1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

metodura ZNT 50 mg Retardtabletten
metodura ZNT 100 mg Retardtabletten
metodura ZNT 200 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

metodura ZNT 50 mg Retardtabletten:
Jede Retardtablette enthält 50 mg Metoprololtartrat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede Retardtablette enthält D-Glucose und maximal 5,73 mg Sucrose.

metodura ZNT 100 mg Retardtabletten:
Jede Retardtablette enthält 100 mg Metoprololtartrat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede Retardtablette enthält D-Glucose und maximal 11,45 mg Sucrose.

metodura ZNT 200 mg Retardtabletten:
Jede Retardtablette enthält 200 mg Metoprololtartrat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede Retardtablette enthält D-Glucose und maximal 22,91 mg Sucrose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

metodura ZNT 50 mg Retardtabletten sind weiße, ovale, bikonvexe Retardtabletten mit beidseitiger Bruchkerbe. Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Retardtablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Aufteilen in gleiche Dosen.

metodura ZNT 100 mg Retardtabletten sind weiße, oblonge, bikonvexe Retardtabletten mit beidseitiger Bruchkerbe.

metodura ZNT 200 mg Retardtabletten sind weiße, oblonge, bikonvexe Retardtabletten mit beidseitiger Bruchkerbe.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Arterielle Hypertonie
- Koronare Herzkrankheit
- Reinfarktprophylaxe
- Tachykarde Herzrhythmusstörungen
- Migräneprophylaxe

Kinder ab 6 Jahren und Jugendliche:

- Hypertonie

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Die Dosierung sollte individuell - vor allem nach dem Behandlungserfolg - festgelegt werden. Die Dauer der Anwendung ist zeitlich nicht begrenzt.

Es gelten folgende Richtdosen:

Erwachsene:
Arterielle Hypertonie
Einmal täglich 2 Retardtabletten *metodura ZNT 50 mg* bzw. 1 Retardtablette *metodura ZNT 100 mg* bzw. ½ Retardtablette *metodura ZNT 200 mg* (entsprechend 100 mg Metoprololtartrat).

Koronare Herzkrankheit
Einmal täglich 2-4 Retardtabletten *metodura ZNT 50 mg* bzw. 1-2 Retardtabletten *metodura ZNT 100 mg* bzw. ½-1 Retardtablette *metodura ZNT 200 mg* (entsprechend 100-200 mg Metoprololtartrat).

Reinfarktprophylaxe
metodura ZNT wird eingesetzt bei Patienten, für die keine Gegenanzeigen für eine Behandlung mit β-Rezeptorenblockern bestehen.

Im Anschluss an die Behandlung der Akutphase des Herzinfarktes erfolgt die Erhaltungstherapie mit einmal täglich 2-4 Retardtabletten *metodura ZNT 50 mg* bzw. 1-2 Retardtabletten *metodura ZNT 100 mg* bzw. ½ -1 Retardtablette *metodura ZNT 200 mg* (entsprechend 100-200 mg Metoprololtartrat).

Bei behandlungsbedürftigem Abfall von Herzfrequenz und/oder Blutdruck oder anderen Komplikationen ist *metodura ZNT* sofort abzusetzen.

Tachykarde Herzrhythmusstörungen
Einmal täglich 2-4 Retardtabletten *metodura ZNT 50 mg* bzw. 1-2 Retardtabletten *metodura ZNT 100 mg* bzw. ½-1 Retardtablette *metodura ZNT 200 mg* (entsprechend 100-200 mg Metoprololtartrat).

Migräneprophylaxe
Einmal täglich 2-4 Retardtabletten *metodura ZNT 50 mg* bzw. 1-2 Retardtabletten *metodura ZNT 100 mg* bzw. ½-1 Retardtablette *metodura ZNT 200 mg* (entsprechend 100-200 mg Metoprololtartrat).

Kinder und Jugendliche
Hypertonie
Die empfohlene Anfangsdosis bei Bluthochdruckpatienten ab 6 Jahren ist einmal täglich 0,5 mg Metoprololtartrat 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 0,5 mg nicht ansprechen, kann die Dosis auf 1,0 mg Metoprololtartrat pro kg Körpergewicht erhöht werden, wobei 50,0 mg Metoprololtartrat nicht überschritten werden dürfen. Bei Patienten, die auf eine Dosierung von 1,0 mg Metoprololtartrat pro kg Körpergewicht nicht ansprechen, kann die Dosis bis auf eine maximale Tagesdosis von 2,0 mg Metoprololtartrat pro kg Körpergewicht erhöht werden. Dosen über 200 mg Metoprololtartrat 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.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen
Bei stark eingeschränkter Leberfunktion ist die Elimination von *metodura ZNT Retardtabletten* vermindert, so dass unter Umständen eine Dosisreduktion erforderlich ist.

Art der Anwendung
metodura ZNT Retardtabletten sind unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit nach einer Mahlzeit einzunehmen. Die Retardtabletten haben eine Bruchkerbe und können leicht geteilt werden. Bei *metodura ZNT 50 mg* dient die Bruchkerbe nur zum Teilen der Retardtablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

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

4.3 Gegenanzeigen

metodura ZNT Retardtabletten darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen anderen 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 mm Hg)
- 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- oder Diltiazem-Typ oder anderen Antiarrhythmika (wie Disopyramid) bei Patienten, die mit *metodura ZNT Retardtabletten* 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/oder schwerer körperlicher Belastung (wegen möglicher schwerer hypoglykämischer Zustände)
- Patienten mit Phäochromozytom (Nebennierenmarktumor) (*metodura ZNT Retardtabletten* erst nach vorheriger α-Blockade verabreichen)
- Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2).

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).

Bei Patienten mit einer Psoriasis in der Eigen- oder Familienanamnese sollte die Verordnung von β-Rezeptoren-Blockern nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

β-Rezeptoren-Blocker 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 *metodura ZNT Retardtabletten* kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von *metodura ZNT Retardtabletten* als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

Patienten mit der seltenen hereditären Fruktose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten *metodura ZNT Retardtabletten* nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Insulin, orale Antidiabetika: Die Wirkung kann verstärkt, verlängert oder abgeschwächt werden. Die gleichzeitige Anwendung von Betablockern und Sulfonylharnstoffen kann das Risiko einer schweren Hypoglykämie erhöhen (siehe Abschnitt 4.4). Warnzeichen einer Hypoglykämie - insbesondere Tachykardie und Tremor - sind verschleiert oder abgemildert. Daher sind regelmäßige Blutzuckerkontrollen erforderlich.

Trizyklische Antidepressiva, Barbiturate, Phenothiazine, Nitroglycerin, Diuretika, Vasodilatatoren, andere blutdrucksenkende Mittel: Verstärkter Blutdruckabfall möglich (besondere Vorsicht bei Prazosin).

Calciumantagonisten vom Nifedipin-Typ: Verstärkte Blutdrucksenkung und in Einzelfällen Ausbildung einer Herzinsuffizienz möglich.

Antiarrhythmika: Die kardiodepressiven Wirkungen können sich addieren.

Calciumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazem-Typ, andere Antiarrhythmika (wie Disopyramid): Eine sorgfältige Überwachung der Patienten ist angezeigt, da es zu Hypotension, Bradykardie oder anderen Herzrhythmusstörungen kommen kann.
Hinweis
Die intravenöse Applikation von Calciumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazem-Typ oder anderen Antiarrhythmika (wie Disopyramid) bei Patienten, die mit *metodura ZNT Retardtabletten* behandelt werden, ist kontraindiziert (Ausnahme Intensivmedizin).

Herzglykoside, Reserpin, α-Methyldopa, Guanfacin oder Clonidin: Bei gleichzeitiger Anwendung mit *metodura ZNT Retardtabletten* kann es zu einem stärkeren Absinken der Herzfrequenz bzw. zu einer Verzögerung der Überleitung kommen.

Clonidin: Nach abruptem Absetzen bei gleichzeitiger Anwendung von *metodura ZNT Retardtabletten* kann der Blutdruck überschießend ansteigen. Clonidin darf daher erst abgesetzt werden, wenn einige Tage zuvor die Verabreichung von *metodura ZNT Retardtabletten* beendet wurde. Anschließend kann Clonidin stufenweise (siehe Fachinformation Clonidin) abgesetzt werden.

Noradrenalin, Adrenalin oder anderen sympathomimetisch wirkende Substanzen (z.B. enthalten in Hustenmitteln, Nasen- und Augentropfen): Bei gleichzeitiger Anwendung von *metodura ZNT Retardtabletten* ist ein beträchtlicher Blutdruckanstieg möglich.

Adrenalin: Unter *metodura ZNT Retardtabletten*-Therapie kann es zu einer verminderten Ansprechbarkeit auf die zur Behandlung der allergischen Reaktion gewöhnlich eingesetzte Adrenalin-Dosis kommen.

Monoaminoxidase-(MAO)-Hemmer sollten wegen möglicher überschießender Hypertension nicht zusammen mit *metodura ZNT Retardtabletten* eingenommen werden.

Indometacin, Rifampicin: Reduzierung der blutdrucksenkenden Wirkung von *metodura ZNT Retardtabletten* möglich.

Cimetidin: Die Wirkung von *metodura ZNT Retardtabletten* kann verstärkt werden.

Lidocain: Verminderte Ausscheidung durch *metodura ZNT Retardtabletten* möglich.

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

Periphere Muskelrelaxantien (z.B. Suxamethonium, Tubocurarin): Die neuromuskuläre Blockade kann durch die β-Rezeptorenhemmung von *metodura ZNT Retardtabletten* verstärkt werden. Für den Fall, dass *metodura ZNT Retardtabletten* vor Eingriffen in Allgemeinnarkose oder vor der Anwendung peripherer Muskelrelaxanzien nicht abgesetzt werden kann, muss der Narkosearzt über die Behandlung mit *metodura ZNT Retardtabletten* informiert werden.

Metoprolol ist ein Substrat des Cytochrom-P450-Isoenzyms CYP2D6. 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_2-Rezeptor-Antagonisten, Antidepressiva, Antipsychotika und COX-2-Inhibitoren.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Metoprolol darf nur bei strenger Indikationsstellung und nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

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 β-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 β-Blockade hin beobachtet werden.

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

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle. Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen kann das Reaktionsvermögen soweit 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, Dosierungserhöhung und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥1/10)
Häufig (≥1/100 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

Erkrankungen des Nervensystems
Häufig: Parästhesien und Kältegefühl an den Extremitäten, Müdigkeit, depressive Verstimmungen, Schwindelgefühl, Verwirrtheit, Kopfschmerzen, Schwitzen, Albträume oder verstärkte Traumaktivität, Schlafstörungen und Halluzinationen insbesondere zu Beginn der Behandlung
Gelegentlich: Muskelschwäche oder Muskelkrämpfe
Sehr selten: Persönlichkeitsveränderungen (z.B. Gefühlsschwankungen, kurzdauernder Gedächtnisverlust)

Augenerkrankungen
Gelegentlich: Konjunktivitis, verminderter Tränenfluss (dies ist beim Tragen von Kontaktlinsen zu beachten)
Sehr selten: Sehstörungen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths
Sehr selten: Hörstörungen, Ohrensausen

Herzerkrankungen, Gefäßerkrankungen
Gelegentlich: verstärkter Blutdruckabfall, Synkopen, Palpitationen, Bradykardie, atrioventrikuläre Überleitungsstörungen oder Verstärkung einer Herzinsuffizienz mit peripheren Ödemen und/oder Belastungsdyspnoe
Sehr selten: Bei Patienten mit Angina pectoris ist eine Verstärkung der Anfälle nicht auszuschließen.
Auch eine Verstärkung der Beschwerden bei Patienten mit peripheren Durchblutungsstörungen (einschließlich Patienten mit Raynaud-Syndrom) sowie kardiogener Schock bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt 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 ein allergischer Schnupfen (Rhinitis allergica) berichtet.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Sehr selten: Bei Langzeittherapie Arthropathie (Mono- und Polyarthritis).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Häufig: vorübergehende Magen-Darm-Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Leibschmerzen, Obstipation, Diarrhoe)
Gelegentlich: Mundtrockenheit

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Häufig: allergische Hautreaktionen (Rötung, Juckreiz, Exantheme, Photosensitivität)
In Einzelfällen: Haarausfall

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
In Einzelfällen: Induratio penis plastica (Peyronie's disease)

Sehr selten wurden Libido- und Potenzstörungen beobachtet.

Leber- und Gallenerkrankungen
Sehr selten: Erhöhung der Transaminasen (GOT, GPT) im Serum oder Auftreten einer Hepatitis

Gelegentlich kann ein latenter Diabetes mellitus in Erscheinung treten oder ein manifester Diabetes mellitus sich verschlechtern. Nach längerem strengen Fasten und/oder schwerer körperlicher Belastung kann es bei gleichzeitiger *metodura ZNT Retardtabletten*-Therapie zu hypoglykämischen Zuständen kommen.
Warnzeichen einer Hypoglykämie (insbesondere Tachykardie und Tremor) können verschleiert werden.

Unter der Therapie mit *metodura ZNT Retardtabletten* 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.

Allgemeine Erkrankungen
Sehr selten: Gewichtszunahme

metodura ZNT Retardtabletten kann die Symptome einer Thyreotoxikose maskieren.

Besondere Hinweise
β-Rezeptoren-Blocker können in Einzelfällen eine Psoriasis vulgaris auslösen, die Symptome dieser Erkrankung verschlechtern oder zu psoriasiformen Exanthemen führen.

β-Rezeptoren-Blocker 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 zu überschießenden anaphylaktischen Reaktionen kommen.

Bei schweren Nierenfunktionsstörungen wurde in Einzelfällen über eine Verschlechterung der Nierenfunktion unter Therapie mit β-Rezeptoren-Blockern berichtet. Eine Anwendung von *metodura ZNT Retardtabletten* 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: https://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 *metodura ZNT Retardtabletten* abgebrochen werden.

Neben allgemeinen Maßnahmen der primären Giftelimination müssen unter intensivmedizinischen Bedingungen die vitalen Parameter überwacht und gegebenenfalls korrigiert werden. Als Gegenmittel können gegeben werden:

Atropin: 0,5-2 mg intravenös als Bolus
Glukagon: Initial 1-10 mg intravenös anschließend 2-2,5 mg pro Stunde als Dauerinfusion
Sympathomimetika in Abhängigkeit von Körpergewicht und Effekt:
Dopamin, Dobutamin, Isoprenalin, Orciprenalin oder Adrenalin).

Bei therapierefraktärer Bradykardie sollte eine temporäre Schrittmachertherapie durchgeführt werden.

Bei Bronchospasmus können β_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

Pharmakotherapeutische Gruppe: β-Rezeptoren-Blocker

ATC-Code: C07AB02

Metoprolol ist ein schwach lipophiler β-Rezeptoren-Blocker mit relativer β_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 β_2-Rezeptoren eine Erhöhung des Tonus der glatten Muskulatur bewirken.

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 (entsprechend 0,2 mg Metoprololtartrat) pro kg Körpergewicht um 5,2 mmHg (p=0,145), bei einer Dosierung von 0,95 mg Metoprololsuccinat (entsprechend 1,0 mg Metoprololtartrat) pro kg Körpergewicht um 7,7 mmHg (p=0,027) bzw. bei einer Dosierung von 1,9 mg Metoprololsuccinat (entsprechend 2,0 mg Metoprololtartrat) pro kg Körpergewicht, mit einer täglichen Maximaldosis von 190 mg (entsprechend 200 mg Metoprololtartrat), 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 Tannerstadium oder der ethnischen Zugehörigkeit beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Applikation wird Metoprolol nahezu vollständig (ca. 95%) aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Da Metoprolol einem ausgeprägten First-Pass-Metabolismus unterliegt, beträgt die systemische Verfügbarkeit nur ca. 50%. Maximale Plasmaspiegel werden nach 1,5-2 Stunden erreicht.
Die Plasmaproteinbindung liegt bei ca. 12%; das relative Verteilungsvolumen beträgt 5,6 l/kg.
Metoprolol wird fast vollständig in der Leber metabolisiert. Zwei der drei Hauptmetaboliten zeigen schwach β-blockierende Eigenschaften, sind jedoch klinisch nicht relevant. Bei Leberzirrhose muss wegen der dann verminderten Metabolisierungsrate mit erhöhten Plasmaspiegeln an unverändertem Metoprolol gerechnet werden.
Metoprolol und seine Metabolite werden zu ca. 95% - davon ca. 10% unverändert – renal eliminiert. Die Eliminationshalbwertszeit von Metoprolol beträgt 3-5 Stunden.

Bioverfügbarkeit:
metodura ZNT 50 mg Retardtabletten:
metodura ZNT 50 mg Retardtabletten ist eine Zubereitung mit verzögerter Freigabecharakteristik. Nach langsamer Resorption von Metoprolol wurde nach 4 bis 6 Stunden ein Wirkspiegel erreicht (c_{max} 17,2 ng/ml nach Einmalgabe und 22,2 ng/ml unter steady state Bedingungen). Anschließend folgte eine langsame Abnahme der Plasmakonzentration mit einer apparenten Halbwertszeit von 6 bis 12 Stunden.

metodura ZNT 100 mg Retardtabletten:
metodura ZNT 100 mg Retardtabletten ist eine Zubereitung mit verzögerter Freigabecharakteristik. Nach langsamer Resorption von Metoprolol wurde nach 4 bis 6 Stunden ein Wirkspiegel erreicht (c_{max} 37,4 ng/ml nach Einmalgabe und 54,7 ng/ml unter steady state Bedingungen). Anschließend folgte eine langsame Abnahme der Plasmakonzentration mit einer apparenten Halbwertszeit von 6 bis 12 Stunden.

metodura ZNT 200 mg Retardtabletten:
metodura ZNT 200 mg Retardtabletten ist eine Zubereitung mit verzögerter Freigabecharakteristik. Nach langsamer Resorption von Metoprolol wurde nach 4 bis 6 Stunden ein Wirkspiegel erreicht (c_{max} 78,6 ng/ml nach Einmalgabe und 128 ng/ml unter steady state Bedingungen). Anschließend folgte eine langsame Abnahme der Plasmakonzentration mit einer apparenten Halbwertszeit von 6 bis 12 Stunden.

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
Siehe Abschnitt 4.9 „Überdosierung".

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

Tumorerzeugendes und mutagenes Potenzial
Es liegen Ergebnisse von Kanzerogenitätsstudien an Ratten und Mäusen vor, aus denen sich kein tumorerzeugendes Potenzial ableiten lässt.
Metoprolol wurde keiner ausführlichen Mutagenitätsprüfung unterzogen; bisherige Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes Potenzial.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Zucker-Stärke-Pellets (Sucrose, Maisstärke, D-Glucose)
Macrogol 6000
Talkum
Ethylcellulose
Triethylcitrat
Hyprolose
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
mikrokristalline Cellulose
hochdisperses Siliciumdioxid
Hypromellose
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Alu-PVC/PVDC-Blisterpackungen oder Alu-PP-Blisterpackungen mit 10, 30, 50 und 100 Retardtabletten, sowie Klinikpackungen mit 5x100 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

metodura ZNT 50 mg Retardtabletten: 48957.00.00
metodura ZNT 100 mg Retardtabletten: 48957.01.00
metodura ZNT 200 mg Retardtabletten: 48957.02.00

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

Datum der Erteilung der Zulassungen: 18. Dezember 2001
Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 20. Januar 2010

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig