

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Metoprolol-ratiopharm® 50 mg Tabletten
Metoprolol-ratiopharm® 100 mg Tabletten
Metoprolol-ratiopharm® 200 mg Retard-tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Metoprolol-ratiopharm® 50 mg Tabletten
1 Tablette enthält 50 mg Metoprololtartrat.

Metoprolol-ratiopharm® 100 mg Tabletten
1 Tablette enthält 100 mg Metoprololtartrat.

Metoprolol-ratiopharm® 200 mg Retard-tabletten
1 Retardtablette enthält 200 mg Metoprololtartrat.

Sonstiger Bestandteil: Lactose-Monohydrat

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Metoprolol-ratiopharm® 50/100 mg Tabletten
Tablette
Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

Metoprolol-ratiopharm® 200 mg Retard-tabletten
Retardtablette
Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

Metoprolol-ratiopharm® 50 mg Tabletten/100 zusätzlich:
– Akutbehandlung des Herzinfarktes

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Tabletten sind unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit nach den Mahlzeiten einzunehmen. Sie sollten bei Einmalgabe morgens bzw. bei zweimaliger Gabe morgens und abends eingenommen werden. Die Dauer der Anwendung ist zeitlich nicht begrenzt.

Sollte die Behandlung mit Metoprolol nach längerer Anwendung unterbrochen oder abgesetzt werden, sollte dies, da abruptes Absetzen zur Herzischämie mit Exazerbation einer Angina pectoris oder zu einem Herzinfarkt oder zur Exazerbation einer Hypertonie führen kann, grundsätzlich langsam ausschleichend erfolgen.

Die Dosierung sollte individuell – vor allem nach dem Behandlungserfolg – festgelegt werden. Es gelten folgende Richtdosen:

Metoprolol-ratiopharm® 50 mg Tabletten

Arterielle Hypertonie

1–2-mal täglich 1 Tablette bzw. 1-mal täglich 1–2 Tabletten (entsprechend 50–100 mg Metoprololtartrat).

Falls erforderlich kann die Tagesdosis auf 2-mal 2 Tabletten (entsprechend 200 mg Metoprololtartrat) erhöht werden.

Koronare Herzkrankheit

1–2-mal täglich 1 Tablette bzw. 1-mal täglich 1–2 Tabletten (entsprechend 50–100 mg Metoprololtartrat).

Falls erforderlich kann die Tagesdosis unter Kontrolle des Blutdruckes auf 2-mal 2 Tabletten (entsprechend 200 mg Metoprololtartrat) erhöht werden.

Hyperkinetisches Herzsyndrom (sog. funktionelle Herzbeschwerden)

1–2-mal täglich 1 Tablette bzw. 1-mal täglich 1–2 Tabletten (entsprechend 50–100 mg Metoprololtartrat).

Falls erforderlich kann die Tagesdosis unter Kontrolle des Blutdruckes auf 2-mal 2 Tabletten (entsprechend 200 mg Metoprololtartrat) erhöht werden.

Tachykarde Herzrhythmusstörungen

1–2-mal täglich 2 Tabletten (entsprechend 100–200 mg Metoprololtartrat)

Akutbehandlung des Herzinfarktes und Reinfarktprophylaxe:

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

a) Akutbehandlung

Bei akutem Herzinfarkt erfolgt die Behandlung möglichst umgehend nach Krankenhauseinweisung unter kontinuierlicher EKG- und Blutdruckkontrolle. Die Behandlung wird mit 5 mg Metoprololtartrat i.v. begonnen. Je nach Verträglichkeit können in Abständen von 2 Minuten weitere Einzeldosen von 5 mg Metoprololtartrat i.v. bis zu einer maximalen Gesamtdosis von bis zu 15 mg Metoprololtartrat verabreicht werden.

Wird die volle Dosis von 15 mg i.v. vertragen, gibt man beginnend 15 Minuten nach der letzten intravenösen Injektion 1-mal 1 Tablette (entsprechend 50 mg Metoprololtartrat).

In den folgenden 48 Stunden wird alle 6 Stunden 1 Tablette verabreicht. Bei Patienten, die weniger als 15 mg Metoprololtartrat i.v. vertragen haben, sollte die orale Anschlussbehandlung vorsichtig mit 1-mal ½ Tablette (entsprechend 25 mg Metoprololtartrat) begonnen werden.

b) Erhaltungsdosis

Anschließend an die Akuttherapie werden 2-mal 2 Tabletten (entsprechend 200 mg Metoprololtartrat) gegeben.

Bei behandlungsbedürftigem Abfall von Herzfrequenz und/oder Blutdruck oder anderen Komplikationen ist *Metoprolol-ratiopharm® 50 mg Tabletten* sofort abzusetzen.

Migräneprophylaxe:

1–2-mal täglich 2 Tabletten (entsprechend 100–200 mg Metoprololtartrat).

Bei stark eingeschränkter Leberfunktion ist die Elimination von Metoprolol vermindert,

so dass unter Umständen eine Dosisreduktion erforderlich ist.

Metoprolol-ratiopharm® 100 mg Tabletten

Arterielle Hypertonie

1–2-mal täglich ½ Tablette bzw. 1-mal täglich ½ bis 1 Tablette (entsprechend 50–100 mg Metoprololtartrat).

Falls erforderlich kann die Tagesdosis auf 2-mal 1 Tablette (entsprechend 200 mg Metoprololtartrat) erhöht werden.

Koronare Herzkrankheit

1–2-mal täglich ½ Tablette bzw. 1-mal täglich ½ bis 1 Tablette (entsprechend 50–100 mg Metoprololtartrat).

Falls erforderlich kann die Tagesdosis unter Kontrolle des Blutdruckes auf 2-mal 1 Tablette (entsprechend 200 mg Metoprololtartrat) erhöht werden.

Hyperkinetisches Herzsyndrom (sog. funktionelle Herzbeschwerden)

1–2-mal täglich ½ Tablette bzw. 1-mal täglich ½ bis 1 Tablette (entsprechend 50–100 mg Metoprololtartrat).

Falls erforderlich kann die Tagesdosis unter Kontrolle des Blutdruckes auf 2-mal 1 Tablette (entsprechend 200 mg Metoprololtartrat) erhöht werden.

Tachykarde Herzrhythmusstörungen

1–2-mal täglich 1 Tablette (entsprechend 100–200 mg Metoprololtartrat).

Akutbehandlung des Herzinfarktes und Reinfarktprophylaxe

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

a) Akutbehandlung

Bei akutem Herzinfarkt erfolgt die Behandlung möglichst umgehend nach Krankenhauseinweisung unter kontinuierlicher EKG- und Blutdruckkontrolle. Die Behandlung wird mit 5 mg Metoprololtartrat i.v. begonnen. Je nach Verträglichkeit können in Abständen von 2 Minuten weitere Einzeldosen von 5 mg Metoprololtartrat i.v. bis zu einer maximalen Gesamtdosis von bis zu 15 mg Metoprololtartrat verabreicht werden.

Wird die volle Dosis von 15 mg i.v. vertragen, gibt man beginnend 15 Minuten nach der letzten intravenösen Injektion 1-mal ½ Tablette (entsprechend 50 mg Metoprololtartrat).

In den folgenden 48 Stunden wird alle 6 Stunden ½ Tablette verabreicht.

Bei Patienten, die weniger als 15 mg Metoprololtartrat i.v. vertragen haben, sollte die orale Anschlussbehandlung vorsichtig mit 1-mal 25 mg Metoprololtartrat begonnen werden.

b) Erhaltungsdosis

Anschließend an die Akuttherapie wird 2-mal täglich 1 Tablette (entsprechend 200 mg Metoprololtartrat) gegeben.

Bei behandlungsbedürftigem Abfall von Herzfrequenz und/oder Blutdruck oder anderen Komplikationen ist *Metoprolol-ratiopharm® 100 mg Tabletten* sofort abzusetzen.

Metoprolol-ratiopharm®

ratiopharm
GmbH

Migräneprophylaxe:

1–2-mal täglich 1 Tablette (entsprechend 100–200 mg Metoprololtartrat)

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

Metoprolol-ratiopharm® 200 mg Retardtabletten

Arterielle Hypertonie:

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

Koronare Herzkrankheit:

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

Hyperkinetisches Herzsyndrom (sog. funktionelle Herzbeschwerden):

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

Tachykarde Herzrhythmusstörungen:

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

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

Migräneprophylaxe:

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

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

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 gegenüber Metoprolol, anderen Beta-Rezeptorenblockern oder einen der 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 (Nebennierenmarktumors) (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-ratiopharm®** kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von **Metoprolol-ratiopharm®** als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

Metoprolol-ratiopharm® 200 mg Retardtabletten

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen zwischen dem vorliegenden und anderen Arzneimitteln sind zu beachten:

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 verschleiert oder abgemildert. Daher sind regelmäßige Blutzuckerkontrollen erforderlich.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Metoprolol und trizyklischen Antidepressiva, Barbituraten, Phenothiazinen und Nitroglycerin sowie Diuretika, Vasodilatoren und anderen blutdrucksenkenden Mitteln kann es zu einem verstärkten Blutdruckabfall kommen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Metoprolol und Calciumantagonisten vom Nifedipin-Typ kann es zu einer verstärkten Blutdrucksenkung und in Einzelfällen zur Ausbildung einer Herzinsuffizienz kommen.

Die kardiodepressiven Wirkungen von Metoprolol und Antiarrhythmika können sich addieren.

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

Bei gleichzeitiger Anwendung von Metoprolol und Herzglykosiden, 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, kann der Blutdruck überschießend ansteigen. Clonidin darf daher erst abgesetzt werden, wenn einige Tage zuvor die Verabreichung von Metoprolol beendet wurde. Anschließend kann Clonidin stufenweise (siehe Fachinformation Clonidin) abgesetzt werden.

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

Unter Metoprolol-Therapie kann es zu einer verminderten Ansprechbarkeit auf die zur Behandlung der allergischen Reaktion gewöhnlich eingesetzten Adrenalin-Dosis kommen.

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

Indometacin und Rifampicin können die blutdrucksenkende Wirkung von Metoprolol vermindern.

Die Wirkung von Metoprolol kann durch Cimetidin verstärkt werden.

Metoprolol kann die Ausscheidung von Lidocain vermindern.

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

Die neuromuskuläre Blockade durch periphere Muskelrelaxantien (z.B. Suxamethonium, Tubocurarin) kann durch die Beta-Rezeptorenhemmung von Metoprolol verstärkt werden.

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

4.6 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.

Zusätzlich bei Metoprolol-ratiopharm® 50/100 mg Tabletten:

Um die mit der Muttermilch aufgenommene Wirkstoffmenge gering zu halten, sollte 3–4 Stunden nach Einnahme des Medikaments nicht gestillt 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 Reaktionsvermögen so weit verändert sein, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatwechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

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, einschließlich gemeldeter Einzelfälle)

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), Schwitzen

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

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 Metoprolol 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:

Metoprolol-ratiopharm®

ratiopharm
GmbH

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

Pharmakologisch-therapeutische Gruppe: selektiver Beta-Rezeptorenblocker
ATC-Code: C07AB02

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.

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.

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 Tierspezies (Ratte und Kaninchen) haben keine Hinweise auf teratogene Eigenschaften von Metoprolol ergeben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Metoprolol-ratiopharm® 50/100 mg Tabletten

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

Metoprolol-ratiopharm® 200 mg Retardtabletten

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

Metoprolol-ratiopharm® 50 mg Tabletten

Blisterpackung

Nicht über 25 °C lagern.

HDPE-Flaschen

Keine besonderen Lagerungsbedingungen

Metoprolol-ratiopharm® 100 mg Tabletten

In der Originalverpackung aufbewahren.

Nicht über 25 °C lagern.

Metoprolol-ratiopharm® 200 mg Retardtabletten

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Metoprolol-ratiopharm® 50/100 mg Tabletten

Packung mit 30 Tabletten

Packung mit 50 Tabletten

Packung mit 100 Tabletten

Metoprolol-ratiopharm® 200 mg Retardtabletten

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

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Metoprolol-ratiopharm® 50 mg Tabletten
12005.00.00

Metoprolol-ratiopharm® 100 mg Tabletten

12005.01.00

Metoprolol-ratiopharm® 200 mg Retardtabletten

12005.00.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
04.12.1990

Datum der Verlängerung der Zulassung:
01.09.2006

10. STAND DER INFORMATION

April 2015

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®

● Metoprolol-ratiopharm® 50/100 mg Tabletten

Für **Metoprolol-ratiopharm® 50 mg Tabletten** wurde keine Bioverfügbarkeitsuntersuchung durchgeführt. Nachfolgend wird die Bioverfügbarkeitsuntersuchung von **Metoprolol-ratiopharm® 100 mg Tabletten** dokumentiert. Es darf hier gemäß CPMP-Guideline „Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz“ auf Dosislinearität geschlossen werden, da sich die Arzneimittel nur in der Masse der wirksamen Bestandteile unterscheiden und folgende Voraussetzungen erfüllt sind:

- lineare Pharmakokinetik
- gleiche qualitative Zusammensetzung
- gleiches Verhältnis zwischen wirksamen Bestandteil und Hilfsstoffen
- gleicher Hersteller beider Arzneimittel
- Vorliegen einer Studie zur Bioverfügbarkeit für das ursprüngliche Arzneimittel
- gleiche In-vitro-Freisetzung unter geeigneten analogen Prüfbedingungen

Für **Metoprolol-ratiopharm® 100 mg Tabletten** wurde im Jahr 1987 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 Tablette **Metoprolol-ratiopharm® 100 mg Tabletten** bzw. Referenzpräparat:

	Metoprolol-ratiopharm® 100 mg Tabletten (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{max} [ng/ml]	164,30 ± 93,50	133,50 ± 75,90
t_{max} [h]	1,27 ± 0,46	1,50 ± 0,38
AUC [h × ng/ml]	820,90 ± 619,3	735,30 ± 560,70

C_{max} maximale Plasmakonzentration
 t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration
 AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
 MW Mittelwert
 SD Standardabweichung

Siehe Abbildung 1

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von **Metoprolol-ratiopharm® 100 mg Tabletten** im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 111,6 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.).

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

● Metoprolol-ratiopharm® 200 mg Retardtabletten

Für **Metoprolol-ratiopharm® 200 mg Retardtabletten** wurde im Jahr 1988 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 12 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durch-

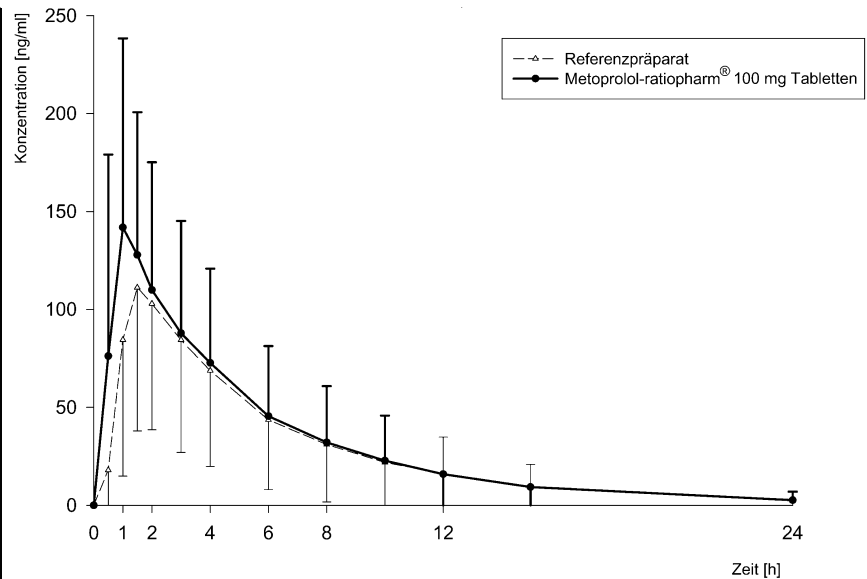


Abb. 1: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Metoprolol nach Einmalgabe von 1 Tablette **Metoprolol-ratiopharm® 100 mg Tabletten** bzw. Referenzpräparat.

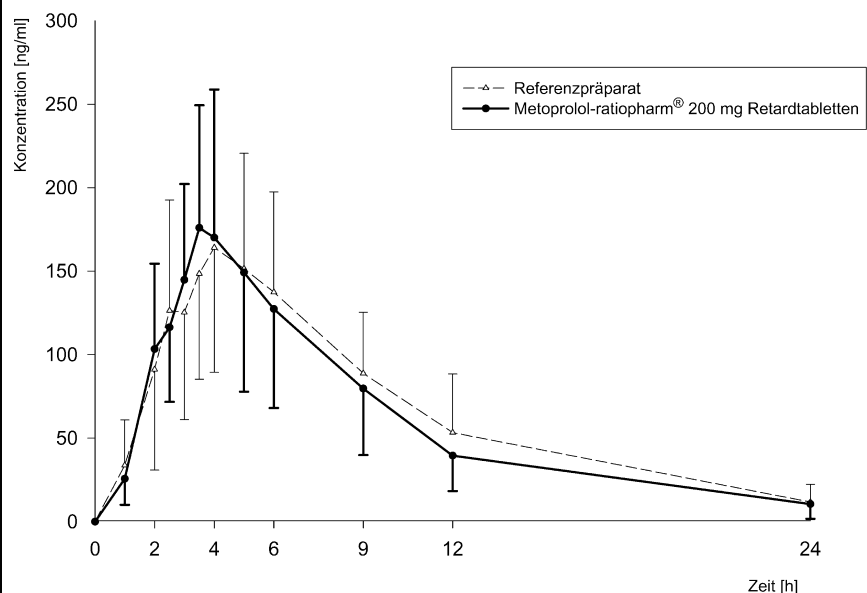


Abb. 2: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Metoprolol nach Einmalgabe von 1 Retardtablette **Metoprolol-ratiopharm® 200 mg Retardtabletten** bzw. Referenzpräparat.

geführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Ergebnisse

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

	Metoprolol-ratiopharm® 200 mg Retardtabletten (MW ± SD)	Referenzpräparat (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 2

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von **Metoprolol-ratiopharm® 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.