

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Metoprolol AL 50
Metoprololtartrat 50 mg pro Tablette

Metoprolol AL 100
Metoprololtartrat 100 mg pro Tablette

Metoprolol AL 200 retard
Metoprololtartrat 200 mg pro Retardtablette

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Metoprolol AL 50
1 Tablette enthält 50 mg Metoprololtartrat (Ph. Eur.).
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Tablette enthält 107,38 mg Lactose-Monohydrat.

Metoprolol AL 100
1 Tablette enthält 100 mg Metoprololtartrat (Ph. Eur.).
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Tablette enthält 214,75 mg Lactose-Monohydrat.

Metoprolol AL 200 retard
1 Retardtablette enthält 200 mg Metoprololtartrat (Ph. Eur.).
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Retardtablette enthält 66 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Metoprolol AL 50
Tablette

Weiß, runde, bikonvexe Tablette mit beidseitiger Bruchkerbe (Snap-Tab).

Metoprolol AL 100
Tablette

Weiß, runde, bikonvexe Tablette mit beidseitiger Kreuzbruchkerbe (Snap-Tab).

Metoprolol AL 200 retard
Retardtablette

Weiß, runde, bikonvexe Retardtablette mit beidseitiger Bruchkerbe (Snap-Tab).

Die Tabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

- Arterielle Hypertonie,
- koronare Herzkrankheit,
- hyperkinetisches Herzsyndrom (funktionelle Herzbeschwerden),
- tachykardie Herzrhythmusstörungen,
- Reinfarktprophylaxe,
- Migräneprophylaxe.

Zusätzlich für Metoprolol AL 50/- 100

- Akutbehandlung des Herzinfarktes.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

Es gelten folgende Richtdosen:

**Metoprolol AL 50/- 100
Arterielle Hypertonie**

1- bis 2-mal täglich 50 mg Metoprololtartrat bzw. 1-mal täglich 50–100 mg Metoprololtartrat (entspr. 50–100 mg Metoprololtartrat/Tag).

Falls erforderlich kann die Tagesdosis auf 2-mal 100 mg Metoprololtartrat erhöht werden (entspr. 200 mg Metoprololtartrat/Tag).

**Koronare Herzkrankheit
Hyperkinetisches Herzsyndrom (sog. funktionelle Herzbeschwerden)**

1- bis 2-mal täglich 50 mg Metoprololtartrat bzw. 1-mal täglich 50–100 mg Metoprololtartrat (entspr. 50–100 mg Metoprololtartrat/Tag).

Falls erforderlich kann die Tagesdosis unter Kontrolle des Blutdruckes auf 2-mal 100 mg Metoprololtartrat erhöht werden (entspr. 200 mg Metoprololtartrat/Tag).

Tachykardie Herzrhythmusstörungen

1- bis 2-mal täglich 100 mg Metoprololtartrat (entspr. 100–200 mg Metoprololtartrat/Tag).

Akutbehandlung des Herzinfarktes und Reinfarktprophylaxe

Metoprolol AL 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 Beta-Rezeptorenblockern bestehen (siehe Abschnitt 4.3).

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 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.

Erhaltungsdosis

Anschließend an die Akuttherapie werden 2-mal täglich 100 mg Metoprololtartrat (entspr. 200 mg Metoprololtartrat/Tag) gegeben.

Bei behandlungsbedürftigem Abfall von Herzfrequenz und/oder Blutdruck oder anderen Komplikationen ist Metoprolol AL sofort abzusetzen.

Migräneprophylaxe

1- bis 2-mal täglich 100 mg Metoprololtartrat (entspr. 100–200 mg Metoprololtartrat/Tag).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
Bei stark eingeschränkter Leberfunktion ist die Elimination von Metoprolol vermindert,

sodass unter Umständen eine Dosisreduktion erforderlich ist.

**Metoprolol AL 200 retard
Arterielle Hypertonie
Hyperkinetisches Herzsyndrom (sog. funktionelle Herzbeschwerden)**

1-mal täglich $\frac{1}{2}$ Retardtablette (entspr. 100 mg Metoprololtartrat/Tag).

**Koronare Herzkrankheit
Tachykardie Herzrhythmusstörungen
Migräneprophylaxe**

1-mal täglich $\frac{1}{2}$ – 1 Retardtablette (entspr. 100–200 mg Metoprololtartrat/Tag).

Reinfarktprophylaxe

Metoprolol AL wird eingesetzt bei Patienten, für die keine Gegenanzeigen für eine Behandlung mit Beta-Rezeptorenblockern bestehen.

Im Anschluss an die Behandlung der Akutphase des Herzinfarktes erfolgt die Erhaltungstherapie mit 1-mal täglich $\frac{1}{2}$ – 1 Retardtablette (entspr. 100–200 mg Metoprololtartrat/Tag).

Bei behandlungsbedürftigem Abfall von Herzfrequenz und/oder Blutdruck oder anderen Komplikationen ist Metoprolol AL sofort abzusetzen.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei stark eingeschränkter Leberfunktion ist die Elimination von Metoprolol vermindert, sodass unter Umständen eine Dosisreduktion erforderlich ist.

Hinweis:

Bei diesem Arzneimittel ist der Wirkstoff in eine Matrix, eine Art Gerüst, eingebettet, aus der er nach und nach freigesetzt wird. Die leere Matrix wird z.T. scheinbar unverändert ausgeschieden. Dies hat keinen Einfluss auf die Wirksamkeit des Arzneimittels, da auch in diesen Fällen der Wirkstoff während der Darmpassage vollständig freigesetzt wurde.

Art der Anwendung

Die Tabletten/Retardtabletten sind unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit nach einer Mahlzeit einzunehmen.

Zusätzlich für Metoprolol AL 50/- 100

Sie sollten bei Einmalgabe morgens bzw. bei zweimaliger Gabe morgens und abends eingenommen werden.

Hinweise zur Teilung

Metoprolol AL ermöglicht durch die Tablettenform (Snap-Tab-Technologie) eine einfache und genaue Teilung, und zwar Metoprolol AL 50/- 200 retard in zwei gleich große Teile und Metoprolol AL 100 in vier gleich große Teile. Zum Teilen legt man die (Retard-)Tablette mit der großen (Kreuz-) Bruchkerbe nach oben auf eine harte, flache Unterlage und teilt die Tablette durch Daumendruck.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Anwendung ist zeitlich nicht begrenzt.

Sollte die Behandlung mit Metoprolol AL nach längerer Anwendung unterbrochen oder abgesetzt werden, sollte dies grundsätzlich langsam ausschleichend erfolgen, da abruptes Absetzen zur Herzschiämie mit Exazerbation einer Angina pectoris, zu einem Herzinfarkt oder zur Exazerbation einer Hypertonie führen kann.

4.3 Gegenanzeigen

Metoprolol AL darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Beta-Rezeptorenblocker oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- dekompensierter oder manifester Herzinsuffizienz,
- kardiogenem Schock,
- AV-Block 2. oder 3. Grades,
- Sinusknoten-Syndrom (sick sinus syndrome),
- sinuatrialem Block,
- Bradykardie (Ruhepuls kleiner als 50 Schläge pro Minute vor Behandlungsbeginn),
- Hypotonie (systolisch kleiner als 90 mmHg),
- Azidose,
- bronchialer Hyperreagibilität (z.B. bei Asthma bronchiale),
- schweren peripheren Durchblutungsstörungen,
- schwerem Asthma bronchiale oder Auftreten von Bronchospasmen in der Vorgeschichte,
- unbehandeltem Phäochromozytom,
- gleichzeitiger Gabe von MAO-Hemmstoffen (Ausnahme MAO-B-Hemmstoffe).

Die Anwendung von Metoprolol ist beim Myokardinfarkt bei einer Herzfrequenz < 45 Schläge/min, PR-Intervall > 0,24 s, systolischem Blutdruck < 100 mmHg und/oder schwerer Herzinsuffizienz kontraindiziert.

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei:

- AV-Block 1. Grades,
- Diabetikern mit stark schwankenden Blutzuckerwerten (wegen möglicher schwerer hypoglykämischer Zustände),
- längerem strengem Fasten und schwerer körperlicher Belastung (wegen möglicher schwerer hypoglykämischer Zustände),
- Patienten mit Phäochromozytom (Metoprolol erst nach vorheriger Alpha-Blockade verabreichen),
- Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Absinken des Pulses unter 45 Schläge/min ist die Behandlung mit Metoprolol ausbleichend zu beenden.

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

Beta-Rezeptorenblocker können die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen und die Schwere anaphylaktischer Reaktionen erhöhen. Deshalb ist eine strenge Indikationsstellung bei Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen in der Vorge-

schichte und bei Patienten unter Desensibilisierungstherapie (Vorsicht, überschießende anaphylaktische Reaktionen) geboten.

Die Indikation zur Beendigung einer chronischen Beta-Blocker-Behandlung vor einem chirurgischen Eingriff sollte von einem kardiologisch erfahrenen Arzt in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Erkrankung gestellt werden. Die beeinträchtigte Fähigkeit des Herzens, auf adrenerge Stimuli zu reagieren, kann das Risiko einer Anästhesie oder eines chirurgischen Eingriffs vergrößern. Die Vorteile der Fortsetzung einer Behandlung mit einem Beta-Rezeptorenblocker sollten in jedem Einzelfall gegen die Risiken des Absetzens abgewogen werden. Vor einer Narkose ist der Anästhesist über die Behandlung mit Metoprolol AL zu informieren. Es ist ein Narkosemittel mit dem geringstmöglichen kardiodepressiven Effekt zu wählen. Wenn es für notwendig erachtet wird, Beta-Rezeptorenblocker vor einem chirurgischen Eingriff abzusetzen, sollte dies schrittweise erfolgen und ca. 48 Stunden vor der Narkose beendet sein.

Anwendung bei älteren Menschen

Vorsicht ist bei älteren Patienten geboten. Durch zu starke Senkung des Blutdrucks oder der Anzahl der Herzschläge pro Minute kann es zu ungenügender Blutversorgung lebenswichtiger Organe kommen.

Dopingkontrollen

Die Anwendung von Metoprolol AL kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die gesundheitlichen Folgen der Anwendung von Metoprolol AL als Dopingmittel können nicht abgesehen werden, schwerwiegende Gesundheitsgefährdungen sind nicht auszuschließen.

Sonstige Bestandteile

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

Zusätzlich für Metoprolol AL 50/- 100

Metoprolol AL enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Bei gleichzeitiger Anwendung von 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.

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

Bei gleichzeitiger Anwendung von Metoprolol und Calciumantagonisten vom Nifedipin-Typ kann es zu einer verstärkten Blutdruck-

senkung und in Einzelfällen zur Ausbildung einer Herzinsuffizienz kommen.

Die kardiodepressiven Wirkungen von Metoprolol und Antiarrhythmika können sich addieren.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Metoprolol AL und Calciumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazem-Typ oder anderen Antiarrhythmika (wie Disopyramid) ist eine sorgfältige Überwachung der Patienten angezeigt, da es zu Hypotension, Bradykardie oder anderen Herzrhythmusstörungen kommen kann. 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).

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 Überleitung kommen.

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

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.

Unter Metoprolol-Therapie kann es zu einer verminderten Ansprechbarkeit auf die zur Behandlung der allergischen Reaktion gewöhnlich eingesetzte Adrenalin-Dosis kommen.

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

Besondere Vorsicht ist bei erstmaliger gemeinsamer Verabreichung von Beta-Rezeptorenblockern und Prazosin geboten.

Nichtsteroidale Antiphlogistika wie Indometacin oder Enzyminduktoren wie Rifampicin können die blutdrucksenkende Wirkung von Metoprolol vermindern.

Die Wirkung von Metoprolol kann durch Cimetidin verstärkt werden.

Metoprolol kann die Ausscheidung anderer Medikamente (z.B. Lidocain) vermindern.

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

Die neuromuskuläre Blockade durch periphere Muskelrelaxanzien (z.B. Suxamethonium, Tubocurarin) kann durch die Beta-Rezeptorenhemmung von Metoprolol verstärkt werden.

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

Bei gleichzeitiger Einnahme von Metoprolol und Alkohol kann sich die Wirkung von Alkohol verändern.

Inhibitoren des Cytochrom-P450-Isoenzym 2D6

Metoprolol ist ein Substrat des Cytochrom-P450-Isoenzym CYP2D6. Der Plasmaspiegel von Metoprolol kann durch die gleichzeitige Gabe von CYP2D6 hemmenden Substraten erhöht und durch die Gabe von CYP2D6 induzierenden Wirkstoffen gesenkt werden.

Die zur Erhöhung des Metoprolol-Plasmaspiegels führenden Substanzen sind u.a.

- Antiarrhythmika (z.B. Amiodaron),
- Antihistaminika (z.B. Diphenhydramin),
- H₂-Rezeptor-Antagonisten (z.B. Cimetidin),
- Antidepressiva (z.B. Fluoxetin, Paroxetin oder Bupropion),
- Antipsychotika (z.B. Thioridazin),
- COX-2-Inhibitoren (z.B. Celecoxib),
- Antimalariamittel (z.B. Hydroxychloroquin),
- antivirale Substanzen (z.B. Ritonavir),
- Arzneimittel gegen Pilzkrankungen (z.B. Terbinafin).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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 teratogenen Eigenschaften (siehe Abschnitt 5.3).

Metoprolol passiert die Plazenta und kann im Feten zu Bradykardie, Hypotonie und Hypoglykämie führen. Betablocker reduzieren die plazentare Durchblutung, was zu Fehlgeburten 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 Neugeborene für die Dauer von 48–72 Stunden nach der Geburt sorgfältig auf Anzeichen einer Beta-Blockade überwacht werden.

Stillzeit

Metoprolol geht in die Muttermilch über. In der Muttermilch erreicht Metoprolol in etwa das Dreifache der bei der Mutter gemessenen Serumkonzentration. Obwohl nach therapeutischen Dosierungen nicht mit unerwünschten Wirkungen zu rechnen ist (Ausnahme sind „slow metaboliser“), 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 diesen Arzneimitteln 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, Dosiserhöhung und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), 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.

Endokrine Erkrankungen

Nicht bekannt: Metoprolol kann die Symptome einer Thyreotoxikose maskieren.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Selten: Ein latenter Diabetes mellitus kann in Erscheinung treten oder ein manifester Diabetes mellitus sich verschlechtern. Nach längerem strengem Fasten oder schwerer körperlicher Belastung kann es bei gleichzeitiger Metoprolol-Therapie zu hypoglykämischen Zuständen kommen. Warnzeichen einer Hypoglykämie (insbesondere Tachykardie und Tremor) können verschleiert werden.

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Depressive Verstimmungen, Verwirrtheit, Alpträume oder verstärkte Traumaktivität, Schlafstörungen, Halluzinationen.

Selten: Herabgesetzte Aufmerksamkeit.

Sehr selten: Persönlichkeitsveränderungen (z.B. Gefühlsschwankungen, kurzdauernder Gedächtnisverlust).

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Müdigkeit, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Erschöpfungszustände. Gelegentlich: Parästhesien, Benommenheit.

Augenerkrankungen

Selten: Konjunktivitis, verminderter Tränenfluss (beim Tragen von Kontaktlinsen beachten).

Sehr selten: Sehstörungen, trockene oder entzündete Augen.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Sehr selten: Schwerhörigkeit, Hörstörungen, Tinnitus.

Herzkrankungen

Häufig: Bradykardie.

Selten: Palpitationen, Herzrhythmusstörungen (z.B. atrioventrikuläre Überleitungsstö-

rungen), Verstärkung einer Herzinsuffizienz mit peripheren Ödemen und/oder Belastungsdyspnoe.

Sehr selten: Schmerzen in der Herzgegend, Verstärkung der Anfälle bei Patienten mit Angina pectoris, kardiogener Schock.

Gefäßkrankungen

Häufig: Verstärkter Blutdruckabfall, auch beim Übergang vom Liegen zum Stehen (orthostatische Hypotonie, gelegentlich mit Synkopen).

Gelegentlich: Kältegefühl an den Extremitäten.

Selten: Ödeme, Verstärkung der Beschwerden bei Patienten mit peripheren Durchblutungsstörungen (einschließlich Patienten mit Raynaud-Syndrom oder Claudicatio intermittens).

Sehr selten: Gangrän (bei Patienten mit schweren peripheren Durchblutungsstörungen).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Belastungsdyspnoe.

Selten: Bronchospastische Reaktionen und Atemnot (auch bei Patienten ohne obstruktive Atemwegserkrankungen in der Vorgeschichte).

Sehr selten: Allergische Rhinitis.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Leibschmerzen. Gelegentlich: Obstipation, Diarrhö.

Selten: Mundtrockenheit.

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Hepatitis.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Schwitzen, allergische Hautreaktionen (Rötung, Juckreiz, Exantheme, Photosensibilisierung).

Selten: Hautausschlag (in Form von Urtikaria oder dystrophischen oder psoriasiformen Hautläsionen).

Sehr selten: Haarausfall, Auslösung oder Verschlechterung der Symptome einer Psoriasis.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Selten: Muskelschwäche, Muskelkrämpfe.

Sehr selten: Arthropathie (Mono- und Polyarthritis), retroperitoneale Fibrose.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr selten: Libido- und Potenzstörungen, Induratio penis plastica (Peyronie's disease).

Untersuchungen

Sehr selten: Veränderung der Leberfunktionswerte (z.B. Erhöhung der Transaminasen [GOT, GPT] im Serum), Gewichtszunahme.

Nicht bekannt: Unter der Therapie mit Metoprolol AL kann es zu Störungen im Fettstoffwechsel kommen. Bei meist normalem Gesamtcholesterin wurden eine Verminderung des HDL-Cholesterins und eine Erhöhung der Triglyzeride im Plasma beobachtet.

Besondere Hinweise:

Beta-Rezeptorenblocker können die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen und die Schwere anaphylaktischer Reaktionen erhöhen. Bei Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen in der Vorgeschichte

Metoprolol AL

ALIUD PHARMA®

und bei Patienten unter Desensibilisierungstherapie kann es daher zu überschießenden anaphylaktischen Reaktionen kommen.

Bei schweren Nierenfunktionsstörungen wurde in Einzelfällen über eine Verschlechterung der Nierenfunktion unter Therapie mit Beta-Rezeptorenblockern berichtet. Eine Anwendung von Metoprolol sollte in diesen Fällen unter entsprechender Überwachung der Nierenfunktion erfolgen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Das klinische Bild ist, in Abhängigkeit vom Ausmaß der Intoxikation, im Wesentlichen von kardiovaskulären und zentralnervösen Symptomen geprägt.

Eine Überdosierung kann zu schwerer Hypotonie, Sinusbradykardie, atrioventrikulärem Block, Herzinsuffizienz, kardiogenem Schock, Herzstillstand, Bronchospasmus, Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma, Nausea, Erbrechen und Zyanose, gelegentlich auch zu generalisierten Krampfanfällen führen.

Gleichzeitige Einnahme von Alkohol, Antihypertonika, Chinidin oder Barbituraten verstärkt die Symptome. Erste Anzeichen einer Überdosierung treten möglicherweise 2–4 Stunden nach der Einnahme auf.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

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

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

Als Gegenmittel können gegeben werden:

- Atropin:
0,5–2 mg intravenös als Bolus
- Glukagon:
Initial 1–10 mg intravenös, anschließend 2–2,5 mg pro Std. als Dauerinfusion
- Sympathomimetika in Abhängigkeit von Körpergewicht und Effekt:
Dopamin, Dobutamin, Isoprenalin, Orciprenalin oder Adrenalin.

Bei therapierefraktärer Bradykardie sollte eine temporäre Schrittmachertherapie durchgeführt werden.

Bei Bronchospasmus können β_2 -Sympathomimetika als Aerosol (bei ungenügender Wirkung auch intravenös) oder Aminophyllin intravenös gegeben werden.

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

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Metoprolol ist ein schwach lipophiler Beta-Rezeptorenblocker mit relativer β_1 -Selektivität („Kardioselektivität“) ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität (ISA) und nur schwach ausgeprägter membranstabilisierender 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 β_2 -Rezeptoren eine Erhöhung des Tonus der glatten Muskulatur bewirken.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

Metoprolol wird fast vollständig in der Leber oxidativ über Enzyme des Cytochrom-P450-Systems (vor allem über das Isoenzym CYP2D6) metabolisiert. Zwei der drei Hauptmetaboliten zeigen schwach betablockierende Eigenschaften, die jedoch ohne klinische Relevanz sind.

Es bestehen beträchtliche ethnische Unterschiede hinsichtlich der Prävalenz langsamer Metabolisierer. Bei Kauasiern beträgt die Prävalenz langsamer Metabolisierer ca. 70%, in der orientalischen Bevölkerung jedoch nur <1%.

Bei Patienten mit langsamer Metabolisierung über CYP2D6 kann die Plasmakonzentration von Metoprolol im Vergleich zu Patienten mit normaler Metabolisierung über CYP2D6 um ein Vielfaches erhöht sein. Der CYP2D6-abhängige Metabolismus von Metoprolol scheint jedoch keinen oder nur einen geringen Einfluss auf die Sicherheit und Verträglichkeit des Wirkstoffs zu haben.

Bei Leberzirrhose muss wegen der dann verminderten Metabolisierungsrate mit erhöhten Plasmaspiegeln an unverändertem Metoprolol gerechnet werden.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Siehe Abschnitt 4.9.

Chronische Toxizität

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

Tumorerzeugendes und mutagenes Potenzial

Die präklinischen Daten aus den üblichen Studien zur Mutagenität und Kanzerogenität deuten auf kein Gefährdungspotenzial für den Menschen hin. Untersuchungen an zwei Tierspezies (Ratte und Kaninchen) haben keine Hinweise auf teratogene Eigenschaften von Metoprolol ergeben.

Reproduktionstoxizität

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

Humanstudien ergaben Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Plazentaperfusion durch Metoprolol. Zum Zeitpunkt der Geburt sind die Serumkonzentrationen von Mutter und Kind vergleichbar.

In der Muttermilch erreicht Metoprolol in etwa das Dreifache der bei der Mutter gemessenen Serumkonzentration. Bei einer täglichen Einnahme von 200 mg Metoprolol werden ca. 225 µg pro Liter Milch ausgeschieden.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Metoprolol AL 50/- 100

Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Povidon K 25, hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum.

Metoprolol AL 200 retard

Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ B) (1 : 2 : 0,1), Hypromellose, Lactose-Monohydrat, Macrogol 4000, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Maisstärke, hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum, Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Metoprolol AL 50

PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen
Originalpackung mit 50 und 100 Tabletten

Metoprolol AL 100

PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen
Originalpackung mit 100 Tabletten

Metoprolol AL 200 retard

PVC/Aluminium-Blisterpackungen
Originalpackung mit 30, 50 und 100 Retard-
tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA® GmbH
Gottlieb-Daimler-Str. 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333 9651-0
Telefax: 07333 9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummern

21929.00.01
21929.01.01
21929.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Metoprolol AL 50/- 100

Datum der Erteilung der Zulassung:
12. November 1992

Datum der letzten Verlängerung der Zulas-
sung:
20. November 2002

Metoprolol AL 200 retard

Datum der Erteilung der Zulassung:
31. Juli 1992

Datum der letzten Verlängerung der Zulas-
sung:
26. November 2008

10. Stand der Information

Oktober 2020

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin