

**HENNIG****Meto-Hennig®****1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL**

**Meto-Hennig® 50 mg Tabletten**  
**Meto-Hennig® 100 mg Tabletten**  
**Meto-Hennig® 200 mg retard Retard-tabletten**

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Wirkstoff: Metoprololtartrat

**Meto-Hennig® 50 mg Tabletten**

1 Tablette Meto-Hennig® 50 mg Tabletten enthält 50 mg Metoprololtartrat (Metoprololhemi-(R,R)-tartrat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:  
 110,50 mg Lactose-Monohydrat/Tablette

**Meto-Hennig® 100 mg Tabletten**

1 Tablette Meto-Hennig® 100 mg Tabletten enthält 100 mg Metoprololtartrat (Metoprololhemi-(R,R)-tartrat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:  
 221,00 mg Lactose-Monohydrat/Tablette

**Meto-Hennig® 200 mg retard Retard-tabletten**

1 Retardtablette Meto-Hennig® 200 mg retard Retardtabletten enthält 200 mg Metoprololtartrat (Metoprololhemi-(R,R)-tartrat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:  
 66,00 mg Lactose-Monohydrat/Retardtablette

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM****Meto-Hennig® 50 mg Tabletten/Meto-Hennig® 100 mg Tabletten**

Tablette  
 weiße, runde Tabletten mit Bruchkerbe auf einer Seite

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

**Meto-Hennig® 200 mg retard Retard-tabletten**

Retardtablette  
 weiße, oblonge Retardtabletten mit beidseitiger Bruchkerbe

Die Retardtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete****Meto-Hennig® 50 mg Tabletten/Meto-Hennig® 100 mg Tabletten**

- Bluthochdruck (arterielle Hypertonie)
- Erkrankungen der Herzkranzgefäße (koronare Herzkrankheit)
- Funktionelle Herzbeschwerden (hyperkinetisches Herzsyndrom)
- Herzrhythmusstörungen mit erhöhter Schlagzahl (tachykarde Herzrhythmusstörungen)
- Akutbehandlung des Herzinfarktes und Langzeitbehandlung nach Herzinfarkt (Reinfarktprophylaxe)
- Vorbeugende Behandlung der Migräne (Migräneprophylaxe)

**Meto-Hennig® 200 mg retard Retard-tabletten**

- Bluthochdruck (arterielle Hypertonie)
- Erkrankungen der Herzkranzgefäße (koronare Herzkrankheit)
- Funktionelle Herzbeschwerden (hyperkinetisches Herzsyndrom)
- Herzrhythmusstörungen mit erhöhter Schlagzahl (tachykarde Herzrhythmusstörungen)
- Langzeitbehandlung nach Herzinfarkt (Reinfarktprophylaxe)
- Vorbeugende Behandlung der Migräne (Migräneprophylaxe)

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung****Dosierung**

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

**Arterielle Hypertonie:****Meto-Hennig® 50 mg Tabletten**

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

Falls erforderlich, kann die Tagesdosis auf 2-mal 2 Tabletten Meto-Hennig® 50 mg Tabletten (entsprechend 200 mg Metoprololtartrat) erhöht werden.

**Meto-Hennig® 100 mg Tabletten**

1–2-mal täglich ½ Tablette Meto-Hennig® 100 mg (entsprechend 50–100 mg Metoprololtartrat).

Falls erforderlich, kann die Tagesdosis auf 2-mal 1 Tablette Meto-Hennig® 100 mg Tabletten (entsprechend 200 mg Metoprololtartrat) erhöht werden.

**Meto-Hennig® 200 mg retard Retard-tabletten**

1-mal täglich ½ Retardtablette Meto-Hennig® 200 mg retard Retardtabletten (entsprechend 100 mg Metoprololtartrat).

**Koronare Herzkrankheit:****Meto-Hennig® 50 mg Tabletten**

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

Falls erforderlich, kann die Tagesdosis unter Kontrolle des Blutdruckes auf 2-mal 2 Tabletten Meto-Hennig® 50 mg Tabletten (entsprechend 200 mg Metoprololtartrat) erhöht werden.

**Meto-Hennig® 100 mg Tabletten**

1–2-mal täglich ½ Tablette Meto-Hennig® 100 mg Tabletten (entsprechend 50–100 mg Metoprololtartrat).

Falls erforderlich, kann die Tagesdosis unter Kontrolle des Blutdruckes auf 2-mal 1 Tablette Meto-Hennig® 100 mg Tabletten (entsprechend 200 mg Metoprololtartrat) erhöht werden.

**Meto-Hennig® 200 mg retard Retard-tabletten**

1-mal täglich ½–1 Retardtablette Meto-Hennig® 200 mg retard Retardtabletten (entsprechend 100–200 mg Metoprololtartrat).

**Hyperkinetisches Herzsyndrom (sog. funktionelle Herzbeschwerden):****Meto-Hennig® 50 mg Tabletten**

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

Falls erforderlich, kann die Tagesdosis unter Kontrolle des Blutdruckes auf 2-mal 2 Tabletten Meto-Hennig® 50 mg Tabletten (entsprechend 200 mg Metoprololtartrat) erhöht werden.

**Meto-Hennig® 100 mg Tabletten**

1–2-mal täglich ½ Tablette Meto-Hennig® 100 mg (entsprechend 50–100 mg Metoprololtartrat).

Falls erforderlich kann die Tagesdosis unter Kontrolle des Blutdruckes auf 2-mal 1 Tablette Meto-Hennig® 100 mg Tabletten (entsprechend 200 mg Metoprololtartrat) erhöht werden.

**Meto-Hennig® 200 mg retard Retard-tabletten**

1-mal täglich ½ Retardtablette Meto-Hennig® 200 mg retard Retardtabletten (entsprechend 100 mg Metoprololtartrat).

**Tachykarde Herzrhythmusstörungen:****Meto-Hennig® 50 mg Tabletten**

1–2-mal täglich 2 Tabletten Meto-Hennig® 50 mg Tabletten (entsprechend 100–200 mg Metoprololtartrat).

**Meto-Hennig® 100 mg Tabletten**

1–2-mal täglich 1 Tablette Meto-Hennig® 100 mg Tabletten (entsprechend 100–200 mg Metoprololtartrat).

**Meto-Hennig® 200 mg retard Retard-tabletten**

1-mal täglich ½–1 Retardtablette Meto-Hennig® 200 mg retard Retardtabletten (entsprechend 100–200 mg Metoprololtartrat).

**Akutbehandlung des Herzinfarktes und Reinfarktprophylaxe:****Meto-Hennig® 50 mg Tabletten**

Meto-Hennig® 50 mg Tabletten werden 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. verabreicht, gibt man beginnend 15 Minuten nach der letzten intravenösen Injektion 1-mal 1 Tablette Meto-Hennig® 50 mg Tabletten (entsprechend 50 mg Metoprololtartrat). In den folgenden 48 Stunden wird alle 6 Stunden 1 Tablette Meto-Hennig® 50 mg Tabletten 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 werden 2-mal täglich 2 Tabletten Meto-Hennig® 50 mg Tabletten (entsprechend 200 mg Metoprololtartrat) gegeben.

Bei behandlungsbedürftigem Abfall von Herzfrequenz und/oder Blutdruck oder an-



deren Komplikationen sind Meto-Hennig® 50 mg Tabletten sofort abzusetzen.

#### **Meto-Hennig® 100 mg Tabletten**

Meto-Hennig® 100 mg Tabletten werden 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 Meto-Hennig® 100 mg Tabletten (entsprechend 50 mg Metoprololtartrat).

In den folgenden 48 Stunden wird alle 6 Stunden ½ Tablette Meto-Hennig® 100 mg Tabletten 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 werden 2-mal täglich 1 Tablette Meto-Hennig® 100 mg Tabletten (entsprechend 200 mg Metoprololtartrat) gegeben.

Bei behandlungsbedürftigem Abfall von Herzfrequenz und/oder Blutdruck oder anderen Komplikationen sind Meto-Hennig® 100 mg Tabletten sofort abzusetzen.

#### **Reinfarktprophylaxe:**

#### **Meto-Hennig® 200 mg retard Retardtabletten**

Meto-Hennig® 200 mg retard Retardtabletten werden 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 Meto-Hennig® 200 mg retard Retardtabletten (entsprechend 100–200 mg Metoprololtartrat).

Bei behandlungsbedürftigem Abfall von Herzfrequenz und/oder Blutdruck oder anderen Komplikationen sind Meto-Hennig® 200 mg retard Retardtabletten sofort abzusetzen.

#### **Migräneprophylaxe:**

#### **Meto-Hennig® 50 mg Tabletten**

1–2-mal täglich 2 Tabletten Meto-Hennig® 50 mg Tabletten (entsprechend 100–200 mg Metoprololtartrat).

#### **Meto-Hennig® 100 mg Tabletten**

1–2-mal täglich 1 Tablette Meto-Hennig® 100 mg Tabletten (entsprechend 100–200 mg Metoprololtartrat).

#### **Meto-Hennig® 200 mg retard Retardtabletten**

1-mal täglich ½–1 Retardtablette Meto-Hennig® 200 mg retard Retardtabletten (entsprechend 100–200 mg Metoprololtartrat).

#### **Meto-Hennig® 50 mg Tabletten/Meto-Hennig® 100 mg Tabletten/Meto-Hennig® 200 mg retard Retardtabletten**

Bei stark eingeschränkter Leberfunktion ist die Elimination von Meto-Hennig® vermindert, so dass unter Umständen eine Dosisreduktion erforderlich ist.

#### **Art der Anwendung**

Die Tabletten bzw. Retardtabletten 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 Meto-Hennig® nach längerer Anwendung unterbrochen oder abgesetzt werden, sollte dies, da abruptes Absetzen zur Herzschämie mit Exazerbation einer Angina pectoris oder zu einem Herzinfarkt oder zur Exazerbation einer Hypertonie führen kann, grundsätzlich langsam ausschleichend erfolgen.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Meto-Hennig® darf nicht angewendet werden bei:

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

Die intravenöse Applikation von Calciumantagonisten vom Verapamil- und Diltiazem-Typ oder anderen Antiarrhythmika (wie Disopyramid) bei Patienten, die mit Meto-Hennig® 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 (Meto-Hennig® erst nach vorheriger Alpha-Blockade verabreichen))
- Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (siehe Dosierung)

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 Meto-Hennig® kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von Meto-Hennig® als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Meto-Hennig® 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 Meto-Hennig® 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 Meto-Hennig® 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 Meto-Hennig® und Calciumantagonisten vom Nifedipin-Typ kann es zu einer verstärkten Blutdrucksenkung und in Einzelfällen zur Ausbildung einer Herzinsuffizienz kommen.

Die kardiodepressiven Wirkungen von Meto-Hennig® und Antiarrhythmika können sich addieren. Bei gleichzeitiger Anwendung von Meto-Hennig® 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 Meto-

**HENNIG****Meto-Hennig®**

Hennig® behandelt werden, ist kontraindiziert (Ausnahme Intensivmedizin).

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

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

Unter Meto-Hennig®-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 Meto-Hennig® eingenommen werden.

Indometacin und Rifampicin können die blutdrucksenkende Wirkung von Meto-Hennig® vermindern.

Die Wirkung von Meto-Hennig® kann durch Cimetidin verstärkt werden.

Meto-Hennig® kann die Ausscheidung von Lidocain vermindern.

Die gleichzeitige Anwendung von Meto-Hennig® 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 Meto-Hennig® verstärkt werden.

Für den Fall, dass Meto-Hennig® vor Eingriffen in Allgemeinnarkose oder vor der Anwendung peripherer Muskelrelaxantien nicht abgesetzt werden können, muss der Narkosearzt über die Behandlung mit Meto-Hennig® informiert werden.

Metoprolol ist ein Substrat des Cytochrom-P450-Isoenzym CYPP2D6. Der Plasmaspiegel von Metoprolol kann durch die gleichzeitige Gabe von CYP2D6 hemmenden Substraten erhöht und durch die Gabe von CYP2D6 induzierenden Wirkstoffen gesenkt werden. Die zur Erhöhung des Metoprolol-Plasmaspiegels führenden Substanzen sind u. a. Antiarrhythmika, Antihistaminika, H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten, Antidepressiva, Antipsychotika und COX<sub>2</sub>-Inhibitoren.

#### 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.

Betablocker 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. Um die mit der Muttermilch aufgenommene Wirkstoffmenge gering zu halten, sollte 3–4 Stunden nach Einnahme des Medikamentes nicht gestillt werden.

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das 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 Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )

Häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/100$ )

Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ )

Selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ )

Sehr selten ( $< 1/10.000$ )

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

#### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

In Einzelfällen wurde eine Thrombozytopenie) oder Leukopenie beobachtet.

#### Erkrankungen des Immunsystems

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

#### Endokrine Erkrankungen

Meto-Hennig® kann die Symptome einer Thyreotoxikose maskieren.

#### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

In seltenen Fällen kann ein latenter Diabetes mellitus in Erscheinung treten oder ein manifester Diabetes mellitus sich verschlechtern.

Nach längerem strengen Fasten oder schwerer körperlicher Belastung kann es bei gleichzeitiger Meto-Hennig®-Therapie zu hypoglykämischen Zuständen kommen. Warnzeichen einer Hypoglykämie (insbesondere Tachykardie und Tremor) können verschleiert werden.

Unter der Therapie mit Meto-Hennig® kann es zu Störungen im Fettstoffwechsel kommen. Bei meist normalem Gesamtcholesterin wurde eine Verminderung des HDL-Cholesterins und eine Erhöhung der Triglyzeride im Blut beobachtet.

#### Psychiatrische Erkrankungen

Des Weiteren wurden in Einzelfällen Persönlichkeitsveränderungen (z. B. Gefühlschwankungen, kurzdauernder Gedächtnisverlust) beobachtet.

#### Erkrankungen des Nervensystems

Insbesondere zu Beginn der Behandlung kann es gelegentlich zu zentralnervösen Störungen wie Müdigkeit, depressiven Verstimmungen, Schwindelgefühl, Verwirrtheit, Kopfschmerzen, Schwitzen, Alpträumen oder verstärkter Traumaktivität, Schlafstörungen und Halluzinationen kommen.

Gelegentlich kann es zu Parästhesien und Kältegefühl an den Extremitäten kommen.

#### Augenerkrankungen

Selten wurden Konjunktivitis oder verminderter Tränenfluss (dies ist beim Tragen von Kontaktlinsen zu beachten) sowie in Einzelfällen Sehstörungen beobachtet.

#### Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Des Weiteren wurde in Einzelfällen Hörstörungen oder Ohrensausen beobachtet.

#### Herzerkrankungen

Die Behandlung mit Meto-Hennig® kann in seltenen Fällen zu verstärktem Blutdruckabfall, Synkopen, Palpitationen, Bradykardie, atrioventrikulären Überleitungsstörungen oder Verstärkung einer Herzinsuffizienz mit peripheren Ödemen und/oder Belastungsdyspnoe führen.

In vereinzelten Fällen ist bei Patienten mit Angina pectoris eine Verstärkung der Anfälle nicht auszuschließen.

#### Gefäßerkrankungen

Auch eine Verstärkung der Beschwerden bei Patienten mit peripheren Durchblutungs-





störungen (einschließlich Patienten mit Raynaud-Syndrom) – wurde beobachtet.

#### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Infolge einer möglichen Erhöhung des Atemwegswiderstandes kann es bei Patienten mit Neigung zu bronchospastischen Reaktionen (insbesondere bei obstruktiven Atemwegserkrankungen) zu Atemnot kommen.

Des Weiteren wurde in Einzelfällen eine Rhinitis allergica beobachtet.

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Vorübergehend kann es gelegentlich zu Magen-Darm-Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Leibschmerzen, Obstipation, Diarrhö) kommen.

Selten wurde Mundtrockenheit beobachtet.

#### Leber- und Gallenerkrankungen

In Einzelfällen kann es zum Auftreten einer Hepatitis kommen.

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich können allergische Hautreaktionen (Rötung, Juckreiz, Exantheme, Photosensitivität) auftreten.

Des Weiteren wurde in Einzelfällen Haarverlust beobachtet.

Beta-Rezeptorenblocker können in Einzelfällen eine Psoriasis auslösen, die Symptome dieser Erkrankung verschlechtern oder zu psoriasiformen Exanthenen führen.

#### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Bei Langzeittherapie mit Meto-Hennig® wurde in Einzelfällen eine Arthropathie (Mono- und Polyarthritiden) beobachtet.

Selten kann es auch zu Muskelschwäche oder Muskelkrämpfen kommen.

#### Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Bei schweren Nierenfunktionsstörungen wurde in Einzelfällen über eine Verschlechterung der Nierenfunktion unter Therapie mit Beta-Rezeptorenblockern berichtet. Eine Anwendung von Meto-Hennig® sollte in diesen Fällen unter entsprechender Überwachung der Nierenfunktion erfolgen.

#### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Vereinzelt wurden Libido- und Potenzstörungen beobachtet.

Des Weiteren wurde in Einzelfällen eine Induratio penis plastica (Peyronie's disease) beobachtet.

#### Untersuchungen

In Einzelfällen kann es zu einer Erhöhung der Transaminasen (GOT, GPT) im Serum kommen.

Des Weiteren wurde in Einzelfällen Gewichtszunahme beobachtet.

#### Besondere Hinweise:

Beta-Rezeptorenblocker können in Einzelfällen eine Psoriasis auslösen, die Symptome dieser Erkrankung verschlechtern oder zu psoriasiformen Exanthenen führen.

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).

Bei schweren Nierenfunktionsstörungen wurde in Einzelfällen über eine Verschlechterung der Nierenfunktion unter Therapie mit Beta-Rezeptorenblockern berichtet. Eine Anwendung von Meto-Hennig® sollte in diesen Fällen unter entsprechender Überwachung der Nierenfunktion erfolgen.

#### 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 Meto-Hennig® abgebrochen werden.

Neben den 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 therapieresistenter Bradykardie sollte eine temporäre Schrittmachtherapie durchgeführt werden.

Bei Bronchospasmus können  $\beta_2$ -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: C07A B02

Metoprolol ist ein schwach lipophiler Beta-Rezeptorenblocker mit relativer  $\beta_1$ -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  $\beta_2$ -Rezeptoren eine Erhöhung des Tonus der glatten Muskulatur bewirken.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### 5.2.1 Allgemeine Pharmakokinetik

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 betablockierende 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.

#### 5.2.2 Bioverfügbarkeit

##### Meto-Hennig® 100 mg Tabletten

Eine im Jahr 1988 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 12 Probanden im single-dose/cross-over-Versuch ergab im Vergleich zum Referenzpräparat:

	Testpräparat Meto- Hennig® 100 mg Tabletten	Referenz- präparat
maximale Plasma- konzentration (C <sub>max</sub> ):	181,08 ng/ml ± 56,4 %	167,00 ng/ml ± 45,7 %
Zeitpunkt der maximalen Plasma- konzentration (t <sub>max</sub> ):	2,5 h ± 23,7 %	2,3 h ± 16,6 %
Fläche unter der Konzentrations- Zeit-Kurve (AUC):	887,83 ng/ml · h ± 48,7 %	839,52 ng/ml · h ± 45,4 %

Angabe der Werte als Mittelwert und relativer Standardabweichung.



Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm (siehe Abbildung 1):

Studienergebnis:

Meto-Hennig® 100 mg Tabletten sind bioäquivalent zum Referenzpräparat.

**Meto-Hennig® 200 mg retard Retard-tabletten**

Eine im Jahr 1988 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung im single-dose/cross-over-Versuch an 12 Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat:

	Testpräparat Meto-Hennig® 200 mg retard Retard-tabletten	Referenz- präparat
maximale Plasma- konzentration (C <sub>max</sub> ):	200,67 ng/ml ± 42,4 %	186,67 ng/ml ± 37,8 %
Zeitpunkt der ma- ximalen Plasma- konzentration (t <sub>max</sub> ):	4,2 h ± 21,3 %	4,6 h ± 24,9 %
Fläche unter der Konzentrations- Zeit-Kurve (AUC):	1577,1 ng/ml · h ± 43,2 %	1737,8 ng/ml · h ± 45,3 %

Angabe der Werte als Mittelwert und relativer Standardabweichung.

Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm (siehe Abbildung 2):

Studienergebnis:

Meto-Hennig® 200 mg retard Retardtabletten sind bioäquivalent zum Referenzpräparat.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

#### a) Akute Toxizität

s. Ziff. 12 Notfallmaßnahmen, Symptome, Gegenmittel

#### b) Chronische Toxizität

Untersuchungen zur chronischen Toxizität an verschiedenen Tierspezies erbrachten keine Hinweise auf substanzbedingte toxische Effekte.

#### c) Tumorerzeugendes und mutagenes Potential

Es liegen Ergebnisse von Kanzerogenitätsstudien an Ratten und Mäusen vor, aus denen sich kein tumorerzeugendes Potential ableiten lässt.

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

Präklinische Daten zur Sicherheit:

Die präklinischen Daten aus den üblichen Studien zur Mutagenität und Kanzerogenität deuten auf kein Gefährdungspotential für den Menschen hin. Untersuchungen an zwei Tierspezies (Ratte und Kaninchen) haben keine Hinweise auf teratogene Eigenschaften von Metoprolol ergeben.

### Konzentration [ng/ml]

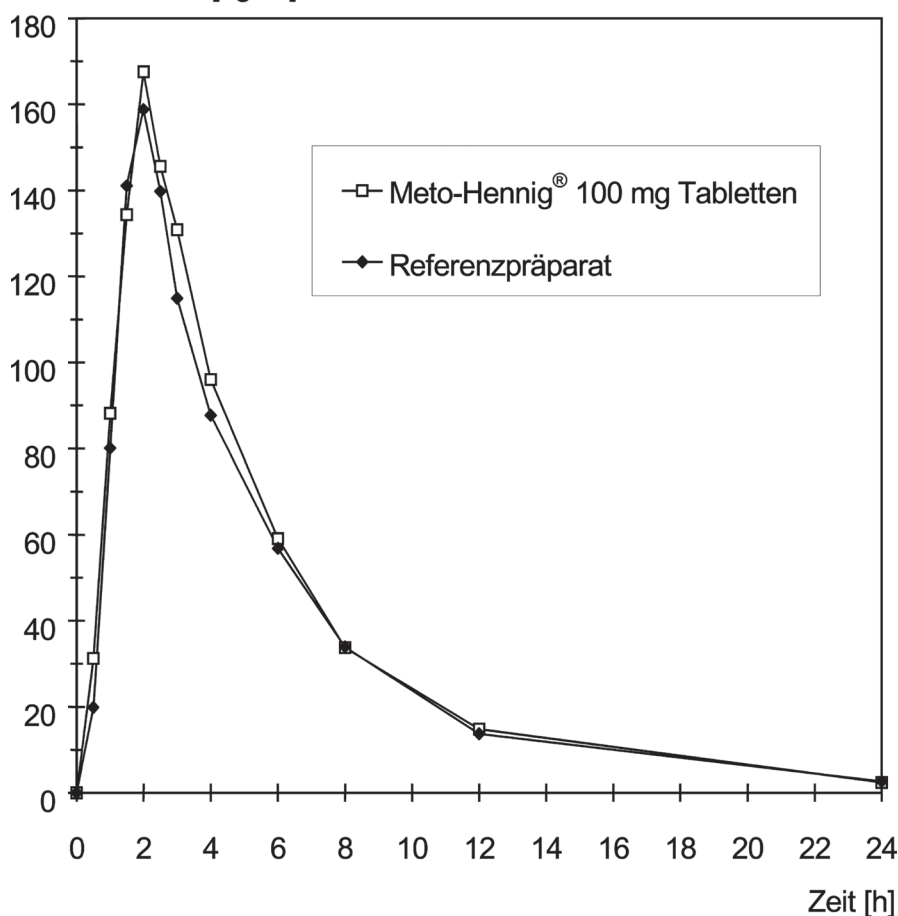


Abbildung 1: Mittlere Plasmaspiegelverläufe von Metoprolol nach Einmalgabe von 1 Tablette Meto-Hennig® 100 mg Tabletten bzw. 1 Tablette Referenzpräparat (n = 12)

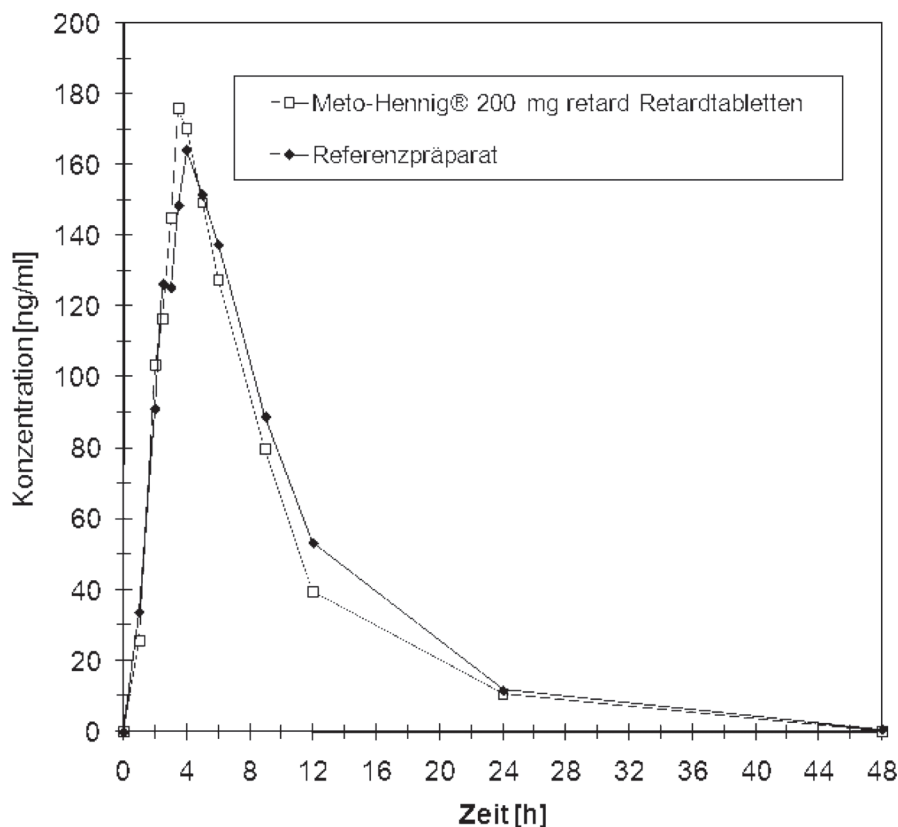


Abbildung 2: Mittlere Plasmaspiegelverläufe von Metoprolol nach Einmalgabe von 1 Tablette Meto-Hennig® 200 mg retard Retardtabletten bzw. 1 Tablette Referenzpräparat (n = 12)

**d) Reproduktionstoxizität**

Untersuchungen an zwei Tierspezies (Ratte, Kaninchen) haben keine Hinweise auf teratogene Eigenschaften von Metoprolol ergeben. Für den Menschen liegen keine ausreichenden Erkenntnisse über die Sicherheit der Anwendung im ersten und zweiten Schwangerschaftsdrittel vor. Berichte über Geburtsschädigungen durch Metoprolol wurden nicht gefunden.

Humanstudien ergaben Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Plazentaperfusion durch Metoprolol. 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 pro Liter Milch ausgeschieden.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN****6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

*Meto-Hennig® 50 mg Tabletten/Meto-Hennig® 100 mg Tabletten*

Lactose-Monohydrat, Povidon K 29/32, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Talkum, hochdisperses Siliciumdioxid

*Meto-Hennig® 200 mg retard Retard-tabletten*

Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Poly(ethylacrylat, methylmethacrylat, trimethylammonioethylmethacrylatchlorid), Magnesiumstearat (Ph.Eur.), hochdisperses Siliciumdioxid, Hypromellose, Talkum, Titandioxid, Macrogol (6000), Sorbinsäure (Ph.Eur.)

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

*Meto-Hennig® 50 mg Tabletten/Meto-Hennig® 100 mg Tabletten*

OP mit 30 Tabletten **N 1**

OP mit 50 Tabletten **N 2**

OP mit 100 Tabletten **N 3**

„Unverkäufliches Muster“ mit 30 Tabletten

*Meto-Hennig® 200 mg retard Retard-tabletten*

OP mit 30 Retardtabletten **N 1**

OP mit 50 Retardtabletten **N 2**

OP mit 100 Retardtabletten **N 3**

„Unverkäufliches Muster“ mit 30 Retardtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

**HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG**

Liebigstraße 1–2

65439 Flörsheim am Main

Telefon: 0 61 45/5 08-0

Telefax: 0 61 45/5 08-1 40

info@hennig-am.de

www.hennig-am.de

**8. ZULASSUNGSNUMMERN**

*Meto-Hennig® 50 mg Tabletten*

21926.00.01

*Meto-Hennig® 100 mg Tabletten*

21926.01.01

*Meto-Hennig® 200 mg retard Retard-tabletten*

21926.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

*Meto-Hennig® 50 mg Tabletten/Meto-Hennig® 100 mg Tabletten*

Datum der Erteilung der Zulassung:

12.11.1992

Datum der Verlängerung der Zulassung:

03.11.2004

*Meto-Hennig® 200 mg retard Retard-tabletten*

Datum der Erteilung der Zulassung:

31.07.1992

Datum der Verlängerung der Zulassung:

07.08.2002

**10. STAND DER INFORMATION**

07/2014

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt