1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Metoprololsuccinat dura 47,5 mg Retardtabletten
Metoprololsuccinat dura 95 mg Retardtabletten
Metoprololsuccinat dura 190 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Metoprololsuccinat dura 47,5 mg Retardtabletten:
Jede Retardtablette enthält 47,5 mg Metoprololsuccinat, entsprechend 50 mg Metoprololtartrat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede Retardtablette enthält maximal 0,2 mg D-Glucose und maximal 3,68 mg Sucrose.

Metoprololsuccinat dura 95 mg Retardtabletten:
Jede Retardtablette enthält 95 mg Metoprololsuccinat, entsprechend 100 mg Metoprololtartrat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede Retardtablette enthält maximal 0,4 mg D-Glucose und maximal 7,36 mg Sucrose.

Metoprololsuccinat dura 190 mg Retardtabletten:
Jede Retardtablette enthält 190 mg Metoprololsuccinat, entsprechend 200 mg Metoprololtartrat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede Retardtablette enthält maximal 0,8 mg D-Glucose und maximal 14,72 mg Sucrose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

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

Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Stabile symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA II-IV, Ejektionsfraktion des linken Ventrikels ≤ 40 %) – zusätzlich zur üblichen Standardtherapie mit ACE-Hemmern und Diuretika und, falls erforderlich, Herzglykosiden (weitere Informationen, siehe Abschnitt 5.1).
- Hypertonie
- Angina pectoris
- Tachykarde Arrhythmien, insbesondere supraventrikuläre Tachykardie
- Erhaltungstherapie nach Myokardinfarkt
- Hyperkinetisches Herzsyndrom
- Migräneprophylaxe.

Kinder und Jugendliche (6-18 Jahre)

- Hypertonie

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung ist an die folgenden Richtlinien anzupassen:

Stabile symptomatische Herzinsuffizienz
Die Dosierung von Metoprololsuccinat muss bei Patienten mit stabiler, symptomatischer Herzinsuffizienz, die bereits eine andere Therapie erhalten, individuell angepasst werden. Die empfohlene Anfangsdosis für Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA-Klasse III-IV beträgt einmal täglich 11,88 mg Metoprololsuccinat in der ersten Behandlungswoche. Die Dosis kann in der zweiten Behandlungswoche auf 23,75 mg Metoprololsuccinat täglich erhöht werden.
Die empfohlene Anfangsdosis für Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA-Klasse II beträgt 23,75 mg Metoprololsuccinat einmal täglich während der ersten beiden Behandlungswochen. Es ist nicht möglich, die Behandlung mit Metoprololsuccinat-Retardtabletten zu beginnen; stattdessen müssen andere auf dem Markt erhältliche Metoprolol-Retardtabletten angewendet werden. Danach wird eine Verdopplung der Dosis empfohlen. Die Dosis wird alle zwei Wochen auf bis zu 190 mg Metoprololsuccinat täglich oder auf die höchste vom Patienten vertragene Dosis verdoppelt. Für die Langzeitbehandlung ist eine Tagesdosis von 190 mg Metoprololsuccinat oder die höchste vom Patienten vertragene Dosis anzustreben. Der behandelnde Arzt sollte erfahren in der Therapie der stabilen symptomatischen Herzinsuffizienz sein. Nach jeder Dosiserhöhung sollte der Zustand des Patienten engmaschig kontrolliert werden. Im Fall eines Blutdruckabfalls kann eine Senkung der Dosis der Begleitmedikationen notwendig sein. Ein Blutdruckabfall spricht nicht zwangsläufig gegen eine Langzeittherapie mit Metoprolol, aber die Dosis sollte so lange verringert werden, bis der Zustand des Patienten stabil ist.

Hypertonie
47,5 mg Metoprololsuccinat einmal täglich bei Patienten mit leichter bis mäßiger Hypertonie. Falls notwendig, kann die Dosis auf 95 bis 190 mg Metoprololsuccinat täglich erhöht oder ein anderes Antihypertensivum zusätzlich gegeben werden.
Bei der Langzeitbehandlung von Hypertonie wurde festgestellt, dass 95–190 mg Metoprolol täglich die Gesamtsterblichkeitsrate von Patienten mit Hypertonie sowie plötzliche Todesfälle, Schlaganfälle und Herzinfarkte senken.

Kinder und Jugendliche
Die empfohlene Anfangsdosis bei Bluthochdruckpatienten ab 6 Jahren ist einmal täglich 0,48 mg/kg Metoprololsuccinat dura (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/kg nicht ansprechen, kann die Dosis auf 0,95 mg/kg Metoprololsuccinat dura (0,95 mg Metoprololsuccinat pro kg Körpergewicht) erhöht werden, wobei 47,5 mg Metoprololsuccinat dura (47,5 mg Metoprololsuccinat) nicht überschritten werden dürfen. Falls die Dosis nicht mit Metoprololsuccinat dura Retardtabletten verabreicht werden kann, können andere auf dem Markt erhältliche Metoprolol-Retardtabletten angewendet werden. 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/kg Metoprololsuccinat dura (1,90 mg Metoprololsuccinat pro kg Körpergewicht) erhöht werden. Dosen über 190 mg Metoprololsuccinat dura (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.

Angina pectoris
47,5 bis 190 mg Metoprololsuccinat einmal täglich. Falls notwendig, kann zusätzlich ein anderes Arzneimittel zur Behandlung koronarer Herzkrankheiten gegeben werden.

Tachykarde Arrhythmien
47,5 bis 190 mg Metoprololsuccinat einmal täglich.

Erhaltungstherapie nach Myokardinfarkt
95 bis 190 mg Metoprololsuccinat einmal täglich.
Bei einer oralen Langzeitbehandlung wurde festgestellt, dass tägliche Dosen von 190 mg das Todesrisiko sowie das Risiko des plötzlichen Todes und des wiederkehrenden Infarkts (auch bei Patienten mit Diabetes mellitus) verringern.

Hyperkinetisches Herzsyndrom
47,5 bis 190 mg Metoprololsuccinat einmal täglich.

Migräneprophylaxe
95 mg Metoprololsuccinat einmal täglich. Die einmal tägliche Gabe von 95 mg Metoprololsuccinat ist gewöhnlich ausreichend.

Eingeschränkte Nierenfunktion
Eine Anpassung der Dosis ist nicht notwendig.

Eingeschränkte Leberfunktion
Bei Patienten mit Leberzirrhose ist in der Regel keine Dosisanpassung erforderlich, da nur ein geringer Anteil (5-10 %) von Metoprolol an Proteine bindet. Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen, z. B. bei der Behandlung von Patienten mit portokavalem Shunt, ist eine Reduktion der Dosis in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten
Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Es liegen unzureichende Daten bei Patienten über 80 Jahren vor. Die Dosissteigerung sollte bei diesen Patienten daher mit besonderer Vorsicht erfolgen.

Kinder und Jugendliche
Die Erfahrungen bei Kindern und Jugendlichen sind begrenzt. Daher wird die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen.

Dosisanpassung oder Absetzen der Behandlung
Das Absetzen der Behandlung oder Dosisanpassungen sollen nur in Absprache mit dem behandelnden Arzt erfolgen. Die Dauer der Behandlung bestimmt der behandelnde Arzt.
Wenn die Behandlung mit Metoprolol unterbrochen oder abgesetzt werden soll (vor allem bei Patienten mit Herzinsuffizienz, koronarer Herzkrankheit oder Myokardinfarkt), so sollte dies immer langsam und schrittweise über einen Zeitraum von mindestens 2 Wochen erfolgen. Die Dosis wird dabei schrittweise halbiert, bis die niedrigste Dosis von ½ Tablette mit 23,75 mg Metoprololsuccinat erreicht ist (falls diese Dosis nicht mit Metoprololsuccinat dura Retardtabletten verabreicht werden kann, können andere auf dem Markt erhältliche Metoprolol-Retardtabletten angewendet werden). Die letzte Dosis sollte über mindestens 4 Tage eingenommen werden, bevor das Arzneimittel abgesetzt wird. Treten Symptome auf, sollte das Absetzen der Behandlung langsamer erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung
Metoprololsuccinat dura sollte einmal täglich, möglichst morgens genommen werden. Die Einnahme kann unabhängig von den

Mahlzeiten erfolgen. Die Tabletten sollten im Ganzen geschluckt oder geteilt werden, sie dürfen nicht gekaut oder zerkleinert werden. Die Tabletten sollten zusammen mit Wasser (mindestens ein halbes Glas) eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Metoprolol darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Betarezeptorenblocker oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- AV-Block II. oder III. Grades
- höhergradiger SA-Block
- manifester und klinisch signifikanter Sinusbradykardie (Herzfrequenz < 50 Schläge/min in Ruhe vor der Behandlung)
- Sick-Sinus-Syndrom (es sei denn, ein permanenter Schrittmacher wird verwendet)
- kardiogenem Schock
- schweren peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen
- Hypotonie (systolisch < 90 mmHg)
- unbehandeltem Phäochromozytom
- metabolischer Azidose
- schwerer Form von Asthma bronchiale oder einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung
- gleichzeitiger Anwendung von MAO-Inhibitoren (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 zur Stärkung der Muskelkontraktion des Herzens (Beta-Rezeptor-Agonist),
- einer Herzfrequenz < 68 Schlägen/min in Ruhe vor der Behandlung,
- wiederholt erniedrigtem Blutdruck unter 100 mmHg (erneute Untersuchung vor Behandlungsbeginn notwendig).

Metoprolol darf nicht angewendet werden bei Patienten mit Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt und einer Herzfrequenz < 45 Schläge/min, einem PQ-Intervall > 0,24 Sekunden oder einem systolischen Blutdruck < 100 mmHg.

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Asthma
Bei Asthmatikern müssen Betarezeptorenblocker mit Vorsicht angewendet werden. Wenn ein Asthmatiker bei Behandlungsbeginn mit Metoprolol einen $beta_2$-Agonisten (in Form von Tabletten oder als Inhalation) anwendet, sollte die Dosis des $beta_2$-Agonisten überprüft und unter Umständen erhöht werden. Aufgrund der konstanten Plasmaspiegel haben Metoprololsuccinat dura Retardtabletten jedoch eine geringere Wirkung auf $beta_2$-Rezeptoren als konventionelle Tablettenformen von selektiven $beta_1$-Rezeptorenblockern.

Diabetes
Metoprolol kann die eingestellte Behandlung eines Diabetes mellitus beeinflussen und die Symptome einer Hypoglykämie maskieren. Das Risiko einer Beeinflussung des Zuckerhaushalts oder der Maskierung der Symptome einer Hypoglykämie ist geringer bei Anwendung von Metoprololsuccinat dura Retardtabletten als bei konventionellen Tablettenformen von selektiven $beta_1$-Rezeptorenblockern und deutlich geringer als bei Anwendung von nicht-selektiven Rezeptorenblockern. Metoprolol darf nur mit besonderer Vorsicht Diabetes-Patienten verabreicht werden, die stark schwankende Blutzuckerspiegel haben oder streng fasten.
Betablocker können das Risiko einer schweren Hypoglykämie bei gleichzeitiger Anwendung mit Sulfonylharnstoffen weiter erhöhen. Diabetikern sollte geraten werden, ihre Blutzuckerspiegel sorgfältig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

AV-Erregungsleitungsstörungen
AV-Erregungsleitungsstörungen können sich gelegentlich während einer Metoprolol-Behandlung verschlechtern (atrioventrikulärer Block möglich).

Herzerkrankungen
Bei Patienten mit Prinzmetal-Angina sind selektive $beta_1$-Rezeptorenblocker mit Vorsicht anzuwenden.

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.

Periphere Durchblutungsstörung
Metoprolol kann wegen seiner antihypertensiven Wirkung die Symptome einer peripheren Durchblutungsstörung verstärken.

Leberfunktionsstörungen
Bei Patienten mit schwerem Leberversagen sollte eine Dosisreduktion erwogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Phäochromozytom
Wird Metoprolol an Patienten mit Phäochromozytom verschrieben, sollte vor und während der Therapie mit Metoprolol ein Alpha-rezeptorenblocker angewendet werden.

Hyperthyreose
Die Metoprolol-Therapie kann die Symptome einer Hyperthyreose maskieren.

Anästhesie und Operation
Vor einer Operation sollte der Anästhesist informiert werden, wenn der Patient einen Betarezeptorenblocker anwendet.

Eine Behandlung mit hochdosiertem Metoprolol sollte jedoch nicht bei Patienten begonnen werden, die kurz vor einer Operation, die nicht das Herz betrifft, stehen, da Fälle von Bradykardie, Hypotonie und Herzinfarkt (einschließlich tödlich verlaufender Fälle) bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren bekannt geworden sind.

Ein Absetzen des Betarezeptorenblockers für die Dauer der Operation wird nicht empfohlen.

Absetzen der Behandlung
Die Behandlung mit Betarezeptorenblockern sollte nicht abrupt abgesetzt werden. Wenn die Behandlung beendet werden soll, sollte dies möglichst über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen ausschleichend erfolgen (siehe Abschnitt 4.2). Falls der Patient Symptome entwickelt, sollte die Dosis langsamer verringert werden. Ein abruptes Absetzen kann zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz des Patienten führen und das Risiko eines plötzlichen Herztodes oder einer kardialen Ischämie mit Exazerbation einer Angina pectoris, Myokardinfarkt oder Wiederauftreten einer Hypertonie erhöhen.

Wenn ein Patient eine zunehmende Bradykardie entwickelt, muss die Dosis reduziert oder die Behandlung ausschleichend beendet werden.

Allergensensitivität und anaphylaktische Behandlungen
Metoprolol kann sowohl die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen als auch die Schwere anaphylaktischer Reaktionen erhöhen. Eine Therapie mit Adrenalin führt bei einzelnen Patienten unter Betarezeptorenblockern nicht immer zu dem gewünschten therapeutischen Effekt (siehe auch Abschnitt 4.5).

Psoriasis
Betarezeptorenblocker (z. B. Metoprolol) können eine Psoriasis verschlechtern oder ihre Entwicklung verursachen. Bei Patienten mit einer Psoriasis in der Eigen- oder Familienanamnese sollte die Verordnung von Betarezeptorenblockern nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen werden.

Herzinsuffizienz
Derzeit liegen noch keine ausreichenden Therapieempfehlungen zur Anwendung von Metoprololsuccinat bei herzinsuffizienten Patienten mit folgenden Begleitumständen vor:

- instabile Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse IV (Patienten mit Hypoperfusion, Hypotension und/oder Lungenödem)
- akuter Myokardinfarkt oder 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 4 Monaten vor dem Behandlungsbeginn mit Metoprololsuccinat.

Die Anwendung von Metoprolol kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Der Patient sollte auf negative inotrope und chronotrope Wirkungen hin überwacht werden, wenn Metoprolol zusammen mit Calciumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazemtyp oder Antiarrhythmika angewendet wird. Calciumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazemtyp oder andere Antiarrhythmika sollten Patienten, die Betarezeptorenblocker erhalten, nicht intravenös gegeben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Klasse-I-Antiarrhythmika: Klasse-I-Antiarrhythmika und Betarezeptorenblocker haben eine additive negativ inotrope Wirkung, die zu schwerwiegenden hämodynamischen Nebenwirkungen bei Patienten mit verminderter linksventrikulärer Funktion führen kann. Die Kombination muss bei Patienten mit einem Sick-Sinus-Syndrom und AV-Überleitungsstörungen II. und III. Grades vermieden werden. Die Wechselwirkung wurde besonders für Disopyramid beschrieben.

Die gleichzeitige Anwendung mit Indometacin oder einem anderen Prostaglandinsynthesehemmer kann die blutdrucksenkende Wirkung von Betarezeptorenblockern vermindern.

Wird unter bestimmten Umständen Adrenalin an Patienten, die Betarezeptorenblocker einnehmen, angewendet, haben kardioselektive Betarezeptorenblocker eine deutlich geringere Auswirkung auf die Blutdruckkontrolle als nicht-selektive Betarezeptorenblocker, aber Hypertonie kann dennoch auftreten.

Bei Patienten, die Betarezeptorenblocker anwenden, wird durch Inhalationsanästhetika der bradykarde Effekt von Betarezeptorenblockern verstärkt.

MAO-Inhibitoren (ausgenommen MAO-B-Inhibitoren) dürfen nicht zusammen mit Metoprolol angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Wenn ein Patient sympathische Ganglienblocker in Kombination mit anderen Betarezeptorenblockern (z. B. Augentropfen) oder MAO-B-Inhibitoren erhält, sollte sein Krankheitsbild sorgfältig überwacht werden.

Wenn eine gleichzeitige Behandlung mit Clonidin beendet werden muss, sollte der Betarezeptorenblocker einige Tage früher abgesetzt werden.

Metoprolol kann die Wirkung von gleichzeitig angewendeten blutdrucksenkenden Arzneimitteln, z. B. Calciumantagonisten vom Nifedipin-Typ und Prazosin, verstärken.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Metoprolol und Noradrenalin, Adrenalin oder anderen Sympathomimetika (z. B. in Arzneimitteln gegen Husten, Nasen- oder Augentropfen), ist ein beträchtlicher Blutdruckanstieg möglich. Bei gleichzeitiger Anwendung von Metoprolol und Reserpin, Alpha-Methyldopa, Clonidin, Guanfacin und Herzglykosiden kann es zu einer ausgeprägten Abnahme der Herzfrequenz und Verzögerung der Erregungsleitung am Herzen kommen.

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

Metoprololsuccinat kann die Wirkung von Insulin oder oral verabreichten hypoglykämischen Arzneimitteln verstärken oder Symptome einer Hypoglykämie, insbesondere eine Tachykardie, abschwächen. Betarezeptorenblocker können die Insulinfreisetzung bei Typ-II-Diabetikern hemmen. Eine regelmäßige Kontrolle der Blutzuckerspiegel sollte durchgeführt werden und die blutzuckersenkende Therapie (Insulin und orale Hypoglykämika) sollte entsprechend angepasst werden. Die gleichzeitige Anwendung von Betablockern und Sulfonylharnstoffen kann das Risiko einer schweren Hypoglykämie erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten, die Betarezeptorenblocker anwenden, kann die Wirkung von Adrenalin bei der Behandlung anaphylaktischer Reaktionen beeinträchtigt sein (siehe auch Abschnitt 4.4).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Metoprolol ist ein metabolisches Substrat des CYP2D6-Isoenzyms. Durch die Vermittlung des CYP2D6-Isoenzyms können metabolisierende Arzneimittel oder solche, die seine Funktion beeinträchtigen, die Konzentration von Metoprolol im Plasma beeinflussen. Dazu gehören bestimmte Arrhythmie-Arzneimittel (z. B. Flecainid, Amiodaron, Chinidin, Propafenon), Diphenhydramin (Antihistaminikum), Cimetidin (H_2-Rezeptor-Antagonist), bestimmte Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (z. B. Paroxetin, Fluoxetin, Sertralin) und viele trizyklische Antidepressiva, viele Neuroleptika, der COX 2-Inhibitor Celecoxib, Terbinafin und Rifampicin, die die Metoprololkonzentration im Plasma verringern können, während Alkohol und Hydralazin sie erhöhen können.

Beta-Blocker können die negativ-inotropen und dromotropen Wirkungen von Antiarrhythmika (z. B. Chinidin und Amiodaron) verstärken.

Die Ausscheidung anderer Arzneimittel kann durch Metoprolol vermindert werden (z. B. Lidocain).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:
Da keine kontrollierten Studien zur Anwendung von Metoprolol in der Schwangerschaft vorliegen, darf Metoprolol in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der Nutzen für die Mutter das Risiko für den Embryo/Fetus überwiegt (insbesondere während der ersten drei Monate).

Betarezeptorenblocker verursachen eine verminderte Durchblutung der Plazenta und können zum Tod des Fetus, zu Fehlgeburt und zu Frühgeburt führen. Über intrauterine Wachstumsstörungen wurde nach Langzeitanwendung bei schwangeren Frauen mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie berichtet. Es wurde berichtet, dass Betarezeptorenblocker zu verzögerter Geburt und zu Bradykardie beim Fetus, beim Neugeborenen und beim Säugling führen können. Weiterhin wurde über Hypoglykämie, Hypotonie, erhöhten Gehalt von Bilirubin im Blut und verminderter Reaktion infolge von Sauerstoffmangel beim Neugeborenen berichtet. Die Therapie mit Metoprolol sollte 48-72 Stunden vor dem errechneten Geburtstermin beendet werden. Ist dies nicht möglich, sollte das Neugeborene 48-72 Stunden nach der Geburt auf Anzeichen und Symptome einer Betablockade (z. B. kardiale und pulmonale Komplikationen) überwacht werden.

Bei Tieren zeigten Betablocker kein teratogenes Potential, führten jedoch zu verringertem Blutfluss durch die Nabelschnur, Wachstumsverzögerung, verringerter Ossifikation und erhöhtem Auftreten von fetalen und postnatalen Todesfällen.

Stillzeit:
Metoprolol erreicht in der Muttermilch etwa dreifach höhere Konzentrationen als im mütterlichen Plasma. Obwohl das Risiko von Nebenwirkungen beim gestillten Säugling bei der Anwendung therapeutischer Dosen von Metoprolol gering zu sein scheint (ausgenommen Langsam-Metabolisierer), sollten gestillte Säuglinge auf Anzeichen einer Betablockade überwacht werden.

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

Bevor der Patient am Straßenverkehr teilnimmt oder Maschinen bedient, sollte er sich bewusst sein, dass während der Behandlung mit Metoprolol Schwindel und Müdigkeit auftreten können. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, gleichzeitigem Alkoholgenuss oder bei einer Erhöhung der Dosis.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind in der Regel mild und vorübergehend. Die im nächsten Abschnitt aufgeführten Nebenwirkungen sind in klinischen Studien oder bei der klinischen Anwendung aufgetreten, hauptsächlich im Zusammenhang mit der Verwendung von Metoprololtartrat-Tabletten. In vielen Fällen wurde kein kausaler Zusammenhang mit Metoprolol nachgewiesen.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten (≥ 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
Sehr selten: Thrombozytopenie, Leukopenie

Endokrine Erkrankungen
Selten: Verschlechterung eines latenten Diabetes mellitus
Nicht bekannt: Verschleierung von Anzeichen und Symptomen einer Hypoglykämie (z. B. Tachykardie)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Gelegentlich: Gewichtszunahme

Psychiatrische Erkrankungen
Gelegentlich: Depression, Konzentrationsstörungen, Benommenheit oder Schlaflosigkeit, Alpträume
Selten: Nervosität, Ängstlichkeit
Sehr selten: Vergesslichkeit oder Gedächtnisstörungen, Verwirrtheit, Halluzinationen, Persönlichkeitsveränderung (z. B. Veränderung der Stimmung)

Erkrankungen des Nervensystems
Häufig: Schwindel, Kopfschmerzen
Gelegentlich: Parästhesien

Augenerkrankungen
Selten: Sehstörungen, trockene oder gereizte Augen, Konjunktivitis

Erkrankungen des Ohrs und Labyrinths
Sehr selten: Tinnitus, Hörstörungen

Herzerkrankungen
Häufig: Bradykardie, Gleichgewichtsstörungen (sehr selten mit Synkope assoziiert), Palpitationen
Gelegentlich: vorübergehende Verschlechterung der Symptome der Herzinsuffizienz, AV-Block I. Grades, kardiogener Schock (im Zusammenhang mit akutem Myokardinfarkt)*, Präkordialschmerz
Selten: Funktionelle Herzbeschwerden, Arrhythmien, Überleitungsstörungen

Gefäßerkrankungen
Sehr häufig: ausgeprägter Blutdruckabfall und orthostatische Hypotonie, sehr selten mit Synkope
Häufig: kalte Hände und Füße
Sehr selten: Nekrose bei Patienten mit schweren peripheren Durchblutungsstörungen vor der Behandlung, Verschlechterung einer Claudicatio intermittens oder eines Raynaud-Syndroms

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums
Häufig: Atemnot bei Anstrengung
Gelegentlich: Bronchospasmen
Selten: Rhinitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Häufig: Übelkeit, Bauchschmerzen, Diarrhoe, Verstopfung
Gelegentlich: Erbrechen
Selten: Mundtrockenheit
Sehr selten: Geschmacksstörungen

Leber- und Gallenerkrankungen
Selten: anormale Werte bei Leberfunktionstests
Sehr selten: Hepatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Gelegentlich: Hautausschlag (psoriasiforme Urtikaria und dystrophe Hautläsionen), vermehrtes Schwitzen
Selten: Haarausfall
Sehr selten: Lichtempfindlichkeit, Verschlimmerung einer Psoriasis, Neuauftreten einer Psoriasis, psoriasisähnliche Hautveränderungen

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Gelegentlich: Muskelkrämpfe
Sehr selten: Arthralgie, Muskelschwäche

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
Selten: Impotenz und andere Sexualstörungen, Induratio penis plastica (Peyronie-Krankheit)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Sehr häufig: Müdigkeit
Gelegentlich: Ödeme

* Im Vergleich zu Placebo 0,4 % häufiger in einer Studie, an der 46.000 Patienten mit akutem Myokardinfarkt teilnahmen. Die Inzidenz von kardiogenem Schock betrug 2,3 % in der Metoprolol-Gruppe und 1,9 % in der Placebo-Gruppe in der Untergruppe der Patienten mit einem niedrigen Risiko für einen kardiogenen Schock. Der Index für das Risiko eines kardiogenen Schocks basierte auf einem absoluten Risiko für einen Schock bei jedem einzelnen Patienten und wurde aus Alter, Geschlecht, Zeitverzögerung, Killip-Klasse, Blutdruck, Herzfrequenz, EKG-Anomalie und zuvor diagnostizierter Hypertonie ermittelt. Die Patientengruppe mit geringem Risiko entspricht Patienten, für die empfohlen wird, Metoprolol zur Behandlung des akuten Myokardinfarkts anzuwenden.

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: https://www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome
Überdosierung mit Metoprolol kann zu schwerer Hypotonie, Sinusbradykardie, Bradyarrhythmie, AV-Block, Herzinsuffizienz, kardiogenem Schock, Atemschwierigkeiten, Herzstillstand, Bronchospasmen, Bewusstlosigkeit (bis zum Koma), Übelkeit, Erbrechen, Zyanose und Krampfanfällen führen. Bei gleichzeitigem Konsum von Alkohol und der gleichzeitigen Einnahme von Antihypertensiva, Chinidin oder Barbituraten können die Symptome verschlimmert werden.

Die ersten Anzeichen einer Überdosierung treten 20 Minuten bis 2 Stunden nach der Einnahme des Arzneimittels auf.

Behandlung
Der Patient muss in einer Einrichtung behandelt werden, in der die erforderliche unterstützende Behandlung, Beobachtung und Überwachung durchgeführt werden kann.
Medizinische Kohle, falls nötig Magenspülung, um die Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt zu reduzieren.
Bei Schock und Hypotonie können Plasma oder Plasmasubstitute verabreicht werden.
Bei schwerer Hypotonie, Bradykardie oder der Gefahr von Herzversagen sollte der Patient einen $beta_1$-Agonisten (z. B. Prenalterol oder Dobutamin) intravenös in Intervallen von 2-5 Minuten oder als Dauerinfusion bis zum Erreichen der gewünschten Wirkung erhalten. Steht kein $beta_1$-Agonist zur Verfügung, kann auch Dopamin verwendet werden. Atropinsulfat (0,5-2,0 mg intravenös als Bolus) kann ebenfalls gegeben werden, um den Vagusnerv zu blockieren.

Wird die gewünschte Wirkung nicht erreicht, kann ein anderes Sympathomimetikum, z. B. Adrenalin oder Noradrenalin, angewendet werden.

Der Patient kann auch 1–10 mg Glucagon intravenös erhalten, gefolgt von 2-2,5 mg pro Stunde als kontinuierliche Infusion.

Bei refraktärer Bradykardie kann eine temporäre Schrittmachertherapie erforderlich sein.

Die Verabreichung von Calciumionen kann ebenfalls in Betracht gezogen werden.

Um Bronchospasmen zu vermeiden, kann der Patient einen $beta_2$-Agonisten oder Aminophyllin zunächst als Inhalation, und bei nicht ansprechen dieser Therapie, intravenös erhalten.

Bei Krampfanfällen ist die langsame intravenöse Gabe von Diazepam empfohlen.

Hinweis
Die Dosierungen zur Behandlung einer Überdosierung sind viel höher als die normalerweise verwendeten therapeutischen Dosen, da der Betarezeptorenblocker die Betarezeptoren blockiert hat.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten, selektiv, ATC-Code: C07AB02

Metoprolol ist ein selektiver $beta_1$-Rezeptorenblocker, d. h. er blockiert $beta_1$-Rezeptoren im Herzen bei Dosierungen, die deutlich niedriger sind als die für die Blockade von $beta_2$-Rezeptoren erforderlichen. Bei hohen Dosierungen hat Metoprolol jedoch auch einen Einfluss auf die $beta_2$-Rezeptoren, z. B. von Bronchien oder Blutgefäßen.

Metoprolol hat nur eine unbedeutende membranstabilisierende Wirkung und besitzt keine agonistische Wirkung.

Wenn die endogenen Adrenalinkonzentrationen hoch sind, beeinflusst Metoprolol die Regulation des Blutdrucks weniger als nicht-selektive Betablocker.

Metoprolol verringert oder blockiert die stimulierende Wirkung von Katecholaminen auf das Herz (freigesetzt insbesondere in Zusammenhang mit körperlichem und mentalem Stress). Metoprolol verringert eine Tachykardie, ein erhöhtes Herzzeitvolumen und eine erhöhte Kontraktilität des Herzens, welche in der Regel durch die plötzliche Zunahme von Katecholaminen ausgelöst werden, und es senkt den Blutdruck. Die Plasmakonzentration und Wirksamkeit ($beta_1$-Blockade) von Metoprololsuccinat dura Retardtabletten sind über 24 Stunden gleichmäßiger als jene, die mit konventionellen Tablettenformen von selektiven $beta_1$-Rezeptorenblockern erreicht werden.

Da die Plasmakonzentrationen gleichmäßig sind, ist die klinische $beta_1$-Selektivität besser als jene, die mit konventionellen Tablettenformen von selektiven $beta_1$-Rezeptorenblockern erreicht wird. Darüber hinaus ist das Risiko für Nebenwirkungen, die mit Konzentrationsspitzen (z. B. Bradykardie und Gliederschwäche) verbunden sind, minimal. Falls erforderlich, kann Metoprolol gleichzeitig mit einem $beta_2$-Agonisten Patienten mit Symptomen einer obstruktiven Lungenerkrankung gegeben werden.

Wenn Metoprolol in therapeutischen Dosen zusammen mit einem $beta_2$-Agonisten verabreicht wird, beeinflusst Metoprolol die $beta_2$-vermittelte Bronchodilatation geringer als nicht-selektive Beta-Blocker.

Die Wirkung von Metoprolol auf die Freisetzung von Insulin und den Kohlenhydratstoffwechsel ist geringer als die von nicht-selektiven Betablockern. Die Behandlung mit Metoprolol beeinflusst die durch Hypoglykämie verursachten Herz- und Blutgefäßreaktionen weniger als nicht-selektive Betablocker.

In Kurzzeitstudien wurde gezeigt, dass Metoprolol zu einem gewissen Grad die Triglyzeride im Blut erhöhen und die freien Fettsäuren reduzieren kann. In einigen Fällen wurde eine leichte Verringerung der HDL-Spiegel beobachtet, allerdings in geringerem Maße als bei Anwendung nicht-selektiver Betablocker. In einer Langzeitstudie, die über mehrere Jahre lief, sank der Gesamtcholesterinspiegel jedoch nach der Behandlung mit Metoprolol signifikant.

Die Lebensqualität bleibt gleich oder verbessert sich während der Metoprololbehandlung.
Es wurde festgestellt, dass sich die Lebensqualität von Patienten nach einem Herzinfarkt durch die Behandlung mit Metoprolol verbessert. Es wurde festgestellt, dass die Behandlung mit Metoprolol die Lebensqualität von Patienten mit stabiler symptomatischer Herzinsuffizienz verbessert.

Wirkung bei Bluthochdruck:
Metoprolol senkt den Bluthochdruck, wenn der Patient steht oder liegt. Zu Beginn der Behandlung kann Metoprolol zu einem Anstieg des peripheren Gefäßwiderstands führen, der einige Stunden anhält und klinisch unbedeutend ist. Bei einer Langzeitbehandlung kann der periphere Widerstand aufgrund der wiederkehrenden Hypertrophie der Arterien verringert sein. Bei der Langzeitbehandlung wurde gezeigt, dass Metoprolol auch die linksventrikuläre Hypertrophie reduziert und die linksventrikuläre diastolische Funktion und die ventrikuläre Füllung verbessert.

In einer 4-wöchigen Studie konnte bei 144 Kindern mit Bluthochdruck (im Alter von 6-16 Jahren) gezeigt werden, dass Metoprolol bei einer Dosierung von 1,0-2,0 mg pro kg Körpergewicht den systolischen Blutdruck placebobereinigt um 4-6 mmHg reduziert. Der Abfall des diastolischen Blutdrucks bei einer Dosierung von 2,0 mg pro kg Körpergewicht betrug placebobereinigt durchschnittlich 5 mmHg. Es wurden keine offensichtlichen Unterschiede bei der Blutdrucksenkung auf der Grundlage von Alter, dem Tannerstadium oder der ethnischen Zugehörigkeit beobachtet.

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Hypertonie wurde festgestellt, dass Metoprolol das Todesrisiko aufgrund von Herzerkrankungen verringert, hauptsächlich weil das Risiko für kardiovaskulären Tod, tödlichen und nicht tödlichen Herzinfarkt und Schlaganfall verringert ist.

Wirkung bei Angina pectoris:
Bei Patienten mit Angina pectoris wurde gezeigt, dass Metoprolol die Anzahl, Dauer und Schwere von Brustschmerzattacken als auch von schmerzlosen ischämischen Attacken verringert und die körperliche Leistungsfähigkeit verbessert.

Wirkung bei Herzinsuffizienz:
Es wurde festgestellt, dass Metoprolol die Prognose verbessert und die Anzahl der Krankenhausbehandlungen verringert, die aus einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz bei Patienten mit Herzinsuffizienzsymptomen (NYHA II-IV) und einer verringerten Ejektionsfraktion (≤ 40 %) resultieren. Die Behandlung mit Metoprolol verbesserte auch die Ejektionsfraktion, verringerte das diastolische und systolische Volumen des linken Ventrikels, verbesserte die NYHA-Klasse und trug zur Lebensqualität bei.

Die MERIT-HF-Studie (3991 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, NYHA-Klasse II-IV und einer Ejektionsfraktion ≤ 40 %), in der Metoprolol mit einer Standardtherapie für Herzinsuffizienz, d. h. einem Diuretikum, einem ACE-Hemmer oder Hydralazin, falls ein ACE-Hemmer nicht vertragen wurde, einem lang wirksamen Nitrat oder einem Angiotensin-II-Antagonisten und - falls erforderlich - einem Herzglykosid, kombiniert wurde, zeigte neben anderen Ergebnissen eine Verringerung der Gesamtmortalität im Vergleich zu Placebo um 34 % [p=0,0062 (korrigiert); p=0,00009 (nominal)]. In der Metoprolol-Gruppe starben 145 Patienten (Mortali-

tätsrate 7,2 % pro Patientenjahr in der Nachbeobachtungszeit) gegenüber 217 (11,0 %) in der Placebo-Gruppe, mit einem relativen Risiko von 0,66 [95 % CI 0,53-0,81].

Die Endereignisse, die pro Patientenjahr während des Überwachungszeitraums aufgetreten sind, sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Endereignis	Placebo	Metoprolol
Gesamtsterblichkeitsrate	10,8 %	7,3 %
Gesamtsterblichkeitsrate und Notwendigkeit einer Krankenhausbehandlung	46,4 %	40,1 %
Todesrate bei Herz- und Gefäßerkrankungen	11,2 %	7,0 %

In einer chinesischen Studie mit 45.852 Patienten mit akutem Myokardinfarkt (COMMIT-Studie) kam es unter Behandlung mit Metoprolol signifikant häufiger (5 %) zu einem kardiogenen Schock als unter Placebo (3,9 %). Dies war in den folgenden Patientengruppen besonders auffällig:

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

Patientenmerkmale	Behandlungsgruppe	
	Metoprolol	Placebo
Alter ≥ 70 Jahre	8,4 %	6,1 %
Blutdruck < 120 mmHg	7,8 %	5,4 %
Herzfrequenz ≥ 110/min	14,4 %	11,0 %
Killip-Klasse III	15,6 %	9,9 %

Wirkung auf den Herzrhythmus:
Wenn der Patient eine supraventrikuläre Tachykardie oder Vorhofflimmern sowie vorzeitige ventrikuläre Kontraktionen aufweist, kann Metoprolol zur Regulierung des Pulses verwendet werden.

Wirkung bei Myokardinfarkt:
Wenn bei einem Patienten ein Verdacht auf oder ein diagnostizierter Myokardinfarkt besteht, senkt Metoprolol die Sterblichkeitsrate hauptsächlich, weil das Risiko eines plötzlichen Todes verringert ist. Es wird angenommen, dass dieser Effekt auf die antiarrhythmischen Eigenschaften von Metoprolol zurückzuführen ist. Es wird vermutet, dass die Verhinderung von Kammerflimmern auf zwei Mechanismen beruht. Metoprolol beeinflusst den Vagus auf zerebraler Ebene und damit die elektrische Stabilität des Herzens. Darüber hinaus reduziert Metoprolol die ischämische Wirkung des sympathischen Nervensystems, was zu einer Verbesserung der Kontraktilität, der Herzfrequenz und des Blutdrucks führt. Sowohl frühe als auch späte Interventionen senken die Sterblichkeitsrate von Patienten mit vorbestehenden Herzerkrankungen und Patienten mit Diabetes mellitus.
Es wurde auch festgestellt, dass Metoprolol das Risiko eines erneuten Auftretens eines nicht tödlichen Infarkts verringert.

Wirkung bei Herzrasen:
Metoprolol kann zur Behandlung von Herzrasen im Zusammenhang mit Herzfunktionsstörungen eingesetzt werden.

Wirkung bei Migräne:
Metoprolol kann zur vorbeugenden Behandlung von Migräne eingesetzt werden.

Kinder und Jugendliche
Bei 144 pädiatrischen Patienten im Alter von 6-16 Jahren mit essentieller Hypertonie zeigte Metoprololsuccinat in einer 4-wöchigen Studie eine Senkung des systolischen Blutdrucks von 5,2 mmHg bei Dosierungen von 0,2 mg/kg (p=0,145), 7,7 mmHg bei 1,0 mg/kg (p=0,027) und 6,3 mmHg bei 2,0 mg/kg (p=0,049), mit Maximaldosierungen von 200 mg/Tag, im Vergleich zu 1,9 mmHg bei Placebo. Der diastolische Blutdruck wurde gleichzeitig um 3,1 (p=0,655), 4,9 (p=0,280), 7,5 (p=0,017) und 2,1 mmHg gesenkt. Tannerstadium, Alter oder Herkunft der Probanden hatten keine offenkundigen Auswirkungen auf die Blutdrucksenkung.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung
Metoprolol wird nach oraler Applikation fast vollständig resorbiert (95 %). Aufgrund eines ausgeprägten First-pass-Metabolismus liegt die Verfügbarkeit nach einer oralen Einzeldosis bei ca. 50 %. Die Bioverfügbarkeit der Retardtabletten ist ca. um 20-30 % niedriger als die von konventionellen Tabletten, was jedoch keine klinisch signifikante Auswirkung hat, da die AUC-Werte (Puls) die gleichen wie bei der Anwendung konventioneller Tabletten sind. Nur ein kleiner Anteil von Metoprolol, ca. 5-10 %, wird an Plasmaproteine gebunden.

Jede Metoprololsuccinat dura Retardtablette enthält eine große Anzahl von Pellets, die Metoprololsuccinat kontrolliert freisetzen. Jedes Pellet ist mit einem Polymerfilm überzogen, der die Freisetzungsrate von Metoprolol kontrolliert.

Die Retardtablette zerfällt schnell und das Retardgranulat verteilt sich im Gastrointestinaltrakt, wo Metoprolol über 20 Stunden kontinuierlich freigesetzt wird. Die Eliminationshalbwertszeit von Metoprolol beträgt im Durchschnitt 3,5 Stunden (siehe „Biotransformation und Elimination“). Die Plasmakonzentration von Metoprolol bleibt daher während des 24-Stunden-Intervalls zwischen den Dosen konstant. Physiologische Faktoren wie pH-Wert und Peristaltik beeinflussen die Freisetzungsrate von Metoprolol nicht.

Nach einer einmal täglichen Gabe wird eine maximale Metoprolol-Plasmakonzentration erreicht, die etwa doppelt so hoch ist wie die minimalen Plasmaspiegel.

Biotransformation und Elimination
Die Metabolisierung von Metoprolol erfolgt durch Oxidation in der Leber. Die drei bekannten Hauptmetaboliten zeigten keine klinisch signifikante betarezeptorenblockierende Wirkung.

Metoprolol wird überwiegend, jedoch nicht ausschließlich über das Leberenzym Cytochrom (CYP) 2D6 metabolisiert. Aufgrund des Polymorphismus des CYP 2D6-Gens schwanken die Metabolisierungsraten interindividuell, wobei langsame Metabolisierer (ca. 7-8 %) höhere Plasmakonzentrationen und eine langsamere Elimination zeigen als schnelle Metabolisierer. Bei den einzelnen Patienten sind jedoch die Plasmakonzentrationen stabil und reproduzierbar.

Mehr als 95 % einer oralen Dosis werden im Urin ausgeschieden. Ca. 5 % der Dosis, in Einzelfällen bis zu 30 %, werden unverändert ausgeschieden. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit von Metoprolol beträgt im Durchschnitt 3,5 Stunden (Bereich 1–9 Stunden). Die Gesamt-Clearance beträgt 1 Liter/min.

Bei älteren Patienten unterscheidet sich die Pharmakokinetik von Metoprolol nicht signifikant von der von jüngeren Patienten. Die systemische Verfügbarkeit und die Elimination von Metoprolol sind bei Patienten mit Niereninsuffizienz normal. Die Elimination der Metaboliten ist jedoch langsamer. Bei Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) unter 5 ml/min wurde eine signifikante Akkumulation der Metaboliten beobachtet. Dies führt jedoch zu keiner Verstärkung der betarezeptorenblockierenden Wirkung von Metoprolol.

Bei Patienten mit Leberzirrhose kann die Bioverfügbarkeit von Metoprolol zunehmen und die Gesamt-Clearance abnehmen. Die Zunahme der Bioverfügbarkeit wird jedoch nur bei Patienten mit einer schweren Einschränkung der Leberfunktion oder einem portokavalen Shunt als klinisch relevant betrachtet. Bei Patienten mit portokavalem Shunt beträgt die Gesamt-Clearance ca. 0,3 Liter/min und die AUC-Werte sind etwa 6-fach höher als bei Gesunden.

Kinder und Jugendliche
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

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Wie andere Betarezeptorenblocker, verursachte Metoprolol bei hoher Dosierung eine maternale Toxizität (verminderte Nahrungsaufnahme und vermindertes Körpergewicht) und embryo-fetale Toxizität (erhöhte Rate von Resorptionen, vermindertes Geburtsgewicht, verzögerte körperliche Entwicklung), war aber nicht teratogen.

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

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 ºC lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium-Blisterpackung
Packungen mit 30, 50 und 100 Retardtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatris Germany GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

Mitvertrieb:
Viatris Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Metoprololsuccinat dura 47,5 mg Retardtabletten: 64877.01.00
Metoprololsuccinat dura 95 mg Retardtabletten: 64877.02.00
Metoprololsuccinat dura 190 mg Retardtabletten: 64877.03.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

21.07.2009

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig