

## 1. Bezeichnung der Arzneimittel

**Metoprololsuccinat Heumann 47,5 mg Retardtabletten**

**Metoprololsuccinat Heumann 95 mg Retardtabletten**

**Metoprololsuccinat Heumann 190 mg Retardtabletten**

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

**Metoprololsuccinat Heumann 47,5 mg Retardtabletten**

Eine Retardtablette enthält 47,5 mg Metoprololsuccinat (Ph. Eur.), entsprechend 50 mg Metoprololtartrat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Eine Retardtablette enthält D-Glucose und maximal 3,68 mg Sucrose.

**Metoprololsuccinat Heumann 95 mg Retardtabletten**

Eine Retardtablette enthält 95 mg Metoprololsuccinat (Ph. Eur.), entsprechend 100 mg Metoprololtartrat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Eine Retardtablette enthält D-Glucose und maximal 7,36 mg Sucrose.

**Metoprololsuccinat Heumann 190 mg Retardtabletten**

Eine Retardtablette enthält 190 mg Metoprololsuccinat (Ph. Eur.), entsprechend 200 mg Metoprololtartrat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Eine Retardtablette enthält D-Glucose und maximal 14,72 mg Sucrose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. Darreichungsform

Retardtablette

Weiß, längliche, beidseitig gewölbte Tablette mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

## 4. Klinische Angaben

### 4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene:

- Hypertonie,
- Angina pectoris,
- hyperkinetisches Herzsyndrom,
- tachykarde Arrhythmien,
- Langzeitbehandlung nach Herzinfarkt,
- Migräneprophylaxe,
- stabile chronische gering bis mäßig ausgeprägte Herzinsuffizienz bei eingeschränkter systolischer Ventrikelfunktion (Ejektionsfraktion  $\leq 40\%$ ) – zusätzlich zur üblichen Standardtherapie mit ACE-Hemmern und Diuretika und ggf. Herzglykosiden (für weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1).

Kinder ab 6 Jahren und Jugendliche:

- Hypertonie

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Die Dosierung sollte individuell, vor allem nach der Pulsfrequenz oder dem Behandlungserfolg, festgelegt werden.

Metoprololsuccinat Heumann wird einmal täglich verabreicht und kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende Dosierungsrichtlinien:

#### Erwachsene

##### – Hypertonie

47,5 mg, 95 mg oder 190 mg Metoprololsuccinat einmal täglich (entspricht jeweils einer Retardtablette Metoprololsuccinat Heumann 47,5 mg, Metoprololsuccinat Heumann 95 mg oder Metoprololsuccinat Heumann 190 mg).

##### – Angina pectoris

47,5 mg, 95 mg oder 190 mg Metoprololsuccinat einmal täglich (entspricht jeweils einer Retardtablette Metoprololsuccinat Heumann 47,5 mg, Metoprololsuccinat Heumann 95 mg oder Metoprololsuccinat Heumann 190 mg).

Bei nächtlicher Angina pectoris sollte Metoprololsuccinat Heumann auch abends eingenommen werden.

##### – Hyperkinetisches Herzsyndrom

47,5 mg, 95 mg oder 190 mg Metoprololsuccinat einmal täglich (entspricht jeweils einer Retardtablette Metoprololsuccinat Heumann 47,5 mg, Metoprololsuccinat Heumann 95 mg oder Metoprololsuccinat Heumann 190 mg).

##### – Behandlung nach Herzinfarkt

Zur anschließenden Erhaltungstherapie nach Akutbehandlung des Herzinfarktes werden 95–190 mg Metoprololsuccinat (entspricht jeweils einer Retardtablette Metoprololsuccinat Heumann 95 mg oder Metoprololsuccinat Heumann 190 mg) eingenommen.

##### – Tachykardie Arrhythmien

47,5 mg, 95 mg oder 190 mg Metoprololsuccinat einmal täglich (entspricht jeweils einer Retardtablette Metoprololsuccinat Heumann 47,5 mg, Metoprololsuccinat Heumann 95 mg oder Metoprololsuccinat Heumann 190 mg).

##### – Migräneprophylaxe

In Allgemeinen ist die Gabe von 95 mg Metoprololsuccinat einmal täglich ausreichend (entspricht einer Retardtablette Metoprololsuccinat Heumann 95 mg).

##### – Herzinsuffizienz

Die Patienten müssen stabil mit der Standardtherapie (ACE-Hemmer und Diuretikum, ggf. Herzglykoside) für Herzinsuffizienz eingestellt sein, und die Dosierung von Metoprololsuccinat muss individuell angepasst werden.

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt für die ersten zwei Wochen einmal täglich eine Retardtablette Metoprololsuccinat Heumann 23,75 mg. Patienten mit einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III sollten die Behandlung in der ersten Woche mit einer halben Retardtablette Metoprololsuccinat Heumann 23,75 mg einmal täglich beginnen.

Anschließend sollte die Dosis alle zwei Wochen verdoppelt werden, bis die Höchstdosis von einmal täglich 190 mg Metoprololsuccinat – oder die höchste vom Patienten tolerierte Dosis – erreicht wird (entspricht jeweils einer Erhöhung auf eine Retardtablette Metoprololsuccinat Heumann 23,75 mg, Metoprololsuccinat Heumann 47,5 mg, Metoprololsuccinat Heumann 95 mg oder Metoprololsuccinat Heumann 190 mg).

cinat Heumann 47,5 mg, Metoprololsuccinat Heumann 95 mg bzw. Metoprololsuccinat Heumann 190 mg). Für die Langzeitbehandlung wird eine Erhaltungsdosis von einer Retardtablette Metoprololsuccinat Heumann 190 mg empfohlen (oder die höchste vom Patienten tolerierte Dosis).

Jeder Schritt der Dosiserhöhung muss unter strenger ärztlicher Überwachung erfolgen. Bei Hypotonie kann eine Reduktion der Begleitmedikation in Betracht gezogen werden. Eine initial auftretende Hypotonie muss nicht unbedingt bedeuten, dass diese Dosis in der Langzeitbehandlung nicht toleriert wird, aber der Patient sollte bis zur Stabilisierung nur die geringere Dosis Metoprololsuccinat erhalten.

#### Leber- und Niereninsuffizienz

Bei stark eingeschränkter Leberfunktion ist die Elimination von Metoprololsuccinat vermindert, so dass unter Umständen eine Dosisreduktion erforderlich ist. Es liegen keine Untersuchungen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen vor. Die Dosissteigerung sollte bei diesen Patienten daher mit besonderer Vorsicht erfolgen.

#### Ältere Patienten

Es liegen keine Untersuchungen bei Patienten über 80 Jahren vor. Die Dosissteigerung sollte bei diesen Patienten daher mit besonderer Vorsicht erfolgen.

#### Kinder und Jugendliche

##### – Hypertonie

Die empfohlene Anfangsdosis bei Bluthochdruckpatienten ab 6 Jahren ist einmal täglich 0,48 mg Metoprololsuccinat pro kg Körpergewicht. Die endgültige Milligramm-Dosis sollte möglichst nah an der berechneten Dosis in mg/kg liegen. Bei Patienten, die auf eine Dosierung von 0,48 mg nicht ansprechen, kann die Dosis auf 0,95 mg Metoprololsuccinat pro kg Körpergewicht erhöht werden, wobei 47,5 mg Metoprololsuccinat nicht überschritten werden dürfen. Bei Patienten, die auf eine Dosierung von 0,95 mg Metoprololsuccinat pro kg Körpergewicht nicht ansprechen, kann die Dosis bis auf eine maximale Tagesdosis von 1,90 mg Metoprololsuccinat pro kg Körpergewicht erhöht werden. Dosen über 190 mg Metoprololsuccinat einmal täglich wurden bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht.

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung bei Kindern unter 6 Jahren wurden nicht untersucht. Eine Anwendung bei dieser Altersgruppe wird daher nicht empfohlen.

#### Dosierungsänderung oder Therapieabbruch

Eine Unterbrechung oder Änderung der Dosierung darf nur auf ärztliche Anordnung erfolgen. Die Dauer der Behandlung bestimmt der behandelnde Arzt. Sollte die Behandlung mit Metoprololsuccinat Heumann nach längerer Anwendung unterbrochen oder abgesetzt werden (insbesondere bei Patienten mit Herzinsuffizienz), sollte die Dosis schrittweise reduziert werden.

zienz, koronarer Herzkrankheit oder Herzinfarkt), sollte dies grundsätzlich langsam ausschleichend erfolgen, und zwar mindestens über einen Zeitraum von 2 Wochen, wobei die Dosis schrittweise halbiert wird, bis die kleinste Dosis von einer halben Retardtablette Metoprololsuccinat Heumann 23,75 mg erreicht wird. Die letzte Dosis sollte mindestens 4 Tage eingenommen werden, bevor das Präparat abgesetzt wird. Falls Beschwerden auftreten, sollte der Vorgang verlangsamt werden. Abruptes Absetzen kann zur Verschlechterung der Herzinsuffizienz mit einem erhöhten Risiko des plötzlichen Herztodes oder Herzschämie mit Exazerbation einer Angina pectoris oder zu einem Herzinfarkt oder zum Wiederauftreten einer Hypertonie führen.

#### Art der Anwendung

Die Tabletten werden als Ganzes oder geteilt eingenommen, dürfen aber nicht zerkaut oder zerkleinert werden. Die Tabletten werden mit Wasser (mindestens ½ Glas) eingenommen.

#### 4.3 Gegenanzeigen

Metoprololsuccinat darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder andere Betarezeptorenblocker, verwandte Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- AV-Block II. oder III. Grades,
- Sick-Sinus-Syndrom,
- höhergradigem SA-Block,
- Schock,
- Bradykardie mit einer Herzfrequenz < 50 Schläge/min in Ruhe vor der Behandlung,
- Hypotonie, systolisch < 90 mmHg,
- Azidose,
- Spätstadium peripherer Durchblutungsstörungen,
- bronchialer Hyperreagibilität,
- gleichzeitiger Gabe von Monoaminooxidase (MAO)-Hemmstoffen (Ausnahme MAO-B-Inhibitoren).

Metoprololsuccinat darf außerdem nicht angewendet werden bei chronisch herzinsuffizienten Patienten mit:

- instabiler, dekompensierter Herzinsuffizienz (Lungenödem, Hypoperfusion oder Hypotension),
- kontinuierlicher oder intermittierender Behandlung mit positiv inotrop wirkenden Betasympathomimetika,
- einer Herzfrequenz < 68 Schläge/min in Ruhe vor der Behandlung,
- wiederholt erniedrigtem Blutdruck unter 100 mmHg (erneute Untersuchung vor Behandlungsbeginn notwendig).

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

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei:

- Diabetes-Patienten mit stark schwankenden Blutzuckerwerten sowie bei strengem Fasten,
- Patienten mit einem hormonproduzierenden Tumor des Nebennierenmarks (Phäochromozytom, vorherige und begleitende Therapie mit Alphablockern erforderlich),
- Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt zeigte sich unter Metoprololtherapie ein erhöhtes Risiko für kardiogenen Schock. Da hämodynamisch instabile Patienten in besonderem Maße betroffen waren, darf Metoprolol erst nach hämodynamischer Stabilisierung des Infarktpatienten gegeben werden.

Bei Patienten mit einer Psoriasis in der Eigen- oder Familienanamnese sollte die Verordnung von Betarezeptorenblockern (z. B. Metoprololsuccinat Heumann) nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen werden.

Wenn Patienten behandelt werden, die an Asthma leiden, sollte im Allgemeinen eine gleichzeitige Therapie mit Beta-2-Sympathomimetika erfolgen (mit Tabletten und/oder als Inhalation). Die Dosierung von Beta-2-Sympathomimetika muss unter Umständen angepasst (erhöht) werden, wenn die Behandlung mit Metoprololsuccinat begonnen wird.

Vor einer Operation sollte der Anästhesist darüber informiert werden, dass der Patient mit Metoprolol behandelt wird. Patienten, die sich einer Operation unterziehen, die nicht am Herzen vorgenommen wird, sollten keine akute Erstbehandlung mit hohen Metoprololdosen erhalten, da dies mit Bradykardie, Hypotonie und Schlaganfall (auch mit tödlichem Ausgang) bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren in Verbindung gebracht wurde.

Patienten, die Betarezeptorenblocker einnehmen, zeigen eine schwerere Verlaufsform beim anaphylaktischen Schock.

Derzeit liegen noch keine ausreichenden Therapieerfahrungen mit Metoprololsuccinat bei herzinsuffizienten Patienten mit folgenden Begleitumständen vor:

- instabile Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse IV (Patienten mit Hypoperfusion, Hypotension und/oder Lungenödem),
- instabile Angina pectoris in den letzten 28 Tagen,
- Nierenfunktionsstörungen,
- Leberfunktionsstörungen,
- Patienten über 80 Jahre,
- Patienten unter 40 Jahre,
- hämodynamisch relevante Herzklappenerkrankungen,
- obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie,
- nach oder bei geplanten operativen Eingriffen am Herzen innerhalb von vier Monaten vor Behandlungsbeginn mit Metoprololsuccinat Heumann.

Die Anwendung von Metoprololsuccinat Heumann kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Metoprololsuccinat Heumann nicht einnehmen.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

##### Beeinflussung von Arzneimitteln bzw. Präparategruppen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Metoprololsuccinat und Insulin oder oralen blutzuckersenkenden Medikamenten kann deren Wirkung verstärkt werden; die Symptome einer verminderten Blutzuckerkonzentration (Hypoglykämie), besonders die Pulsbeschleunigung (Tachykardie), sind verschleiert oder abgemildert. Daher sind regelmäßige Blutzuckerkontrollen erforderlich.

Metoprololsuccinat kann die Wirkung von gleichzeitig verabreichten blutdrucksenkenden Medikamenten (Antihypertensiva) verstärken (besondere Vorsicht bei Prazosin).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Calciumantagonisten vom Nifedipintyp kann es zu einem starken Blutdruckabfall kommen.

Die kardiodepressiven Wirkungen von Metoprololsuccinat und Antiarrhythmika können sich addieren.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Calciumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazemtyp oder Antiarrhythmika ist eine sorgfältige Überwachung des Patienten angezeigt, da es zu Hypotonie, negativ inotropen Effekten, Bradykardie oder anderen Herzrhythmusstörungen kommen kann. Während der Behandlung mit Metoprololsuccinat sollte deshalb die intravenöse Verabreichung von Calciumantagonisten oder Antiarrhythmika unterbleiben.

Die Ausscheidung anderer Medikamente kann durch Metoprololsuccinat vermindert werden (z. B. Lidocain).

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

##### Beeinflussung der Wirkung von Metoprololsuccinat Heumann

Metoprolol dient als Substrat für das Cytochrom-P-450-Isoenzym CYP2D6. Arzneimittel mit enzyminduzierenden und enzymhemmenden Substanzen können den Plasmaspiegel von Metoprolol beeinflussen. Der Plasmaspiegel von Metoprolol kann sich erhöhen, wenn Metoprolol zusammen mit anderen Substanzen eingenommen wird, die über CYP2D6 verstoffwechselt werden. Dazu gehören Antiarrhythmika, Antihistaminika, Histamin-2-Rezeptorantagonisten, Antidepressiva, Antipsychotika und COX-2-Inhibitoren.

Der Plasmaspiegel von Metoprolol kann durch Alkohol und Hydralazin erhöht werden.

Indometacin und Rifampicin können die blutdrucksenkende Wirkung von Metoprololsuccinat Heumann vermindern.

Die die Herzkraft schwächenden Wirkungen von Metoprololsuccinat und einem Narkotikum (z. B. Inhalationsanästhetikum) können sich addieren. Deshalb sollte der Anästhesist über die Behandlung mit Metoprololsuccinat Heumann informiert werden.

#### Sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Metoprololsuccinat und Reserpin, Alpha-Methyl dopa, Clonidin, Guanfacin und Herzglykosiden kann es zu einem stärkeren Absinken der Herzfrequenz bzw. zu einer Verzögerung der Erregungsleitung am Herzen kommen.

Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit Clonidin darf Clonidin erst abgesetzt werden, wenn einige Tage zuvor die Verabreichung von Metoprololsuccinat beendet wurde.

Patienten, die gleichzeitig mit anderen Betarezeptorenblockern (z. B. in Augentropfen) behandelt werden, müssen ärztlich eng überwacht werden.

MAO-Hemmstoffe (Ausnahme MAO-B-Hemmstoffe) sollten wegen möglicher überschießender Hypertension nicht zusammen mit Metoprololsuccinat Heumann eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.3).

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Metoprololsuccinat soll während der Schwangerschaft (insbesondere während der ersten drei Monate) nur bei strenger Indikationsstellung und nach Abwägung von Nutzen und möglichem Risiko angewendet werden, da bisher keine ausreichenden Erfahrungen über die Anwendung, insbesondere in der Frühschwangerschaft, vorliegen. Betablocker können möglicherweise Nebenwirkungen beim Fetus verursachen. Wegen der Möglichkeit des Auftretens von Nebenwirkungen, wie z. B. Bradykardie, Hypotonie und Hypoglykämie, beim Neugeborenen soll die Therapie mit Metoprololsuccinat 48–72 Stunden vor dem errechneten Geburtstermin beendet werden. Ist dies nicht möglich, müssen Neugeborene 48–72 Stunden nach der Entbindung sorgfältig ärztlich überwacht werden.

##### Stillzeit

Metoprololsuccinat geht in die Muttermilch über. Obwohl die mit der Muttermilch aufgenommene Wirkstoffmenge wahrscheinlich keine Gefahr für das Kind darstellt, sollten Säuglinge auf Anzeichen einer Beta-blockade überwacht 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 die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein.

Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

<b>Sehr häufig</b>	≥ 1/10
<b>Häufig</b>	≥ 1/100, < 1/10
<b>Gelegentlich</b>	≥ 1/1.000, < 1/100
<b>Selten</b>	≥ 1/10.000, < 1/1.000
<b>Sehr selten</b>	< 1/10.000
<b>Nicht bekannt</b>	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Folgende Nebenwirkungen sind aufgetreten:

##### Herz-Kreislauf

Häufig kann es zu verstärktem Blutdruckabfall, auch beim Übergang vom Liegen zum Stehen (orthostatische Hypotonie), kommen, sehr selten mit Bewusstlosigkeit. Häufig kommt es auch zu Bradykardie, Kältegefühl in den Gliedmaßen und Palpitationen. Gelegentlich treten atrioventrikuläre Überleitungsstörungen (AV-Block 1. Grades), Verstärkung einer Herzmuskelschwäche mit peripheren Ödemen, kardiogener Schock bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und Präkordialschmerzen auf. Selten wurden kardiale Leitungsstörungen und Arrhythmien beobachtet. Sehr selten kann es zu einer Verstärkung (bis zu Gangrän) bereits bestehender peripherer Durchblutungsstörungen kommen. Eine Verstärkung der Beschwerden bei Patienten mit Claudicatio intermittens oder mit Raynaud-Syndrom ist beobachtet worden.

##### Nervensystem

Insbesondere zu Beginn der Behandlung kann es sehr häufig zu zentralnervösen Störungen wie Müdigkeit, häufig auch zu Schwindelgefühl und Kopfschmerzen kommen. Gelegentlich treten depressive Verstimmungszustände, Konzentrationsstörungen, Schlafstörungen bzw. Schläfrigkeit, verstärkte Traumaktivität, Parästhesien und Muskelkrämpfe auf. Selten wird über Nervosität oder Ängstlichkeit berichtet. Sehr selten werden Muskelschwäche, Verwirrtheit, Persönlichkeitsveränderungen (z. B. Gefühlsschwankungen), Halluzinationen oder Gedächtnisstörungen/Erinnerungsschwierigkeiten beobachtet.

Diese Erscheinungen sind gewöhnlich leichter Art und vorübergehend.

##### Magen-Darm-Trakt

Häufig können vorübergehend Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit, Leibschmerzen, Verstopfung oder Durchfall auftreten. Gelegentlich ist mit Erbrechen, selten mit Mundtrockenheit zu rechnen.

##### Muskel-/Skelettsystem und Bindegewebe

Sehr selten wurde Arthralgie beobachtet.

##### Haut

Gelegentlich können Hautreaktionen wie Rötung und Juckreiz sowie Hautausschläge (z. B. auch in Form psoriasiformer Haut-

veränderungen) und übermäßiges Schwitzen vorkommen. Selten kann es zu Haarausfall und sehr selten zu Lichtempfindlichkeit mit Auftreten von Hautausschlägen nach Lichteinwirkung kommen. Sehr selten wurde über eine Verschlimmerung einer Psoriasis beobachtet.

##### Blutbild

Sehr selten kam es zu Thrombozytopenie und Leukopenie.

##### Stoffwechsel

Selten sind veränderte Leberfunktionswerte, sehr selten eine Hepatitis beschrieben worden.

##### Sinnesorgane

Selten ist mit Konjunktivitis, vermindertem Tränenfluss (dies ist beim Tragen von Kontaktlinsen zu beachten), Sehstörungen und gereizten Augen zu rechnen. Sehr selten kann es zu Geschmackstörungen, Hörstörungen oder Ohrgeräuschen kommen.

##### Atemwege

Infolge einer möglichen Erhöhung des Atemwegwiderstandes kann es bei entsprechend veranlagten Patienten (z. B. bei Asthma bronchiale) häufig zu Atemnot, insbesondere nach Anstrengung, und gelegentlich zu einer Verengung der Atemwege kommen. Selten wurde ein allergischer Schnupfen beobachtet.

##### Urogenitalsystem

Selten sind Libido- und Potenzstörungen sowie eine Induratio penis plastica (Peyronie's disease) beschrieben worden.

##### Sonstige Nebenwirkungen

Weiterhin ist gelegentlich eine Gewichtszunahme beobachtet worden.

##### Besondere Hinweise

Betarezeptorenblocker können in Einzelfällen eine Psoriasis auslösen, die Symptome dieser Erkrankung verschlechtern oder zu schuppenflechteähnlichen (psoriasiformen) Hautausschlägen führen.

In seltenen Fällen kann eine nicht offenkundige Zuckerkrankheit (latenter Diabetes mellitus) in Erscheinung treten oder eine bereits bestehende sich verschlechtern; Zeichen des erniedrigten Blutzuckers (z. B. schneller Puls) können verschleiert werden.

##### 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

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.

#### Maßnahmen

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

Unter intensivmedizinischen Bedingungen müssen die vitalen Parameter überwacht und gegebenenfalls korrigiert werden. Allgemeine Maßnahmen sollten Magenspülung, Verabreichung von Aktivkohle und eines Abführmittels beinhalten, um die Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt zu vermindern. Bei Schock und Hypotonie können Plasma oder Plasmaersatzmittel verabreicht werden.

Eine schwere Bradykardie kann wie folgt behandelt werden:

Atropin: 0,5–2,0 mg intravenös als Bolus

Glucagon: initial 1–10 mg intravenös, anschließend 2–2,5 mg pro Stunde als Dauerinfusion.

Bei unzureichendem Effekt können Sympathomimetika (Dopamin, Dobutamin, Orciprenalin und Epinephrin) in Abhängigkeit vom Körpergewicht und Effekt verabreicht werden, z.B. Dobutamin als intravenöse Infusion mit 2,5–10 mg Mikrogramm/kg/min. Dobutamin kann aufgrund seiner positiv inotropen Wirkung auch bei Hypotonie und Herzinsuffizienz eingesetzt werden.

Die Gabe von Calciumionen kann ebenfalls in Betracht gezogen werden.

Bei therapierefraktärer Bradykardie sollte eine temporäre Schrittmachertherapie durchgeführt werden.

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

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

Bisher gibt es keine Erfahrungen mit der Überdosierung von Metoprololsuccinat bei Patienten mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz.

## 5. Pharmakologische Eigenschaften

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Betarezeptorenblocker, ATC-Code: C07AB02

Metoprolol, ein Betarezeptorenblocker, hat eine relative Selektivität zu den Beta-1-Rezeptoren („Kardioselektivität“), die vorwiegend am Herzmuskel lokalisiert sind. Bei höheren Dosierungen hat Metoprolol allerdings auch einen Einfluss auf die Beta-2-Rezeptoren z. B. der Bronchien und Blutgefäße. Metoprolol hat keine intrinsische sympathomimetische Aktivität (ISA). Der stimulierende Effekt der vom Körper freigesetzten Katecholamine auf das Herz wird durch Metoprolol reduziert. Als Folge wird die Erregungsleitung im AV-Knoten verlangsamt, die Herzfrequenz und das Schlagvolumen werden verringert, so dass die Herzarbeit

reduziert wird. Der periphere Widerstand bleibt bei Langzeittherapie im Allgemeinen unverändert oder verringert sich.

Durch Metoprolol wird ein gleichmäßiges Plasmakonzentrations-Zeit-Profil und eine über 24 Stunden anhaltende Wirkung (Beta-1-Blockade) erreicht.

In einer 4-wöchigen Studie konnte bei 144 pädiatrischen Patienten (im Alter von 6 bis 16 Jahren) mit hauptsächlich essentieller Hypertonie gezeigt werden, dass Metoprolol den systolischen Blutdruck bei einer Dosierung von 0,19 mg Metoprololsuccinat pro kg Körpergewicht um 5,2 mmHg ( $p = 0,145$ ), bei einer Dosierung von 0,95 mg Metoprololsuccinat pro kg Körpergewicht um 7,7 mmHg ( $p = 0,027$ ) bzw. bei einer Dosierung von 1,9 mg Metoprololsuccinat pro kg Körpergewicht, mit einer täglichen Maximaldosis von 190 mg, um 6,3 mmHg ( $p = 0,049$ ) – im Vergleich zu einer Reduktion bei Placebo um 1,9 mmHg – reduziert. Der diastolische Blutdruck wurde bei den entsprechenden Dosierungen um 3,1 mmHg ( $p = 0,655$ ), 4,9 mmHg ( $p = 0,280$ ), 7,5 mmHg ( $p = 0,017$ ) bzw. um 2,1 mmHg bei Placebo reduziert. Es wurden keine offensichtlichen Unterschiede bei der Blutdrucksenkung auf der Grundlage von Alter, dem Tanner-Stadium oder der ethnischen Zugehörigkeit beobachtet.

#### Herzinsuffizienz

In die placebokontrollierte, randomisierte, doppelblinde MERIT-HF-Studie wurden 3.991 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, NYHA-Klasse II–IV und einer Ejektionsfraktion  $\leq 40\%$  eingeschlossen. 40,7 % ( $n = 1.625$ ) wurden der NYHA-Klasse II, 55,6 % ( $n = 2.218$ ) der NYHA-Klasse III und 3,7 % ( $n = 148$ ) der NYHA-Klasse IV zugeordnet. Alle Patienten hatten eine stabile symptomatische Herzinsuffizienz und erhielten zusätzlich zur Standardtherapie mit ACE-Hemmern, Diuretika und ggf. Herzglykosiden eine Therapie mit retardiertem Metoprololsuccinat, wobei die Dosis über einen Zeitraum von 8 Wochen bis zur Zieldosis von einmal täglich 190 mg Metoprololsuccinat gesteigert wurde. Diese Zieldosis wurde von 64 % der Patienten erreicht.

Die Ergebnisse der Studie zeigen eine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität und eine Verringerung der Hospitalisierung. Unter Langzeitbehandlung zeigte sich eine allgemeine Verbesserung der Symptome der Patienten (New York Heart Association – Klasse und Overall Treatment Evaluation Score).

Durch die zusätzliche Gabe von retardiertem Metoprololsuccinat wurde die Gesamtmortalität im Vergleich zu Placebo um 34 % gesenkt (Gesamtmortalität: 7,2 % in der Metoprolol-Gruppe vs. 11,0 % in der Placebo-Gruppe). Die Zahl der Hospitalisierungen aufgrund kardiovaskulärer Erkrankungen sank um 16 % (649 Hospitalisierungen in der Metoprolol-Gruppe vs. 773 Hospitalisierungen in der Placebo-Gruppe), die der Krankenhauseinweisungen aufgrund der Verschlechterung der Herzinsuffizienz um 30 % (317 Hospitalisierungen in der Metoprolol-Gruppe vs. 451 Hospitalisierungen in der Placebo-Gruppe). In der Metoprolol-

Gruppe mussten 205 Patienten (10,3 %) und in der Placebo-Gruppe 245 Patienten (12,2 %) die Therapie wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen vorzeitig abbrechen. Unter der Therapie mit Metoprololsuccinat musste im Vergleich zu Placebo die Therapie häufiger wegen Bradykardie, Hypotonie, Schwindel und Müdigkeit abgebrochen werden. Während der gesamten Studiendauer erlitten in der Metoprolol-Gruppe 28 Patienten einen Apoplex (davon 10 letal und 18 nicht letal) und in der Placebo-Gruppe 32 Patienten (2 letal und 30 nicht letal).

In einer chinesischen Studie an 45.852 Patienten mit akutem Myokardinfarkt (COMMIT-Studie) trat ein kardiogener Schock unter Metoprololtherapie signifikant häufiger auf (5,0 %) als bei Placebo (3,9 %). Besonders deutlich zeigte sich dieser Unterschied bei folgenden Patientengruppen:

Relative Häufigkeit eines kardiogenen Schocks in der COMMIT-Studie bei einzelnen Patientengruppen:

Patienteneigenschaften	Therapiegruppe	
	Metoprolol	Placebo
Alter $\geq 70$ Jahre	8,4 %	6,1 %
Blutdruck $< 120$ mmHg	7,8 %	5,4 %
Herzfrequenz $\geq 110$ /min	14,4 %	11,0 %
Killip-Klasse III	15,6 %	9,9 %

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption und Verteilung

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 %.

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

### Metabolismus und Elimination

Metoprolol wird fast vollständig in der Leber vorwiegend durch das CYP2D6-Isoenzym metabolisiert. Zwei der drei Hauptmetaboliten zeigen schwach betarezeptorenblockierende Wirkungen.

Die Elimination erfolgt überwiegend renal (ca. 95 %). Unverändertes Metoprolol macht ca. 10 % der Gesamtausscheidung aus.

Die Retardtabletten bestehen aus einigen hundert Pellets, die mit Metoprololsuccinat beschichtet sind. Jedes Pellet ist mit einer polymeren Membran überzogen, die die Freisetzungsrates von Metoprololsuccinat kontrolliert. Nach der Einnahme zerfällt die Retardtablette schnell, wodurch sich die Pellets im Gastrointestinaltrakt verteilen und kontinuierlich über ca. 20 Stunden Metoprololsuccinat freisetzen. Die Eliminationshalbwertszeit von Metoprolol beträgt ca. 3,5 Stunden. Daher wird über ein Dosierungsintervall von 24 Stunden eine gleichmäßige Metoprololplasmakonzentration erreicht. Die Freisetzungsrates ist unabhängig von physiologischen Faktoren,

wie z. B. pH-Wert, Nahrungsaufnahme und Peristaltik.

Bei älteren Patienten und Patienten mit reduzierter Nierenfunktion ist die Pharmakokinetik von Metoprolol nicht verändert. Eine mäßige Einschränkung der Leberfunktion beeinflusst die Pharmakokinetik von Metoprolol ebenfalls nicht. Bei schwerer Leberzirrhose und portocavalem Shunt sind jedoch die Bioverfügbarkeit erhöht und die Clearance vermindert.

Bei Patienten mit portocavaler Anastomose kann die AUC auf das 6-Fache ansteigen und die Clearance auf 0,3 l/min reduziert sein.

#### **Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge**

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

#### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

- Akute Toxizität  
Maus: oral LD<sub>50</sub> 870 mg/kg KG  
Ratte: oral LD<sub>50</sub> 2.500–3.750 mg/kg KG  
Weitere Angaben: siehe Abschnitt 4.9
- Chronische Toxizität  
Hund: oral 2 × 40 mg/kg KG über 3 Monate ohne toxische Schädigung.  
Untersuchungen zur chronischen Toxizität an verschiedenen Tierspezies erbrachten keine Hinweise auf substanzbedingte toxische Effekte.
- Kanzerogenität  
Es liegen Ergebnisse von Kanzerogenitätsstudien an Ratten und Mäusen vor, aus denen sich kein kanzerogenes Potential für den Menschen ableiten lässt.
- Mutagenität  
Metoprolol wurde keiner ausführlichen Mutagenitätsprüfung unterzogen; bisherige Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes Potential.
- Reproduktionstoxikologie  
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 1. und 2. Trimester der Schwangerschaft vor.  
Bei der 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 ist plazentagängig. 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 Mikrogramm Metoprolol pro Liter Milch ausgeschieden. Diese Menge Metoprolol hat in klinischen Untersuchungen zu keinen Anzeichen einer Betablockade beim Säugling geführt.

#### **6. Pharmazeutische Angaben**

##### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Tablettenkern  
Sucrose  
Maisstärke  
Macrogol 6000  
Polyacrylat-Dispersion 30 %  
Talkum  
Povidon K90  
Mikrokristalline Cellulose  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
D-Glucose

Filmüberzug  
Hypromellose  
Talkum  
Macrogol 6000  
Titandioxid (E 171)

##### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

##### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Aluminium/Aluminium-Blisterpackung  
3 Jahre  
HDPE-Flaschen mit PP-Schraubverschluss  
2 Jahre

##### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern.

##### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Aluminium/Aluminium-Blisterpackung  
Packungen mit 30, 50 und 100 Retardtabletten.  
HDPE-Flaschen mit PP-Schraubverschluss  
Packungen\* mit 500 Retardtabletten.

\* zur Anwendung an mehr als einem Patienten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

##### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

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

#### **7. Inhaber der Zulassungen**

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

#### **8. Zulassungsnummern**

Metoprololsuccinat Heumann 47,5 mg Retardtabletten: 76465.00.00  
Metoprololsuccinat Heumann 95 mg Retardtabletten: 76466.00.00  
Metoprololsuccinat Heumann 190 mg Retardtabletten: 76467.00.00

#### **9. Datum der Erteilung der Zulassungen**

20.11.2009

#### **10. Stand der Information**

01/ 2014

#### **11. Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt