulin und orale Antidiabetika

Metoprolol kann die Freisetzung von Insulin bei Typ-II-Diabetikern hemmen.

Bei Diabetikern, die Insulin verwenden, kann die Behandlung mit Betarezeptorenblockern mit erhöhter oder verlängerter Hypoglykämie assoziiert sein. Betarezeptorenblocker können auch der hypoglykämischen Wirkung von Sulfonylharnstoffen entgegenwirken. Die Symptome einer Hypoglykämie, insbesondere die Pulsbeschleunigung (Tachykardie), sind verschleiert oder abgemildert.

Das Risiko für diese Wirkungen ist geringer bei Beta₁-selektiven Arzneimitteln wie Metoprolol als bei nicht-selektiven Betarezeptorenblockern. Jedoch sollten Diabetiker, die Metoprolol erhalten, durch regelmäßige Blutzuckerkontrollen überwacht werden, um sicherzustellen, dass die Diabetes-Erkrankung unter Kontrolle bleibt (siehe Abschnitt 4.4).

Prazosin

Die akute orthostatische Hypotonie, die auf die erste Dosis von Prazosin folgen kann, kann bei Patienten, die bereits einen Betarezeptorenblocker einnehmen, erhöht sein.

Nifedipin

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

Calciumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazemtyp oder Antiarrhythmika

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.

Die Herzkraft schwächenden Wirkungen von Metoprolol und Antiarrhythmika können sich addieren.

Digitalis-Glykoside

Die gleichzeitige Einnahme von Digitalis-Glykosiden kann zu einer übermäßigen Bradykardie und/oder Erhöhung der atrioventrikulären Überleitungszeit führen. Eine Überwachung der Herzfrequenz und des PR-Intervalls wird empfohlen.

Lidocain

Metoprolol kann die Clearance von Lidocain reduzieren, was zu einer erhöhten Wirkung von Lidocain führt.

Alkohol

Während der gleichzeitigen Einnahme von Metoprolol und Alkohol kann die Blutalkoholkonzentration höhere Spiegel erreichen und langsamer abnehmen.

Noradrenalin, Adrenalin oder anderen sympathomimetisch wirkenden Substanzen (z. B. enthalten in Hustenmitteln, Nasen- und Augentropfen)

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

Reserpin, Alpha-Methyldopa und Guanfacin

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

Betarezeptorenblocker (z. B. in Augentropfen)

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

MAO-Hemmstoffe

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen weitreichende Erfahrungen zur Anwendung von Metoprolol bei Schwangeren vor.

Die derzeitigen Erfahrungen mit Metoprolol im ersten Schwangerschaftstrimester deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko hin.

Tierstudien haben erst in hohen Dosen eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

MetoHEXAL kann während der Schwangerschaft angewendet werden, wenn dies aus klinischer Sicht notwendig ist. Bei einer Behandlung mit Metoprolol während der Schwangerschaft sollte die geringstmögliche Dosis angewendet werden.

Es gibt Hinweise darauf, dass Metoprolol die Durchblutung der Plazenta vermindert und so zu fetalen Wachstumsstörungen führen kann. Eine Wachstumskontrolle des Fetus bei langdauernder Therapie ist daher anzuraten. Nach Gabe anderer Betarezeptorenblocker wurden Fehl-, Frühgeburten, intrauteriner Tod des Fetus und frühzeitige Wehen beobachtet.

Neugeborene von Frauen, die während der späten Schwangerschaft mit Metoprolol behandelt werden, können, aufgrund einer möglichen neonatalen Betablockade, ein erhöhtes Risiko für Bradykardie, Hypoglykämie und (selten) Hypotonie haben. Deshalb müssen Neugeborene 48 – 72 Stunden nach der Entbindung ärztlich überwacht werden.

Stillzeit

Metoprolol wird mit der Muttermilch konzentriert ausgeschieden. Bei therapeutischen Dosen von MetoHEXAL sind keine Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Kinder zu erwarten (Ausnahme sind „slow metabolizer“). MetoHEXAL kann während der Stillzeit angewendet werden. Allerdings sollten gestillte Säuglinge auf Anzeichen einer Betablockade hin überwacht werden.

MetoHEXAL 50/-100 Tabletten

Die durch die Muttermilch aufgenommene Menge an Metoprolol kann verringert werden, wenn erst 3 – 4 Stunden nach Einnahme des Medikaments gestillt wird.

Fertilität

Es gibt keine humanen Fertilitäts-Untersuchungen von Metoprolol.

Metoprolol zeigte in therapeutischen Dosen zwar Auswirkungen auf die Spermatogenese von Ratten, hatte jedoch in Fertilitätsstudien bei Tieren in höheren Dosen keinen Effekt auf die Empfängnisraten (siehe Kapitel 5.3).

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

Die Behandlung mit diesen Arzneimitteln bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle. Bevor der Patient am Straßenverkehr teilnimmt oder Maschinen bedient, sollte er sich bewusst sein, welche Auswirkungen Metoprolol auf ihn hat, da während der Behandlung mit Metoprolol Schwindel, Müdigkeit und Sehstörungen auftreten können (siehe Abschnitt 4.8). Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr selten:	Thrombozytopenie, Leukopenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Gelegentlich:	Gewichtszunahme
Psychiatrische Erkrankungen	
Gelegentlich:	Depression, Konzentrationsstörungen, Schlafstörungen bzw. Schläfrigkeit, verstärkte Traumaktivität, Benommenheit

<i>Selten</i>	Nervosität, Ängstlichkeit
<i>Sehr selten:</i>	Verwirrtheit, Persönlichkeitsveränderungen (z. B. Gefühlsschwankungen), Halluzinationen, Gedächtnisstörungen/Erinnerungsschwierigkeiten
Erkrankungen des Nervensystems	
<i>Sehr häufig:</i>	Müdigkeit
<i>Häufig</i>	Schwindelgefühl, Kopfschmerzen
<i>Gelegentlich:</i>	Parästhesien
<i>Sehr selten:</i>	Geschmacksstörungen
Augenerkrankungen	
<i>Selten:</i>	Konjunktivitis, verminderter Tränenfluss (dies ist beim Tragen von Kontaktlinsen zu beachten), Sehstörungen, gereizte Augen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
<i>Sehr selten:</i>	Tinnitus, Hörstörungen
Herzerkrankungen	
<i>Häufig:</i>	Bradykardie, Palpitationen
<i>Gelegentlich</i>	atrioventrikuläre Überleitungsstörungen (AV-Block I. Grades), Verstärkung einer Herzmuskelschwäche mit peripheren Ödemen, kardiogener Schock bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, Herzschmerzen
<i>Selten:</i>	Arrhythmien, kardiale Leitungsstörungen
Gefäßerkrankungen	
<i>Häufig:</i>	Kältegefühl in den Gliedmaßen, orthostatische Hypotonie, sehr selten mit Synkopen
<i>Sehr selten:</i>	Nekrose (bis zu Gangrän) bei bereits bestehenden peripheren Durchblutungsstörungen vor der Behandlung
<i>Nicht bekannt:</i>	Verstärkung der Beschwerden bei Patienten mit Claudicatio intermittens oder mit Raynaud-Syndrom
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
<i>Häufig:</i>	Atemnot insbesondere nach Anstrengung infolge einer möglichen Erhöhung des Atemwegwiderstandes bei entsprechend veranlagten Patienten (z. B. bei Asthma bronchiale)
<i>Gelegentlich:</i>	Bronchospasmen
<i>Selten:</i>	Rhinitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
<i>Häufig:</i>	vorübergehende Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit, Bauchschmerzen, Verstopfung oder Durchfall
<i>Gelegentlich</i>	Erbrechen
<i>Selten:</i>	Mundtrockenheit
Leber- und Gallenerkrankungen	
<i>Selten:</i>	veränderte Leberfunktionswerte
<i>Sehr selten</i>	Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
<i>Gelegentlich:</i>	Hautreaktionen wie Rötung und Juckreiz sowie Hautausschläge (z.B. in Form von psoriasiformer Hautveränderungen und dystrophischen Hautläsionen), übermäßiges Schwitzen
<i>Selten:</i>	Haarausfall
<i>Sehr selten:</i>	Lichtempfindlichkeit mit Auftreten von Hautausschlägen nach Lichteinwirkung, Auslösen einer Psoriasis, Verschlimmerung einer Psoriasis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
<i>Gelegentlich:</i>	Muskelkrämpfe
<i>Sehr selten:</i>	Muskelschwäche, Arthralgie

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

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

Hinweise

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

In seltenen Fällen kann ein latenter Diabetes mellitus in Erscheinung treten oder eine bereits manifester 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: schwere Hypotonie, Bradykardie bis zum Herzstillstand, Bradyarrhythmie, AV-Block, Herzinsuffizienz, kardiogener Schock, Herzstillstand, Bronchospasmen, Atembeschwerden, Bewusstlosigkeit (bis zum Koma), Krampfanfälle, Übelkeit, Erbrechen und Zyanose.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol, Antihypertensiva, Chinidin oder Barbituraten können die Symptome verschlimmert werden.

Die ersten Anzeichen einer Überdosierung treten 20 Minuten bis 4 Stunden nach der Einnahme auftreten. Die Wirkung einer massiven Überdosierung kann trotz abnehmender Plasmaspiegel über mehrere Tage andauern.

Maßnahmen

Patienten sollten ins Krankenhaus eingeliefert werden und im Allgemeinen sollte auf der Intensivstation eine kontinuierliche Überwachung der Herzfunktion, der Blutgase und eine biochemische Blutanalyse stattfinden. Bei Überdosierung oder bedrohlichem Abfall der Herzfrequenz und/oder des Blutdrucks muss die Behandlung mit MetoHEXAL abgebrochen werden.

Notfallmaßnahmen wie künstliche Beatmung oder die Anwendung eines Herzschrittmachers sollten gegebenenfalls eingeleitet werden. Auch Patienten, die eine kleine Überdosis eingenommen haben und denen es scheinbar gut geht, sollten engmaschig bezüglich auf Anzeichen einer Vergiftung überwacht werden.

Verwenden Sie im Fall einer potenziell lebensbedrohlichen oralen Überdosis sollte eine Magenspülung (falls innerhalb von 4 Stunden nach der Einnahme von Metoprolol) und/oder Aktivkohle, um das Arzneimittel aus dem Magen-Darm-Trakt zu entfernen. Es ist unwahrscheinlich, dass eine Hämodialyse einen nützlichen Beitrag zur Elimination von Metoprolol leistet.

Atropin kann intravenös verabreicht werden, um eine signifikante Bradykardie zu kontrollieren. Intravenöse Beta-Agonisten wie Prenalterol oder Isoprenalin sollten zur Behandlung der Bradykardie und Hypotonie verwendet werden; es können sehr hohe Dosen nötig sein, um die Beta-Blockade zu überwinden. Dopamin, Dobutamin oder Noradrenalin können gegeben werden, um den Blutdruck aufrecht zu erhalten. Glukagon hat positive inotrope und chronotrope Wirkungen auf das Herz, die von den Beta-adrenergen Rezeptoren unabhängig sind und es hat sich als wirksam bei der Behandlung von resistenter Hypotonie und Herzinsuffizienz im Zusammenhang mit einer Überdosierung mit Betarezeptorenblockern erwiesen. Die intravenöse Gabe von Calciumionen kann ebenfalls in Betracht gezogen werden.

Die Verwendung eines passageren Herzschrittmachers kann nötig sein.

Diazepam ist für die Kontrolle von Krampfanfällen das Arzneimittel der Wahl. Es empfiehlt sich die langsame intravenöse Gabe von Diazepam. Inhalative Beta-Agonisten (oder intravenöse Anwendung bei unzureichender Wirkung) oder intravenös verabreichtes Aminophyllin können zur Umkehrung des Bronchospasmus eingesetzt werden. Patienten sollten während und nach der Verabreichung des Bronchodilators auf Anzeichen von Herzrhythmusstörungen überwacht werden.

Das Betarezeptorenblocker-Entzugs-Phänomen kann nach einer Überdosis auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Metoprolol ist ein selektiver Beta₁-Rezeptorenblocker, d. h. er blockiert Beta₁-Rezeptoren im Herzen bei Dosierungen, die deutlich niedriger sind als die für die Blockade von Beta₂-Rezeptoren erforderlichen.

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

Metoprolol reduziert oder blockiert die stimulierende Wirkung von Katecholaminen auf das Herz (freigesetzt insbesondere in Zusammenhang mit körperlichem und mentalem Stress). Metoprolol reduziert eine Tachykardie, ein erhöhtes Herzzeitvolumen und eine erhöhte Kontraktilität des Herzens, welche in der Regel durch die plötzliche Zunahme von Katecholaminen ausgelöst werden, und es senkt den Blutdruck.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nahrungsaufnahme scheint zu einer Erhöhung der Absorptionsrate von Metoprolol und damit zu einer leicht erhöhten maximalen Plasmakonzentration zu führen. Dies hat jedoch keinen signifikanten Einfluss auf Clearance und T_{max}.

Es wird daher empfohlen, MetoHEXAL immer in gleicher zeitlicher Relation zur Nahrung, vorzugsweise morgens, einzunehmen.

Resorption

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.

Verteilung

Nur ein kleiner Anteil von Metoprolol, ca. 10 %, wird an Plasmaproteine gebunden. Das Verteilungsvolumen beträgt 5,5 l/kg

Biotransformation

Die Metabolisierung von Metoprolol erfolgt durch Oxidation in der Leber. Die 3 bekannten Hauptmetaboliten zeigten keine klinisch signifikante Betarezeptoren-blockierende Wirkung.

Metoprolol wird überwiegend, jedoch nicht ausschließlich über das Leberenzym Cytochrom (CYP) 2D6 metabolisiert. Aufgrund des Polymorphismus des CYP 2D6-Gens schwanken die Metabolisierungsraten interindividuell, wobei langsame Metabolisierer (ca. 7 – 8 %) höhere Plasmakonzentrationen und eine langsamere Elimination zeigen als schnelle Metabolisierer. Bei den einzelnen Patienten sind jedoch die Plasmakonzentrationen stabil und reproduzierbar.

Elimination

Mehr als 95 % einer oralen Dosis werden im Urin ausgeschieden. Ca. 5 % der Dosis, in Einzelfällen bis zu 30 %, werden unverändert ausgeschieden. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit von Metoprolol beträgt im Durchschnitt 3,5 Stunden (Bereich 1 – 9 Stunden). Die Gesamt-Clearance beträgt ca. 1 Liter/min.

Ältere Patienten

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

Nierenfunktionsstörung

Die systemische Verfügbarkeit und die Elimination von Metoprolol sind bei Patienten mit Niereninsuffizienz normal. Die Elimination der Metaboliten ist jedoch langsamer. Bei Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) unter 5 ml/min wurde eine signifikante Akkumulation der Metaboliten beobachtet. Dies führt jedoch zu keiner Verstärkung der Betarezeptoren-blockierenden Wirkung von Metoprolol.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberzirrhose kann die Bioverfügbarkeit von Metoprolol zunehmen und die Gesamt-Clearance abnehmen. Die Zunahme der Bioverfügbarkeit wird jedoch nur bei Patienten mit einer schweren Einschränkung der Leberfunktion oder einem portokavalen Shunt als klinisch relevant betrachtet. Bei Patienten mit portokavalem Shunt beträgt die Gesamt-Clearance ca. 0,3 Liter/min und die AUC-Werte sind etwa 6-fach höher als bei gesunden Patienten. Eine mäßige Einschränkung der Leberfunktion beeinflusst die Pharmakokinetik von Metoprolol nicht.

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

• Chronische Toxizität

Hund: oral 2-mal 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

Beta-Blocker haben bei Tieren kein teratogenes Potenzial gezeigt, verminderten jedoch in höheren Dosierungen den Blutfluss in der Nabelschnur, verzögerten das Wachstum, verringerten die Ossifikation und erhöhten die Häufigkeit von Todesfällen bei Feten und nach der Geburt.

Versuche an Ratten zeigten einen reversiblen Effekt auf die Spermatogenese ab einer Dosis von 3,5 mg/kg.

Allerdings zeigten andere Studien an männlichen Ratten keinen Einfluss auf die Reproduktionsleistung von männlichen Ratten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

MetoHEXAL 50/-100 mg Tabletten

- Calciumhydrogenphosphat Dihydrat
- Crospovidon
- hochdisperses Siliciumdioxid
- Hyprolase
- Lactose-Monohydrat
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
- Maisstärke
- mikrokristalline Cellulose

MetoHEXAL 100 mg retard/-200 mg retard, Retardtabletten

- Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ B)
- hochdisperses Siliciumdioxid
- Lactose-Monohydrat
- Macrogol 4000
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
- Maisstärke
- Hypromellose
- Talkum
- Farbstoff Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

MetoHEXAL 50/-100 mg Tabletten

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

MetoHEXAL 100 mg retard -200 mg retard, Retardtabletten

Nicht über 25° C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

MetoHEXAL 50 -100 mg Tabletten

PP/Aluminium- oder PVC/Aluminium-Blisterpackungen

Packungen mit 30, 50 und 100 Tabletten

MetoHEXAL 100 mg retard, Retardtabletten

PP/Aluminium- oder PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen Packungen mit 25, 30, 50 und 100 Retardtabletten

MetoHEXAL 200 mg retard, Retardtabletten

PP/Aluminium- oder PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen

Packungen mit 30, 50 und 100 Retardtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Hexal AG

Industriestraße 25

83607 Holzkirchen

Telefon: (08024) 908-0

Telefax: (08024) 908-1290

E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

MetoHEXAL 50 mg Tabletten

3075.01.00

MetoHEXAL 100 mg Tabletten

3075.00.00

MetoHEXAL 100 mg retard, Retardtabletten
43237.00.00

MetoHEXAL 200 mg retard, Retardtabletten
14047.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

MetoHEXAL 50 mg Tabletten

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. September 1983

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 09. Mai 2006

MetoHEXAL 100 mg Tabletten

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. September 1983

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 09. Mai 2006

MetoHEXAL 100 mg retard, Retardtabletten

Datum der Erteilung der Zulassung: 10. Mai 1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. Juli 2007

MetoHEXAL 200 mg retard, Retardtabletten

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. Dezember 1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 04. September 2006

10. STAND DER INFORMATION

April 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig