

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Metoprolol-Z AL 50 retard
Metoprolol-Z AL 100 retard
Metoprolol-Z AL 200 retard

Wirkstoff: Metoprololtartrat (Ph. Eur.)

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Metoprolol-Z AL 50 retard
 1 Retardtablette enthält:
 50 mg Metoprololtartrat (Ph. Eur.)

Metoprolol-Z AL 100 retard
 1 Retardtablette enthält:
 100 mg Metoprololtartrat (Ph. Eur.)

Metoprolol-Z AL 200 retard
 1 Retardtablette enthält:
 200 mg Metoprololtartrat (Ph. Eur.)

Sonstige Bestandteile: u.a. Sucrose.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Retardtablette

Weiß bis fast weiß, längliche Filmtablette mit Bruchkerbe.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

- 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.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Metoprolol-Z AL retard wird 1-mal täglich verabreicht und kann unabhängig von den Mahlzeiten unzerkaut mit Flüssigkeit eingenommen werden.

Die Retardtabletten haben eine Bruchrille und können leicht geteilt werden.

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

Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende Dosierungsrichtlinien:

Arterieller Bluthochdruck (Hypertonie)
 50-200 mg Metoprololtartrat 1-mal täglich (entspr. jeweils 1 Retardtablette Metoprolol-Z AL 50/-100 oder -200).

Chronische, stabile koronare Herzkrankheit (Angina pectoris)
 50-200 mg Metoprololtartrat 1-mal täglich (entspr. jeweils 1 Retardtablette Metoprolol-Z AL 50/-100 oder -200).

Sekundärprophylaxe nach Herzinfarkt
 Metoprololtartrat wird eingesetzt bei Patienten, bei denen keine Gegenanzeigen für eine Behandlung mit Beta-Rezeptorenblockern bestehen.

Im Anschluss an die Behandlung der Akutphase des Herzinfarktes erfolgt die Erhaltungstherapie mit 100-200 mg Metoprololtartrat 1-mal täglich (entspr. jeweils 1 Retardtablette Metoprolol-Z AL 100 oder -200).

Bei behandlungsbedürftigem Abfall der Herzfrequenz und/oder anderen Komplikationen ist Metoprolol-Z AL retard sofort abzusetzen.

Schnelle Formen der Herzrhythmusstörungen (tachykarde Arrhythmien)
 50-200 mg Metoprololtartrat 1-mal täglich (entspr. jeweils 1 Retardtablette Metoprolol-Z AL 50/-100 oder -200).

Vorbeugende Behandlung der Migräne
 100-200 mg Metoprololtartrat 1-mal täglich (entspr. jeweils 1 Retardtablette Metoprolol-Z AL 100 oder -200).

Beendigung der Therapie

Sollte die Behandlung mit Metoprolol-Z AL retard nach längerer Anwendung unterbrochen oder abgesetzt werden, sollte dies grundsätzlich langsam ausschleichend erfolgen, und zwar mindestens über einen Zeitraum von 2 Wochen, wobei die Dosis schrittweise halbiert wird. Die letzte Dosis sollte mindestens 4 Tage eingenommen werden, bevor das Präparat abgesetzt wird. Falls Beschwerden auftreten, sollte der Vorgang verlangsamt werden. Abruptes Absetzen kann zur Herzischämie mit Exazerbation einer Angina pectoris oder zu einem Herzinfarkt oder zur Exazerbation einer Hypertonie führen.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

4.3 Gegenanzeigen

Metoprolol-Z AL retard darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegenüber Metoprolol, anderen β -Rezeptorenblockern oder einem der sonstigen Bestandteile dieser Arzneimittel.
- Psoriasis.
- Schock.
- Herzinfarkt, wenn die Herzfrequenz kleiner als 45 Schläge pro 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 kleiner als 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-Z AL retard behandelt werden, ist kontraindiziert (Ausnahme Intensivmedizin).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Metoprolol kann 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 Hyposensibilisierungstherapie (Vorsicht, überschießende anaphylaktische Reaktionen) geboten.

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

Betablocker dürfen nicht plötzlich abgesetzt werden. Sofern nötig sollte Metoprolol-Z AL retard *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 sollte Metoprolol-Z AL retard 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-Z AL retard erhöht sein. Daher ist eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung und unter Umständen eine Dosisreduktion erforderlich.

Die gleichzeitige Gabe von Adrenalin und Betablockern 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).
- Patienten mit Phäochromozytom (vorherige Therapie mit Alphablockern erforderlich).

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

Dopingkontrollen

Die Anwendung von Metoprolol-Z AL retard kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Sonstige Bestandteile

Diese Arzneimittel enthalten Sucrose (Saccharose). Patienten mit der hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Metoprolol-Z AL retard nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Metoprolol-Z AL retard 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 tricyclischen **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-Z AL retard kann die Kontraktionskraft des Myokards verringern und die Reizleitung im Herzen beeinflussen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Metoprolol-Z AL retard 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-Z AL retard behandelt werden, ist kontraindiziert (Ausnahme Intensivmedizin).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Metoprolol-Z AL retard und

Calciumantagonisten vom Nifedipin-Typ kann es zu einer verstärkten Blutdrucksenkung und in Einzelfällen zur Ausbildung einer Herzinsuffizienz kommen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Metoprolol-Z AL retard 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-Z AL retard eingenommen werden.

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

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**.
- **Antihistaminika** (z.B. **Diphenhydramin**).
- **H₂-Rezeptor-Antagonisten** (z.B. **Cimetidin**).
- **Antidepressiva** (z.B. **Fluoxetin**, **Paroxetin** oder **Sertralin**) oder **Bupropion**.
- **Antipsychotika** (z.B. **Thioridazin**).
- **COX-2-Inhibitoren** (z.B. **Celecoxib**).
- **Antimalariamittel** (z.B. **Hydroxychloroquin**).
- **Antivirale Substanzen** (z.B. **Ritonavir**).
- **Arzneimittel gegen Pilzerkrankungen** (z.B. **Terbinafin**).

Hydralazin und **Alkohol** können die Plasmakonzentration von Metoprolol erhöhen und dadurch die Wirkung von Metoprolol-Z AL retard verstärken.

Enzyminduktoren, wie z.B. **Rifampicin**, können die Plasmakonzentration von Metoprolol senken und die blutdrucksenkende Wirkung von Metoprolol-Z AL retard vermindern.

Die Ausscheidung von **Lidocain** kann durch Metoprolol vermindert werden.

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

Die gleichzeitige Anwendung von Metoprolol-Z AL retard 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 Betarezeptorenhemmung von Metoprolol-Z AL retard verstärkt werden.

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

Indometacin und andere **Prostaglandinsynthesehemmer** können die blutdrucksenkende Wirkung von Metoprolol vermindern.

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Metoprolol zeigte im Tierversuch keine Hinweise auf teratogene Eigenschaften.

Metoprolol passiert die Plazenta und kann im Fetus zu Bradykardie, Hypotonie, Hypoglykämie führen.

Betablocker reduzieren die plazentare Durchblutung, was zu Frühgeburten oder intrauterinem 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 β -Blockade überwacht werden.

Stillzeit

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 β -Blockade hin überwacht 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, Dosierungserhöhung und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)
Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/100$)
Gelegentlich ($\geq 1/1\,000$ bis $< 1/100$)
Selten ($\geq 1/10\,000$ bis $< 1/1\,000$)
Sehr selten ($< 1/10\,000$)
Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Herz-/Kreislauferkrankungen

Häufig:

- Verstärkter Blutdruckabfall auch beim Übergang vom Liegen zum Stehen (orthostatische Hypotonie), *sehr selten* mit Bewusstlosigkeit.
- Palpitationen, Bradykardie, Kältegefühl in den Gliedmaßen.

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

Selten: Kardiale Leitungsstörungen, Arrhythmien.

Sehr selten:

- Bei Patienten mit Angina pectoris ist eine Verstärkung der Anfälle nicht auszuschließen.
- Es kann zu einer Verstärkung (bis zum Gangrän) bereits bestehender peripherer Durchblutungsstörungen kommen. Eine Verstärkung der Beschwerden bei Patienten mit intermittierendem Hinken (Claudicatio intermittens) oder mit Gefäßkrämpfen im Bereich der Zehen und Finger (Raynaud-Syndrom) ist beobachtet worden.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Thrombozytopenie, Leukopenie.

Erkrankungen des Nervensystems

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

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

Augenerkrankungen

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

Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths

Sehr selten: Hörstörungen, Ohrgeräusche.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Infolge einer möglichen Erhöhung des Atemwegswiderstandes kann es bei Patienten mit Neigung zu bronchospastischen Reaktionen (insbesondere bei obstruktiven Atemwegserkrankungen) *häufig* zu Atemnot und *gelegentlich* zu einer Verengung der Atemwege kommen.

Selten: Allergischer Schnupfen.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Vorübergehend kann es zu gastro-intestinalen Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Obstipation, Diarrhö) kommen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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

Selten: Haarausfall.

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

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich: Muskelkrämpfe, Parästhesien.

Sehr selten: Muskelschwäche, Arthralgie.

Endokrine Erkrankungen

Häufigkeit nicht bekannt: Metoprolol kann die Symptome einer Thyreotoxikose maskieren.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufigkeit nicht bekannt: Unter der Therapie mit Metoprolol 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.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Gewichtszunahme.

Selten: Mundtrockenheit.

Sehr selten: Geschmacksstörungen.

Leber- und Gallenerkrankungen

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

Sehr selten: Hepatitis.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten: Libido- und Potenzstörungen, In-duratio penis plastica (Peyronie's disease).

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Depressive Verstimmungszustände.

Selten: Nervosität, Ängstlichkeit.

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

Besondere Hinweise:

Bei Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen in der Vorgeschichte und bei Patienten unter Hyposensibilisierungstherapie kann es zu überschießenden anaphylaktischen Reaktionen kommen (siehe Abschnitt 4.4).

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
 Abt. Pharmakovigilanz
 Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
 D-53175 Bonn
 Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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 Über-

dosierung 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-Z AL retard 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 Pharmakotherapeutische Klassifizierung Selektiver β -Rezeptorenblocker

ATC Code: C07AB02

Die Hauptwirkungen von Metoprolol werden durch dessen kompetitiven Antagonismus an β -Adrenozeptoren vermittelt. Die Substanz hat eine relative Selektivität zu den β_1 -Rezeptoren ("Kardioselektivität"), die vorwiegend am Herzmuskel lokalisiert sind.

Bei höheren Dosierungen hat Metoprolol allerdings auch einen Einfluss auf die β_2 -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.

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-Desmethylmetoprolol und α -Hydroxymetoprolol) zeigen schwach β -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 6-fache ansteigen und die Clearance auf 0,3 ml/min reduziert sein.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Untersuchungen zur Mutagenität und Kanzerogenität erbrachten für Metoprolol keine relevanten, auf ein genotoxisches oder tumorerzeugendes Potenzial hinweisende Befunde.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose, Ethylcellulose, Hypromellose, Hypromellose, Macrogol 6000, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum, Triethylcitrat, Zucker-Stärke-Pellets (Ph. Eur.) [bestehend aus Saccharose [Saccharose], Maisstärke], Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Metoprolol-Z AL 50 retard
Metoprolol-Z AL 100 retard
Metoprolol-Z AL 200 retard

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 5 Jahre.

Arzneimittel sollen nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PP/Aluminium-Blisterpackungen.

Metoprolol-Z AL 50 retard

OP mit 30 Retardtabletten (N1)

OP mit 50 Retardtabletten (N2)

OP mit 100 Retardtabletten (N3)

Metoprolol-Z AL 100 retard

OP mit 30 Retardtabletten (N1)

OP mit 50 Retardtabletten (N2)

OP mit 100 Retardtabletten (N3)

Metoprolol-Z AL 200 retard

OP mit 50 Retardtabletten (N2)

OP mit 100 Retardtabletten (N3)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD® PHARMA GmbH Gottlieb-Daimler-Straße 19
D-89150 Laichingen

Telefon: 07333/9651-0

Telefax: 07333/21499

Internet: www.aliud.de

E-Mail: info@aliud.de

8. Zulassungsnummern

Metoprolol-Z AL 50 retard

48959.00.00

Metoprolol-Z AL 100 retard

48959.01.00

Metoprolol-Z AL 200 retard

48959.02.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

17. Dezember 2001

10. Stand der Information

Mai 2015

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig