

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Metoprolol 200 retard Heumann

Retardtabletten mit 200 mg Metoprolol-tartrat

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Retardtablette enthält 200 mg Metoprolol-tartrat (Ph. Eur.).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine Retardtablette enthält 66,0 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Retardtablette

Weiß, runde, befilmte Tablette mit einseitiger Kreuzbruchkerbe.

Die Retardtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden. Die Viertelbarkeit dient nur zum erleichterten Schlucken.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene

- arterielle Hypertonie
- chronische stabile koronare Herzkrankheit (Angina pectoris)
- Sekundärprophylaxe nach einem akuten Myokardinfarkt
- Tachyarrhythmien, insbesondere supraventrikuläre Tachykardie.
Reduktion der Kammerfrequenz bei Vorhofflimmern und ventrikulären Extrasystolen
- Migräneprophylaxe

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Die Dosierung muss für jeden Patienten hauptsächlich auf Basis von Behandlungserfolg und Pulsfrequenz individuell festgelegt werden.

Arterielle Hypertonie

50–200 mg Metoprolol-tartrat einmal täglich.

Chronische stabile koronare Herzkrankheit (Angina pectoris)

50–200 mg Metoprolol-tartrat einmal täglich.

Sekundärprophylaxe nach einem akuten Myokardinfarkt

Nach der Behandlung der Akutphase des Myokardinfarkts bekommt der Patient als Erhaltungstherapie 200 mg Metoprolol-tartrat einmal täglich oder die höchste tolerierte Dosis.

Tachyarrhythmien

100–200 mg Metoprolol-tartrat einmal täglich.

Migräneprophylaxe

100–200 mg Metoprolol-tartrat einmal täglich.

Kinder und Jugendliche

Aufgrund nicht ausreichender Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird

Metoprolol-tartrat nicht für die Anwendung in dieser Altersgruppe empfohlen.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Da die Bioverfügbarkeit bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion erhöht ist, muss die Dosis individuell reduziert werden.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten muss die Dosis von Metoprolol-tartrat sehr sorgfältig angepasst werden.

Falls die Behandlung mit Metoprolol-tartrat nach längerer Anwendung unterbrochen oder abgesetzt werden muss, sollte die Dosis immer langsam über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen durch schrittweise Halbierung reduziert werden. Die letzte Dosis sollte mindestens 4 Tage eingenommen werden, bevor das Präparat abgesetzt wird. Falls Beschwerden auftreten, muss noch langsamer vorgegangen werden. Ein abruptes Absetzen kann zu einer Myokardischämie führen und dadurch eine Exazerbation der Angina pectoris oder einen Myokardinfarkt auslösen oder eine Hypertonie verschlimmern.

Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel wird einmal täglich verabreicht. Es muss unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. mit einem Glas Wasser) geschluckt und kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder andere Beta-rezeptorenblocker,
- Kardiogener Schock,
- Myokardinfarkt, wenn die Herzfrequenz < 45 Schläge/Minute beträgt, ein AV-Block 2. oder 3. Grades vorliegt, das PR-Intervall im EKG länger als 240 ms ist, der systolische Blutdruck weniger als 100 mmHg beträgt und der Patient eine mittelschwere bis schwere Herzinsuffizienz hat,
- Unbehandelte Herzinsuffizienz,
- Erregungsleitungsstörungen von den Vorhöfen auf die Kammern (AV-Block 2. oder 3. Grades),
- Bradykardie (Ruhepuls vor der Behandlung unter 50 Schlägen/Minute),
- Sinusknoten-Syndrom (Sick-Sinus-Syndrom),
- Sinuatrialer Block,
- Hypotonie (systolischer Blutdruck < 90 mmHg),
- Metabolische Azidose,
- Bronchiale Hyperreagibilität (z. B. bei schwerem Asthma bronchiale oder schwerer chronischer obstruktiver Lungenerkrankung),
- Fortgeschrittene periphere arterielle Verschlusskrankheit,
- Gleichzeitige Gabe von MAO-Hemmern (Ausnahme: MAO-B-Hemmer),
- Unbehandeltes Phäochromozytom.

Die intravenöse Applikation 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.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Dieses Arzneimittel kann die Empfindlichkeit gegen Allergene erhöhen und die Schwere allergischer Reaktionen verstärken. Es darf daher bei Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen in der Anamnese oder bei Patienten, die sich einer Desensibilisierungstherapie unterziehen (Vorsicht vor unkontrollierten anaphylaktischen Reaktionen), nur bei strenger Indikationsstellung angewendet werden.

Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen wurde in Einzelfällen eine Verschlechterung der Nierenfunktion unter der Therapie mit Betarezeptorenblockern beobachtet. Bei derartigen Patienten sollte dieses Arzneimittel nur unter Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden.

Betarezeptorenblocker dürfen nicht plötzlich abgesetzt werden. Falls ein Absetzen erforderlich ist, muss die Dosis des Arzneimittels langsam reduziert werden. Das Absetzen der Medikation sollte insbesondere bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung unter engmaschiger Überwachung erfolgen.

Bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen sollte Metoprolol nur bei Vorliegen zwingender Gründe angewendet werden. Falls die Anwendung jedoch erforderlich ist, kann bei einigen Patienten die Gabe eines Beta₂-Bronchodilatators (z. B. Terbutalin) ratsam sein.

Bei Patienten mit instabilem und insulinabhängigem Diabetes mellitus kann es erforderlich sein, die blutzuckersenkende Therapie wegen des Risikos schwerer hypoglykämischer Zustände anzupassen.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion kann die Bioverfügbarkeit von Metoprolol erhöht sein. Daher müssen diese Patienten besonders engmaschig überwacht werden und möglicherweise muss die Dosis reduziert werden.

Die gleichzeitige Gabe von Adrenalin und Betarezeptorenblockern kann zu einem Anstieg des Blutdrucks und Bradykardie führen.

Metoprolol kann wegen seiner blutdrucksenkenden Wirkung die Symptome einer peripheren Gefäßerkrankung verstärken.

Eine besonders engmaschige Überwachung ist erforderlich bei Patienten mit:

- AV-Block 1. Grades
- Diabetes mit stark schwankenden Blutzuckerwerten oder nach längerem Fasten oder schwerer körperlicher Belastung (wegen einer möglichen schweren Hypoglykämie)
- Phäochromozytom (vorherige Therapie mit Alpharezeptorenblockern erforderlich)

Die Therapie mit Metoprolol kann die Symptome einer Thyreotoxikose maskieren.

Metoprolol 200 retard Heumann

Falls ein behandlungsbedürftiger Abfall der Herzfrequenz und/oder andere Komplikationen auftreten, muss Metoprolol umgehend abgesetzt werden.

Patienten mit einer Psoriasis in der Eigen- oder Familienanamnese sollten Arzneimittel mit betarezeptorenblockierender Wirkung nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung verordnet werden.

Vor einer Allgemeinanästhesie muss der Anästhesist über die Behandlung mit Metoprolol informiert werden. Wenn ein Absetzen von Metoprolol für erforderlich gehalten wird, sollte dieses möglichst 48 Stunden vor der Anästhesie abgeschlossen sein. 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, Schlaganfall und erhöhter Sterblichkeit bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren in Verbindung gebracht wurde.

Metoprolol 200 retard Heumann enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Metoprolol 200 retard Heumann 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 (SSRI [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 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 Hustenmitteln, 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.

NSAR

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 bisher keine gut dokumentierten Studien zu seiner Anwendung bei Schwangeren vorliegen.

In tierexperimentellen Studien ergaben sich keine Hinweise auf teratogene Eigenschaften von Metoprolol.

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

Betarezeptorenblocker verringern die placentare Durchblutung, was zu Frühgeburt oder intrauterinem Fruchttod führen kann. Das Risiko kardialer und pulmonaler Komplikationen ist bei Neugeborenen, die pränatal Metoprolol ausgesetzt waren, in der Postpartalperiode erhöht.

Metoprolol sollte 48–72 Stunden vor dem errechneten Geburtstermin abgesetzt werden. Falls dies nicht möglich ist, muss das Neugeborene für 48–72 Stunden nach der Geburt sorgfältig auf Anzeichen einer Betarezeptorenblockade überwacht werden.

Metoprolol geht in die Muttermilch über. Obwohl bei therapeutischen Dosierungen nicht mit unerwünschten Wirkungen zu rechnen ist – ausgenommen bei den so genannten „langsamen Metabolisierern“ –, sollten gestillte Säuglinge auf Anzeichen einer Betarezeptorenblockade überwacht werden.

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

Metoprolol hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel bedarf der regelmäßigen ärztlichen Überwachung. Die Reaktionen auf die Einnahme des Arzneimittels sind individuell unterschiedlich, können aber stark genug sein, um die Verkehrstüchtigkeit sowie die Fähig-

keit zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt zu beeinträchtigen. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatwechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien 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
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Thrombozytopenie, Leukopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Bei Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen in der Anamnese und bei Patienten, die sich einer Desensibilisierungstherapie unterziehen, können überschießende anaphylaktische Reaktionen auftreten (siehe auch Abschnitt 4.4).

Endokrine Erkrankungen

Maskierung der Symptome einer Thyreotoxikose

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Gewichtszunahme

Selten: ein latenter Diabetes mellitus kann manifest werden oder ein manifester Diabetes mellitus sich verschlechtern.

Fettstoffwechselstörung: im Allgemeinen normales Gesamtcholesterin, Verminderung des HDL-Cholesterins, Anstieg der Triglyzeride im Plasma.

Nach längerem strengen Fasten oder schwerer körperlicher Belastung kann es bei gleichzeitiger Therapie mit Metoprolol-tartrat zu hypoglykämischen Zuständen kommen. Warnzeichen einer Hypoglykämie (insbesondere Tachykardie und Tremor) können maskiert werden.

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: depressive Verstimmung, Konzentrationsstörungen, Schlafstörungen oder Schläfrigkeit, vermehrtes Träumen

Selten: Nervosität, Angst

Sehr selten: Persönlichkeitsveränderungen (z. B. Stimmungsschwankungen, kurzfristiger Gedächtnisverlust), Verwirrtheit, Halluzinationen, Gedächtnisstörungen/Erinnerungsschwierigkeiten

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: zentralnervöse Störungen wie Müdigkeit (insbesondere zu Beginn der Behandlung)

Häufig: Schwindel, Kopfschmerzen
Gelegentlich: Parästhesien

Augenerkrankungen

Selten: Konjunktivitis, verminderter Tränenfluss (relevant für Kontaktlinsenträger), Sehstörungen, Reizung der Augen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Sehr selten: Hörstörungen, Tinnitus

Herzkrankungen

Häufig: Palpitationen, Bradykardie
Gelegentlich: vorübergehende Verschlimmerung der Symptome einer Herzinsuffizienz, AV-Block 1. Grades, präkordiale Schmerzen

Selten: Herzleitungsstörungen, Arrhythmien

Sehr selten: Verstärkung der Anfälle bei Patienten mit Angina pectoris

Gefäßerkrankungen

Häufig: orthostatische Hypotonie, sehr selten mit Bewusstlosigkeit, Kältegefühl in den Gliedmaßen

Sehr selten: Verschlimmerung (manchmal bis zur Gangrän) einer bereits bestehenden peripheren Gefäßkrankheit, Verstärkung der Symptome bei Patienten mit Claudicatio intermittens oder Raynaud-Syndrom

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Dyspnoe bei Patienten mit Neigung zu bronchospastischen Reaktionen (insbesondere bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen)

Gelegentlich: Verengung der Atemwege bei Patienten mit Neigung zu bronchospastischen Reaktionen (insbesondere bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen)

Selten: allergische Rhinitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Diarrhö, Bauchschmerzen (im Allgemeinen vorübergehend)

Selten: Mundtrockenheit

Sehr selten: Geschmacksstörungen

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Veränderungen der Leberfunktionswerte (erhöhte Serumtransaminasen)

Sehr selten: Hepatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: allergische Hautreaktionen (Rötung, Pruritus, Exanthem), übermäßiges Schwitzen

Selten: Haarausfall

Sehr selten: Lichtempfindlichkeit mit Hautausschlag nach Lichteinwirkung, Psoriasis, psoriasiformes Exanthem

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Gelegentlich: Muskelkrämpfe

Sehr selten: Arthralgie, Muskelschwäche

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten: Libido- und Potenzstörungen, Induratio penis plastica (Peyronie-Krankheit)

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, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Überdosierung kann zu schwerer Hypotonie, Bradykardie bis zum Herzstillstand, AV-Block, Herzinsuffizienz oder kardiogenem Schock führen. Zusätzlich können Dyspnoe, Bronchospasmen, Bewusstseinsstörungen, Koma, Übelkeit, Erbrechen, Zyanose, Hypoglykämie, generalisierte Krampfanfälle und Hyperkaliämie auftreten. Die ersten Anzeichen einer Überdosierung treten üblicherweise zwischen 20 Minuten und 2 Stunden nach Einnahme des Arzneimittels auf.

Die Behandlung mit Metoprolol muss nach einer Überdosierung oder einem bedrohlichen Abfall der Herzfrequenz und/oder des Blutdrucks abgebrochen werden.

Behandlung

Zur Behandlung sollte eine engmaschige Überwachung der kardiovaskulären, respiratorischen und renalen Funktionen, des Blutzuckerspiegels und der Elektrolyte unter Umständen auf einer Intensivstation gehören. Falls die Einnahme erst kurz zurückliegt, kann eine weitere Resorption durch Magenspülung oder Gabe von Aktivkohle verhindert werden. Die kardiovaskulären Wirkungen werden symptomatisch behandelt. Folgendes kann verabreicht werden:

- Sympathomimetika in Abhängigkeit von Körpergewicht und Wirkung (z. B. Dobutamin, Isoprenalin, Orciprenalin oder Adrenalin)
- Atropin (0,5–2 mg intravenös als Bolus)
- Glukagon (initial 1–10 mg intravenös, anschließend 2–2,5 mg pro Stunde als Dauerinfusion)

Bei therapierefraktärer Bradykardie sollte eine vorübergehende Herzschrittmachtherapie durchgeführt werden. Bei Bronchospasmen können Beta₂-Sympathomimetika (als Aerosol oder bei unzureichender Wirkung auch intravenös) oder Aminophyllin intravenös gegeben werden. Metoprolol lässt sich durch Hämodialyse nicht ausreichend entfernen.

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

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: selektiver Betarezeptorenblocker, ATC-Code: C07AB02

Die Hauptwirkungen von Metoprolol werden durch seinen kompetitiven Antagonismus an den Beta-Adrenozeptoren vermittelt. Die Substanz hat eine relative Selektivität zu den Beta₁-Rezeptoren („Kardioselektivität“), die vorwiegend am Herzmuskel lokalisiert sind. Bei höheren Dosierungen wirkt Metoprolol jedoch auch auf die Beta₂-Rezeptoren z. B. in den Bronchien und Blutgefäßen. Metoprolol besitzt keine intrinsische sympathikomimetische Aktivität. Die Stimulation des Herzens durch Katecholamine wird durch Metoprolol vermindert. Als Folge werden die Erregungsleitung im AV-Knoten verlangsamt sowie die Herzfrequenz und das Schlagvolumen verringert, was zu einer Abnahme der Herzarbeit führt. Der periphere Widerstand ist bei Langzeittherapie im Allgemeinen unverändert oder verringert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Metoprolol wird nach oraler Applikation nahezu vollständig (ca. 95 %) aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Aufgrund eines ausgeprägten First-pass-Metabolismus liegt die systemische Verfügbarkeit nur bei ca. 35 %.

Verteilung

Die Proteinbindung beträgt 10 % und das Verteilungsvolumen 5,5 l/kg.

Biotransformation

Metoprolol wird fast vollständig in der Leber metabolisiert, wobei CYP 2D6 das Hauptenzym ist, das an dem Metabolismus beteiligt ist. Die Halbwertszeit von Metoprolol beträgt 3 bis 4 Stunden, kann aber bei schwachen CYP 2D6-Metabolisierern auf 7 bis 8 Stunden ansteigen. Zwei der Metaboliten (O-Desmethylnmetoprolol und Alpha-Hydroxymetoprolol) entfalten eine schwache betarezeptorenblockierende Wirkung.

Elimination

Die Elimination erfolgt überwiegend renal (ca. 95 %). Etwa 10 % der Gesamtelimination werden als unverändertes Metoprolol ausgeschieden.

Bei Patienten mit schwerer Leberzirrhose und portokavalem Shunt ist die Bioverfügbarkeit erhöht und die Clearance vermindert. Bei Patienten mit portokavaler Anastomose kann die AUC auf das 6-Fache zunehmen und die Clearance auf 0,3 ml/min reduziert sein.

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

Untersuchungen zur Mutagenität und Kanzerogenität von Metoprolol erbrachten keine Hinweise auf potentiell genotoxische oder

karzinogene Wirkungen dieser Substanz (siehe auch Abschnitt 4.6).

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ B) (ca. 1:2:0,1; MW: ca. 150.000) (Eudragit RS PO), Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich], Maisstärke, Hypromellose, hochdisperses Siliciumdioxid, Macrogol 6000, Talkum, Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Al oder PVC/PVdC/Al-Blisterstreifen
Packungen mit 30, 50 und 100 Tabletten
Klinikpackung mit 500 (10 × 50) Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

HEUMANN PHARMA

GmbH & Co. Generica KG
Südwestpark 50
90449 Nürnberg
Telefon/Telefax: 0700 4386 2667
E-Mail: info@heumann.de

Mitvertrieb:

norispharm GmbH
Südwestpark 50
90449 Nürnberg

und

Heunet Pharma GmbH
Südwestpark 50
90449 Nürnberg

8. Zulassungsnummer

11781.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
11. Dezember 1990

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
11. Dezember 2000

10. Stand der Information

07/2015

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt