

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Metoprololsuccinat AL 47,5 mg Retardtabletten
Metoprololsuccinat AL 95 mg Retardtabletten
Metoprololsuccinat AL 190 mg Retardtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Metoprololsuccinat AL 47,5 mg Retardtabletten

1 Retardtablette enthält 47,5 mg Metoprololsuccinat (entspr. 50 mg Metoprololtartrat). Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
u.a. D-Glucose und maximal 3,68 mg Sacrose.

Metoprololsuccinat AL 95 mg Retardtabletten

1 Retardtablette enthält 95 mg Metoprololsuccinat (entspr. 100 mg Metoprololtartrat). Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
u.a. D-Glucose und maximal 7,36 mg Sacrose.

Metoprololsuccinat AL 190 mg Retardtabletten

1 Retardtablette enthält 190 mg Metoprololsuccinat (entspr. 200 mg Metoprololtartrat). Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
u.a. D-Glucose und maximal 14,72 mg Sacrose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Retardtablette

Metoprololsuccinat AL 47,5 mg Retardtabletten

Weiß, längliche, beidseitig gewölbte Retardtablette mit einer Bruchrinne auf beiden Seiten. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Metoprololsuccinat AL 95 mg Retardtabletten

Weiß, längliche, beidseitig gewölbte Retardtablette mit einer Bruchrinne auf beiden Seiten. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Metoprololsuccinat AL 190 mg Retardtabletten

Weiß, längliche, beidseitig gewölbte Retardtablette mit Bruchrinne auf beiden Seiten. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene

- Stabile, chronische, gering bis mäßig ausgeprägte Herzinsuffizienz mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (Ejektionsfraktion $\leq 40\%$) – zusätzlich zur üblichen Standardtherapie mit ACE-Hemmern und Diuretika und, bei Bedarf, Herzglykosiden (weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1),
- Hypertonie,

- Angina pectoris,
- tachykarde Arrhythmien, insbesondere supraventrikuläre Tachykardie,
- Erhaltungstherapie nach Herzinfarkt,
- hyperkinetisches Herzsyndrom,
- Migräneprophylaxe.

Kinder ab 6 Jahren und Jugendliche
Hypertonie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung sollte gemäß folgender Richtlinien angepasst werden:

Erwachsene

Stabile, chronische, gering bis mäßig ausgeprägte Herzinsuffizienz mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion

Die Dosierung von Metoprololsuccinat muss bei Patienten mit stabiler, symptomatischer Herzinsuffizienz, die wegen ihrer Herzinsuffizienz eine andere Therapie erhalten, individuell angepasst werden.

Die empfohlene Anfangsdosis für Patienten mit einer Herzinsuffizienz der Klasse NYHA III beträgt während der 1. Woche 1-mal täglich 11,88 mg. Die Dosis kann während der 2. Woche auf täglich 23,75 mg erhöht werden.

Die empfohlene Anfangsdosis für Patienten mit einer Herzinsuffizienz der Klasse NYHA II beträgt während der ersten 2 Wochen 1-mal täglich 23,75 mg. Nach den ersten 2 Wochen wird eine Verdoppelung der Dosis empfohlen. Die Dosis wird jede 2. Woche auf bis zu 190 mg täglich oder bis zur höchsten vom Patienten tolerierten Dosis verdoppelt. Für die Langzeitbehandlung sollte eine tägliche Dosis von 190 mg oder die höchste vom Patienten tolerierte Dosis angestrebt werden.

Der behandelnde Arzt sollte Erfahrung in der Behandlung einer stabilen symptomatischen Herzinsuffizienz haben. Nach jeder Dosiserhöhung sollte der Zustand des Patienten sorgfältig überwacht werden. Bei einem Blutdruckabfall kann eine Reduktion der Begleitmedikation erforderlich sein. Ein Blutdruckabfall ist nicht notwendigerweise ein Hindernis für eine Langzeitbehandlung mit Metoprolol, aber die Dosis sollte bis zur Stabilisierung des Patienten reduziert werden.

Hypertonie

47,5 mg 1-mal täglich für Patienten mit leichter bis mäßiger Hypertonie. Falls erforderlich, kann die Dosis auf 95–190 mg täglich erhöht oder ein anderes Antihypertonikum zur Therapie hinzugefügt werden.

Angina pectoris

47,5–190 mg 1-mal täglich. Falls erforderlich, kann ein anderes Arzneimittel zur Behandlung der koronaren Herzkrankheit zusätzlich gegeben werden.

Tachykarde Arrhythmien

47,5–190 mg 1-mal täglich.

Erhaltungstherapie nach Herzinfarkt

95–190 mg 1-mal täglich.

Hyperkinetisches Herzsyndrom

47,5–190 mg 1-mal täglich.

Migräneprophylaxe

95–190 mg 1-mal täglich. Im Allgemeinen ist die Gabe von 95 mg Metoprololsuccinat

einmal täglich ausreichend wirksam. Abhängig vom individuellen Ansprechen kann die Dosis innerhalb des oben genannten Bereichs variiert werden.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz, z.B. bei der Behandlung von Patienten mit portokavalem Shunt, sollte eine Dosisreduktion in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Es gibt keine Hinweise darauf, dass bei ansonsten gesunden älteren Patienten andere Dosierungen erforderlich sind. Bei älteren Patienten ist jedoch Vorsicht geboten, da es durch zu starke Senkung des Blutdruckes oder der Herzfrequenz zu ungenügender Blutversorgung lebenswichtiger Organe kommen kann.

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

Kinder und Jugendliche

Hypertonie

Die empfohlene Anfangsdosis bei Bluthochdruckpatienten ab 6 Jahren ist einmal täglich 0,48 mg Metoprololsuccinat pro kg Körpergewicht. Die endgültige Milligramm-Dosis sollte möglichst nah an der berechneten Dosis in mg/kg liegen.

Bei Patienten, die auf eine Dosierung von 0,48 mg nicht ansprechen, kann die Dosis auf 0,95 mg Metoprololsuccinat pro kg Körpergewicht erhöht werden, wobei 47,5 mg Metoprololsuccinat nicht überschritten werden dürfen. Bei Patienten, die auf eine Dosierung von 0,95 mg Metoprololsuccinat pro kg Körpergewicht nicht ansprechen, kann die Dosis bis auf eine maximale Tagesdosis von 1,90 mg Metoprololsuccinat pro kg Körpergewicht erhöht werden. Dosen über 190 mg Metoprololsuccinat einmal täglich wurden bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht.

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung bei Kindern unter 6 Jahren wurden nicht untersucht. Eine Anwendung bei dieser Altersgruppe wird daher nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Metoprololsuccinat AL sollte 1-mal täglich eingenommen werden, vorzugsweise zum Frühstück. Die Retardtabletten sollten als Ganzes geschluckt oder geteilt werden, jedoch ohne sie zu kauen oder zu zerkleinern. Sie sollten mit Wasser eingenommen werden (mindestens $\frac{1}{2}$ Glas).

4.3 Gegenanzeigen

Metoprolol darf nicht angewendet werden bei

- bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff (einschließlich andere Betarezeptorenblocker, verwandte Derivate) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- AV-Block II. oder III. Grades,
- unbehandelter Herzinsuffizienz (Lungenödem, beeinträchtigter Blutfluss oder Hypotonie) und kontinuierlicher oder inter-

- mittierender Behandlung, die zu einer Erhöhung der Kontraktilität des Herzmuskels führt (Betarezeptoren-Agonismus),
- klinisch signifikanter Sinusbradykardie (Herzfrequenz < 50 Schläge/min),
 - Sick-Sinus-Syndrom (außer bei Patienten mit einem permanenten Herzschrittmacher),
 - höhergradigen SA-Blockierungen,
 - kardiogenem Schock,
 - schweren peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen,
 - Hypotonie (systolischer Blutdruck < 90 mmHg),
 - metabolischer Azidose,
 - schwerer Form von Asthma bronchiale oder einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung,
 - unbehandeltem Phäochromozytom oder einem Phäochromozytom, das nicht mit Alphablockern behandelt wird (siehe Abschnitt 4.4),
 - gleichzeitiger Anwendung von MAO-Inhibitoren (Ausnahme MAO-B-Inhibitoren).

Metoprolol darf nicht angewendet werden bei Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt und einer Herzfrequenz < 45 Schläge/min, einem PQ-Intervall > 0,24 Sekunden, einem systolischen Blutdruck < 100 mmHg und/oder schwerer Herzinsuffizienz.

Die gleichzeitige intravenöse Anwendung von Calciumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazemtyp oder anderen Antiarrhythmika (wie Disopyramid) ist kontraindiziert (Ausnahme: Intensivmedizin).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Betarezeptorenblocker, einschließlich Metoprolol, dürfen nicht bei Patienten mit unbehandeltem dekompensierter Herzinsuffizienz angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Diese Erkrankung sollte zuerst stabilisiert werden.

Eine Dosisreduktion sollte bei Patienten mit einer Herzfrequenz < 55 Schläge/Minute in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Metoprolol unterliegt einem erheblichen hepatischen *First-Pass*-Metabolismus und wird hauptsächlich durch hepatische Metabolisierung eliminiert. Bei Patienten mit einer deutlich eingeschränkten Leberfunktion kann eine Dosisanpassung nötig sein (siehe Abschnitt 5.2).

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

Das im Zusammenhang mit Practolol beschriebene Vollbild eines okulomukokutanen Syndroms wurde unter Metoprolol nicht berichtet. Teilmanifestationen dieses Syndroms (trockene Augen allein oder gelegentlich mit Hautausschlag) kommen jedoch vor. In den meisten Fällen verschwanden die Symptome mit Abbruch der Metoprolol-Behandlung. Patienten müssen sorgfältig auf mögliche okuläre Auswirkungen beobachtet

werden. Tritt ein derartiger Effekt auf, ist ein Abbruch der Behandlung mit Metoprolol in Erwägung zu ziehen.

Obwohl kardioselektive Betarezeptorenblocker eine geringere Wirkung auf die Lungenfunktion haben als nicht-selektive Betarezeptorenblocker, sollten diese wie alle Betarezeptorenblocker bei Patienten mit bronchospastischen Erkrankungen vermieden werden, sofern es keine zwingenden klinischen Gründe für ihren Einsatz gibt. Wenn die Anwendung notwendig ist, sollten diese Patienten engmaschig überwacht werden. Die Anwendung eines Beta₂-Bronchodilators kann bei einigen Patienten sinnvoll sein. Die Dosierung des Beta₂-Agonisten muss möglicherweise erhöht werden, wenn die Behandlung mit Metoprolol begonnen wird.

Metoprolol sollte mit Vorsicht bei Patienten mit Diabetes mellitus verwendet werden, vor allem wenn sie Insulin oder orale Antidiabetika erhalten (siehe Abschnitt 4.5). Diabetes-Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass Betarezeptorenblocker, einschließlich Metoprolol, die bei Hypoglykämie auftretende Tachykardie maskieren können. Jedoch kann Schwitzen als Manifestation einer Hypoglykämie verstärkt werden.

Wegen ihrer negativen Wirkung auf die atrioventrikuläre Reizleitung sollten Betarezeptorenblocker, einschließlich Metoprolol, nur mit Vorsicht Patienten mit AV-Block ersten Grades gegeben werden (siehe Abschnitt 4.3).

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).

Wird Metoprolol zur Behandlung eines Phäochromozytoms angewendet, sollte es nur in Kombination mit einem Alpharezeptorenblocker gegeben werden und nur nachdem der Alpharezeptorenblocker eingesetzt wurde. Die Anwendung von Betarezeptorenblockern alleine bei einem bestehenden Phäochromozytom wurde mit einer paradoxen Blutdrucksteigerung aufgrund einer Abschwächung der betavermittelten Vasodilatation im Skelettmuskel in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.3).

Betarezeptorenblocker können einige der klinischen Zeichen einer Thyreotoxikose maskieren.

Vor der Operation sollte der Anästhesist informiert werden, wenn der Patient Metoprololsuccinat einnimmt. Ein Absetzen von Metoprololsuccinat für die Dauer der Operation wird im Allgemeinen nicht empfohlen. Die Entscheidung muss individuell getroffen werden. Ein Anästhetikum mit möglichst geringem kardiodepressivem Effekt sollte verwendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Die Behandlung mit Betarezeptorenblockern sollte nicht abrupt abgesetzt werden. Wenn die Behandlung beendet werden soll, so sollte dies, wann immer möglich, über einen Zeitraum von mindestens 2 Wochen

ausschleichend erfolgen, indem die Dosis schrittweise um die Hälfte reduziert wird, bis die niedrigste Dosis von ½ Retardtablette 23,75 mg (= 11,875 mg Metoprololsuccinat, entsprechend 12,5 mg Metoprololtartrat) erreicht worden ist. Diese letzte Dosierung sollte vor der vollständigen Beendigung der Behandlung mindestens 4 Tage angewendet werden. Falls der Patient Symptome entwickelt, sollte die Dosis langsamer reduziert werden. Eine abrupte Beendigung von Betarezeptorenblockern kann zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz führen und das Risiko eines Herzinfarkts und plötzlichen Herztodes erhöhen.

Wie andere Betarezeptorenblocker kann auch Metoprolol sowohl die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen als auch die Schwere von anaphylaktischen Reaktionen erhöhen. Eine Therapie mit Adrenalin führt bei einzelnen Patienten unter Betarezeptorenblockern nicht immer zu dem gewünschten therapeutischen Effekt (siehe auch Abschnitt 4.5).

Wie bei allen Betarezeptorenblockern sollte bei Patienten mit Psoriasis eine sorgfältige Abwägung stattfinden, bevor Metoprolol verabreicht wird.

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

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Metoprololsuccinat AL nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung von anderen Arzneimitteln auf Metoprolol

Die Wirkung von Metoprolol und anderen Antihypertensiva auf den Blutdruck ist in der Regel additiv. Patienten, die gleichzeitig mit Katecholamin-abbauenden Arzneimitteln, sympathischen Ganglienblockern, anderen Betarezeptorenblockern (auch in Form von Timolol-haltigen Augentropfen) oder Monoaminoxidase (MAO)-Inhibitoren behandelt werden, sollten sorgfältig überwacht werden. Eine deutliche Abnahme der Herzfrequenz und der kardialen Erregungsleitung kann bei gleichzeitiger Gabe von Metoprolol und Reserpin, Alpha-Methyldopa, Clonidin, Guanfacin und Herzglykosiden auftreten.

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

Calciumantagonisten

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

Calciumantagonisten wie z.B. Verapamil und Diltiazem können die dämpfende Wirkung von Betarezeptorenblockern auf Blutdruck, Herzfrequenz, kardiale Kontraktilität und atrioventrikuläre Überleitung potenzieren.

Ein Calciumantagonist vom Verapamil (Phenylalkylamin)-Typ sollte Patienten, die Metoprolol erhalten, nicht intravenös verabreicht werden, da die Gefahr eines Herzstillstands besteht. Patienten, die einen oralen Calciumantagonisten vom Verapamil-Typ in Kombination mit Metoprolol einnehmen, sollten engmaschig überwacht werden.

Klasse-I-Antiarrhythmika

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

Klasse-III-Antiarrhythmika

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

Nitroglyzerin

Nitroglyzerin kann die blutdrucksenkende Wirkung von Metoprolol verstärken.

Allgemeinanästhetika

Einige Inhalationsanästhetika können die negative inotrope Wirkung von Betarezeptorenblockern und die Wirkung auf die Herzfrequenz verstärken (siehe Abschnitt 4.4).

CYP2D6-Inhibitoren

Die Plasmaspiegel von Metoprolol können sich erhöhen, wenn Metoprolol zusammen mit anderen Stoffen, die durch CYP2D6 metabolisiert werden, angewendet wird. Dazu gehören Antiarrhythmika, Antihistaminika, Histamin-2-Rezeptorantagonisten, Antidepressiva, Neuroleptika und COX-2-Inhibitoren.

Alkohol und Hydralazin

Der Plasmaspiegel von Metoprolol kann durch Alkohol und Hydralazin erhöht werden.

Die nachfolgenden Arzneimittel können die Wirkung oder den Plasmaspiegel von Metoprolol vermindern

Sympathomimetika

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

Nicht-steroidale Antiphlogistika

Die gleichzeitige Behandlung mit nicht-steroidalen Antiphlogistika wie Indometacin kann die antihypertensive Wirkung von Metoprolol vermindern.

Leberenzyminduktoren

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

Wirkung von Metoprolol auf andere Arzneimittel

Clonidin

Wenn ein Patient mit Clonidin und Metoprolol gleichzeitig behandelt wird und die Clonidin-Behandlung beendet werden soll, muss Metoprolol mehrere Tage vor Beendigung der Therapie mit Clonidin abgesetzt werden. Der Grund hierfür ist, dass eine Hypertonie, die auf ein Absetzen von Clonidin folgen kann, bei Patienten, die gleichzeitig mit Betarezeptorenblockern behandelt werden, verstärkt werden kann.

Insulin und orale Antidiabetika

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

Bei Diabetikern, die Insulin verwenden, kann die Behandlung mit Betarezeptorenblockern mit erhöhter oder verlängerter Hypoglykämie assoziiert sein. Betarezeptorenblocker können auch der hypoglykämischen Wirkung von Sufonylharnstoffen entgegenwirken. Das Risiko für diese Wirkungen ist geringer bei Beta₁-selektiven Arzneimitteln wie Metoprolol als bei nicht-selektiven Betarezeptorenblockern. Jedoch sollten Diabetiker, die Metoprolol erhalten, überwacht werden, um sicherzustellen, dass die Diabetes-Erkrankung unter Kontrolle bleibt (siehe auch Abschnitt 4.4).

Prazosin

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

Digitalis-Glykoside

Die gleichzeitige Einnahme von Digitalis-Glykosiden kann zu einer übermäßigen Bradykardie und/oder einer Erhöhung der atrioventrikulären Überleitungszeit führen.

Lidocain (Xylocain)

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

Alkohol

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Da bisher keine kontrollierten Studien über die Anwendung von Metoprolol in der Schwangerschaft vorliegen, darf Metoprolol in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der Nutzen für die Mutter das Risiko für den Embryo/Fetus überwiegt.

Betarezeptorenblocker verursachen eine verminderte Durchblutung der Plazenta und können zum Tod des Fetus und zu Frühgeburten führen. Intrauterine Wachstumsretardierung wurde nach langfristiger Verabreichung bei schwangeren Frauen mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie beobachtet.

Es wurde berichtet, dass Betarezeptorenblocker zu verzögerter Geburt und zu Bradykardie beim Fetus und dem Neugeborenen führen können. Weiterhin wurde über Hypoglykämie, Hypotonie, erhöhten Gehalt von Bilirubin im Blut und verminderte Reaktion infolge von Sauerstoffmangel beim Neugeborenen berichtet. Die Therapie mit Metoprolol sollte 48–72 Stunden vor dem errechneten Geburtstermin beendet werden. Ist dies nicht möglich, sollte das Neugeborene 48–72 Stunden nach der Geburt auf Anzeichen einer Betablockade (kardiale und pulmonale Komplikationen) überwacht werden.

Im Tierversuch zeigten Betarezeptorenblocker kein teratogenes Potenzial, führten jedoch zu verringertem Blutfluss durch die Nabelschnur, Wachstumsverzögerung, verringerter Ossifikation und erhöhtem Auftreten von fetalen und postnatalen Todesfällen.

Stillzeit

Metoprolol erreicht in der Muttermilch etwa 3-fach höhere Konzentrationen als im mütterlichen Plasma. Obwohl das Risiko von Nebenwirkungen beim Säugling bei der Anwendung therapeutischer Dosen von Metoprolol gering zu sein scheint (ausgenommen Langsam-Metabolisierer), sollten Säuglinge auf Anzeichen einer Betablockade überwacht werden.

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

Bevor der Patient am Straßenverkehr teilnimmt oder Maschinen bedient, sollte er sich bewusst sein, welche Auswirkungen Metoprolol auf ihn hat, da während der Behandlung mit Metoprolol Schwindel, Müdigkeit und Sehstörungen auftreten können (siehe Abschnitt 4.8). Dies gilt in verstärktem Maße bei gleichzeitigem Alkoholgenuß oder bei einem Präparatewechsel.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen waren im Allgemeinen mild und vorübergehend. Die nachstehend aufgeführten Nebenwirkungen kamen in klinischen Studien oder bei klinischer Anwendung vor, meist in Zusammenhang mit der Anwendung von Metoprololtartrat-Tabletten. In vielen Fällen wurde ein kausaler Zusammenhang mit Metoprolol nicht bestätigt.

Siehe Tabelle auf Seite 4

Erfahrungen seit Markteinführung

Die folgenden Nebenwirkungen wurden seit der Markteinführung von Metoprolol berichtet: Verwirrtheit, Erhöhung der Triglyzeride im Blut und eine Abnahme des High-Density Lipoproteins (HDL). Da diese Berichte aus einer Population mit unsicherer Größe stammen und Störfaktoren unterliegen, ist eine verlässliche Abschätzung der Häufigkeit nicht möglich.

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,

**Metoprololsuccinat AL 47,5 mg/- 95 mg/- 190 mg
Retardtabletten**

ALIUD PHARMA®

	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 und < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 und < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 und < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					Thrombozytopenie, Leukopenie
Endokrine Erkrankungen				Verschlimmerung eines latenten Diabetes mellitus	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Gewichtszunahme		
Psychiatrische Erkrankungen			Depression, Konzentrationsstörungen, Benommenheit, Schlaflosigkeit, Alpträume	Nervosität, Spannung	Vergesslichkeit oder Gedächtnisstörungen, Verwirrtheit, Halluzinationen, Persönlichkeitsveränderung
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel, Kopfschmerzen	Parästhesien		
Augenerkrankungen				Sehstörungen, trockene oder gereizte Augen, Konjunktivitis	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					Tinnitus, Hörstörungen
Herzerkrankungen		Bradykardie, Gleichgewichtsstörungen (sehr selten mit Synkope assoziiert), Palpitationen	Vorübergehende Verschlechterung der Symptome der Herzinsuffizienz, AV-Block 1. Grades, Präkordialschmerz	Funktionelle Herzbeschwerden, Arrhythmien, Überleitungsstörungen	
Gefäßerkrankungen	Ausgeprägter Blutdruckabfall und orthostatische Hypotonie, sehr selten mit Synkope	Kalte Hände und Füße			Nekrose bei Patienten mit schweren peripheren Durchblutungsstörungen vor der Behandlung, Verschlechterung einer Claudicatio intermittens oder eines Raynaud-Syndroms
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Atemnot bei Anstrengung	Bronchospasmen	Rhinitis	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Bauchschmerzen, Diarrhö, Verstopfung	Erbrechen	Mundtrockenheit	Geschmacksstörungen, retroperitoneale Fibrose (ein Zusammenhang mit Metoprolol wurde noch nicht definitiv etabliert)
Leber- und Gallenerkrankungen				Anormale Werte bei Leberfunktionstests	Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Hautausschlag (psoriasiforme Urtikaria und dystrophe Hautläsionen), vermehrtes Schwitzen	Haarausfall	Lichtempfindlichkeit, Verschlimmerung einer Psoriasis, Neuauftreten einer Psoriasis, psoriasisähnliche Hautveränderungen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			Muskelkrämpfe		Arthralgie, Muskelschwäche, Arthritis
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				Impotenz und andere Sexualstörungen, Induratio penis plastica (Peyronie-Krankheit)	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit		Ödeme		

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

Überdosierung mit Metoprolol kann zu schwerer Hypotonie, Sinusbradykardie, AV-Block, Herzinsuffizienz, kardiogenem Schock, Herzstillstand, Bronchospasmen, Bewusstlosigkeit (bis zum Koma), Krampfanfällen, Übelkeit, Erbrechen und Zyanose führen. Bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol, Antihypertensiva, Chinidin oder Barbituraten können die Symptome verschlimmert werden.

Die ersten Anzeichen einer Überdosierung treten 20 Minuten bis 2 Stunden nach der Einnahme des Arzneimittels auf. Die Wirkung einer massiven Überdosierung kann trotz abnehmender Plasmaspiegel für einige Tage bestehen bleiben.

Behandlung

Patienten sollten ins Krankenhaus eingeliefert werden und im Allgemeinen sollte auf der Intensivstation eine kontinuierliche Überwachung der Herzfunktion, der Blutgase und eine biochemische Blutanalyse stattfinden. Notfallmaßnahmen wie künstliche Beatmung oder Herzschrittmacher sollten gegebenenfalls eingeleitet werden. Auch Patienten, die eine kleine Überdosis eingenommen haben und denen es scheinbar gut geht, sollten engmaschig auf Anzeichen einer Vergiftung überwacht werden.

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

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

Die Verwendung eines passageren Herzschrittmachers kann nötig sein.

Diazepam ist für die Kontrolle von Krampfanfällen das Arzneimittel der Wahl. Ein Beta-Agonist oder Aminophyllin kann verwendet

werden, um Bronchospasmus rückgängig zu machen. Patienten sollten während und nach der Verabreichung des Bronchodilators auf Anzeichen von Herzrhythmusstörungen überwacht werden.

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

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten, selektiv.

ATC-Code: C07AB02

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

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

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

Die Plasmakonzentration und Wirksamkeit (Beta₁-Blockade) von Metoprololsuccinat Retardtabletten sind über 24 Stunden gleichmäßiger als jene, die mit konventionellen Tablettenformen von selektiven Beta₁-Rezeptorenblockern erreicht werden.

Da die Plasmakonzentrationen gleichmäßig sind, ist die klinische Beta₁-Selektivität besser als jene, die mit konventionellen Tablettenformen von selektiven Beta₁-Rezeptorenblockern erreicht wird. Darüber hinaus ist das Risiko für Nebenwirkungen, die mit Konzentrationsspitzen (z.B. Bradykardie und Gliederschwäche) verbunden sind, minimal.

Falls erforderlich, kann Metoprolol gleichzeitig mit einem Beta₂-Agonisten Patienten mit Symptomen einer obstruktiven Lungenerkrankung gegeben werden.

In einer 4-wöchigen Studie konnte bei 144 pädiatrischen Patienten (im Alter von 6 bis 16 Jahren) mit hauptsächlich essenzieller Hypertonie gezeigt werden, dass der systolische Blutdruck bei einer Dosierung von 0,19 mg Metoprololsuccinat pro kg Körpergewicht um 5,2 mmHg ($p = 0,145$), bei einer Dosierung von 0,95 mg Metoprololsuccinat pro kg Körpergewicht um 7,7 mmHg ($p = 0,027$) bzw. bei einer Dosierung von 1,9 mg Metoprololsuccinat pro kg Körpergewicht, mit einer täglichen Maximaldosis von 190 mg, um 6,3 mmHg ($p = 0,049$) – im Vergleich zu einer Reduktion bei Placebo um 1,9 mmHg – reduziert wurde. Der diastolische Blutdruck wurde bei den entsprechenden Dosierungen um 3,1 mmHg ($p = 0,655$), 4,9 mmHg ($p = 0,280$), 7,5 mmHg ($p = 0,017$) bzw. um 2,1 mmHg bei Placebo reduziert. Es wurden keine offensichtlichen Unterschiede bei der Blutdrucksenkung auf

der Grundlage von Alter, dem Tannerstadium oder der ethnischen Zugehörigkeit beobachtet.

Wirkung bei Herzinsuffizienz

Die MERIT-HF-Studie (3.991 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, NYHA-Klasse II–IV und einer Ejektionsfraktion $\leq 40\%$), in der Metoprolol mit einer Standardtherapie für Herzinsuffizienz, d.h. einem Diuretikum, einem ACE-Hemmer oder Hydralazin, falls ein ACE-Hemmer nicht vertragen wurde, einem lang wirksamen Nitrat oder einem Angiotensin-II-Antagonisten und – falls erforderlich – einem Herzglykosid kombiniert wurde, zeigte neben anderen Ergebnissen eine Reduktion der Gesamtmortalität im Vergleich zu Placebo um 34% [$p = 0,0062$ (korrigiert); $p = 0,00009$ (nominal)]. 145 Patienten starben in der Metoprolol-Gruppe (Mortalitätsrate 7,2% pro Patientenjahr in der Nachbeobachtungszeit) gegenüber 217 (11,0%) in der Placebo-Gruppe, mit einem relativen Risiko von 0,66 [95% CI 0,53–0,81].

In einer chinesischen Studie an 45.852 Patienten mit akutem Herzinfarkt (COMMIT-Studie) trat ein kardiogener Schock unter Metoprololtherapie signifikant häufiger auf (5%) als bei Placebo (3,9%). Besonders deutlich zeigte sich dieser Unterschied bei folgenden Patientengruppen:

Relative Häufigkeit eines kardiogenen Schocks in der COMMIT-Studie bei einzelnen Patientengruppen:

Patienteneigenschaften	Therapiegruppe	
	Metoprolol	Placebo
Alter ≥ 70 Jahre	8,4%	6,1%
Blutdruck < 120 mmHg	7,8%	5,4%
Herzfrequenz ≥ 110 /min	14,4%	11,0%
Killip-Klasse III	15,6%	9,9%

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Metoprolol wird nach oraler Applikation vollständig resorbiert. Aufgrund eines ausgeprägten First-pass-Metabolismus liegt die Verfügbarkeit nach einer oralen Einzeldosis bei ca. 50%. Die Bioverfügbarkeit der Retardtabletten ist ca. um 20–30% niedriger als die von konventionellen Tabletten, was jedoch keine klinisch signifikante Auswirkung hat, da die AUC-Werte (Puls) die gleichen wie bei der Anwendung konventioneller Tabletten sind. Nur ein kleiner Anteil von Metoprolol, ca. 5–10%, wird an Plasmaproteine gebunden.

Jede Metoprololsuccinat AL Retardtablette enthält eine große Anzahl von Pellets, die Metoprololsuccinat kontrolliert freisetzen. Jedes Pellet ist mit einem Polymerfilm überzogen, der die Freisetzungsrates von Metoprolol kontrolliert.

Die Retardtablette zerfällt schnell und das Retardgranulat verteilt sich im Gastrointestinaltrakt, wo Metoprolol über 20 Stunden kontinuierlich freigesetzt wird. Die Eliminationshalbwertszeit von Metoprolol beträgt im Durchschnitt 3,5 Stunden (siehe Metabolismus und Elimination). Nach einer 1-mal täglichen Gabe wird eine maximale Meto-

**Metoprololsuccinat AL 47,5 mg/- 95 mg/- 190 mg
Retardtabletten**

ALIUD PHARMA®

prolol-Plasmakonzentration erreicht, die etwa doppelt so hoch ist wie die minimalen Plasmaspiegel.

Metabolismus und Elimination

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

Metoprolol wird überwiegend, jedoch nicht ausschließlich über das Leberenzym Cytochrom (CYP) 2D6 metabolisiert. Aufgrund des Polymorphismus des CYP2D6-Gens schwanken die Metabolisierungsraten interindividuell, wobei langsame Metabolisierer (ca. 7–8%) höhere Plasmakonzentrationen und eine langsamere Elimination zeigen als schnelle Metabolisierer. Bei den einzelnen Patienten sind jedoch die Plasmakonzentrationen stabil und reproduzierbar.

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

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

Das pharmakokinetische Profil von Metoprolol bei pädiatrischen hypertensiven Patienten im Alter von 6–17 Jahren ähnelt der zuvor beschriebenen Pharmakokinetik bei Erwachsenen. Metoprolol scheinbare orale Clearance (CL/F) stieg linear mit dem Körpergewicht.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Wie andere Betarezeptorenblocker, verursachte Metoprolol bei hoher Dosierung eine maternale Toxizität (verminderte Nahrungsaufnahme und vermindertes Körpergewicht) und embryo-fetale Toxizität (erhöhte Rate von Resorptionen, vermindertes Geburtsgewicht, verzögerte

körperliche Entwicklung), war aber nicht teratogen.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Macrogol 6000, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich], Polyacrylat-Dispersion 30%, Povidon K 90, Hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum, Zucker-Stärke-Pellets (bestehend aus Maisstärke, Sucrose und D-Glucose).
Filmüberzug: Hypromellose, Macrogol 6000, Talkum, Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über +25 °C lagern

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium-Blister

OP mit 30 Retardtabletten

OP mit 50 Retardtabletten

OP mit 100 Retardtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

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

8. Zulassungsnummern

Metoprololsuccinat AL 47,5 mg
76461.00.00

Metoprololsuccinat AL 95 mg
76462.00.00

Metoprololsuccinat AL 190 mg
76463.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

20. November 2009/05. Mai 2014

10. Stand der Information

Juli 2014

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin