

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Metoprolol-ratiopharm® NK 50 mg Retardtabletten
Metoprolol-ratiopharm® NK 100 mg Retardtabletten
Metoprolol-ratiopharm® NK 200 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Metoprolol-ratiopharm® NK 50 mg Retardtabletten
1 Retardtablette enthält 50,0 mg Metoprolol-tartrat.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Sucrose

Metoprolol-ratiopharm® NK 100 mg Retardtabletten
1 Retardtablette enthält 100,0 mg Metoprolol-tartrat.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Sucrose

Metoprolol-ratiopharm® NK 200 mg Retardtabletten
1 Retardtablette enthält 200,0 mg Metoprolol-tartrat.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Sucrose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette
Die Retardtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Metoprolol-ratiopharm® NK 50 mg Retardtabletten
Tablette weiß, oblong, bikonvex mit beidseitiger Bruchkerbe

Metoprolol-ratiopharm® NK 100 mg Retardtabletten
Tablette weiß, oblong, bikonvex mit beidseitiger Bruchkerbe

Metoprolol-ratiopharm® NK 200 mg Retardtabletten
Tablette weiß, oblong, bikonvex mit beidseitiger Bruchkerbe

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Erwachsene:
- arterieller Bluthochdruck (Hypertonie)
 - chronische, stabile koronare Herzkrankheit (Angina pectoris)
 - Sekundärprophylaxe nach Herzinfarkt
 - schnelle Formen der Herzrhythmusstörungen (supraventrikuläre und ventrikuläre tachykarde Arrhythmien)
 - vorbeugende Behandlung der Migräne
- Kinder ab 6 Jahren und Jugendliche:
- Hypertonie

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Die Dosierung sollte individuell, vor allem nach dem Behandlungserfolg und der Pulsfrequenz festgelegt werden. Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende Dosierungsrichtlinien:

Erwachsene

Arterieller Bluthochdruck (Hypertonie)
50–200 mg Metoprolol-tartrat 1-mal täglich (entsprechend jeweils einer Retardtablette mit 50/100/200 mg Metoprolol-tartrat).

Chronische, stabile koronare Herzkrankheit (Angina pectoris)
50 mg, 100 mg oder 200 mg Metoprolol-tartrat 1-mal täglich (entsprechend jeweils 1 Retardtablette mit 50/100/200 mg Metoprolol-tartrat).

Sekundärprophylaxe nach Herzinfarkt
Metoprolol-tartrat wird eingesetzt bei Patienten, bei denen keine Gegenanzeigen für eine Behandlung mit β -Rezeptorblockern bestehen.

Im Anschluss an die Behandlung der Akutphase des Herzinfarktes erfolgt die Erhaltungstherapie mit 100–200 mg Metoprolol-tartrat 1-mal täglich (entsprechend 1 Retardtablette mit 100 bzw. 1 Retardtablette mit 200 mg Metoprolol-tartrat).

Bei behandlungsbedürftigem Abfall der Herzfrequenz und/ oder anderen Komplikationen ist Metoprolol sofort abzusetzen.

Schnelle Formen der Herzrhythmusstörungen (tachykarde Arrhythmien)
50–200 mg Metoprolol-tartrat 1-mal täglich (entsprechend jeweils 1 Retardtablette mit 50/100/200 mg Metoprolol-tartrat).

Vorbeugende Behandlung der Migräne
100–200 mg Metoprolol-tartrat 1-mal täglich (entsprechend jeweils 1 Retardtablette mit 100/200 mg Metoprolol-tartrat).

Kinder und Jugendliche

Hypertonie
Die empfohlene Anfangsdosis bei Bluthochdruckpatienten ab 6 Jahren ist einmal täglich 0,5 mg Metoprolol-tartrat pro kg Körpergewicht. Die zu verabreichende Dosis in Milligramm sollte möglichst nahe an der berechneten Dosis in mg/kg liegen.
Bei Patienten, die auf 0,5 mg/kg KG nicht ansprechen, kann die Dosis auf 1,0 mg Metoprolol-tartrat pro kg Körpergewicht erhöht werden, wobei 50 mg Metoprolol-tartrat nicht überschritten werden dürfen.

Bei Patienten, die auf 1,0 mg/kg KG nicht ansprechen, kann die Dosis auf maximal 2,0 mg Metoprolol-tartrat pro kg Körpergewicht erhöht werden. Dosen über 200 mg Metoprolol-tartrat 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.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei eingeschränkter Nierenfunktion, bei Hämodialyse und bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei eingeschränkter Leberfunktion sollte die Dosis wegen der höheren Bioverfügbarkeit individuell vermindert werden.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten sollte die Dosierung sehr vorsichtig eingestellt werden.

Sollte die Behandlung mit Metoprolol-tartrat nach längerer Anwendung unterbrochen

oder abgesetzt werden, 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 zur Herzschämie mit Exazerbation einer Angina pectoris oder zu einem Herzinfarkt oder zur Exazerbation einer Hypertonie führen.

Art der Anwendung

Diese Arzneimittel werden 1-mal täglich verabreicht und können unabhängig von den Mahlzeiten unzerkaut mit Flüssigkeit eingenommen werden. Die Retardtabletten haben eine Bruchrille und können leicht geteilt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Diese Arzneimittel dürfen nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Beta-Rezeptorblocker oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schock
- Herzinfarkt, wenn die Herzfrequenz < 45 Schläge/Minute ist, ein AV-Block 2. oder 3. Grades vorliegt, das P-R-Intervall im EKG länger als 240 ms ist, der systolische Blutdruck niedriger als 100 mmHg ist und eine mittlere bis schwere Herzinsuffizienz vorliegt
- unbehandelter Herzinsuffizienz
- Erregungsleitungsstörungen von den Vorhöfen auf die Kammern (AV-Block 2. und 3. Grades)
- Bradykardie (Ruhepuls vor der Behandlung unter 50 Schlägen pro Minute)
- Sinusknoten-Syndrom (sick sinus syndrome)
- sinuatrialem Block
- Hypotonie (Blutdruck systolisch < 90 mmHg)
- Azidose
- bronchialer Hyperreagibilität (z.B. bei Asthma bronchiale)
- Spätstadien peripherer Durchblutungsstörungen
- gleichzeitiger Gabe von MAO-Hemmstoffen (Ausnahme: MAO-B-Hemmstoffe)

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Diese Arzneimittel 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.

Bei schweren Nierenfunktionsstörungen wurde in Einzelfällen über eine Verschlech-

terung der Nierenfunktion unter Therapie mit β -Rezeptorblockern berichtet. Eine Anwendung von diesem Arzneimittel sollte in diesen Fällen unter entsprechender Überwachung der Nierenfunktion erfolgen.

β -Blocker dürfen nicht plötzlich abgesetzt werden. Sofern nötig sollte das Arzneimittel langsam ausschleichend abgesetzt werden. Das Absetzen der Medikation sollte unter enger medizinischer Kontrolle erfolgen, insbesondere bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung.

Bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen sollten Metoprolol nicht angewendet werden, solange nicht zwingende Gründe dafür vorliegen. Sofern jedoch der Einsatz erforderlich ist, kann der Einsatz eines β_2 -Bronchodilatators (z. B. Terbutalin) für einige Patienten ratsam sein.

Bei instabilem und Insulin-abhängigem Diabetes mellitus kann es erforderlich werden, die hypoglykämische Therapie anzupassen (wegen möglicher schwerer hypoglykämischer Zustände).

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion kann die Bioverfügbarkeit von Metoprolol erhöht sein. Daher ist eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung und unter Umständen eine Dosisreduktion erforderlich.

Die gleichzeitige Gabe von Adrenalin und β -Blockern kann zu einem Anstieg des Blutdrucks und zur Bradykardie führen.

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei:

- AV-Block 1. Grades,
- Diabetikern mit stark schwankenden Blutzuckerwerten sowie bei längerem strengen Fasten und schwerer körperlicher Belastung (wegen möglicher schwerer hypoglykämischer Zustände), sowie
- Patienten mit Phäochromozytom (vorherige Therapie mit α -Blockern erforderlich).

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

Vor einer Allgemeinanästhesie muss der Anästhesist über die Behandlung mit Metoprolol informiert werden. Wenn ein Absetzen von Metoprolol für erforderlich gehalten wird, sollte dies möglichst 48 Stunden vor der Anästhesie abgeschlossen sein.

Die Anwendung von **Metoprolol-ratiopharm® NK** kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von **Metoprolol-ratiopharm® NK** als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

Patienten mit der seltenen hereditären Störungen wie Fruktoseintoleranz, Glucose-Galaktose-Malabsorption oder Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten **Metoprolol-ratiopharm® NK** nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Metoprolol 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.

Metoprolol kann die Wirkung von gleichzeitig verabreichten blutdrucksenkenden Arzneimitteln (Diuretika, Vasodilatoren), sowie von trizyklischen Antidepressiva, Barbituraten, Phenothiazinen, Nitroglycerin und weiteren Antihypertensiva verstärken, so dass bei gleichzeitiger Gabe darauf zu achten ist, dass es nicht zu einem zu starken Blutdruckabfall (Hypotension) kommt.

Metoprolol kann die Kontraktionskraft des Myokards verringern und die Reizleitung im Herzen beeinflussen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Metoprolol und Calciumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazem-Typ oder anderen Antiarrhythmika ist eine sorgfältige Überwachung der Patienten angezeigt, da es zu Hypotension, Bradykardie oder anderen Herzrhythmusstörungen kommen kann.

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

Bei gleichzeitiger Anwendung von Metoprolol und Calciumantagonisten vom Nifedipin-Typ kann es zu einer verstärkten Blutdrucksenkung und in Einzelfällen zur Ausbildung einer Herzinsuffizienz kommen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Metoprolol und Herzglykosiden, Reserpin, alpha-Methyldopa, Guanfacin oder Clonidin 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 Metoprolol beendet wurde. Anschließend kann Clonidin stufenweise (siehe Fachinformation Clonidin) abgesetzt werden.

Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer sollten wegen möglicher überschießender Hypertension nicht zusammen mit Metoprolol eingenommen werden.

Da β -Blocker die periphere Durchblutung beeinflussen können, sollten Arzneimittel mit ähnlichen Wirkungen, wie z. B. Ergotamin, gleichzeitig nur unter Vorsicht gegeben werden.

Enzyminduktoren, wie z. B. Rifampicin können die Plasmakonzentration von Metoprolol senken und die blutdrucksenkende Wirkung von Metoprolol vermindern. Die Wirkung von Metoprolol kann durch Cimetidin verstärkt werden, da dies die Plasmakonzentration von Metoprolol erhöht. Hydralazin, Alkohol und selektive Serotoninwiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI's), z. B. Paroxetin, Fluoxetin und Sertralin, können ebenfalls die Wirkung von Metoprolol verstärken.

Die Ausscheidung von Lidocain kann durch Metoprolol vermindert werden.

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

Die gleichzeitige Anwendung von Metoprolol und Narkotika kann eine verstärkte Blutdrucksenkung zur Folge haben. Die negativ inotrope Wirkung der vorgenannten Arzneimittel kann sich addieren. Die neuromuskuläre Blockade durch Muskelrelaxantien (z. B. Suxamethonium, Tubocurarin) kann durch β -Rezeptorenhemmung von Metoprolol verstärkt werden.

Für den Fall dass Metoprolol vor Eingriffen in Allgemeinnarkose oder vor der Anwendung peripherer Muskelrelaxantien nicht abgesetzt werden kann, muss der Narkosearzt über die Behandlung mit Metoprolol informiert werden.

Indometacin und andere Prostaglandin-synthesehemmer können die blutdrucksenkende Wirkung von Metoprolol vermindern.

Unter Metoprolol-Therapie kann es zu einer verminderten Ansprechbarkeit auf Adrenalin bei der Behandlung einer allergischen Reaktion kommen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Metoprolol darf in der Schwangerschaft nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden, da bislang keine ausreichend gut dokumentierten Studien zu einer Anwendung an schwangeren Frauen existieren.

Metoprolol zeigte im Tierversuch keine Hinweise auf teratogene Eigenschaften.

Metoprolol passiert die Plazenta und kann in Feten zu Bradykardie, Hypotonie und Hypoglykämie führen.

Beta-Blocker reduzieren die placentare Durchblutung, was zu Frühgeburten oder zum intrauterinen Fruchttod führen kann.

Das Risiko von kardialen und pulmonalen Komplikationen bei pränatal Metoprolol-exponierten Neugeborenen ist in der Postpartalperiode erhöht.

Metoprolol sollte 48–72 Stunden vor dem errechneten Geburtstermin abgesetzt werden, wenn dies nicht möglich ist, müssen die Neugeborenen für die Dauer von 48–72 Stunden nach der Geburt sorgfältig auf Anzeichen einer Beta-Blockade überwacht werden.

Metoprolol geht in die Muttermilch über. Obwohl nach therapeutischen Dosierungen nicht mit unerwünschten Wirkungen zu rechnen ist (Ausnahme sind „slow metabolizer“), sollten gestillte Säuglinge auf Anzeichen einer Beta-Blockade hin beobachtet 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 das Reaktionsvermögen so weit 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, Dosierungserhöhung 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)

Blut und Lymphsystem

Sehr selten: Thrombozytopenie, Leukopenie.

Immunsystem

Bei Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen in der Vorgeschichte und bei Patienten mit Desensibilisierungstherapie kann es zu überschießenden anaphylaktischen Reaktionen kommen (siehe auch 4.4. „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Hormone

Maskierung der Symptome einer Thyreotoxikose.

Stoffwechsel und Ernährung

Gelegentlich: Gewichtszunahme

Selten: Ein latenter Diabetes mellitus kann in Erscheinung treten oder ein manifester Diabetes mellitus sich verschlechtern.

Sehr selten: Geschmacksstörungen
Störungen im Fettstoffwechsel: Meist normales Gesamtcholesterin, Verminderung des HDL-Cholesterins, Erhöhung der Triglyzeride im Plasma.

Nach längerem strengen Fasten oder schwerer körperlicher Belastung kann es bei gleichzeitiger Therapie mit Metoprololtartrat zu hypoglykämischen Zuständen kommen. Warnzeichen einer Hypoglykämie (insbesondere Tachykardie und Tremor) können verschleiert werden.

Psyche

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

Selten: Nervosität, Ängstlichkeit.

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

Nervensystem

Sehr häufig: Zentralnervöse Störungen wie Müdigkeit (insbesondere zu Beginn der Behandlung).

Häufig: Schwindel, Kopfschmerzen.

Gelegentlich: Parästhesien.

Augen

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

Ohr und Innenohr

Sehr selten: Hörstörungen, Tinnitus.

Herz

Häufig: Palpitationen, Bradykardie.

Gelegentlich: atrioventrikuläre Überleitungsstörungen, Verstärkung einer Herzinsuffizienz mit peripheren Ödemen und/oder Belastungsdyspnoe, Herzschmerzen.

Selten: kardiale Leitungsstörungen, Arrhythmien.

Sehr selten: Bei Patienten mit Angina pectoris eine Verstärkung der Anfälle.

Blutgefäße

Häufig: Orthostatische Hypotonie, sehr selten mit Bewusstlosigkeit, Kältegefühl in den Gliedmaßen.

Sehr selten: Verstärkung (bis zur Gangrän) bereits bestehender peripherer Durchblutungsstörungen, Verstärkung der Beschwerden bei Patienten mit Claudicatio intermittens oder mit Raynaud-Syndrom.

Atemwege

Häufig: Atemnot bei Patienten mit Neigung zu bronchospastischen Reaktionen, (insbesondere bei obstruktiven Atemwegserkrankungen).

Gelegentlich: Verengung der Atemwege bei Patienten mit Neigung zu bronchospastischen Reaktionen, (insbesondere bei obstruktiven Atemwegserkrankungen).

Selten: allergische Rhinitis.

Gastrointestinaltrakt

Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Diarrhoe, Bauchschmerzen (meist vorübergehend).

Selten: Mundtrockenheit.

Leber und Galle

Selten: Veränderte Leberfunktionswerte (Erhöhung der Transaminasen im Serum).

Sehr selten: Hepatitis.

Haut und Unterhautzellgewebe

Gelegentlich: Allergische Hautreaktionen (Rötung, Juckreiz, Exantheme), übermäßiges Schwitzen.

Selten: Haarausfall

Sehr selten: Lichtempfindlichkeit mit Auftreten von Hautausschlägen nach Lichteinwirkung, Psoriasis, psoriasiforme Exantheme.

Skelettmuskulatur, Bindegewebe und Knochen

Gelegentlich: Muskelkrämpfe.

Sehr selten: Arthralgie, Muskelschwäche.

Geschlechtsorgane

Selten: Libido- und Potenzstörungen, Induratio penis plastica (Peyronie Krankheit).

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

Überdosierung kann zu schwerer Hypotonie, Bradykardie bis zum Herzstillstand, AV-Block, Herzinsuffizienz, kardiogenem Schock führen. Zusätzlich können Atembeschwerden, Bronchospasmen, Bewusstseinsstörungen, Koma, Übelkeit, Erbrechen, Zyanose, Hypoglykämie und auch generalisierte Krampfanfälle und Hyperkaliämie auftreten. Die ersten Anzeichen einer Überdosierung treten üblicherweise 20 Minuten bis 2 Stunden nach Einnahme des Arzneimittels auf.

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

Die Behandlung sollte – ggf. unter intensivmedizinischen Bedingungen – eine engmaschige Kontrolle der kardiovaskulären, respiratorischen und renalen Funktionen, des Blutglukosespiegels und der Elektrolyte einschließen. Sofern die Einnahme erst kurz zurück liegt, kann eine weitere Resorption durch Herbeiführen von Erbrechen, Magenspülung oder Gabe von Aktivkohle verhindert werden. Die kardiovaskulären Wirkungen werden symptomatisch behandelt. Es können gegeben werden:

- Sympathomimetika in Abhängigkeit von Körpergewicht und Effekt (z. B. Dobutamin, Isoprenalin, Orciprenalin oder Adrenalin)
- Atropin (0,5–2 mg intravenös als Bolus)
- Glukagon (initial 1–10 mg intravenös, dann 2–2,5 mg pro Stunde als Dauerinfusion)

Bei therapierefraktärer Bradykardie sollte eine vorübergehende Herz-Schrittmachtherapie durchgeführt werden. Bei Bronchospasmus können β_2 -Sympathomimetika (als Aerosol, bei ungenügender Wirkung auch intravenös) oder Aminophyllin intravenös gegeben werden.

Durch Hämodialyse kann Metoprolol nicht ausreichend eliminiert werden.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakologisch-therapeutische Gruppe: selektiver Beta-Rezeptorenblocker, ATC-Code: C07A B02

Die Hauptwirkungen von Metoprolol werden durch dessen kompetitiven Antagonismus

an Beta-Adrenozeptoren vermittelt. Die Substanz hat eine relative Selektivität zu den Beta₁-Rezeptoren („Kardioselektivität“), die vorwiegend am Herzmuskel lokalisiert sind. Bei höheren Dosierungen hat Metoprolol allerdings auch einen Einfluss auf die Beta₂-Rezeptoren z.B. der Bronchien und Blutgefäße. Metoprolol hat keine intrinsische sympathomimetische Aktivität. Der stimulierende Effekt der Katecholamine auf das Herz wird durch Metoprolol reduziert. Als Folge werden die Erregungsleitung im AV-Knoten verlangsamt, die Herzfrequenz und das Schlagvolumen verringert, so dass die Herzarbeit reduziert wird. Der periphere Widerstand bleibt bei Langzeittherapie im Allgemeinen unverändert oder verringert sich.

In einer 4-wöchigen Studie konnte gezeigt werden, dass Metoprololtartrat den Placebokorrigierten systolischen Blutdruck bei 144 pädiatrischen Patienten (im Alter von 6 bis 16 Jahren) mit essentieller Hypertonie um 5,2 mmHg bei 0,2 mg/kg (p = 0,145), um 7,7 mmHg bei 1,0 mg/kg (p = 0,027) und um 6,3 mmHg bei 2,0 mg/kg Dosen (p = 0,049) mit einer Maximaldosis von 200 mg pro Tag im Vergleich zu 1,9 mmHg mit Placebo reduzierte. Bei dem diastolischen Blutdruck lag die Reduktion entsprechend bei 3,1 (p = 0,655), 4,9 (p = 0,28), 7,5 (p = 0,017) und 2,1 mmHg. Es wurden keine offensichtlichen Unterschiede bei der Blutdrucksenkung auf der Grundlage von Alter, dem Tannerstadium oder der ethnischen Zugehörigkeit beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Die Proteinbindung beträgt 10 %, das Verteilungsvolumen 5,5 l/kg. Metoprolol wird fast vollständig in der Leber metabolisiert. Zwei der drei Hauptmetaboliten (O-Desmethylnmetoprolol und Alpha-Hydroxymetoprolol) zeigen schwach Beta-rezeptorenblockierende Wirkungen.

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

Bei schwerer Leberzirrhose und portokavalem Shunt ist die Bioverfügbarkeit erhöht und die Clearance vermindert. Bei Patienten mit portokavaler Anastomose kann die AUC auf das 6fache ansteigen und die Clearance auf 0,3 ml/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

Untersuchungen zur Mutagenität und Kanzerogenität erbrachten für Metoprolol keine relevanten, auf ein genotoxisches oder

tumorerzeugendes Potential hinweisende Befunde.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Ethylcellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Hypromellose
Triethylcitrat
Sucrose
Maisstärke
Stärkehydrolysat
Hypromellose
Talkum
Macrogol 6000
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Metoprolol-ratiopharm® NK 50 mg Retardtabletten
Metoprolol-ratiopharm® NK 100 mg Retardtabletten
2 Jahre

Metoprolol-ratiopharm® NK 200 mg Retardtabletten
30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PP-/Aluminiumblisterpackungen
30 Retardtabletten
50 Retardtabletten
100 Retardtabletten
5 × 100 Retardtabletten*

PVC/PVDC/Aluminiumblisterpackungen
30 Retardtabletten
50 Retardtabletten
100 Retardtabletten
5 × 100 Retardtabletten*

HDPE-Flasche mit PP-Deckel
100 Retardtabletten**

* Teil einer Klinikpackung. Einzelverkauf unzulässig.

** Diese Packung ist nicht zur Abgabe an Ärzte oder Patienten bestimmt. Die Haltbarkeit und Stabilität dieses Fertigarzneimittels ist nur im zugelassenen Originalbehältnis geprüft.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Metoprolol-ratiopharm® NK 50 mg Retardtabletten
48949.00.00

Metoprolol-ratiopharm® NK 100 mg Retardtabletten
48949.01.00

Metoprolol-ratiopharm® NK 200 mg Retardtabletten
48949.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

17.12.2001

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt

Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH zur Bioverfügbarkeit von Metoprolol-ratiopharm® NK 200 mg Retardtabletten

Die folgenden Bioverfügbarkeitsstudien an jeweils 36 Probanden wurden im Jahr 2004 für **Metoprolol-ratiopharm® NK 200 mg Retardtabletten** im Vergleich zum Referenzpräparat durchgeführt:

1. Einmalgabe, nüchtern

Pharmakokinetische Parameter von Metoprolol nach Einmalgabe von 1 Retardtablette **Metoprolol-ratiopharm® NK 200 mg Retardtabletten** bzw. Referenzpräparat

	Metoprolol-ratiopharm® NK 200 mg Retardtabletten (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{max} [ng/ml]	111,53 ± 53,15	96,05 ± 50,47
t_{max} [h]	8,78	9,83
AUC_{0-t} [h × ng/ml]	2007,01 ± 1281,05	1991,43 ± 1353,73
$AUC_{0-\infty}$ [h × ng/ml]	2049,88 ± 1325,79	2035,92 ± 1415,34

C_{max} maximale Plasmakonzentration
 t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration
 AUC_{0-t} Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve berechnet von der ersten Einnahme bis zur Einnahme zum Zeitpunkt t
 $AUC_{0-\infty}$ Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve berechnet von der ersten Einnahme bis zur Einnahme zum Zeitpunkt $t = \infty$
 MW arithmetischer Mittelwert
 SD Standardabweichung

Siehe Abbildung 1

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von **Metoprolol-ratiopharm® NK 200 mg Retardtabletten** im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 101 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten von AUC_{0-t} s. o.).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC, C_{max} und t_{max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.

2. Mehrfachgabe

Pharmakokinetische Parameter von Metoprolol nach siebenmaliger täglicher Einmalgabe von 1 Retardtablette **Metoprolol-ratiopharm® NK 200 mg Retardtabletten** bzw. Referenzpräparat.

	Metoprolol-ratiopharm® NK 200 mg Retardtabletten (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
$C_{min,ss}$ [ng/ml]	51,48 ± 37,37	58,63 ± 53,43
$C_{max,ss}$ [ng/ml]	161,37 ± 71,61	152,09 ± 87,81
$t_{max,ss}$ [h]	8,36	8,78
$AUC_{t,ss}$ [h × ng/ml]	2424,30 ± 1228,55	2551,54 ± 1678,66

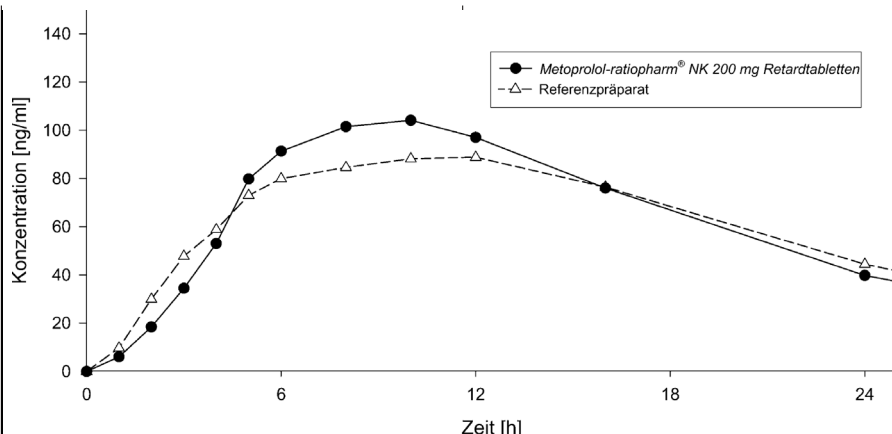


Abb. 1: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Metoprolol nach Einmalgabe von 1 Retardtablette **Metoprolol-ratiopharm® NK 200 mg Retardtabletten** bzw. Referenzpräparat

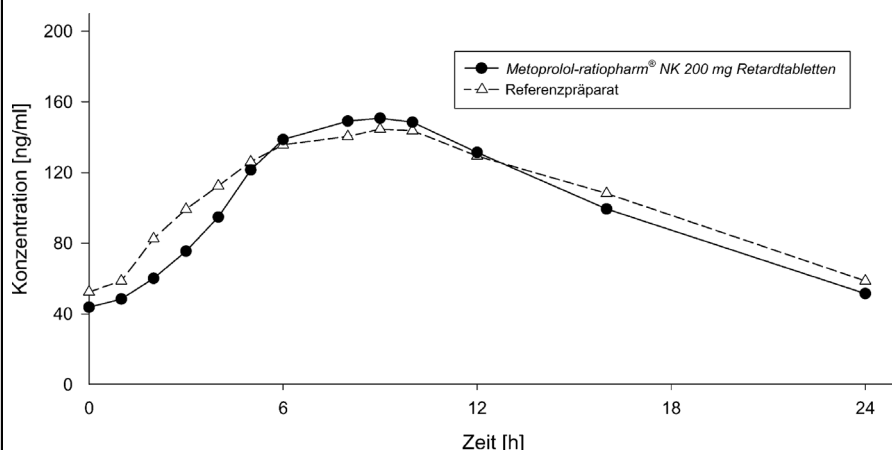


Abb. 2: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Metoprolol nach siebenmaliger täglicher Einmalgabe von 1 Retardtablette **Metoprolol-ratiopharm® NK 200 mg Retardtabletten** bzw. Referenzpräparat

$C_{min,ss}$ minimale Plasmakonzentration im steady-state
 $C_{max,ss}$ maximale Plasmakonzentration im steady-state
 $t_{max,ss}$ Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration im steady-state
 $AUC_{t,ss}$ Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
 MW arithmetischer Mittelwert
 SD Standardabweichung

Siehe Abbildung 2

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von **Metoprolol-ratiopharm® NK 200 mg Retardtabletten** im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 95 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC, C_{max} und t_{max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.