

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Metoprolol-ratiopharm® comp.
100 mg/12,5 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 100,0 mg Metoprololtartrat und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiß, runde Tablette mit einer einseitigen Bruchkerbe

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette für ein erleichtertes Schlucken und nicht zum Aufteilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Arterielle Hypertonie

Das Kombinationspräparat **Metoprolol-ratiopharm® comp.** wird nur dann empfohlen, wenn die Therapie mit einem der Einzelwirkstoffe (Metoprolol oder Hydrochlorothiazid), mit dem die Ersteinstellung eines zu hohen Blutdruckes versucht werden sollte, unzureichend wirkt und die Kombination der Einzelwirkstoffe in der in **Metoprolol-ratiopharm® comp.** vorliegenden Dosierung sich als wirksam erwiesen hat.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Grundsätzlich sollte die Behandlung eines zu hohen Blutdruckes mit niedrigen Dosen eines Einzelwirkstoffes einschleichend begonnen und langsam gesteigert werden. Die fixe Kombination **Metoprolol-ratiopharm® comp.** aus Metoprolol und Hydrochlorothiazid sollte erst angewendet werden, wenn durch die Einzelwirkstoffe keine Normalisierung des Blutdruckes bewirkt werden konnte oder bei hoher Dosierung übermäßige Nebenwirkungen aufgetreten waren und sich die Kombination der Einzelwirkstoffe in der in **Metoprolol-ratiopharm® comp.** vorliegenden Dosierung als gut eingestellt erwiesen hat.

Es gelten folgende Richtdosen:

In der Regel 1 Tablette **Metoprolol-ratiopharm® comp.** (entsprechend 100 mg Metoprololtartrat und 12,5 mg Hydrochlorothiazid) täglich. Bei gleichzeitig eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion ist die Elimination des Metoprolol-Anteils von **Metoprolol-ratiopharm® comp.** vermindert, so dass unter Umständen eine Dosisreduktion erforderlich ist.

Art und Dauer der Anwendung

Die Tabletten sind unzerkaut zum Frühstück mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen. Die Dauer der Anwendung ist zeitlich nicht begrenzt. Sie richtet sich nach Art und Schwere der Erkrankung. Nach Langzeitbehandlung sollte **Metoprolol-ratiopharm® comp.** – besonders bei Vorliegen einer ischämischen Herzkrankheit –

ausschleichend (d. h. über 7–10 Tage) abgesetzt werden, da ein abruptes Absetzen zu einer akuten Verschlechterung des Zustandes des Patienten führen kann. Während der Behandlung mit **Metoprolol-ratiopharm® comp.** sollten die Patienten auf eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme achten und wegen erhöhter Kaliumverluste kaliumreiche Nahrungsmittel zu sich nehmen (z. B. Bananen, Gemüse, Nüsse). Die Kaliumverluste können durch gleichzeitige Therapie mit kaliumsparenden Diuretika vermindert oder verhindert werden.

4.3 Gegenanzeigen

Metoprolol-ratiopharm® comp. darf nicht angewendet werden bei

- akutem Herzinfarkt
- manifester Herzinsuffizienz
- Schock
- AV-Block 2. oder 3. Grades
- Sinusknoten-Syndrom (sick sinus syndrome)
- sinuatrialem Block
- Bradykardie (Ruhepuls < 50 Schläge pro Minute vor Behandlungsbeginn)
- Azidose
- bronchialer Hyperreagibilität (z. B. Asthma bronchiale)
- Spätstadien peripherer Durchblutungsstörungen
- gleichzeitiger Gabe von MAO-Hemmstoffen (Ausnahme MAO-B-Hemmstoffe)
- schweren Nierenfunktionsstörungen (Niereninsuffizienz mit Oligurie oder Anurie; Kreatinin-Clearance < 30 ml/min und/oder Serum-Kreatinin-Konzentration > 1,8 mg/100 ml)
- akuter Glomerulonephritis
- Coma und Praecoma hepaticum
- Hypotonie (systolisch < 90 mmHg)
- therapieresistenter Hypokaliämie (< 3,5 mmol/l)
- Hyponatriämie
- Hypovolämie
- Hyperkalzämie
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Gicht
- Überempfindlichkeit gegenüber Hydrochlorothiazid, Metoprololtartrat, einem der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels, anderen Thiaziddiuretika, anderen Beta-Rezeptorenblockern sowie gegen Sulfonamiden.

Die intravenöse Applikation von Calcium-Antagonisten vom Verapamil- und Diltiazem-Typ oder anderen Antiarrhythmika (wie Disopyramid) bei Patienten, die mit **Metoprolol-ratiopharm® comp.** behandelt werden, ist kontraindiziert (Ausnahme: Intensivmedizin).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige Überwachung ist erforderlich bei:

- AV-Block 1. Grades
- manifestem oder latentem Diabetes mellitus (schwere hypoglykämische Zustände möglich; regelmäßige Kontrolle des Blutzuckers)
- längerem strengem Fasten und schwerer körperlicher Belastung (wegen möglicher schwerer hypoglykämischer Zustände)

- Patienten mit Phäochromozytom (Nebennierenmarkttumor) (**Metoprolol-ratiopharm® comp.** erst nach vorheriger Alpha-Blockade verabreichen)
- zerebrovaskulären Durchblutungsstörungen
- koronarer Herzkrankheit
- bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion (Serum-Kreatinin > 1,2 < 1,8 mg/dl).

Bei Patienten mit einer Psoriasis in der Eigen- oder Familienanamnese sollte die Verordnung von Arzneimitteln, die Beta-Rezeptorenblocker enthalten, 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.

Besondere Vorsicht ist geboten bei Raynaud-Syndrom, Claudicatio intermittens, Phäochromozytom (Therapie erst nach vorausgegangener Alpha-Blockade!), strengem Fasten und bei Patienten mit schwer einstellbarem Diabetes mellitus. Dieses Arzneimittel kann die Tachykardie, die normalerweise als Warnzeichen bei einer Hypoglykämie auftritt, hemmen (siehe auch 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“). Diabetiker sollten davon unterrichtet werden. Bei Patienten mit Neigung zu bronchospastischen Reaktionen (z. B. bei asthmoider Bronchitis) kann es infolge einer möglichen Erhöhung des Atemwegswiderstandes zu Atemnot kommen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist ggf. eine Dosisreduzierung erforderlich.

Überwachungsmaßnahmen

Während einer Langzeittherapie mit **Metoprolol-ratiopharm® comp.** sollten die Serumelektrolyte (insbesondere Kalium, Natrium, Calcium), Kreatinin und Harnstoff, die Serumlipide (Cholesterol und Triglyceride), die Harnsäure sowie der Blutzucker regelmäßig kontrolliert werden. Patienten mit Digitalis-, Glukokortikoid- oder Laxantien-Therapie sowie Patienten mit Diabetes mellitus oder Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion müssen besonders sorgfältig überwacht werden.

Die Therapie sollte abgebrochen werden bei:

- therapieresistenter Entgleisung des Elektrolythaushalts
- orthostatischen Regulationsstörungen
- Überempfindlichkeitsreaktionen
- ausgeprägten gastrointestinalen Beschwerden
- zentralnervösen Störungen
- Pankreatitis
- Blutbildveränderungen
- akuter Cholezystitis
- Auftreten einer Vaskulitis
- Verschlimmerung einer bestehenden Myopie

Metoprolol-ratiopharm® comp.

ratiopharm
GmbH

Die Anwendung von *Metoprolol-ratiopharm® comp.* kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von *Metoprolol-ratiopharm® comp.* als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Unter Behandlung mit *Metoprolol-ratiopharm® comp.* besteht bei zusätzlicher Einnahme von ACE-Hemmern (z.B. Captopril, Enalapril) zu Behandlungsbeginn das Risiko eines massiven Blutdruckabfalls. Bei gleichzeitiger Anwendung von *Metoprolol-ratiopharm® comp.* und Insulin oder oralen Antidiabetika kann deren Wirkung sowohl verstärkt bzw. verlängert als auch abgeschwächt werden. Warnzeichen einer Hypoglykämie – insbesondere Tachykardie und Tremor – sind verschleiert oder abgemildert. Daher sind regelmäßige Blutzuckerkontrollen erforderlich. Salicylate und andere nicht-steroidale Antiphlogistika (z.B. Indometacin) können die antihypertensive und diuretische Wirkung von *Metoprolol-ratiopharm® comp.* vermindern. Bei hochdosierter Salicylat-Einnahme kann die toxische Wirkung der Salicylate auf das zentrale Nervensystem verstärkt werden. Bei Patienten, die unter *Metoprolol-ratiopharm® comp.*-Therapie eine Hypovolämie entwickeln, kann die gleichzeitige Gabe nicht-steroidaler Antiphlogistika ein akutes Nierenversagen auslösen.

Die blutdrucksenkende Wirkung von *Metoprolol-ratiopharm® comp.* kann durch andere blutdrucksenkende Arzneimittel, Barbiturate, Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva, Vasodilatoren oder durch Alkoholgenuß verstärkt werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von *Metoprolol-ratiopharm® comp.* und Calcium-Antagonisten vom Nifedipin-Typ kann es zu einer verstärkten Blutdrucksenkung und in Einzelfällen zur Ausbildung einer Herzinsuffizienz kommen. Die kardiodepressiven Wirkungen von *Metoprolol-ratiopharm® comp.* und Antiarrhythmika können sich addieren.

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

Hinweis:

Die intravenöse Applikation von Calcium-Antagonisten vom Verapamil- und Diltiazem-Typ oder anderen Antiarrhythmika (wie Disopyramid) bei Patienten, die mit *Metoprolol-ratiopharm® comp.* behandelt werden, ist kontraindiziert (Ausnahme: Intensivmedizin).

Bei gleichzeitiger Anwendung von *Metoprolol-ratiopharm® comp.* und Reserpin, Alpha-Methyldopa, Guanfacin oder Clonidin kann es zu einem stärkeren Absinken der Herzfrequenz bzw. zu einer Verzögerung der Überleitung kommen. Nach abruptem Absetzen von Clonidin bei gleichzeitiger Anwendung von *Metoprolol-*

ratiopharm® comp. kann der Blutdruck überschießend ansteigen. Clonidin darf daher erst abgesetzt werden, wenn einige Tage zuvor die Verabreichung von *Metoprolol-ratiopharm® comp.* beendet wurde. Anschließend kann Clonidin stufenweise abgesetzt werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von *Metoprolol-ratiopharm® comp.* und Noradrenalin, Adrenalin oder anderen sympathomimetisch wirkenden Substanzen (z.B. enthalten in Hustenmitteln, Nasen- und Augentropfen) ist ein Blutdruckanstieg möglich.

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

Die Wirkung harnsäuresenkender Arzneimittel sowie von Noradrenalin und Adrenalin kann bei gleichzeitiger Anwendung von *Metoprolol-ratiopharm® comp.* abgeschwächt werden.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit herzwirksamen Glykosiden ist zu beachten, dass bei einer sich unter *Metoprolol-ratiopharm® comp.*-Therapie entwickelnden Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie die Empfindlichkeit des Myokards gegenüber herzwirksamen Glykosiden erhöht ist und die Wirkungen und Nebenwirkungen der herzwirksamen Glykoside entsprechend verstärkt werden.

Die gleichzeitige Anwendung von *Metoprolol-ratiopharm® comp.* und Glukokortikoiden, ACTH, Carbenoxolon, Amphoterizin B, Furosemid oder Laxantien kann zu verstärkten Kaliumverlusten führen.

Die gleichzeitige Gabe von *Metoprolol-ratiopharm® comp.* und Lithium führt über eine verminderte Lithiumausscheidung zu einer Verstärkung der kardio- und neurotoxischen Wirkung von Lithium.

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

Die Wirkung curareartiger Muskelrelaxantien kann durch *Metoprolol-ratiopharm® comp.* verstärkt oder verlängert werden. Für den Fall, dass *Metoprolol-ratiopharm® comp.* vor Eingriffen in Allgemeinnarkose oder vor der Anwendung curareartiger Muskelrelaxantien nicht abgesetzt werden kann, muss der Narkosearzt über die Behandlung mit *Metoprolol-ratiopharm® comp.* informiert werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Zytostatika (z.B. Cyclophosphamid, Fluorouracil, Methotrexat) ist mit verstärkter Knochenmarktoxizität zu rechnen. Rifampicin kann die blutdrucksenkende Wirkung von *Metoprolol-ratiopharm® comp.* vermindern.

Die Wirkung von *Metoprolol-ratiopharm® comp.* kann durch Cimetidin verstärkt werden. *Metoprolol-ratiopharm® comp.* kann die Ausscheidung von Lidocain und Chinidin vermindern.

Die gleichzeitige Anwendung von Colestyramin oder Colestipol vermindert die Resorption des Hydrochlorothiazid-Anteils von *Metoprolol-ratiopharm® comp.*.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Methyl-dopa sind in Einzelfällen Hämolyisen durch Bildung von Antikörpern gegen Hydrochlorothiazid beschrieben worden.

Die dämpfende Wirkung von *Metoprolol-ratiopharm® comp.* und Alkohol können sich gegenseitig verstärken.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Hydrochlorothiazid-haltige Arzneimittel dürfen in der Schwangerschaft nicht angewendet werden, wegen des Verdachts der Thrombozytopenie beim Neugeborenen. Da die Wirkstoffe in die Muttermilch übergehen und Hydrochlorothiazid die Milchproduktion hemmen kann, darf das Präparat in der Stillzeit nicht angewendet werden.

Die Anwendung von Diuretika in der Schwangerschaft ist – außer bei speziellen Indikationen (Herzkrankheit, Herzversagen) – nicht zu einer Reduzierung des Blutdrucks geeignet, da dadurch der für den Zustand normalen Volumenexpansion entgegenge-wirkt wird.

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

Die Behandlung des Bluthochdruckes mit diesem Arzneimittel bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle. Wegen der blutdrucksenkenden Wirkung kann durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Psyche und psychiatrische Erkrankungen

Häufig:

Schlafstörungen*, depressive Verstimmungen*, verstärkte Traumaktivität*, Alpträume*, Halluzinationen*, Verwirrtheit*.

Sehr selten:

Persönlichkeitsveränderungen (z.B. Gefühlsschwankungen, kurz dauernder Gedächtnisverlust).

Nervensystem

Häufig:

Müdigkeit*, Kopfschmerzen*, Hidrosis*, Schwindelgefühl*, Parästhesien und Kältegefühl an den Extremitäten.

Gastrointestinaltrakt

Häufig:

Nausea, Erbrechen, Obstipation, Diarrhoe, Schmerzen und Krämpfe im Bauchraum.

Gelegentlich:

Mundtrockenheit, akute Pankreatitis.

Stoffwechsel und Ernährung

Sehr häufig:

Hyperurikämie, die bei prädisponierten Patienten zu Gichtanfällen führen können.

Häufig:

Appetitlosigkeit, reversibler Anstieg der harnpflichtigen Substanzen (Kreatinin, Harnstoff) im Blut.

Gelegentlich:

Anstieg der Serumlipide (Cholesterol, Triglyceride)

Sehr selten:

Gewichtszunahme

Eine latenter Diabetes mellitus kann erkennbar werden, ein manifester Diabetes mellitus sich verschlechtern.

Nach längerem strengem Fasten oder schwerer körperlicher Belastung kann es bei gleichzeitiger Behandlung mit **Metoprolol-ratiopharm® comp.** zu hypoglykämischen Zuständen kommen. Warnzeichen einer Hypoglykämie, insbesondere Tachykardie und Tremor, können verschleiert werden.

Aufgrund des Hydrochlorothiazid-Anteils kommt es bei langfristiger, kontinuierlicher Anwendung von **Metoprolol-ratiopharm® comp.** sehr häufig zu Störungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt, insbesondere zu Hypokaliämie und Hyponatriämie, ferner zu Hypomagnesiämie und Hypochlorämie sowie Hypercalcämie. Als Folge von Elektrolyt- und Flüssigkeitsverlusten kann sich eine metabolische Alkalose entwickeln bzw. eine bereits bestehende metabolische Alkalose kann sich verschlechtern.

Bei hoher Dosierung können auf die verstärkte Diurese zurückzuführende Flüssigkeits- und Natriumverluste auftreten, die sich häufig als Durst, Asthenie, Muskelschmerzen, Nervosität, Palpitation, orthostatische Hypotonie äußern. Bei exzessiver Diurese kann es infolge der Dehydratation und Hypovolämie zu Hämokonzentration und gelegentlich zu Krampfanfällen, Benommenheit, Kreislaufkollaps und zu einem akuten Nierenversagen sowie als Folge der Hämokonzentration – insbesondere bei älteren Patienten oder bei Vorliegen von Venerkrankungen – zu Thrombosen und Embolien kommen.

Infolge einer Hypokaliämie können Parästhesien, Paresen, Apathie, Meteorismus oder Herzrhythmusstörungen auftreten. Schwere Kaliumverluste können zu einem paralytischen Ileus oder zu Bewusstseinsstörungen bis zum Koma führen. Als Folge der Elektrolyt- und Flüssigkeitsverluste kann sich eine metabolische Alkalose entwickeln bzw. eine bereits bestehende metabolische Alkalose verschlechtern.

Haut und Unterhautzellgewebe

Häufig:

allergische Hautreaktionen (z.B. Rötung, Juckreiz, photoallergisches Exanthem, Purpura, Urtikaria).

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

Skelettmuskulatur, Bindegewebe und Knochen

Häufig:

Adynamie, Muskelkrämpfe (z.B. Wadenkrämpfe).

Sehr selten:

Arthropathie (Mono- und Polyarthrit).

Gefäße

Gelegentlich:

Verstärkter Blutdruckabfall, Synkopen, Vaskulitis.

Verstärkung der Beschwerden bei Patienten mit peripheren Durchblutungsstörungen, sowie bei Patienten mit Raynaud-Syndrom

Herz

Gelegentlich:

Palpitation, Bradykardie, atrioventrikuläre Überleitungsstörungen, Verstärkung einer Herzinsuffizienz mit Ödeme, Belastungsdyspnoe.

Sehr selten:

Verstärkung von Angina-pectoris-Anfällen.

Atemwege, Brustraum und Mediastinum

Gelegentlich:

Akute interstitielle Pneumonie.

Sehr selten:

Rhinitis allergica, plötzlich auftretendes Lungenödem mit Schocksymptomatik.

Atemnot bei Patienten mit Neigung zu bronchospastischen Reaktionen (insbesondere bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen).

Augen

Gelegentlich:

Konjunktivitis, verminderter Tränenfluss (zu beachten beim Tragen von Kontaktlinsen), Sehstörungen. Verschlimmerung einer bestehenden Myopie.

Ohren

Sehr selten:

Hörstörungen, Tinnitus

Geschlechtsorgane

Sehr selten:

Libido- und Potenzstörung, Induratio penis plastica (Peyronie's disease)

Blut und Lymphsystem

Sehr selten:

Thrombozytopenie, Leukozytopenie, Agranulozytose, aplastische Anämie, immunhämolytische Anämie durch Bildung von Antikörpern gegen Hydrochlorothiazid bei gleichzeitiger Einnahme von Methyl dopa.

Niere und Harnwege

Gelegentlich:

Interstitielle Nephritis

Leber und Galle

Gelegentlich:

Ikterus, akute Cholezystitis (insbesondere bei bevorstehendem Cholelithiasis).

Sehr selten:

Erhöhung der Transaminasen (GOT, GPT), Hepatitis.

Immunsystem

Gelegentlich:

Arzneimittelfieber

* Diese Erscheinungen sind gewöhnlich leichter Art und vorübergehend

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 Me-

dizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

a) Symptome einer Überdosierung

Metoprolol

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.

Hydrochlorothiazid

Das klinische Bild bei akuter oder chronischer Überdosierung ist vom Ausmaß des Flüssigkeits- und Elektrolytverlustes abhängig. Überdosierung kann bei ausgeprägten Flüssigkeits- und Natriumverlusten zu Durst, Schwäche- und Schwindelgefühl, Muskelschmerzen und Muskelkrämpfen (z.B. Wadenkrämpfe), Kopfschmerzen, Tachykardie, Hypotonie und orthostatischen Regulationsstörungen, infolge von Dehydratation und Hypovolämie zur Hämokonzentration, zu Konvulsionen, Benommenheit, Lethargie, Verwirrheitszuständen, Kreislaufkollaps und zu einem akuten Nierenversagen führen. Infolge einer Hypokaliämie kann es zu Müdigkeit, Muskelschwäche, Parästhesien, Paresen, Apathie, Meteorismus und Obstipation oder zu Herzrhythmusstörungen kommen. Schwere Kaliumverluste können zu einem paralytischen Ileus oder zu Bewusstseinsstörungen bis zum hypokaliämischen Koma führen.

b) Therapie einer Überdosierung

Bei Anzeichen einer Überdosierung oder bedrohlichem Abfall der Herzfrequenz und/oder des Blutdrucks muss die Behandlung mit **Metoprolol-ratiopharm® comp.** umgehend abgebrochen werden. Bei nur kurze Zeit zurückliegender Einnahme kann durch Maßnahmen der primären Giftelimination (induziertes Erbrechen, Magenspülung) oder resorptionsmindernde Maßnahmen (medizinische Kohle) versucht werden, die systemische Aufnahme von **Metoprolol-ratiopharm® comp.** zu vermindern. Unter intensivmedizinischen Bedingungen müssen neben der Überwachung der vitalen Parameter wiederholt Kontrollen des Wasser- und Elektrolythaushalts, des Säuren-Basen-Haushalts, des Blutzuckers und der harnpflichtigen Substanzen durchgeführt und Abweichungen gegebenenfalls korrigiert werden.

Als Gegenmittel können gegeben werden: Atropin: 0,5–2,0 mg intravenös als Bolus. Glukagon: initial 1–10 mg intravenös, anschließend 2–2,5 mg pro Stunde als Dauerinfusion.

Sympathomimetika in Abhängigkeit von Körpergewicht und Effekt: Dopamin, Dobutamin, Isoprenalin, Orciprenalin und Adrenalin. Bei therapierefraktärer Bradykardie sollte eine temporäre Schrittmachertherapie durchgeführt werden. Bei Bronchospasmus können Beta₂-Sympathomimetika als

Metoprolol-ratiopharm® comp.

ratiopharm
GmbH

Aerosol (bei ungenügender Wirkung auch intravenös) oder Aminophyllin i. v. gegeben werden.

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

Bei Hypovolämie Volumensubstitution, bei Hypokaliämie Kaliumsubstitution.

Bei Kreislaufkollaps Schocklagerung, ggf. Schocktherapie.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektiver Beta-Rezeptorenblocker und Thiazide
ATC-Code: C07BB02

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.

Hydrochlorothiazid

ist ein Benzothiadiazin-Derivat, das primär eine Mehrausscheidung von Elektrolyten bewirkt und sekundär durch das osmotisch gebundene Wasser den Harnfluss vergrößert. Hydrochlorothiazid hemmt vorwiegend im distalen Tubulus die Natriumresorption, wobei maximal etwa 15 % des glomerulär filtrierten Natriums ausgeschieden werden können. Das Ausmaß der Chloridausscheidung entspricht in etwa dem der Natriumausscheidung. Durch Hydrochlorothiazid nimmt auch die Kaliumausscheidung zu, die im Wesentlichen durch die Kaliumsekretion im distalen Tubulus und im Sammelrohr bestimmt wird (vermehrter Austausch zwischen Natrium- und Kalium-Ionen). Durch hohe Hydrochlorothiazid-Dosen kann Hydrogenkarbonat infolge einer Hemmung der Carboanhydratase vermehrt ausgeschieden werden, wodurch der Harn alkalisiert wird. Durch Azidose oder Alkalose wird die saluretische bzw. diuretische Wirkung von Hydrochlorothiazid nicht wesentlich beeinflusst. Die glomeruläre Filtrationsrate wird initial geringgradig vermindert. Während einer Langzeittherapie mit Hydrochlorothiazid wird die Calciumausscheidung über die Nieren vermindert, so dass eine Hyperkalzämie resultieren kann. Bei hypertensiven Patienten hat Hydrochlorothiazid einen blutdrucksenkenden Effekt. Der Mechanismus ist bislang nicht ausreichend geklärt. Diskutiert wird u. a., dass die gefäßtonusmindernde Wirkung der Thiazid-Diuretika durch Abnahme der Natriumkonzentration in der Gefäßwand und damit durch eine verringerte Ansprechbarkeit auf Noradrenalin bedingt ist. Bei chronisch niereninsuffizienten Patienten (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min und/oder Serum-Kreatinin-Konzentration > 1,8 mg/100 ml) ist Hydrochlorothiazid praktisch unwirksam. Bei Pa-

tienten mit renalem und ADH-sensiblen Diabetes insipidus wirkt Hydrochlorothiazid antidiuretisch.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Metoprolol

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-Rezeptoren-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 Metaboliten werden zu ca. 95 % – davon ca. 10 % unverändert – renal eliminiert. Die Eliminationshalbwertszeit von Metoprolol beträgt 3–5 Stunden.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid wird nach oraler Applikation zu ca. 80 % aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die systemische Verfügbarkeit beträgt 71 ± 15 %. Maximale Plasmaspiegel werden in der Regel nach 2–5 Stunden gemessen. Die Plasmaproteinbindung von Hydrochlorothiazid beträgt 64 %; das relative Verteilungsvolumen liegt zwischen 0,5 und 1,1 l/kg. Hydrochlorothiazid wird bei Gesunden zu mehr als 95 % unverändert renal ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei normaler Nierenfunktion bei 2,5 Stunden. Sie erhöht sich bei eingeschränkter Nierenfunktion und liegt bei terminal niereninsuffizienten Patienten bei ca. 20 Stunden. Die diuretische Wirkung tritt innerhalb von 1–2 Stunden ein. Die diuretische Wirkdauer beträgt dosisabhängig 10–12 Stunden, die antihypertensive Wirkdauer bis zu 24 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Siehe 4.9 „Überdosierung“

LD₅₀ (mg/kg KG)

Metoprololtartrat

Maus	1480 p. o.	84 i. v.
Ratte	5500 p. o.	90 i. v.
Kaninchen	604 p. o.	28,7 i. v.

Hydrochlorothiazid

Maus	2830 p. o.	590 i. v.
Ratte	–	990 i. v.
Kaninchen	–	461 i. v.

Chronische Toxizität

Untersuchungen zur chronischen Toxizität (6 Monate) an Ratte und Hund mit der Kombination Metoprolol und Hydrochlorothiazid ergaben keine Hinweise auf substanzspezifische additive oder überadditive toxische Effekte.

Mutagenität

Die Kombination von Metoprolol und Hydrochlorothiazid wurde nicht bezüglich mutagener Wirkungen geprüft.

Metoprolol

Metoprolol wurde keiner ausführlichen Mutagenitätsprüfung unterzogen; bisherige Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes Potential.

Hydrochlorothiazid

In-vitro- und In-vivo-Mutagenitätstests zur Induktion von Gen- und Chromosomenmutationen durch Hydrochlorothiazid verliefen negativ.

Kanzerogenität

Die Kombination von Metoprolol und Hydrochlorothiazid wurde nicht bezüglich tumor erzeugender Wirkungen geprüft.

Metoprolol

Es liegen Ergebnisse von Kanzerogenitätsstudien an Ratten und Mäusen vor, aus denen sich kein tumor erzeugendes Potenzial ableiten lässt.

Hydrochlorothiazid

Langzeituntersuchungen an Ratten und Mäusen ergaben keinen Hinweis auf ein tumor erzeugendes Potenzial von Hydrochlorothiazid.

Reproduktionstoxizität

Zur Anwendung der Kombination in der Schwangerschaft und Stillzeit liegen für den Menschen keine Erfahrungen vor.

Metoprolol

Untersuchungen an zwei Tierspezies (Ratte, Kaninchen) haben keine Hinweise auf teratogene Eigenschaften von Metoprolol ergeben. Für den Menschen liegen keine Erkenntnisse über die Sicherheit einer Anwendung im ersten und zweiten Trimenon der Schwangerschaft vor. Bei einer Anwendung von Metoprolol in den letzten drei Monaten der Schwangerschaft sind bei bisher ca. 100 Mutter-Kind-Paaren keine Schädigungen der Neugeborenen beobachtet worden. Metoprolol durchdringt die Plazenta. Zum Zeitpunkt der Geburt sind die Serumkonzentrationen von Mutter und Kind vergleichbar. In der Muttermilch erreicht Metoprolol das Dreifache der gleichzeitig bei der Mutter gemessenen Serumkonzentration. Bei täglicher Einnahme von 200 mg Metoprolol werden ca. 225 µg/l Milch ausgeschieden.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid passiert im Tierversuch die Plazenta. Untersuchungen an drei Tierarten (Ratte, Maus, Kaninchen) ergaben keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung. Beim Menschen liegen Erfahrungen für über 7500 Mutter-Kind-Paare vor. Davon wurden 107 im ersten Trimenon exponiert. Es besteht der Verdacht, dass bei Verwendung in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft bei Neugeborenen eine Thrombozytopenie ausgelöst werden kann. Auswirkungen von Störungen des Elektrolythaushalts der Schwangeren auf den Fetus sind möglich. Hydrochlorothiazid geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Thiazid-Diuretika können die Laktation hemmen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Maisstärke, Mikrokristalline Cellulose, Copovidon, Croscarmellose-Natrium, Talkum, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph. Eur.).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 20 Tabletten
Packung mit 50 Tabletten
Packung mit 100 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

24596.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
05.05.1993
Datum der Verlängerung der Zulassung:
15.07.2005

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt

Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH zur Bioverfügbarkeit von Metoprolol-ratiopharm® comp.

Die folgenden Bioverfügbarkeitsstudien an jeweils 15 Probanden wurden im Jahr 1989 für **Metoprolol-ratiopharm® comp.** im Vergleich zum Referenzpräparat durchgeführt:

Ergebnisse

Pharmakokinetische Parameter von Metoprolol nach Einmalgabe von 1 Tablette **Metoprolol-ratiopharm® comp.** bzw. Referenzpräparat:

	Metoprolol-ratiopharm® comp. (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{max} [ng/ml]	124,75 ± 76,55	106,76 ± 58,15
t_{max} [h]	1,50 ± 0,85	1,73 ± 0,82
AUC [h × ng/ml]	936,78 ± 828,01	847,41 ± 760,83

Siehe Abbildung 1

Pharmakokinetische Parameter von Hydrochlorothiazid nach Einmalgabe von 1 Tablette **Metoprolol-ratiopharm® comp.** bzw. Referenzpräparat:

	Metoprolol-ratiopharm® comp. (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{max} [ng/ml]	72,10 ± 23,10	66,20 ± 21,40
t_{max} [h]	1,70 ± 0,61	2,07 ± 0,65
AUC [h × ng/ml]	344,42 ± 82,27	350,42 ± 109,77

Siehe Abbildung 2

C_{max} Maximale Plasmakonzentration

t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

SD Standardabweichung

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Mittlere relative Bioverfügbarkeit von **Metoprolol-ratiopharm® comp.** im Vergleich zum Referenzpräparat:

Metoprolol: 110,6% (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten),

Hydrochlorothiazid: 98,3% (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten).

Bioäquivalenz bewiesen (substituierbar gegen Referenzpräparat).

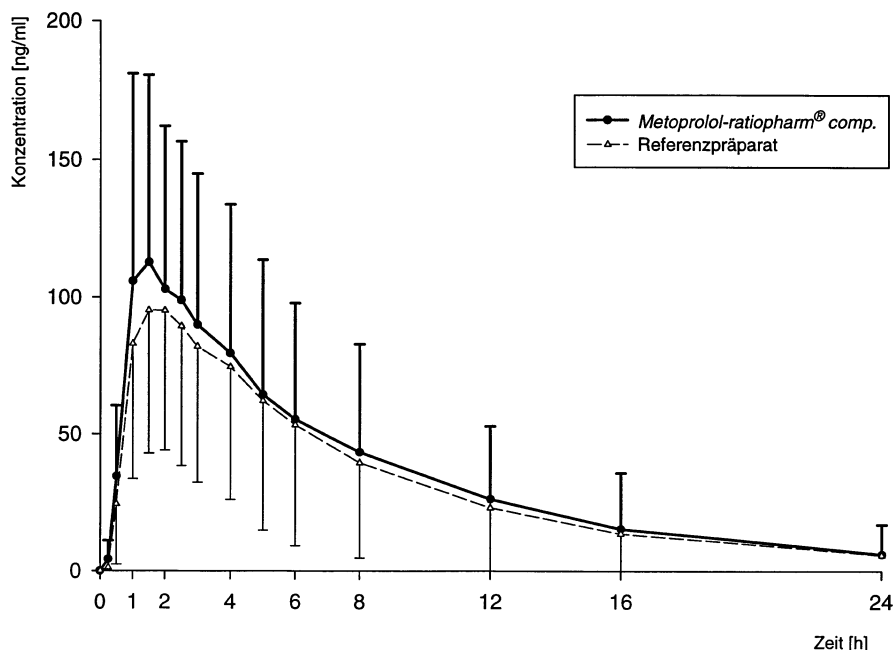


Abb. 1: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Metoprolol nach Einmalgabe von 1 Tablette **Metoprolol-ratiopharm® comp.** bzw. Referenzpräparat.

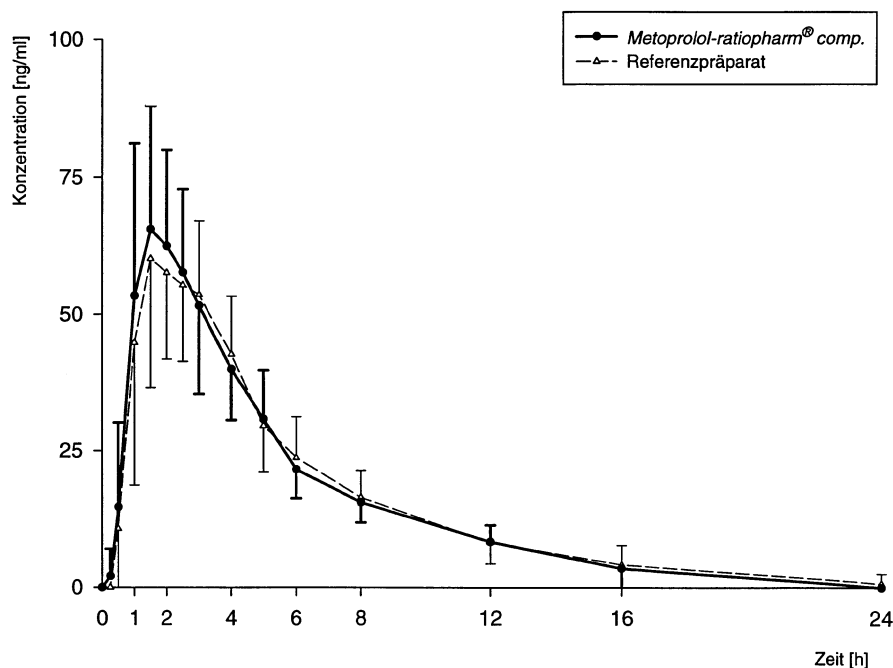


Abb. 2: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Hydrochlorothiazid nach Einmalgabe von 1 Tablette **Metoprolol-ratiopharm® comp.** bzw. Referenzpräparat.