

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Metoprololsuccinat plus 95/12,5 - 1 A Pharma
95 mg/12,5 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Retardtablette enthält 95 mg Metoprololsuccinat (Ph.Eur.) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Glucose, Lactose-Monohydrat und Saccharose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Hellgelbe, runde Tablette mit einseitiger Bruchkerbe

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Nicht organbedingter Bluthochdruck (essenzielle Hypertonie).

Das Kombinationspräparat Metoprololsuccinat plus 95/12,5 - 1 A Pharma darf nur angewendet werden, wenn eine vorangegangene Therapie mit einem der Einzelwirkstoffe (retardiertes Metoprololsuccinat oder Hydrochlorothiazid) keine ausreichende Blutdrucknormalisierung bewirken konnte.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Grundsätzlich sollte die blutdrucksenkende Behandlung mit der jeweils niedrigsten vorgesehenen Dosis eines Einzelwirkstoffes begonnen und bei Bedarf langsam gesteigert werden.

Die fixe Kombination Metoprololsuccinat plus 95/12,5 - 1 A Pharma sollte erst nach vorangegangener Therapie mit entweder Hydrochlorothiazid oder retardiertem Metoprololsuccinat angewendet werden, falls durch den entsprechenden Einzelwirkstoff kein ausreichender Therapieerfolg erzielt werden konnte.

Es gelten nachfolgende Dosierungsrichtlinien:

Als normale Tagesdosis soll 1 Retardtablette Metoprololsuccinat plus 95/12,5 - 1 A Pharma eingenommen werden. Bei Bedarf kann die Dosis auf maximal 2 Retardtabletten täglich morgens als Einzeldosis erhöht werden.

Bei gleichzeitig eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion ist die Elimination des Metoprolol-Anteils von Metoprololsuccinat plus 95/12,5 - 1 A Pharma vermindert, sodass unter Umständen eine Dosisreduktion erforderlich ist.

Art der Anwendung

Die Retardtabletten sind unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. ein Glas Wasser) nach dem Essen einzunehmen.

Dosierungsänderung oder Therapieabbruch

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

Soll die Behandlung mit Metoprololsuccinat plus 95/12,5 - 1 A Pharma nach längerer Anwendung unterbrochen oder abgesetzt werden, sollte dies grundsätzlich langsam ausschleichend erfolgen. Abruptes Absetzen von Betablockern ist besonders bei Patienten mit hohem Risiko gefährlich und sollte deshalb vermieden werden. Falls die Therapie mit Metoprololsuccinat beendet werden soll, sollte dies allmählich über einen Zeitraum von mindestens 2 Wochen durchgeführt werden. Hierbei wird die Dosis jeweils um die Hälfte reduziert, bis schließlich eine ganze 23,75 mg-Retardtablette auf eine halbe Tablette reduziert wird. Dabei kann eine reine Metoprolol-Tablette verabreicht werden.

Die letzte Dosisstärke sollte vor dem Absetzen mindestens über 4 Tage gegeben werden. Falls Symptome auftreten, wird ein langsames Absetzen empfohlen. Das plötzliche Absetzen von Betablockern kann eine chronische Herzmuskelschwäche verschlechtern und außerdem das Risiko für einen Herzinfarkt und plötzlichen Herztod erhöhen.

4.3 Gegenanzeigen

Metoprololsuccinat plus 95/12,5 - 1 A Pharma darf nicht angewendet werden:

- bei Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, andere Betarezeptorenblocker, andere Thiaziddiuretika oder Sulfonamide (mögliche Kreuzreaktionen beachten) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bei AV-Block 2. oder 3. Grades
- bei Sinusknoten-Syndrom (sick sinus syndrome) außer Patienten mit permanentem Herzschrittmacher
- bei sinuatrialem Block
- bei kardiogenem Schock
- bei instabiler, dekompensierter Herzmuskelschwäche (Lungenödem, Minderperfusion oder Hypotension)
- bei Patienten mit dauerhafter oder intermittierender inotroper Therapie mit Betarezeptor-Agonisten
- bei Bradykardie (Ruhepuls unter 50 Schläge pro Minute vor Behandlungsbeginn)
- bei Hypotonie (systolisch unter 90 mmHg)
- bei Azidose
- bei Spätstadien peripherer arterieller Durchblutungsstörungen
- bei bronchialer Hyperreagibilität (z. B. Asthma bronchiale)
- bei gleichzeitiger Gabe von Monoaminoxidase (MAO)-Hemmstoffen (Ausnahme MAO-B-Hemmstoffe)
- bei schweren Nierenfunktionsstörungen (Niereninsuffizienz mit Oligurie oder Anurie; Kreatinin-Clearance kleiner als 30 ml/min und/oder Serumkreatinin über 1,8 mg/100 ml)
- bei akuter Glomerulonephritis
- bei Coma und Praecoma hepaticum
- bei therapieresistenter Hypokaliämie (unter 3,5 mmol/l)
- bei Hyperkalzämie
- bei Gicht, bei bekannter Hyperurikämie
- bei schwerem Natriummangel im Blut (Hyponatriämie)
- bei Hypovolämie
- in der Schwangerschaft
- in der Stillzeit

Die intravenöse Anwendung von Calciumantagonisten vom Verapamil- und Diltiazemtyp oder anderen Antiarrhythmika (wie Disopyramid) ist bei Patienten, die mit Metoprololsuccinat plus 95/12,5 - 1 A Pharma behandelt werden, kontraindiziert (Ausnahme: Intensivmedizin).

Metoprolol darf Patienten mit einem vermuteten akuten Herzinfarkt so lange nicht gegeben werden, wie deren Puls unter 45 Schläge pro Minute liegt, das PQ-Intervall mehr als 0,24 Sekunden beträgt oder der systolische Blutdruck unter 100 mmHg liegt.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei:

- AV-Block 1. Grades
- Diabetes-Patienten mit stark schwankenden Blutzuckerwerten
- strengem Fasten oder schwerer körperlicher Belastung
- Patienten mit einem hormonproduzierenden Tumor des Nebennierenmarks (Phäochromozytom, vorherige Therapie mit Alphablockern erforderlich)
- Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion (Serumkreatinin $> 1,2 < 1,8$ mg/dl)
- Patienten, die gleichzeitig mit Digitalispräparaten, Glukokortikoiden oder Laxanzien behandelt werden
- zerebrovaskulären Durchblutungsstörungen
- koronarer Herzkrankheit

Anaphylaktischer Schock

Betarezeptorenblocker können die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen und die Schwere anaphylaktischer Reaktionen, d. h. akuter allergischer Allgemeinreaktionen erhöhen. Deshalb ist eine strenge Indikationsstellung bei Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen in der Vorgeschichte und bei Patienten unter Therapie zur

Schwächung bzw. Aufhebung der allergischen Reaktionsbereitschaft (Hyposensibilisierungstherapien: Vorsicht, überschießende anaphylaktische Reaktionen) geboten.

Psoriasis

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

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.

Herzfrequenzstörungen

Falls ein Patient eine zunehmende Bradykardie entwickelt, sollte die Dosierung schrittweise reduziert oder die Behandlung schrittweise abgesetzt werden.

Elektrolyte

Während der Behandlung mit Metoprololsuccinat plus 95/12,5 - 1 A Pharma sollten die Patienten auf eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme achten und wegen des Kaliumverlustes kaliumreiche Nahrungsmittel zu sich nehmen (Bananen, Gemüse, Nüsse); evtl. ist wegen des erhöhten Kaliumverlustes eine gleichzeitige Therapie mit kaliumsparenden Diuretika erforderlich.

Die Kaliumkontrollen sollten anfangs häufiger erfolgen. Wenn sich ein Gleichgewicht im Kaliumhaushalt eingestellt hat, genügt es, den Serumkaliumspiegel seltener zu kontrollieren.

Ferner sollten Natrium, Kalzium, Glucose, Harnsäure, Blutfette und Kreatinin im Serum in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden.

Periphere arterielle Durchblutungsstörungen

Metoprolol sollte mit Vorsicht bei Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen (z. B. Morbus Raynaud oder Raynaud Phänomen, 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. Bei gleichzeitiger Gabe von Metoprolol, wenn eine Thyreotoxikose oder der Verdacht einer Thyreotoxikose vorliegt, sollten die Schilddrüsen- und Herzfunktion engmaschig überwacht werden.

Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Winkelverschlussglaukom

Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transienter Myopie und zu einem akuten Winkelverschlussglaukom führen kann. Symptome wie eine akut einsetzende verminderte Sehschärfe oder Augenschmerzen können typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Behandlungsbeginn auftreten. Ein unbehandeltes akutes Engwinkelglaukom kann zu dauerhaftem Sehverlust führen.

Als Erstmaßnahme sollte das Arzneimittel so schnell wie möglich abgesetzt werden. Umgehende medizinische oder operative Behandlungen müssen bei anhaltendem erhöhten Augeninnendruck in Betracht gezogen werden. Risikofaktoren, die die Entstehung eines akuten Engwinkelglaukoms begünstigen könnten, schließen eine Allergie gegenüber Sulfonamiden oder Penicillin in der Krankengeschichte ein.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs

In zwei epidemiologischen Studien auf der Grundlage des dänischen nationalen Krebsregisters wurde ein erhöhtes Risiko von nicht-melanozytärem Hautkrebs (NMSC) [Basalzellkarzinom (BCC) und Plattenepithelkarzinom (SCC)] mit steigender kumulativer Dosis von Hydrochlorothiazid beobachtet. Photosensibilisierende Wirkungen von Hydrochlorothiazid könnten zur Entstehung von NMSC beitragen.

Patienten, die Hydrochlorothiazid einnehmen, sollten über das NMSC-Risiko informiert werden, und es sollte ihnen geraten werden, ihre Haut regelmäßig auf neue Läsionen zu prüfen und unverzüglich alle verdächtigen

Hautveränderungen zu melden. Den Patienten sollten mögliche vorbeugende Maßnahmen empfohlen werden, um das Risiko von Hautkrebs zu minimieren; z. B. Einschränkung der Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV-Strahlung oder im Fall einer Exposition Verwendung eines angemessenen Sonnenschutzes. Verdächtige Hautveränderungen sollten unverzüglich untersucht werden, ggf. einschließlich histologischer Untersuchungen von Biopsien. Bei Patienten, bei denen bereits ein NMSC aufgetreten ist, sollte die Verwendung von Hydrochlorothiazid überprüft werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

Akute Atemwegstoxizität

Es wurden sehr seltene schwere Fälle von akuter Atemwegstoxizität, einschließlich des akuten Atemnotsyndroms (ARDS), nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid berichtet. Ein Lungenödem entwickelt sich typischerweise innerhalb von Minuten bis Stunden nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid. Zu den Symptomen gehören zu Beginn Dyspnoe, Fieber, Verschlechterung der Lungenfunktion und Hypotonie. Bei Verdacht auf ARDS sollte Metoprololsuccinat plus 95/12,5 - 1 A Pharma abgesetzt und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden. Hydrochlorothiazid darf nicht bei Patienten angewendet werden, bei denen nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid bereits einmal ein ARDS aufgetreten ist.

Dosisanpassung und Therapieabbruch

Die Therapie mit Metoprololsuccinat plus 95/12,5 - 1 A Pharma sollte abgebrochen werden bei therapieresistenter Entgleisung des Elektrolythaushalts, orthostatischen Beschwerden (z. B. Schwarzwerden vor den Augen, Schwindel, evtl. Ohnmacht), Überempfindlichkeitsreaktionen, starken Beschwerden im Magen-Darm-Trakt, zentralnervösen Störungen, Pankreatitis, Blutbildveränderungen, bei akuter Gallenblasenentzündung, beim Auftreten einer Vaskulitis und Verschlimmerung einer bestehenden Kurzsichtigkeit.

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

Schwangerschaft

Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit Hydrochlorothiazid unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.6).

Doping

Die Anwendung von Metoprololsuccinat plus 95/12,5 - 1 A Pharma kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die missbräuchliche Anwendung von Metoprololsuccinat plus 95/12,5 - 1 A Pharma zu Dopingzwecken kann die Gesundheit gefährden.

Metoprololsuccinat plus 95/12,5 - 1 A Pharma enthält Glucose, Lactose und Saccharose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose- oder Fructose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Metoprololsuccinat plus 95/12,5 - 1 A Pharma nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Bei gleichzeitiger Anwendung von Metoprololsuccinat plus 95/12,5 - 1 A Pharma und Insulin oder oralen blutzuckersenkenden Medikamenten kann deren Wirkung verstärkt werden; die Symptome einer Hypoglykämie, besonders Tachykardie und Tremor, sind verschleiert oder abgemildert. Die Wirkung von Insulin kann auch vermindert werden oder unverändert sein. Daher sind regelmäßige Blutzuckerkontrollen erforderlich.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Metoprololsuccinat plus 95/12,5 - 1 A Pharma kann durch andere blutdrucksenkende Arzneimittel (besondere Vorsicht bei Prazosin), Barbiturate, Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva, Vasodilatoren (z. B. Glyceroltrinitrat) und Alkohol verstärkt werden.

Werden unter der Behandlung mit Metoprololsuccinat plus 95/12,5 - 1 A Pharma zusätzlich Calciumantagonisten vom Nifedipintyp oder ACE-Hemmer eingenommen, kann der Blutdruck, insbesondere zu Behandlungsbeginn, stark abfallen und in Einzelfällen kann es zur Ausbildung einer Herzinsuffizienz kommen.

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 plus 95/12,5 - 1 A Pharma muss deshalb die intravenöse Verabreichung von Calciumantagonisten oder Antiarrhythmika unterbleiben.

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.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Metoprololsuccinat plus 95/12,5 - 1 A Pharma 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.

Nach abruptem Absetzen von Clonidin bei gleichzeitiger Anwendung von Metoprololsuccinat plus 95/12,5 - 1 A Pharma kann der Blutdruck überschießend ansteigen. Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit Clonidin darf Clonidin erst abgesetzt werden, wenn einige Tage zuvor die Verabreichung von Metoprololsuccinat plus 95/12,5 - 1 A Pharma beendet wurde. Anschließend kann Clonidin stufenweise abgesetzt werden.

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

Monoaminoxidase (MAO)-Hemmstoffe (Ausnahme MAO-B-Hemmstoffe) sollten wegen möglicher überschießender Hypertension nicht zusammen mit Metoprololsuccinat plus 95/12,5 - 1 A Pharma eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Metoprolol ist ein metabolisches Substrat des Cytochrom-P450-Isoenzyms CYP2D6. Arzneimittel mit enzyminduzierender oder enzymhemmender Wirkung können den Plasmaspiegel von Metoprolol beeinflussen. Der Plasmaspiegel von Metoprolol kann erhöht sein bei gleichzeitiger Gabe von Substanzen, die über CYP2D6 metabolisiert werden, wie z. B. Antiarrhythmika, Antihistaminika, Histamin-2-Rezeptor-Antagonisten (z. B. Cimetidin), Antidepressiva, Antipsychotika, COX-2-Hemmer, Alkohol und gefäßerweiternde Mittel (z. B. Hydralazin). Die Plasmakonzentration von Metoprolol wird durch Rifampicin erniedrigt.

Die Ausscheidung anderer Medikamente kann durch Metoprololsuccinat plus 95/12,5 - 1 A Pharma vermindert werden (z. B. Lidocain, Chinidin).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Metoprololsuccinat plus 95/12,5 - 1 A Pharma und Noradrenalin, Adrenalin oder anderen sympathomimetisch wirkenden Substanzen (z. B. enthalten in Hustenmitteln, Nasen- und Augentropfen) ist ein beträchtlicher Blutdruckanstieg möglich.

Die Wirkungen harnsäuresenkender Medikamente sowie von Noradrenalin und Adrenalin können abgeschwächt werden.

Die dämpfenden Wirkungen von Metoprololsuccinat plus 95/12,5 - 1 A Pharma und Alkohol können sich gegenseitig verstärken.

Die gleichzeitige Anwendung von Metoprololsuccinat plus 95/12,5 - 1 A Pharma und Narkotika kann eine verstärkte Blutdrucksenkung zur Folge haben. Die die Herzkraft schwächenden Wirkungen von Metoprololsuccinat plus 95/12,5 - 1 A Pharma und einem Narkotikum können sich addieren. Deshalb sollte der Narkosearzt über die Behandlung mit Metoprololsuccinat plus 95/12,5 - 1 A Pharma informiert werden.

Die neuromuskuläre Blockade durch periphere Muskelrelaxanzien (z. B. Suxamethonium, Tubocurarin) kann aufgrund der Hemmung der Betarezeptoren durch Metoprololsuccinat plus 95/12,5 - 1 A Pharma verstärkt werden.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Metoprololsuccinat plus 95/12,5 - 1 A Pharma kann vermindert werden durch gleichzeitige Einnahme von Schmerz- und Rheumamitteln (Salicylate, nichtsteroidale Antirheumatika, z. B. Indometacin). Bei hochdosierter Salicylateinnahme kann die toxische Wirkung des Salicylates auf das zentrale Nervensystem verstärkt werden. Bei Patienten, die unter der Therapie mit Metoprololsuccinat plus 95/12,5 - 1 A Pharma eine Hypovolämie entwickeln, kann die gleichzeitige Gabe nichtsteroidaler Antiphlogistika ein akutes Nierenversagen auslösen.

Bei vorhandenem Kalium- und/oder Magnesiummangel können die Wirkungen und Nebenwirkungen von Herzglykosiden (Mittel zur Verstärkung der Herzkraft) verstärkt sein.

Die gleichzeitige Anwendung von Metoprololsuccinat plus 95/12,5 - 1 A Pharma und kaliuretischen Diuretika (z. B. Furosemid), Glukokortikoiden, ACTH, Carbenoxolon, Penicillin G, Salicylaten, Amphotericin B oder Laxanzien kann zu verstärkten Kaliumverlusten führen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Zytostatika (z. B. Cyclophosphamid, Fluorouracil, Methotrexat) ist mit verstärkter Knochenmarkstoxizität (insbesondere Granulozytopenie) zu rechnen.

Bei gleichzeitiger hochdosierter Behandlung mit Lithium-haltigen Arzneimitteln (gegen Depressionen) kann die Lithiumwirkung auf Herz und Gehirn zunehmen.

Die Aufnahme von Hydrochlorothiazid kann durch die gleichzeitige Gabe von Colestyramin vermindert sein.

In Einzelfällen sind Hämolysen durch Bildung von Antikörpern gegen Hydrochlorothiazid bei gleichzeitiger Einnahme von Methyldopa beschrieben worden.

Die gleichzeitige Gabe von Thiaziden (einschließlich Hydrochlorothiazid) und Allopurinol kann möglicherweise die Häufigkeit von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol erhöhen.

Die gleichzeitige Gabe von Thiaziden und Amantadin kann möglicherweise das Risiko von Amantadin-bedingten Nebenwirkungen erhöhen.

Die gleichzeitige Anwendung mit Vitamin D kann die Ausscheidung von Kalzium über den Urin vermindern und den Anstieg von Kalzium im Serum verstärken.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Kalziumsalzen kann, durch Zunahme der tubulären Kalzium-Wiederaufnahme, eine Hyperkalzämie auftreten.

Die gleichzeitige Anwendung mit Ciclosporin kann das Risiko einer Hyperurikämie und gichtartiger Komplikationen verstärken.

Thiazide können die hyperglykämische Wirkung von Diazoxid verstärken.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Metoprololsuccinat plus 95/12,5 - 1 A Pharma ist während Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Schwangerschaft

Metoprolol

Betablocker reduzieren im Allgemeinen die Plazentaperfusion, was mit Wachstumsverzögerung, intrauterinem Tod, Fehlgeburt und vorzeitigen Wehen in Verbindung gebracht wurde. Betablocker können beim Fötus, Neugeborenen und beim gestillten Kind möglicherweise Nebenwirkungen, wie z. B. Bradykardie, verursachen.

Hydrochlorothiazid (HCTZ)

Die Anwendung von HCTZ in der Schwangerschaft ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft vor, insbesondere während des ersten Trimesters. Ergebnisse aus Tierstudien sind unzureichend.

Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Auf Grund des pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann es bei Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters zu einer Störung der fetoplazentaren Perfusion und zu fetalen und neonatalen Auswirkungen wie Ikterus, Störung des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenien kommen.

Auf Grund des Risikos eines verringerten Plasmavolumens und einer plazentaren Hypoperfusion, ohne den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen, sollte Hydrochlorothiazid bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder einer Präeklampsie nicht zur Anwendung kommen.

Stillzeit

Metoprololsuccinat plus 95/12,5 - 1 A Pharma ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

Die Behandlung des Bluthochdrucks mit diesem Arzneimittel bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle. Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung, 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 ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Nicht bekannt: nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom) (Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen Hydrochlorothiazid und NMSC festgestellt (siehe auch Abschnitt 4.4 und 5.1).)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Blutbildveränderungen in Form einer aplastischen Anämie, Thrombozytopenie und Leukopenie, hochgradige Verminderung bestimmter weißer Blutkörperchen mit Infektneigung und schweren Allgemeinsymptomen (Agranulozytose)

Sehr selten: immunhämolytische Anämie durch Bildung von Antikörpern gegen Hydrochlorothiazid bei gleichzeitiger Einnahme von Methyldopa

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: allergische Hauterscheinungen, Idiosynkrasie

Sehr selten: allergischer Schnupfen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Ein latenter Diabetes mellitus kann erkennbar werden oder eine bereits bestehende Zuckerkrankheit sich verschlechtern (Symptome: Hyperglykämie, Glukosurie). Unter der Therapie kann es zu Störungen im Fettstoffwechsel kommen: Bei meist normalem Gesamtcholesterin wurde eine Verminderung des HDL-Cholesterins und eine Erhöhung der Triglyceride im Plasma beobachtet.

Die Harnsäurewerte im Blut können sich erhöhen (Hyperurikämie); bei disponierten Patienten können Gichtanfälle ausgelöst werden. Die Anwendung von Metoprololsuccinat plus 95/12,5 - 1 A Pharma kann bei langfristiger, kontinuierlicher Einnahme zu Elektrolytveränderungen führen, insbesondere zu einer Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie und Hypochlorämie sowie zu einer Hyperkalzämie. Als Folge der Elektrolyt- und Flüssigkeitsverluste kann sich eine metabolische Alkalose entwickeln bzw. eine bereits bestehende metabolische Alkalose verschlechtern.

Selten: Nach längerem strengem Fasten oder schwerer körperlicher Belastung kann es bei gleichzeitiger Metoprololsuccinat plus 95/12,5 - 1 A Pharma-Therapie zu hypoglykämischen Zuständen kommen. Warnzeichen eines erniedrigten Blutzuckers - insbesondere Tachykardie und Tremor - können verschleiert werden.

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: depressive Verstimmungszustände, Verwirrtheit, Halluzinationen

Selten: Nervosität, Ängstlichkeit

Sehr selten: Persönlichkeitsveränderungen (z. B. Gefühlsschwankungen)

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Benommenheit, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen

Gelegentlich: insbesondere zu Beginn der Behandlung zentralnervöse Störungen wie Müdigkeit, Schlafstörungen, Schlaflosigkeit, verstärkte Traumaktivität, Alpträume, Konzentrationsstörungen. Diese Erscheinungen sind gewöhnlich leichter Art und vorübergehend. Kribbeln in den Gliedmaßen

Sehr selten: Amnesie, Gedächtnisstörungen

Augenerkrankungen

Selten: Konjunktivitis und verminderter Tränenfluss (dies ist beim Tragen von Kontaktlinsen zu beachten);

Augenreizung, geringgradige Sehstörungen (z. B. verschwommenes Sehen, Farbsehstörungen (Gelbsehen) oder eine Verschlimmerung einer bestehenden Kurzsichtigkeit

Sehr selten: Flimmern vor den Augen

Nicht bekannt: akute Myopie, akutes Engwinkelglaukom, Aderhauterguss

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Sehr selten: Hörstörungen, Ohrensausen

Herzerkrankungen

Häufig: Palpitationen, Bradykardie

Gelegentlich: atrioventrikuläre Überleitungsstörungen, Verstärkung einer Herzmuskelschwäche mit peripheren Ödemen (Flüssigkeitsansammlungen), kardiogener Schock bei Patienten mit akutem Herzinfarkt, präkordiale Schmerzen

Selten: kardiale Leitungsstörungen, Arrhythmien

Sehr selten: Verstärkung der Anfälle bei Angina pectoris

Gefäßerkrankungen

Häufig: Kältegefühl in den Gliedmaßen, orthostatische Hypotonie (sehr selten mit Synkope)

Selten: Vaskulitis

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: Belastungsdyspnoe

Gelegentlich: Infolge einer möglichen Erhöhung des Atemwiderstandes kann es bei Patienten mit Neigung zu bronchospastischen Reaktionen, z. B. bei asthmoider Bronchitis, insbesondere bei obstruktiven Atemwegserkrankungen zu einer Verengung der Atemwege und zu Atemnot kommen.

Selten: akute interstitielle Pneumonie

Sehr selten: allergisches Lungenödem mit Schocksymptomatik, akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: vorübergehend Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit, Leibschmerzen, Durchfall, Verstopfung

Gelegentlich: Erbrechen, Appetitlosigkeit, Krämpfe

Selten: Mundtrockenheit, Entzündung der Bauchspeicheldrüse

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Erhöhung der Transaminasen GOT, GPT; Gelbsucht, intrahepatische Cholestase, akute Gallenblasenentzündung (bei bestehendem Gallensteinleiden)

Sehr selten: Hepatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Gelegentlich: Hautreaktionen wie Rötung und Juckreiz sowie Hautausschläge (meist psoriasiforme und dystrophische Hautläsionen), Schwitzen, stark juckende Quaddeln (Urtikaria), Lichtempfindlichkeit mit Auftreten von

Hautausschlägen nach Lichteinwirkung

Selten: kleinflächige Einblutungen in der Haut und Schleimhaut (Purpura), Haarausfall, nekrotisierende Angiitis

Sehr selten: Arzneimittel, die Betarezeptorenblocker enthalten, können in Einzelfällen eine Schuppenflechte (Psoriasis vulgaris) auslösen, die Symptome dieser Erkrankung verschlechtern oder zu psoriasiformen Hautausschlägen führen; kutaner Lupus erythematodes

Nicht bekannt: systemischer Lupus erythematodes

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Gelegentlich: Muskelkrämpfe

Selten: Muskelschwäche

Sehr selten: Bei Langzeittherapie wurde in Einzelfällen eine Arthropathie und/oder Arthralgie beobachtet, wobei ein oder mehrere Gelenke betroffen sein können (Mono- und Polyarthrit).

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: akute Nierenentzündung (interstitielle Nephritis)

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten: Impotenz, Libido- und Potenzstörungen

Sehr selten: Induratio penis plastica (Peyronie-Krankheit)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Erschöpfung

Selten: Arzneimittelfieber. Bei hoher Dosierung kann es, insbesondere bei Vorliegen von Venenerkrankungen, zu Thrombosen und Embolien kommen.

Sehr selten: Geschmacksstörungen

Untersuchungen

Gelegentlich: Gewichtszunahme, reversibler Anstieg stickstoffhaltiger, harnpflichtiger Stoffe (Harnstoff, Kreatinin) im Serum, vor allem zu Behandlungsbeginn

Selten: Erhöhung der Blutfettwerte

Die Symptome einer schweren Schilddrüsenüberfunktion (Thyreotoxikose) können maskiert 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: <https://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome der Intoxikation

Überdosierung kann zu schwerer Hypotonie, Herzinsuffizienz, kardiogenem Schock und Bradykardie bis zum Herzstillstand führen. Zusätzlich können Atembeschwerden, Bronchospasmen, Erbrechen, Bewusstseinsstörungen und auch generalisierte Krampfanfälle auftreten. Durch den Diuretikaanteil von Metoprololsuccinat plus 95/12,5 - 1 A Pharma muss auch mit einer länger als 24 Stunden anhaltenden Diurese und einer stärkeren Ausscheidung von Natrium und Chlorid gerechnet werden. Bei chronischer Überdosierung können Störungen des Kaliumhaushalts im Vordergrund stehen. Es kann sich eine Hypokaliämie entwickeln.

Therapie von Intoxikationen

Bei Überdosierung oder bedrohlichem Abfall von Puls und/oder Blutdruck muss die Behandlung mit Metoprololsuccinat plus 95/12,5 - 1 A Pharma abgebrochen werden.

Neben allgemeinen Maßnahmen der primären Giftelimination (induziertes Erbrechen, Magenspülung) oder resorptionsmindernden Maßnahmen (medizinische Kohle) müssen unter intensivmedizinischen Bedingungen die vitalen Parameter sowie Wasser- und Elektrolythaushalt, Säure-Basen-Haushalt, Blutzucker und harnpflichtige Substanzen überwacht und Abweichungen ggf. korrigiert werden.

Als Gegenmittel können gegeben werden:

Atropin: 0,5 bis 2,0 mg i. v. (intravenös) als Bolus.

Glukagon: initial 1 bis 10 mg i. v., dann 2 bis 2,5 mg pro Stunde als Dauerinfusion.

Betasymphomimetika in Abhängigkeit von Körpergewicht und Effekt: Dopamin, Dobutamin, Isoprenalin, Orciprenalin oder Adrenalin.

Bei therapierefraktärer Bradykardie sollte eine Schrittmachertherapie durchgeführt werden.

Bei Bronchospasmus können Beta₂-Sympathomimetika (als Aerosol, bei ungenügender Wirkung auch intravenös) oder Aminophyllin intravenös gegeben werden.

Bei Krampfanfällen empfiehlt sich die langsame i. v.-Gabe von Diazepam.

Bei Störungen des Elektrolythaushalts und bei Flüssigkeitsverlust muss ein Ausgleich der Natrium- und Flüssigkeitsverluste durch kochsalzhaltige Getränke, ggf. physiologische Kochsalzlösung i. v., erfolgen.

Bei chronischer Intoxikation und Hypokaliämie muss für einen Ausgleich des Kaliumdefizits gesorgt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Selektiver Betarezeptorenblocker und Benzothiadiazin-Derivat
ATC-Code: C07BB02

Metoprolol, ein Betarezeptorenblocker, 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 (ISA) und nur schwach ausgeprägte membranstabilisierende Wirkung. Die Substanz senkt in Abhängigkeit von der Höhe des Sympathikotonus die Frequenz und die Kontraktionskraft des Herzens, die AV-Überleitungsgeschwindigkeit und die Plasma-Renin-Aktivität. Metoprolol kann durch Hemmung von Beta₂-Rezeptoren eine Erhöhung des Tonus der glatten Muskulatur bewirken.

Hydrochlorothiazid ist ein Benzothiadiazin-Derivat, das wie andere Diuretika dieser Gruppe primär eine Mehrausscheidung von Elektrolyten bewirkt und sekundär durch das osmotisch gebundene Wasser den Harnfluss vergrößert.

Thiaziddiuretika hemmen vorwiegend im distalen Tubulus die Natriumreabsorption, wobei maximal etwa 15 % des glomerulär filtrierten Natriums ausgeschieden werden können. Das Ausmaß der Chloridausscheidung entspricht etwa der Natriumausscheidung. Durch Hydrochlorothiazid nimmt auch die Kaliumausscheidung zu, die im Wesentlichen durch die Kaliumsekretion im distalen Tubulus und im Sammelrohr bestimmt wird (vermehrter Austausch zwischen Natrium- und Kaliumionen).

Durch hohe Hydrochlorothiazid-Dosen kann Bikarbonat infolge einer Hemmung der Carboanhydrase vermehrt ausgeschieden werden, wodurch der Urin alkalisiert wird.

Durch Azidose oder Alkalose wird die saluretische bzw. diuretische Wirkung des Hydrochlorothiazids nicht wesentlich beeinflusst.

Die glomeruläre Filtrationsrate wird initial geringgradig vermindert.

Während der Langzeittherapie mit Hydrochlorothiazid wird die Kalziumausscheidung über die Niere reduziert, sodass eine Hyperkalzämie resultieren kann.

Bei hypertensiven Patienten hat Hydrochlorothiazid einen blutdrucksenkenden Effekt. Der Mechanismus ist bisher noch nicht ausreichend geklärt. Diskutiert wird u.a., dass die gefäßtonusmindernde Wirkung der Thiaziddiuretika durch Abnahme der Natriumkonzentration in der Gefäßwand und damit durch eine verringerte Ansprechbarkeit auf Noradrenalin bedingt ist. Bei chronisch niereninsuffizienten Patienten (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min und/oder Serumkreatinin über 1,8 mg/100 ml) ist Hydrochlorothiazid praktisch unwirksam.

Die diuretische Wirkung tritt innerhalb 1 – 2 Stunden ein. Die diuretische Wirkdauer beträgt dosisabhängig 10 – 12 Stunden, die antihypertensive Wirkdauer beträgt bis zu 24 Stunden.

Durch diese feste Kombination dieser beiden blutdrucksenkenden Substanzen mit unterschiedlichem Angriffspunkt erhält man einen additiven blutdrucksenkenden Effekt der Einzelkomponenten. Durch eine Diuretika-Monotherapie kommt es primär zu einer Verminderung des extrazellulären Flüssigkeitsraums, was reaktiv zu einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems führt. Ein Teil des blutdrucksenkenden Effektes geht damit verloren. Die Gegenregulation, d. h. die erhöhte Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron- und auch des sympathischen Systems kann durch gleichzeitige Gabe von Betablockern gebremst werden.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs

Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen Hydrochlorothiazid und NMSC beobachtet. Eine Studie umfasste eine Grundgesamtheit aus 71.533 Fällen von BCC und 8.629 Fällen von SCC mit Kontrollgruppen von 1.430.833 bzw. 172.462 Personen. Eine hohe Hydrochlorothiazid-Dosierung ≥ 50.000 mg kumulativ) war assoziiert mit einer bereinigten Odds-Ratio von 1,29 (95 % Konfidenzintervall: 1,23 – 1,35) für BCC und 3,98 (95 % Konfidenzintervall: 3,68 – 4,31) für SCC. Sowohl bei BCC als auch bei SCC wurde eine eindeutige kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung ermittelt. Eine weitere Studie ergab einen möglichen Zusammenhang zwischen Lippenkrebs (SCC) und der Exposition gegenüber Hydrochlorothiazid: 633 Fälle von Lippenkrebs wurden mittels eines risikoorientierten Stichprobenverfahrens mit einer Kontrollgruppe von 63.067 Personen abgeglichen. Es wurde eine kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung mit einer bereinigten Odds-Ratio von 2,1 (95 % Konfidenzintervall: 1,7 – 2,6) festgestellt, die sich bei hoher Exposition (~ 25.000 mg) auf eine Odds-Ratio von 3,9 (3,0 – 4,9) und bei der höchsten kumulativen Dosis (~ 100.000 mg) auf eine Odds-Ratio von 7,7 (5,7 – 10,5) erhöhte (siehe auch Abschnitt 4.4).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Metoprolol

Resorption

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. 50 %. Maximale Plasmaspiegel werden nach 1,5 – 2 Stunden erreicht.

Verteilung

Die Proteinbindung beträgt 12 %, das relative Verteilungsvolumen 5,6 l/kg.

Biotransformation

Metoprolol wird vorwiegend über das Isoenzym CYP 2D6 fast vollständig in der Leber metabolisiert. Zwei der drei Hauptmetaboliten zeigen schwach Betarezeptoren-blockierende Eigenschaften, sind jedoch klinisch nicht relevant. Bei Leberzirrhose muss wegen der dann verminderten Metabolisierungsrate mit erhöhten Plasmaspiegeln an unverändertem Metoprolol gerechnet werden.

Elimination

Die Elimination erfolgt überwiegend renal (ca. 95 %). Unverändertes Metoprolol macht ca. 10 % der Gesamtausscheidung aus. Die Eliminationshalbwertszeit von Metoprolol beträgt 3 – 5 Stunden.

Hydrochlorothiazid

Resorption

Hydrochlorothiazid wird nach oraler Applikation aus dem Gastrointestinaltrakt zu ca. 80 % resorbiert. Die systemische Verfügbarkeit beträgt ca. 70 %. Maximale Plasmakonzentrationen werden gewöhnlich nach 2 – 5 Stunden gemessen.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Hydrochlorothiazid beträgt 64 %; das relative Verteilungsvolumen beträgt 0,5 bis 1,1 l/kg.

Elimination

Hydrochlorothiazid wird bei Gesunden unverändert vorwiegend renal ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt bei normaler Nierenfunktion 6 – 8 Stunden. Sie erhöht sich bei eingeschränkter Nierenfunktion und liegt bei terminal insuffizienten Patienten bei ca. 20 Stunden.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion kann Hydrochlorothiazid als Folge der verzögerten renalen Exkretion kumulieren. Bei Nierenkranken liegen deshalb die Plasmaspiegel von Hydrochlorothiazid höher und nehmen auch langsamer ab als bei Gesunden.

Bei eingeschränkter Leberfunktion ist keine nennenswerte Beeinträchtigung der Pharmakokinetik zu erwarten, da Hydrochlorothiazid zu 95 % unverändert über die Nieren ausgeschieden wird. Dies gilt jedoch nicht für Patienten mit hepatogenem Hydrops, weil hierbei vielfach gleichzeitig eine Einschränkung der Nierenfunktion besteht.

Bioverfügbarkeit

Die systemische Verfügbarkeit von Metoprololsuccinat in Metoprololsuccinat plus 95/12,5 - 1 A Pharma beträgt durchschnittlich 88 % derjenigen von allein gegebenem Metoprololsuccinat, die von Hydrochlorothiazid durchschnittlich 99 % derjenigen von allein gegebenem Hydrochlorothiazid.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Metoprolol

Akute Toxizität

Nach einmaliger oraler Anwendung an verschiedenen Tierarten zeigt Metoprolol eine niedrige Toxizität.

Chronische Toxizität

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 ausreichenden Erkenntnisse über die Sicherheit einer Anwendung im 1. und 2. Trimenon der Schwangerschaft vor. Berichte über Geburtsschädigungen durch Metoprolol wurden nicht gefunden.

Bei der Anwendung von Metoprolol in den letzten 3 Monaten der Schwangerschaft sind bei bisher ca. 100 Mutter-Kind-Paaren keine Schädigungen der Neugeborenen beobachtet worden.

Humanstudien ergaben Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Plazentaperfusion durch Metoprolol. Zum Zeitpunkt der Geburt sind die Serumkonzentrationen von Mutter und Kind vergleichbar. In der Muttermilch erreicht Metoprolol das 3-Fache der gleichzeitig bei der Mutter gemessenen Serumkonzentration. Bei täglicher Einnahme von 200 mg Metoprolol werden ca. 225 µg/l Milch ausgeschieden.

Hydrochlorothiazid

Akute Toxizität

Nach einmaliger oraler Anwendung an verschiedenen Tierarten zeigt Hydrochlorothiazid eine niedrige Toxizität.

Chronische Toxizität

In Untersuchungen zur subchronischen und chronischen Toxizität am Tier (Hund, Ratte) zeigten sich außer Veränderungen im Elektrolytgleichgewicht keine auffälligen Befunde.

Kanzerogenität

Langzeituntersuchungen mit Hydrochlorothiazid wurden an Ratten und Mäusen durchgeführt und zeigten keine relevanten Erhöhungen der Anzahl von Tumoren in den Dosisgruppen.

Mutagenität

In-vitro und *in-vivo* Mutagenitätstests zur Induktion von Gen- und Chromosomenmutationen durch Hydrochlorothiazid verliefen negativ.

Reproduktionstoxikologie

Hydrochlorothiazid passiert im Tierversuch die Plazenta. Untersuchungen an drei Tierarten (Ratte, Maus, Kaninchen) ergaben keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung.

Beim Menschen liegen Erfahrungen mit der Anwendung in der Schwangerschaft für über 7.500 Mutter-Kind-Paare vor. Davon wurden 107 im 1. Trimester exponiert. Es besteht der Verdacht, dass bei Verwendung in der 2. Hälfte der Schwangerschaft bei Neugeborenen eine Thrombozytopenie ausgelöst werden kann. Auswirkungen von Störungen des Elektrolythaushalts der Schwangeren auf den Fötus sind möglich.

Hydrochlorothiazid geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Für Thiaziddiuretika ist bekannt, dass sie die Laktation hemmen können.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- mikrokristalline Cellulose
- Crospovidon
- Glucose
- Hypromellose
- Lactose-Monohydrat
- Macrogol 4000
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
- Maisstärke
- Polyacrylat-Dispersion 30 %
- hochdisperses Siliciumdioxid
- Saccharose
- Talkum
- Titandioxid (E 171)
- Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aclar/Alu-Blisterpackungen oder PVC/PVdC/Alu-Blisterpackungen
Packungen mit 30, 50, 60 und 100 Retardtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendete Arzneimittel ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

1 A Pharma GmbH
Industriestraße 18
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-3030
E-Mail: medwiss@1apharma.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

58471.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

04. Januar 2006

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

02. April 2013

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig