

Metoprolol Succinat TAD® 23,75 mg/- 47,5 mg/ - 95 mg/- 190 mg Retardtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS Metoprolol Succinat TAD® 23,75 mg Retardtabletten Metoprolol Succinat TAD® 47,5 mg Retardtabletten Metoprolol Succinat TAD® 95 mg Retardtabletten Metoprolol Succinat TAD® 190 mg Retardtabletten	95 mg: weiße bis fast weiße, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit einer Bruchrille auf einer Tablettenseite (Abmessung 13 mm x 8 mm). An einer Seite der Bruchrille ist die Markierung „C“, auf der anderen Seite der Bruchrille ist die Markierung „3“ eingeprägt. Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.	Die Bioverfügbarkeit wird durch die gleichzeitige Einnahme von Nahrung nicht beeinflusst. Die Doseiseinstellung sollte individuell erfolgen, um das Auftreten einer Bradykardie zu vermeiden. Es gelten folgende Dosierungsrichtlinien:
2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG <i>Metoprolol Succinat TAD 23,75 mg Retardtabletten</i> Jede Retardtablette enthält 23,75 mg Metoprololsuccinat (Ph.Eur.), entsprechend 25 mg Metoprololtartrat. <i>Metoprolol Succinat TAD 47,5 mg Retardtabletten</i> Jede Retardtablette enthält 47,5 mg Metoprololsuccinat (Ph.Eur.), entsprechend 50 mg Metoprololtartrat. <i>Metoprolol Succinat TAD 95 mg Retardtabletten</i> Jede Retardtablette enthält 95 mg Metoprololsuccinat (Ph.Eur.), entsprechend 100 mg Metoprololtartrat. <i>Metoprolol Succinat TAD 190 mg Retardtabletten</i> Jede Retardtablette enthält 190 mg Metoprololsuccinat (Ph.Eur.), entsprechend 200 mg Metoprololtartrat. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.	190 mg: weiße bis fast weiße, bikonvexe, kapselförmige Filmtabletten mit einer Bruchrille auf beiden Seiten der Tabletten (Abmessung 19 mm x 8 mm). Auf einer Seite der Tablette ist an einer Seite der Bruchrille die Markierung „C“, auf der anderen Seite der Bruchrille ist die Markierung „4“ eingeprägt. Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen. 4. KLINISCHE ANGABEN 4.1 Anwendungsgebiete <u>Erwachsene</u> – Hypertonie. – Angina pectoris. – Herzrhythmusstörungen, insbesondere einschließlich supraventrikulärer Tachykardie, Senkung der ventrikulären Frequenz bei Vorhofflimmern und bei ventrikulären Extrasystolen. – Funktionelle Herzbeschwerden mit Palpitationen. – Prävention von kardial bedingten Todesfällen und Re-Infarkten nach der akuten Phase eines Myokardinfarkts. – Migräneprophylaxe. – Stabile chronische symptomatische Herzinsuffizienz mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion. <u>Kinder und Jugendliche im Alter von 6 – 18 Jahren</u> Behandlung der Hypertonie. 4.2 Dosierung und Art der Anwendung <u>Dosierung</u> Metoprolol Succinat TAD Retardtabletten werden einmal täglich, bevorzugt morgens, eingenommen. Metoprolol Succinat TAD 23,75 mg Retardtabletten können in gleiche Dosen geteilt werden. Metoprolol Succinat TAD 47,5 mg, 95 mg, 190 mg Retardtabletten können nur zum erleichterten Schlucken geteilt werden und nicht zum Aufteilen in gleiche Dosen. Die Metoprolol Succinat TAD Tabletten (oder die Tablettenhälften) dürfen nicht zerkaut oder zerstoßen werden. Sie sollten zusammen mit mindestens einem halben Glas Flüssigkeit geschluckt werden.	<i>Hypertonie:</i> 47,5-95 mg Metoprololsuccinat (50-100 mg Metoprololtartrat) einmal täglich. Bei Patienten, die nicht auf 95 mg Metoprololsuccinat (100 mg Metoprololtartrat) ansprechen, kann die Dosis mit einem anderen Antihypertensivum, vorzugsweise einem Diuretikum oder Calciumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ kombiniert oder auf 190 mg Metoprololsuccinat (200 mg Metoprololtartrat) einmal täglich erhöht werden. <i>Angina pectoris:</i> 95-190 mg Metoprololsuccinat (100-200 mg Metoprololtartrat) einmal täglich. Falls erforderlich, kann die Dosis mit Nitraten kombiniert werden. <i>Herzrhythmusstörungen:</i> 95-190 mg Metoprololsuccinat (100-200 mg Metoprololtartrat) einmal täglich. <i>Funktionelle Herzbeschwerden mit Palpitationen:</i> 95 mg Metoprololsuccinat (100 mg Metoprololtartrat) einmal täglich. Falls erforderlich, kann die Dosis auf 190 mg Metoprololsuccinat (200 mg Metoprololtartrat) einmal täglich erhöht werden. <i>Präventive Behandlung nach Myokardinfarkt:</i> Als Erhaltungstherapie 190 mg Metoprololsuccinat (200 mg Metoprololtartrat) einmal täglich. <i>Migräneprophylaxe:</i> 95-190 mg Metoprololsuccinat (100-200 mg Metoprololtartrat) einmal täglich. <i>Ergänzungstherapie zur Behandlung mit ACE-Hemmern, Diuretika und ggf. Herzglykosiden bei stabiler symptomatischer Herzinsuffizienz:</i> Die Patienten sollten eine stabile chronische Herzinsuffizienz ohne akutes Herzversagen innerhalb der letzten 6 Wochen sowie eine im Wesentlichen innerhalb der letzten 2 Wochen unveränderte Standardtherapie aufweisen. Eine Behandlung der Herzinsuffizienz mit Betarezeptorenblockern kann manchmal zu einer vorübergehenden Verstärkung des Beschwerdebildes führen. In einigen Fällen ist
3. DARREICHUNGSFORM Retardtablette 23,75 mg: weiße bis fast weiße, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit einer Bruchrille auf einer Tablettenseite (Abmessung 8,5 mm x 4,5 mm). An einer Seite der Bruchrille ist die Markierung „C“, auf der anderen Seite der Bruchrille ist die Markierung „1“ eingeprägt. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden. 47,5 mg: weiße bis fast weiße, ovale, leicht bikonvexe Filmtabletten mit einer Bruchrille auf einer Tablettenseite (Abmessung 10,5 mm x 5,5 mm). An einer Seite der Bruchrille ist die Markierung „C“, auf der anderen Seite der Bruchrille ist die Markierung „2“ eingeprägt. Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.		

Metoprolol Succinat TAD® 23,75 mg/- 47,5 mg/ - 95 mg/- 190 mg Retardtabletten

eine Fortführung der Therapie oder eine Dosisreduktion möglich; in anderen Fällen kann ein Abbruch der Behandlung erforderlich sein. Bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA IV) sollte die Therapie nur durch Ärzte mit entsprechender Ausbildung in der Behandlung der Herzinsuffizienz eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung bei Patienten mit stabiler Herzinsuffizienz, Funktionsklasse II:

Die empfohlene Anfangsdosis für die ersten zwei Wochen beträgt 23,75 mg Metoprololsuccinat (25 mg Metoprololtartrat) einmal täglich.

Nach zwei Wochen kann die Dosis auf 47,5 mg Metoprololsuccinat (50 mg Metoprololtartrat) einmal täglich erhöht werden und kann danach jede zweite Woche verdoppelt werden bis zur Zieldosis von 190 mg Metoprololsuccinat (200 mg Metoprololtartrat) einmal täglich für die Langzeitbehandlung.

Dosierung bei Patienten mit stabiler Herzinsuffizienz, Funktionsklasse III-IV:

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 11,88 mg Metoprololsuccinat (12,5 mg Metoprololtartrat) (eine halbe Tablette 23,75 mg Metoprololsuccinat/25 mg Metoprololtartrat) einmal täglich. Die DosisEinstellung sollte individuell erfolgen unter engmaschiger Überwachung des Patienten während der Dosiserhöhung, da es bei einigen Patienten zu einer Verstärkung der Symptome der Herzinsuffizienz kommen kann. Nach 1-2 Wochen kann die Dosis auf 23,75 mg Metoprololsuccinat (25 mg Metoprololtartrat) einmal täglich erhöht werden. Danach, nach zwei weiteren Wochen, ist eine Dosiserhöhung auf 47,5 mg Metoprololsuccinat (50 mg Metoprololtartrat) einmal täglich möglich. Bei Patienten, die eine höhere Dosis tolerieren, kann die Dosierung jede zweite Woche verdoppelt werden bis zu einer maximalen Dosis von 190 mg Metoprololsuccinat (200 mg Metoprololtartrat) täglich.

Bei Auftreten von Hypotonie und/oder Bradykardie kann eine Verringerung der Begleitmedikation oder eine Reduzierung der Metoprolol Succinat TAD Dosis erforderlich sein. Eine initial auftretende Hypotonie muss nicht unbedingt bedeuten, dass diese Dosis von Metoprolol Succinat TAD in der Langzeitbehandlung nicht toleriert wird, aber die Dosis darf bis zur Stabilisierung des Zustands nicht erhöht werden und u.a. verstärkte Kontrollen der Nierenfunktion können erforderlich sein.

Nierenfunktionsstörungen

Die Eliminationsrate wird durch die Nierenfunktion nicht-signifikant beeinflusst; daher ist bei eingeschränkter Nierenfunktion keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionsstörungen

In der Regel wird Metoprolol Succinat TAD bei an Leberzirrhose leidenden Patienten in der gleichen Dosierung verabreicht wie Patienten mit normaler Leberfunktion. Nur bei Zeichen einer sehr schweren Einschränkung der Leberfunktion (z.B. Patienten nach Shunt-Operation), sollte eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden.

Ältere Menschen

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Metoprolol Succinat TAD bei Kindern und Jugendlichen mit anderen Indikationen als Hypertonie wurde bisher nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor.

Die empfohlene Anfangsdosis bei Bluthochdruckpatienten ab 6 Jahren ist einmal täglich 0,48 mg/kg Metoprololsuccinat (0,5 mg/kg Metoprololtartrat). 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/kg Metoprololsuccinat nicht ansprechen, kann die Dosis auf 0,95 mg/kg Metoprololsuccinat (1,0 mg/kg Metoprololtartrat) erhöht werden, wobei 47,5 mg Metoprololsuccinat (50 mg Metoprololtartrat) nicht überschritten werden dürfen. Bei Patienten, die auf eine Dosierung von 0,95 mg/kg Metoprololsuccinat nicht ansprechen, kann die Dosis bis auf eine maximale Tagesdosis von 1,9 mg/kg Metoprololsuccinat (2,0 mg/kg Metoprololtartrat) erhöht werden. Dosen über 190 mg Metoprololsuccinat (200 mg Metoprololtartrat) einmal täglich wurden bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht. Die Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung bei Kindern unter 6 Jahren wurde nicht untersucht. Eine Anwendung bei dieser Altersgruppe wird daher nicht empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Betarezeptorenblocker oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit instabiler, dekompensierter Herzinsuffizienz (Lungenödem, Hypoperfusion oder Hypotension) und Patienten mit kontinuierlicher oder intermittierender Behandlung mit positiv inotrop wirkenden Betasympathomimetika.
- Symptomatische Bradykardie oder Hypotonie. Metoprolol sollte Patienten mit Verdacht auf akuten Myokardinfarkt und einer Herzfrequenz von unter 45 Schlägen/min, PQ-Intervall > 0,24 Sekunden oder systolischem Blutdruck unter 100 mmHg nicht verabreicht werden.

- Bezüglich der Anwendung bei Herzinsuffizienz sollten Patienten mit wiederholt erniedrigtem Blutdruck unter 100 mmHg im Liegen vor Behandlungsbeginn erneut untersucht werden.
- Kardiogener Schock.
- AV-Block II. und III. Grades.
- Sick-Sinus-Syndrom (außer bei Patienten mit einem permanenten Herzschrittmacher)
- Schwere periphere arterielle Durchblutungsstörungen mit Gefahr von Gangrän.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten, die mit Betarezeptorenblockern behandelt werden, sollen keine intravenösen Verabreichungen von Verapamil erhalten.

Metoprolol kann die Symptome von peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen, z.B. Claudicatio intermittens, die Symptome von stark eingeschränkter Nierenfunktion, schweren akuten Zuständen mit metabolischer Azidose und einer Begleitbehandlung mit Digitalis verstärken.

Bei Patienten mit Prinzmetal-Angina kann die Häufigkeit und Stärke von Angina pectoris Anfällen durch die alpha-Rezeptor vermittelte Kontraktion der Koronargefäße zunehmen. Daher sollen nicht-selektive Beta-blocker bei diesen Patienten nicht angewendet werden. Beta₁-selektive Rezeptorenblocker sollten mit Vorsicht angewendet werden.

Patienten mit Bronchialasthma oder anderen chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen sollten gleichzeitig eine angemessene Behandlung mit Bronchodilatoren erhalten. Die Dosierung von Beta₂-Sympathomimetika muss unter Umständen erhöht werden.

Während der Behandlung mit Metoprolol Succinat TAD ist das Risiko einer Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels und der Maskierung einer Hypoglykämie geringer als bei nicht-selektiven Betablockern.

In sehr seltenen Fällen kann eine vorbestehende AV-Überleitungsstörung mäßigen Grades verstärkt werden (möglicherweise bis hin zum AV-Block).

Die Behandlung mit Betablockern kann die Behandlung einer anaphylaktischen Reaktion erschweren. Eine Adrenalin-Therapie in normaler Dosierung führt nicht immer zu dem gewünschten therapeutischen Effekt. Wenn Metoprolol Succinat TAD Patienten mit einem Phäochromozytom gegeben wird,

Metoprolol Succinat TAD® 23,75 mg/- 47,5 mg/ - 95 mg/- 190 mg Retardtabletten

sollte die Behandlung mit einem Alpha-Blocker in Erwägung gezogen werden.

Zur Wirksamkeit/Sicherheit bei schwerer stabiler symptomatischer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse IV) liegen nur begrenzt Daten aus kontrollierten klinischen Studien vor. Die Behandlung der Herzinsuffizienz sollte bei diesen Patienten daher nur von speziell auf diesem Gebiet ausgebildeten und erfahrenen Ärzte begonnen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz in Verbindung mit akutem Herzinfarkt und instabiler Angina pectoris waren von der Studie, auf der die Indikation Herzinsuffizienz basiert, ausgeschlossen worden.

Die Wirksamkeit/Sicherheit der Behandlung des akuten Myokardinfarkts in Verbindung mit diesen Gegebenheiten ist daher nicht nachgewiesen. Die Anwendung bei instabiler, nicht kompensierter Herzinsuffizienz ist kontraindiziert (siehe 4.3).

Ein plötzliches Absetzen der Beta-Blockade kann, insbesondere bei Hochrisiko-Patienten, gefährlich sein und kann eine chronische Herzinsuffizienz verschlimmern sowie das Risiko von Myokardinfarkt und plötzlichem Herztod erhöhen.

Jegliches Absetzen von Metoprolol Succinat TAD sollte daher, wenn möglich, ausschleichend über mindestens 2 Wochen erfolgen, indem die Dosis bei jedem Schritt um die Hälfte reduziert wird bis zur Enddosis, wenn eine 23,75 Metoprololsuccinat (25 mg Metoprolotartrat) Tablette halbiert wird. Die Enddosis sollte für mindestens 4 Tage vor Therapieende gegeben werden. Wenn Symptome auftreten, wird ein langsames Absetzen empfohlen.

Vor einer Operation sollte der Anästhesist darüber informiert werden, dass der Patient mit Metoprolol Succinat TAD behandelt wird. Eine Unterbrechung der Behandlung mit Betablockern bei Patienten, die sich einer Operation unterziehen, wird nicht empfohlen. Patienten, die sich einer Operation unterziehen, die nicht am Herzen vorgenommen wird, sollten keine akute Erstbehandlung mit hohen Metoprolol-Dosen erhalten, da dies mit Bradykardie, Hypotonie und Schlaganfall (auch mit tödlichem Ausgang) bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren in Verbindung gebracht wurde.

Die Anwendung von Metoprolol Succinat TAD kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen

Natrium

Metoprolol Succinat TAD 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

Metoprolol ist ein CYP2D6-Substrat. Arzneimittel, die CYP2D6 hemmen, können den Plasmaspiegel von Metoprolol beeinflussen. Arzneimittel, die CYP2D6 hemmen sind z.B. Chinidin, Terbinafin, Paroxetin, Fluoxetin, Sertalin, Celecoxib, Propafenon und Diphenhydramin. Bei mit Metoprolol Succinat TAD behandelten Patienten könnte eine Dosisreduktion von Metoprolol Succinat TAD erforderlich sein, wenn die Behandlung mit diesen Arzneimitteln begonnen wird.

Die folgenden Kombinationen mit Metoprolol Succinat TAD sollten vermieden werden:

Barbitursäurederivate: Barbiturate (untersucht für Pentobarbital) induzieren den Metabolismus von Metoprolol durch Enzyminduktion.

Propafenon: Nach Verabreichung von Propafenon an vier Patienten mit bestehender Metoprolol-Therapie, stiegen die Plasmakonzentrationen von Metoprolol um das 2-5 fache an und bei zwei Patienten traten für Metoprolol typische Nebenwirkungen auf. Die Wechselwirkung wurde bei acht gesunden Patienten bestätigt. Die Wechselwirkung lässt sich wahrscheinlich durch die Tatsache erklären, dass Propafenon den Metabolismus von Metoprolol über Cytochrom P450 2D6, ähnlich wie Chinidin, hemmt. Die Kombination ist wahrscheinlich schwierig zu handhaben, weil Propafenon auch betarezeptorenblockierende Eigenschaften hat.

Verapamil: Die Kombination mit Beta-Rezeptoren blockierenden Arzneimitteln (beschrieben für Atenolol, Propranolol und Pindolol) kann Bradykardie und Blutdruckabfall verursachen. Verapamil und Betablocker haben additive hemmende Effekte auf die AV-Überleitung und die Sinusknotenfunktion.

Die folgenden Kombinationen mit Metoprolol Succinat TAD können Änderungen der Arzneimitteldosierung erforderlich machen:

Amiodaron: Eine Fallbeschreibung lässt vermuten, dass mit Amiodaron behandelte Patienten eine ausgeprägte Sinusbradykardie entwickeln können, wenn sie gleichzeitig mit Metoprolol behandelt werden. Amiodaron hat eine extrem lange Halbwertszeit (ungefähr 50 Tage), was bedeutet, dass Wechselwirkungen noch lange Zeit nach Absetzen des Arzneimittels auftreten können.

Klasse-I-Antiarrhythmika: Klasse-I-Antiarrhythmika und betarezeptorblockierende Arzneimittel haben additive negativ inotrope Wirkungen, die bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion schwerwiegende hämodynamische Nebenwirkungen hervorrufen können. Die Kombination ist auch bei Patienten mit Sick-Sinus-Syndrom und pathologischen AV-Überleitungsstörungen zu vermeiden. Die Wechselwirkung ist am besten für Disopyramid dokumentiert.

Nicht-steroidale

Antiphlogistika/Antirheumatika: Es konnte gezeigt werden, dass NSAR dem antihypertensiven Effekt von betarezeptorblockierenden Arzneimitteln entgegenwirken. Hauptsächlich wurde Indometacin untersucht. Mit Sulindac tritt diese Wechselwirkung wahrscheinlich nicht auf. Für Diclofenac wurde eine negative Interaktionsstudie durchgeführt.

Herzglykoside: Bei gleichzeitiger Anwendung mit Betablockern können Herzglykoside die atrioventrikuläre Überleitungszeit erhöhen und eine Bradykardie hervorrufen.

Diphenhydramin: Diphenhydramin vermindert die Clearance von Metoprolol zu Alphahydroximetoprolol über CYP 2D6 bei schnell hydroxylierenden Personen (um das 2,5-fache). Die Wirkungen von Metoprolol werden verstärkt.

Diltiazem: Diltiazem und Beta-Rezeptorblocker haben additive hemmende Wirkungen auf die AV-Überleitung und die Sinusknotenfunktion. Eine ausgeprägte Bradykardie wurde während der gleichzeitigen Behandlung mit Diltiazem beobachtet (Einzelfallberichte).

Epinephrin: Es gibt etwa zehn Berichte über mit nicht-selektiven Beta-Rezeptorenblockern (einschließlich Pindolol und Propranolol) behandelte Patienten, die eine ausgeprägte Hypertonie und Bradykardie nach Verabreichung von Epinephrin (Adrenalin) entwickelten. Diese klinischen Beobachtungen wurden in Studien mit gesunden Probanden bestätigt. Es wurde auch vermutet, dass Epinephrin (Adrenalin) in Lokalanästhetika diese Reaktionen bei intravasaler Verabreichung hervorrufen. Bei kardiaselektiven Betablockern ist das Risiko wahrscheinlich geringer.

Phenylpropanolamin: Einzeldosen von 50 mg Phenylpropanolamin (Norephedrin) können den diastolischen Blutdruck bei gesunden Probanden auf pathologische Werte erhöhen. Propranolol wirkt dem

Metoprolol Succinat TAD® 23,75 mg/- 47,5 mg/ - 95 mg/- 190 mg Retardtabletten

durch Phenylpropanolamin ausgelösten Blutdruckanstieg im Allgemeinen entgegen. Jedoch können Betarezeptorblocker paradoxe hypertensive Reaktionen bei Patienten, die hohe Dosen von Phenylpropanolamin einnehmen, hervorrufen. Hypertensive Krisen während der alleinigen Behandlung mit Phenylpropanolamin sind in ein paar Fällen beschrieben worden.

Chinidin: Chinidin hemmt den Metabolismus von Metoprolol bei sogenannten schnellen Hydroxylierern (über 90% in Schweden) mit dem Ergebnis von deutlich erhöhten Plasmaspiegeln und gesteigerter Betablockade. Eine entsprechende Wechselwirkung könnte bei anderen Betablockern auftreten, die durch das gleiche Enzym (Cytochrom P450 2D6) metabolisiert werden.

Clonidin: Betablocker können die bei plötzlichem Absetzen von Clonidin auftretende hypertensive Reaktion potenzieren. Bei einer gleichzeitigen Behandlung darf Clonidin erst abgesetzt werden, wenn einige Tage zuvor die Verabreichung des Betablockers beendet wurde.

Rifampicin: Rifampicin kann den Metabolismus von Metoprolol induzieren und dadurch dessen Plasmaspiegel verringern.

Patienten, die gleichzeitig mit anderen Betarezeptorenblockern (z. B. in Augentropfen) oder MAO-Hemmstoffen behandelt werden, müssen ärztlich engmaschig überwacht werden. Bei Patienten, die eine Betarezeptorenblockertherapie erhalten,

können Inhalationsanästhetika die die Herzkraft schwächenden Wirkungen verstärken. Die Dosierungen oraler Antidiabetika sollten bei Patienten, die Betablocker erhalten, neu angepasst werden. Bei gleichzeitiger Anwendung von Cimetidin oder Hydralazin, kann die Plasmakonzentration von Metoprolol ansteigen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Metoprolol Succinat TAD sollte während Schwangerschaft und Stillzeit nur eingenommen werden, wenn die Einnahme als notwendig erachtet wird. Betablocker reduzieren im Allgemeinen die Plazentaperfusion. Dies wurde mit Wachstumsverzögerung, intrauterinem Tod, Fehlgeburt und frühzeitigen Wehen in Zusammenhang gebracht. Es wird daher empfohlen, bei schwangeren Frauen, die mit Metoprolol-succinat behandelt werden, eine entsprechende Überwachung von Mutter und Fötus vorzunehmen. Betarezeptorblocker können beim Fötus und beim Neugeborenen möglicherweise Bradykardie verursachen. Dies sollte berücksichtigt werden, wenn diese Arzneimittel im letzten Trimenon oder in Verbindung mit der Geburt verordnet werden.

Metoprolol Succinat TAD sollte 48-72 Stunden vor dem errechneten Geburtstermin stufenweise abgesetzt werden. Ist dies nicht möglich, müssen Neugeborene 48-72 Stunden nach der Entbindung sorgfältig auf Zeichen und Symptome einer Betablockade (z.B. Herz- und Lungenkomplikationen) ärztlich überwacht werden.

Stillzeit

Die Metoprolol-Konzentration ist in der Muttermilch etwa 3-mal höher als im mütterlichen Plasma. Das Risiko für Nebenwirkungen bei gestillten Kindern nach Verabreichung therapeutischer Dosen des Arzneimittels scheint gering zu sein. Trotzdem sollten gestillte Kinder bezüglich der Zeichen einer Betablockade beobachtet werden.

Fertilität

Zur Fertilität stehen keine Daten zur Verfügung.

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

Während einer Behandlung mit Metoprolol Succinat TAD kann es zu Müdigkeit und Schwindel kommen; dies sollte beachtet werden, wenn erhöhte Aufmerksamkeit erforderlich ist, z.B. beim Autofahren oder beim Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen treten bei etwa 10% der Patienten auf und sind in der Regel dosisabhängig.

In Zusammenhang mit Metoprolol stehende Nebenwirkungen sind unten, geordnet nach Organklassen und Häufigkeiten, aufgeführt. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wird gemäß MedDRA-Konvention angegeben:

- 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)

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Thrombozytopenie		
Psychiatrische Erkrankungen			Depression, Alpträume, Schlafstörungen	Gedächtnisstörungen, Verwirrtheit, Halluzinationen, Nervosität, Angst		Konzentrationsstörungen
Erkrankungen des Nervensystems	Müdigkeit	Schwindel, Kopfschmerzen	Parästhesien	Geschmacksstörungen		Muskelkrämpfe
Augenerkrankungen				Sehstörungen, trockene und/oder gereizte Augen		Konjunktivitis-ähnliche Symptome
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				Tinnitus		
Herz-erkrankungen		Kältegefühl in den Gliedmaßen	Vorübergehende Verschlechterung der Herzmuskel-	Verlängerte AV-Überleitungszeit, kardiale Arrhythmien		Gangrän bei Patienten mit schweren peripheren Durchblutungsstörungen

Metoprolol Succinat TAD® 23,75 mg/- 47,5 mg/ - 95 mg/- 190 mg Retardtabletten

		ßen, Bradykar- die, Palpitatio- nen	schwäche, kardio- gener Schock bei Patienten mit akutem Myokard- infarkt			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Atemnot; insbesondere nach körperli- cher Anstren- gung	Bronchospasmus bei Patienten mit Bronchialasthma oder asthmati- schen Problemen			Rhinitis
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts		Übelkeit, Leibschmer- zen, Erbrechen, Di- arrhö, Obsti- pation				Mundtrockenheit
Leber- und Galle- nerkrankungen				Erhöhte Transaminasen- werte		Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Un- terhautzell-gewe- bes			Überempfindlich- keitsreaktionen der Haut	Verschlimmerung einer Psoriasis, Lichtempfindlichkeit mit Auftreten von Hautaus- schlägen nach Lichteinwir- kung (Photosensitivität), übermäßiges Schwitzen, Haarausfall		
Skelettmuskula- tur, Bindegewebs- und Knochen-er- krankungen						Arthralgie
Erkrankungen der Geschlechts-or- gane und der Brustdrüse				Reversible Störungen der Libido		
Allgemeine Er- krankungen und Beschwerden am Verabreichungs- ort			Schmerzen in der Brust, Ödeme, Gewichtszu- nahme			

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

Toxizität

7,5 g führten bei Erwachsenen zur tödlichen Intoxikation. 100 mg führten bei einem 5-Jährigen nach Magenspülung zu keinen Symptomen. Bei einem 12-Jährigen führten 450 mg und bei einem Erwachsenen 1,4 g zu einer mäßigen Intoxikation, 2,5 g verursach-

ten bei einem Erwachsenen eine schwere Intoxikation und 7,5 g verursachten bei einem Erwachsenen eine sehr schwere Vergiftung.

Symptome

Die wesentlichen Symptome sind kardiovaskulärer Art, jedoch stehen in einigen Fällen, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen, zentralnervöse Symptome und Atemdepression im Vordergrund: Bradykardie, AV-Block Grad I-III, QT-Verlängerung (Ausnahmefälle), Asystolie, Hypotonie, schlechte periphere Durchblutung, kardiale Insuffizienz, kardiogener Schock, Atemdepression, Atemnot. Andere: Müdigkeit, Verwirrtheit, Bewusstseinsverlust, leichtes Zittern, Krämpfe, Schwitzen, Parästhesien, Bronchospasmus, Übelkeit, Erbrechen, möglicher Ösophagusspasmus, Hypoglykämie (besonders bei Kindern) oder Hyperglykämie, Hyperkaliämie, Wirkungen auf die Nieren und vorübergehendes Myasthenie-Syndrom. Die gleichzeitige Einnahme von Alkohol, Antihypertensiva, Chinidin oder Barbituraten kann den Zustand des Patienten

verschlimmern. Die ersten Zeichen einer Überdosierung treten 20 Minuten bis 2 Stunden nach Einnahme auf.

Therapie

Die Versorgung sollte von einer Einrichtung übernommen werden, die unterstützende Maßnahmen, Monitoring und Überwachung leisten kann.

Falls erforderlich, kann eine Magenspülung und/oder die Verabreichung von Aktivkohle durchgeführt werden.

Bei Bradykardie und Herzleitungsstörungen können Atropin, Sympathomimetika oder ein Herzschrittmacher eingesetzt werden.

Hypotonie, akutes Herzversagen und Schock sollten mit geeigneten Volumenersatzmitteln, einer Glucagon-Injektion (falls erforderlich gefolgt von einer intravenösen Glucagon-Infusion) und intravenöser Anwendung von Sympathomimetika wie Dobutamin (bei bestehender Vasodilatation zusammen mit einem Alpha-1-Adrenozeptor-

Metoprolol Succinat TAD® 23,75 mg/- 47,5 mg/ - 95 mg/- 190 mg Retardtabletten

toragonisten) behandelt werden. Die intravenöse Gabe von Calciumionen kann ebenfalls in Betracht gezogen werden. Intubation und künstliche Beatmung sollten in einem sehr weiten Indikationsgebiet angewandt werden. Ein Schrittmacher stellt eine Option dar.

Bei Kreislaufstillstand in Verbindung mit einer Überdosis können Wiederbelebensmaßnahmen für mehrere Stunden erforderlich sein.

Bronchospasmen können in der Regel durch Bronchodilatoren rückgängig gemacht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe: Betarezeptorenblocker, selektiv, ATC-Code: C07AB02

Metoprolol ist ein β_1 -selektiver Rezeptorblocker, d.h. Metoprolol blockiert die β_1 -Rezeptoren im Herzen in deutlich niedrigeren Dosen als sie für die Blockade der β_2 -Rezeptoren in peripheren Gefäßen und Bronchien erforderlich sind. Die Selektivität von Metoprolol ist dosisabhängig. Da jedoch der maximale Plasmaspiegel bei dieser Arzneiform signifikant niedriger ist im Vergleich zu derselben Dosis gegeben in konventioneller Tablettenform, wird bei der Retard-Arzneiform eine höhere β_1 -Selektivität erreicht.

Metoprolol hat nur eine unbedeutende membranstabilisierende Wirkung und keine betarezeptorenstimulierende Wirkung. Betarezeptorenblocker haben einen negativ inotropen und chronotropen Effekt.

Metoprolol verringert die Wirkung der Katecholamine in Verbindung mit körperlichem oder geistigem Stress und reduziert die Herzfrequenz, das Herzminutenvolumen und den Blutdruck. Metoprolol verhindert nicht die normale physiologische Gefäßerweiterung in Stresssituationen mit einer gesteigerten Freisetzung von Adrenalin aus den Nebennieren. In therapeutischen Dosen hat Metoprolol einen geringeren kontrahierenden Effekt auf die Bronchialmuskeln als nicht-selektive Betablocker. Diese Eigenschaft ermöglicht die Behandlung von Patienten mit Bronchialasthma oder anderen ausgeprägten obstruktiven Lungenerkrankungen mit Metoprolol in Kombination mit β_2 -Agonisten. Metoprolol beeinflusst die Insulinfreisetzung und den Kohlenhydratstoffwechsel in geringerem Ausmaß als nicht-selektive Betablocker und kann daher auch bei Patienten mit Diabetes mellitus gegeben werden. Die kardiovaskuläre Reaktion bei Hypoglykämie, d.h. die Tachykardie

wird durch Metoprolol weniger stark beeinflusst und der Rückgang des Blutzuckers auf das Normalniveau ist schneller als bei nicht-selektiven Betarezeptorblockern.

Bei Hypertonie senkt Metoprolol den Blutdruck signifikant für mehr als 24 Stunden sowohl im Liegen als auch im Stehen sowie unter Belastung. Metoprolol verursacht bei Therapiebeginn zunächst einen erhöhten Widerstand in den peripheren Gefäßen. Während der Langzeit-Behandlung kann die erreichte Blutdrucksenkung jedoch auf den reduzierten peripheren Gefäßwiderstand und ein unverändertes Herzminutenvolumen zurückgeführt werden.

Kinder und Jugendliche

In einer 4-wöchigen Studie mit 144 Kindern und Jugendlichen (6-16 Jahre) mit vorwiegend essentieller Hypertonie konnte gezeigt werden, dass Metoprolol den systolischen Blutdruck in den Dosierungen 0,2 mg/kg bzw. 1,0 mg/kg und 2,0 mg/kg bis zu einem Maximum von 200 mg/Tag um 5,2 mmHg ($p=0,145$) bzw. 7,7 mmHg ($p=0,027$) und 6,3 mmHg ($p=0,049$) verglichen mit 1,9 mmHg unter Placebo senken kann. Beim diastolischen Blutdruck betrug diese Senkung 3,1 ($p=0,655$), 4,9 ($p=0,280$), 7,5 ($p=0,017$) bzw. 2,1 mmHg. Es wurden keine offensichtlichen Unterschiede aufgrund von Alter, Tanner Stadium, oder Rasse festgestellt.

Metoprolol reduziert das Risiko an einer kardiovaskulären Krankheit zu sterben bei Männern mit mäßiger/schwerer Hypertonie. Störungen des Elektrolythaushalts treten nicht auf.

Wirkung bei chronischer Herzinsuffizienz

In der Studie MERIT-HF, einer Überlebensstudie, die 3.991 Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA II-IV) und einer verminderten Ejektionsfraktion ($\leq 40\%$) einschloss, konnte gezeigt werden, dass Metoprolol zu einem Anstieg der Überlebensrate und einer Reduktion der Anzahl der Krankenhauseinweisungen führte. Unter Langzeitbehandlung zeigte sich eine allgemeine Verbesserung der Symptome der Patienten (New York Heart Association-Klasse und Overall Treatment Evaluation Score).

Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit Metoprolol die Auswurfraction erhöht und die linksventrikulären endsystolischen und enddiastolischen Volumina erniedrigt.

Bei Tachyarrhythmien wird der Effekt einer erhöhten sympatholytischen Aktivität blockiert, wodurch es zu einer Senkung der Herzfrequenz vorwiegend durch einen reduzierten Automatismus der Schrittmacherzellen aber auch durch eine Verlängerung der

supraventrikulären Überleitungszeit kommt. Metoprolol reduziert das Risiko von Reinfarkten und kardialen Todesfällen, insbesondere des plötzlichen Herztods nach Myokardinfarkt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Metoprolol Succinat TAD Retardtabletten bestehen aus mikroverkapselten Metoprololsuccinat-Kügelchen. Jedes Kügelchen stellt eine separate Depoteinheit dar. Jedes Kügelchen ist mit einer Polymermembran überzogen, die die Rate der Wirkstofffreisetzung kontrolliert. Die Tablette zerfällt schnell bei Kontakt mit Wasser, wobei die Kügelchen über eine große Oberfläche des Gastrointestinaltrakts verteilt werden. Die Freisetzung erfolgt unabhängig vom pH-Wert der umgebenden Flüssigkeit und geht mit einer über ca. 20 Stunden nahezu konstanten Freisetzungsrates einher. Mit der Darreichungsform wird eine gleichmäßige Plasmakonzentration und Wirkungsdauer von 24 Stunden erreicht.

Die Resorption erfolgt nach oraler Applikation vollständig und aus dem gesamten Gastrointestinaltrakt, auch aus dem Dickdarm. Die Bioverfügbarkeit von Metoprolol Succinat TAD beträgt 30-40%. Metoprolol wird in der Leber hauptsächlich durch CYP2D6 metabolisiert. Keiner der drei identifizierten Hauptmetaboliten besitzt eine klinisch relevante betablockierende Wirkung. Metoprolol wird zu etwa 5% in unveränderter Form über die Nieren ausgeschieden, der Rest in Form von Metaboliten.

Kinder und Jugendliche

Das pharmakokinetische Profil von Metoprolol bei hypertensiven Kindern und Jugendlichen (6-17 Jahre) ist mit dem bereits bei Erwachsenen beschriebenen vergleichbar. Die scheinbare orale Clearance von Metoprolol (CL/F) erhöhte sich linear mit dem Körpergewicht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden keine weiteren relevanten präklinischen Daten, die über die bereits in anderen Abschnitten dieser Fachinformation aufgeführten hinausgehen, ermittelt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Hochdisperses Siliciumdioxid
Mikrokristalline Cellulose
Hypromellose
Natriumdodecylsulfat
Polysorbat 80
Glycerol
Hypromellose (Typ EF und LF)
Ethylcellulose (10 cP)
Natriumstearyl fumarat (Ph.Eur.)

Metoprolol Succinat TAD® 23,75 mg/- 47,5 mg/ - 95 mg/- 190 mg Retardtabletten

Filmüberzug Hypromellose Titandioxid (E171) Talkum Propylenglykol 6.2 Inkompatibilitäten Nicht zutreffend. 6.3 Dauer der Haltbarkeit 3 Jahre 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung Nicht über 30°C lagern. 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses Blister (PVC/PE/PVDC-Folie – Alu-Folie): 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 und 100 Tabletten, in einer Faltschachtel. Polyethylen (HDPE)-Flasche mit manipulations- sicherem Polypropylen (PP)- Verschluss in einer Faltschachtel: - 250 Tabletten (25 mg, 50 mg und 100 mg). - 100 Tabletten (200 mg). Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht. 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung Keine besonderen Anforderungen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. 7. INHABER DER ZULASSUNG TAD Pharma GmbH Heinz-Lohmann-Straße 5 27472 Cuxhaven Tel.: (04721) 606-0 Fax: (04721) 606-333 E-Mail: info@tad.de 8. ZULASSUNGSNUMMER(N) <i>Metoprolol Succinat TAD 23,75 mg Retardtabletten:</i> 94228.00.00 <i>Metoprolol Succinat TAD 47,5 mg Retardtabletten:</i> 94229.00.00 <i>Metoprolol Succinat TAD 95 mg Retardtabletten:</i> 94230.00.00 <i>Metoprolol Succinat TAD 190 mg Retardtabletten:</i> 94231.00.00 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG Datum der Erteilung der Zulassung: 10.12.2015 Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26.08.2020	10. STAND DER INFORMATION Mai 2021 11. VERKAUFSABGRENZUNG Verschreibungspflichtig
---	---