

Metoprolol-CT 200 mg Retardtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Metoprolol-CT 200 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Retardtablette enthält 200 mg Metoprololtartrat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene:

- arterielle Hypertonie
- koronare Herzkrankheit
- hyperkinetisches Herzsyndrom (funktionelle Herzbeschwerden)
- tachykarde Herzrhythmusstörungen
- Reinfarktprophylaxe
- Migräneprophylaxe

Kinder ab 6 Jahren und Jugendliche:

- Hypertonie

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung sollte individuell, vor allem nach dem Behandlungserfolg und der Pulsfrequenz festgelegt werden. Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende Dosierungsrichtlinien:

Erwachsene

Arterielle Hypertonie:

1mal täglich ½ Retardtablette (entsprechend 100 mg Metoprololtartrat).

Koronare Herzkrankheit:

1mal täglich ½–1 Retardtablette (entsprechend 100–200 mg Metoprololtartrat).

Hyperkinetisches Herzsyndrom (sog. funktionelle Herzbeschwerden):

1mal täglich ½ Retardtablette (entsprechend 100 mg Metoprololtartrat).

Tachykarde Herzrhythmusstörungen:

1mal täglich ½–1 Retardtablette (entsprechend 100–200 mg Metoprololtartrat).

Reinfarktprophylaxe:

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

Im Anschluss an die Behandlung der Akutphase des Herzinfarktes erfolgt die Erhaltungstherapie mit 1mal täglich ½–1 Retardtablette (entsprechend 100–200 mg Metoprololtartrat).

Bei behandlungsbedürftigem Abfall von Herzfrequenz und/oder Blutdruck oder anderen Komplikationen ist **Metoprolol-CT 200 mg Retardtabletten** sofort abzusetzen.

Migräneprophylaxe:

1mal täglich ½–1 Retardtablette (entsprechend 100–200 mg Metoprololtartrat).

Kinder und Jugendliche:

Hypertonie:

Die empfohlene Anfangsdosis bei Bluthochdruckpatienten ab 6 Jahren ist einmal täglich 0,5 mg Metoprololtartrat pro kg Körpergewicht. Die zu verabreichende Dosis in Milligramm sollte möglichst nahe an der berechneten Dosis in mg/kg liegen.

Bei Patienten, die auf 0,5 mg/kg KG nicht ansprechen, kann die Dosis auf 1,0 mg Metoprololtartrat pro kg Körpergewicht erhöht werden, wobei 50 mg Metoprololtartrat nicht überschritten werden dürfen.

Bei Patienten, die auf 1,0 mg/kg KG nicht ansprechen, kann die Dosis auf maximal 2,0 mg Metoprololtartrat pro kg Körpergewicht erhöht werden. Dosen über 200 mg Metoprololtartrat 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.

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

Art der Anwendung

Diese Arzneimittel werden 1-mal täglich verabreicht und können unabhängig von den Mahlzeiten unzerkaut mit Flüssigkeit eingenommen werden. Die Retardtabletten haben eine Bruchrille und können leicht geteilt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Diese Arzneimittel dürfen nicht angewendet werden bei:

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei:

- AV-Block 1. Grades
- Diabetikern mit stark schwankenden Blutzuckerwerten (wegen möglicher schwerer hypoglykämischer Zustände)

- längerem strengen Fasten und schwerer körperlicher Belastung (wegen möglicher schwerer hypoglykämischer Zustände)
- Patienten mit Phäochromozytom (Nebennierenmarkttumor) (Metoprolol erst nach vorheriger alpha-Blockade verabreichen)
- Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2)

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

Beta-Rezeptorenblocker können die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen und die Schwere anaphylaktischer Reaktionen erhöhen. Deshalb ist eine strenge Indikationsstellung bei Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen in der Vorgeschichte und bei Patienten unter Desensibilisierungstherapie (Vorsicht, überschießende anaphylaktische Reaktionen) geboten.

Die Anwendung von **Metoprolol-CT 200 mg Retardtabletten** kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von **Metoprolol-CT 200 mg Retardtabletten** als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten **Metoprolol-CT 200 mg Retardtabletten** nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Insulin, orale Antidiabetika

Bei gleichzeitiger Anwendung von Metoprolol und Insulin oder oralen Antidiabetika kann deren Wirkung verstärkt oder verlängert werden. Warnzeichen einer Hypoglykämie – insbesondere Tachykardie und Tremor – sind maskiert oder abgeschwächt. Daher sind regelmäßige Blutzuckerkontrollen erforderlich.

CYP 2D6-Substrate

Metoprolol ist ein CYP 2D6-Substrat. Arzneimittel, die CYP 2D6 induzieren oder hemmen, können die Plasmaspiegel von Metoprolol beeinflussen. Der Plasmaspiegel von Metoprolol kann bei gleichzeitiger Gabe mit anderen CYP 2D6-Substraten, z. B. Antiarrhythmika, Antihistaminika, H₂-Rezeptorantagonisten, Antidepressiva (SSRIs [z. B. Paroxetin, Fluoxetin, Sertralin]), Antipsychotika und COX-2-Hemmer, erhöht werden.

Darüber hinaus können auch Alkohol und Hydralazin den Plasmaspiegel von Metoprolol erhöhen.

Herz-Kreislauf-Mittel (Antihypertonika, Nitroglycerin)

Trizyklische Antidepressiva, Barbiturate, Phenothiazine

Metoprolol kann die Wirkung von gleichzeitig verabreichten blutdrucksenkenden Arzneimitteln (Diuretika, Vasodilatoren) sowie von trizyklischen Antidepressiva, Barbituraten, Phenothiazinen, Nitroglycerin und weiteren Antihypertonika verstärken. Daher ist bei gleichzeitiger Gabe von Metoprolol mit diesen Arzneimitteln die Möglichkeit eines

Metoprolol-CT 200 mg Retardtabletten

starken Blutdruckabfalls (Hypotonie) zu beachten.

Calciumantagonisten (Verapamil, Diltiazem)

Antiarrhythmika

Metoprolol kann die Kontraktionskraft des Myokards verringern und die Reizleitung im Herzen beeinflussen. Patienten, die gleichzeitig mit Metoprolol und Calciumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazem-Typ oder anderen Antiarrhythmika behandelt werden, müssen sorgfältig überwacht werden, da sich eine Hypotonie, Bradykardie oder andere Herzrhythmusstörungen entwickeln können.

Die intravenöse Gabe von Calciumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazem-Typ oder anderen Antiarrhythmika (wie Disopyramid) ist bei Patienten, die mit Metoprolol behandelt werden, kontraindiziert. Ausgenommen ist die intensivmedizinische Behandlung.

Calciumantagonisten (Nifedipin-Typ)

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Metoprolol und Calciumantagonisten vom Nifedipin-Typ behandelt werden, kann es zu einem starken Blutdruckabfall und in Einzelfällen sogar zu einer Herzinsuffizienz kommen.

Herz-Kreislauf-Mittel:

Herzglykoside, Reserpin, zentral wirkende Antihypertonika

Die gleichzeitige Anwendung von Metoprolol und Herzglykosiden, Reserpin, Alpha-Methyldopa, Guanfacin oder Clonidin kann zu einer deutlichen Abnahme der Herzfrequenz oder zu einer Verzögerung der Erregungsleitung am Herzen führen.

Bei gleichzeitiger Gabe von Metoprolol und Clonidin darf die Behandlung mit Clonidin erst einige Tage nach dem Absetzen von Metoprolol beendet werden. Die Dosis von Clonidin kann dann schrittweise reduziert werden (siehe Fachinformation von Clonidin).

Monoaminoxidase-Hemmer

Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer sollten wegen der Gefahr einer unkontrollierten Hypertonie nicht zusammen mit Metoprolol eingenommen werden.

Ergotamin

Da Betarezeptorenblocker die periphere Durchblutung beeinflussen können, ist bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln mit ähnlicher Wirkung, wie z.B. Ergotamin, Vorsicht geboten.

Rifampicin und andere Enzyminduktoren

Enzyminduktoren wie z.B. Rifampicin können die Plasmakonzentration von Metoprolol senken und seine blutdrucksenkende Wirkung abschwächen.

Cimetidin

Die Wirkung von Metoprolol kann durch Cimetidin verstärkt werden, da es die Plasmakonzentrationen von Metoprolol erhöht.

Lidocain

Die Ausscheidung von Lidocain kann durch Metoprolol verringert werden.

Sympathikomimetika

Bei gleichzeitiger Anwendung von Metoprolol und Noradrenalin, Adrenalin oder anderen Sympathikomimetika (z.B. solchen in Hus-

tenmitteln, Nasen- oder Augentropfen) ist ein erheblicher Blutdruckanstieg möglich.

Narkotika, Anästhetika

Die gleichzeitige Anwendung von Metoprolol und Narkotika kann die Blutdrucksenkung verstärken. Die negativ inotrope Wirkung dieser Arzneimittel kann sich addieren.

Falls Metoprolol vor einer Operation in Allgemeinnarkose oder vor der Anwendung peripherer Muskelrelaxanzien nicht abgesetzt werden kann, muss der Anästhesist über die Behandlung mit Metoprolol informiert werden.

Muskelrelaxanzien

Die neuromuskuläre Blockade durch Muskelrelaxanzien (z.B. Suxamethonium, Tubocurarin) kann durch die Betarezeptorenhemmung von Metoprolol verstärkt werden.

NSARs

Indometacin und andere Prostaglandinsynthesehemmer können die blutdrucksenkende Wirkung von Metoprolol abschwächen.

Adrenalin

Die Therapie mit Metoprolol kann das Ansprechen auf Adrenalin während der Behandlung einer allergischen Reaktion verringern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

Metoprolol zeigte im Tierversuch keine teratogenen Eigenschaften (siehe 5.3).

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

Beta-Blocker reduzieren die plazentare Durchblutung, was zu Frühgeburten oder zum intrauterinen Fruchttod führen kann. Das Risiko von kardialen und pulmonalen Komplikationen bei pränatal Metoprolol-exponierten Neugeborenen ist in der Postpartalperiode erhöht.

Metoprolol sollte 48–72 Stunden vor dem errechneten Geburtstermin abgesetzt werden. Wenn dies nicht möglich ist, müssen die Neugeborenen für die Dauer von 48–72 Stunden nach der Geburt sorgfältig auf Anzeichen einer Beta-Blockade überwacht werden.

Metoprolol geht in die Muttermilch über. In der Muttermilch erreicht Metoprolol in etwa das Dreifache der bei der Mutter gemessenen Serumkonzentration. Obwohl nach therapeutischen Dosierungen nicht mit unerwünschten Wirkungen zu rechnen ist (Ausnahme sind „slow metabolizer“), sollten gestillte Säuglinge auf Anzeichen einer Beta-Blockade hin beobachtet werden.

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

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle. Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen kann das Reaktionsver-

mögen so weit verändert sein, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

sehr häufig	≥ 1/10
häufig	≥ 1/100 – < 1/10
gelegentlich	≥ 1/1.000 – < 1/100
selten	≥ 1/10.000 – < 1/1.000
sehr selten	≤ 1/10.000 oder unbekannt

Herz-Kreislauf

Gelegentlich: Kältegefühl an den Gliedmaßen.

Selten: Atrioventrikuläre Überleitungsstörungen, Verstärkung einer Herzinsuffizienz mit peripheren Ödemen und/oder Belastungsdyspnoe, verstärkter Blutdruckabfall, Synkopen, Palpitationen, Bradykardie

Sehr selten: Verstärkung der Anfälle bei Patienten mit Angina pectoris.

Verstärkung der Beschwerden bei Patienten mit peripheren Durchblutungsstörungen (einschließlich Patienten mit Raynaud-Syndrom).

Psychiatrische Störungen

Gelegentlich: Verwirrtheit, Halluzinationen, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, depressive Verstimmungszustände, Schlafstörungen, verstärkte Traumaktivität.

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

Nervensystem

Gelegentlich: zentralnervöse Störungen wie Müdigkeit (insbesondere zu Beginn der Behandlung), Parästhesien.

Selten: Muskelkrämpfe.

Magen-Darm-Trakt

Gelegentlich: Vorübergehend gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Obstipation, Diarrhoe).

Selten: Mundtrockenheit.

Muskel-/Skelettsystem und Bindegewebe

Sehr selten: Arthropathie bei Langzeittherapie (Mono- und Polyarthritis).

Haut

Gelegentlich: Allergische Hautreaktionen (Rötung, Juckreiz, Exantheme, Photosensitivität), Schwellen.

Sehr selten: Haarausfall, Psoriasis, Verschlechterung der Beschwerden einer bestehenden Psoriasis, psoriasiforme Exantheme.

Metoprolol-CT 200 mg Retardtabletten

Blutbild

Sehr selten: Thrombozytopenie, Leukopenie.

Stoffwechsel und Ernährung

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

Sehr selten: Hepatitis, Erhöhung der Transaminasen im Serum (GOT, GPT), Gewichtszunahme.

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 Triglyzeride im Plasma beobachtet.

Augen

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

Sehr selten: Sehstörungen.

Ohr und Labyrinth

Sehr selten: Hörstörungen, Ohrensausen.

Atemwege, Brustraum und Mediastinum

Sehr selten: Rhinitis allergica.

Atemnot bei Patienten mit Neigung zu bronchospastischen Reaktionen (insbesondere bei obstruktiven Atemwegserkrankungen) infolge einer möglichen Erhöhung des Atemwegswiderstandes.

Geschlechtsorgane

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

Endokrine Störungen

Metoprolol kann die Symptome einer Thyreotoxikose maskieren.

Nieren und Harnwege

Sehr selten: Verschlechterung der Nierenfunktion unter Therapie mit Beta-Rezeptorenblockern bei schweren Nierenfunktionsstörungen. Eine Anwendung von Metoprolol sollte in diesen Fällen unter entsprechender Überwachung der Nierenfunktion erfolgen.

Besondere Hinweise:

Beta-Rezeptorenblocker können die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen und die Schwere anaphylaktischer Reaktionen erhöhen. Bei Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen in der Vorgeschichte und bei Patienten unter Desensibilisierungstherapie kann es daher zu überschießenden anaphylaktischen Reaktionen kommen (siehe auch 4.4).

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

a) Symptome einer Überdosierung

Das klinische Bild ist in Abhängigkeit vom Ausmaß der Intoxikation im Wesentlichen von kardiovaskulären und zentralnervösen Symptomen geprägt. Überdosierung kann zu schwerer Hypotonie, Bradykardie bis zum Herzstillstand, Herzinsuffizienz und kardiogenem Schock führen. Zusätzlich können Atembeschwerden, Bronchospasmen, Erbrechen, Bewusstseinsstörungen, gelegentlich auch generalisierte Krampfanfälle auftreten.

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

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

Neben allgemeinen Maßnahmen der primären Giftelimination müssen unter intensivmedizinischen Bedingungen die vitalen Parameter überwacht und gegebenenfalls korrigiert werden. Als Gegenmittel können gegeben werden:

Atropin: 0,5–2 mg intravenös als Bolus
Glukagon: initial 1–10 mg intravenös
anschließend 2–2,5 mg pro Std. als Dauerinfusion

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

Bei therapierefraktärer Bradykardie sollte eine temporäre Schrittmachertherapie durchgeführt werden.

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: selektiver Beta-Rezeptorenblocker
ATC-Code: C07A B02

Metoprolol ist ein schwach lipophiler Beta-Rezeptorenblocker mit relativer Beta₁-Selektivität („Kardioselektivität“), ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität (ISA) und nur schwach ausgeprägter membranstabilisierender Wirkung.

Die Substanz senkt in Abhängigkeit von der Höhe des Sympathikotonus die Frequenz und die Kontraktionskraft des Herzens, die AV-Überleitungsgeschwindigkeit und die Plasma-Renin-Aktivität. Metoprolol kann durch Hemmung von Beta₂-Rezeptoren eine Erhöhung des Tonus der glatten Muskulatur bewirken.

In einer 4-wöchigen Studie konnte gezeigt werden, dass Metoprolol den Placebo-korrigierten systolischen Blutdruck bei 144 pädiatrischen Patienten (im Alter von 6 bis 16 Jahren) mit essentieller Hypertonie um 5,2 mmHg bei 0,2 mg/kg ($p = 0,145$), um 7,7 mmHg bei 1,0 mg/kg ($p = 0,027$) und um 6,3 mmHg bei 2,0 mg/kg Dosen ($p = 0,049$) mit einer Maximaldosis von 200 mg pro Tag im Vergleich zu 1,9 mmHg mit Placebo reduzierte. Bei dem diastolischen Blutdruck lag die Reduktion entsprechend bei 3,1 ($p = 0,655$), 4,9 ($p = 0,28$), 7,5 ($p = 0,017$) und 2,1 mmHg. Es wurden keine offensichtlichen Unterschiede bei der Blutdrucksenkung auf der Grundlage von Alter, dem Tannerstadium oder der ethnischen Zugehörigkeit beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

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

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

Die Pharmakokinetik von Metoprolol bei pädiatrischen Bluthochdruckpatienten im Alter von 6–17 Jahren ist mit dem für Erwachsene beschriebenen Profil vergleichbar. Die scheinbare orale Clearance von Metoprolol (CL/F) erhöhte sich linear mit dem Körpergewicht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinischen Daten aus den üblichen Studien zur Mutagenität und Kanzerogenität deuten auf kein Gefährdungspotenzial für den Menschen hin.

Untersuchungen an 2 Tierespazies (Ratte und Kaninchen) haben keine Hinweise auf teratogene Eigenschaften von Metoprolol ergeben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Talkum, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Hochdisperses Siliciumdioxid, Ammoniummethacrylat-Co-

Metoprolol-CT 200 mg Retardtabletten

polymer (Typ B) (Ph. Eur.), Macrogol 6000, Titandioxid, Hypromellose, Simeticon, Methylcellulose, Sorbinsäure (Ph. Eur.).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 30 Retardtabletten
Packung mit 50 Retardtabletten
Packung mit 100 Retardtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

12837.00.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
06.10.1990

Datum der Verlängerung der Zulassung:
04.09.2006

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

Zusätzliche Angaben zur Bioverfügbarkeit von Metoprolol-CT 200 mg Retardtabletten

Für **Metoprolol-CT 200 mg Retardtabletten** wurde im Jahr 1988 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 12 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Ergebnisse

Pharmakokinetische Parameter von Metoprolol nach Einmalgabe von 1 Retardtablette **Metoprolol-CT 200 mg Retardtabletten** bzw. Referenzpräparat:

	Metoprolol-CT 200 mg Retard- tabletten (MW ± SD)	Referenz- präparat (MW ± SD)
C_{\max} [ng/ml]	200,7 ± 85,1	186,7 ± 70,5
MRT [h]	8,42 ± 1,69	8,99 ± 1,92
AUC [h × ng/ml]	1577,2 ± 681,5	1737,8 ± 787,3

C_{\max} maximale Plasmakonzentration
MRT mittlere Verweildauer
AUC Fläche unter der Konzentrations-
Zeit-Kurve
MW Mittelwert
SD Standardabweichung

Siehe Abbildung

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz- entscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von **Metoprolol-CT 200 mg Retardtabletten** im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 90,7 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC, C_{\max} und MRT dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.

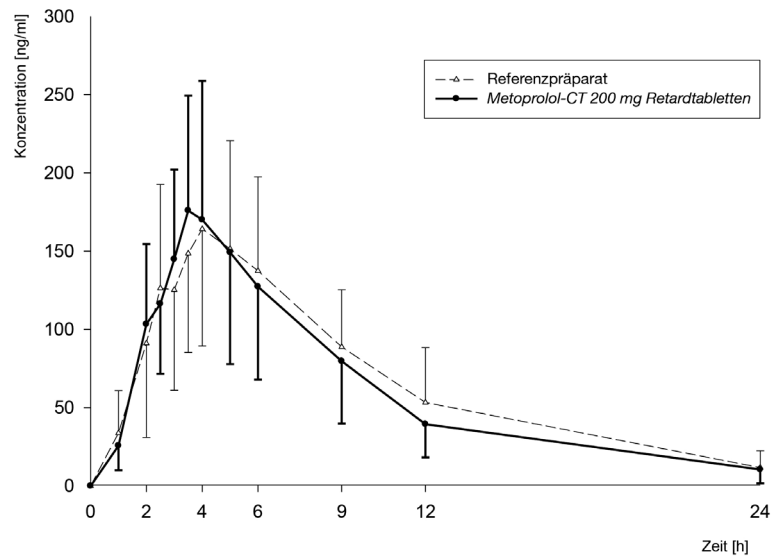


Abb.: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Metoprolol nach Einmalgabe von 1 Retardtablette **Metoprolol-CT 200 mg Retardtabletten** bzw. Referenzpräparat.