

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Metoprololtartrat-Omniapharm® 5 mg/5 ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle mit 5 ml Injektionslösung enthält 5 mg Metoprololtartrat.

Wirkstoff: Metoprololtartrat

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Natriumchlorid

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, farblose Injektionslösung in Ampullen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- tachykarde Herzrhythmusstörungen
- Akutbehandlung des Herzinfarktes

Metoprololtartrat-Omniapharm wird angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Bei der Behandlung mit Metoprololtartrat-Omniapharm ist bei akut bedrohlichen Herzrhythmusstörungen die Einzeldosis sowie bei Mehrfachgabe der zeitliche Abstand zwischen den Einzelinjektionen in Abhängigkeit von der Ausgangssituation und dem klinischen Zustand des Patienten zu wählen.

Bei Erwachsenen werden initial in der Regel bis zu 5 ml Metoprololtartrat-Omniapharm (entsprechend bis zu 5 mg Metoprololtartrat) langsam intravenös injiziert (1–2 mg/min). Bei unzureichendem Behandlungserfolg kann die Injektion mit der gleichen Dosis in Intervallen von 5–10 Minuten bis zum Wirkungseintritt bzw. bis zum Erreichen einer Gesamtdosis von 10–15 mg Metoprololtartrat wiederholt werden.

Akutbehandlung des Herzinfarktes und Reinfarktprophylaxe

Metoprololtartrat-Omniapharm sollte nur bei hämodynamisch stabilen Patienten (systolischer Blutdruck > 100 mmHg, Herzfrequenz > 60 Schläge/min, keine Herzinsuffizienzsymptomatik), eingesetzt werden, für die keine Gegenanzeigen für eine Behandlung mit β -Rezeptoren-Blockern bestehen (siehe Abschnitt 4.3).

a) Akutbehandlung

Bei akutem Herzinfarkt erfolgt die Behandlung möglichst umgehend nach Krankenhauseinweisung unter kontinuierlicher EKG- und Blutdruckkontrolle. Die Behandlung wird mit 5 mg Metoprololtartrat i. v. begonnen. Je nach Verträglichkeit können in Abständen von 2 Minuten weitere Einzeldosen von 5 mg Metoprololtartrat i. v. bis zu einer maximalen Gesamtdosis von bis zu 15 mg Metoprololtartrat verabreicht werden.

Wird die volle Dosis von 15 mg i. v. verabreicht, gibt man beginnend 15 Minuten nach der letzten intravenösen Injektion 50 mg Metoprololtartrat in oraler Darreichungsform.

In den folgenden 48 Stunden wird alle 6 Stunden 50 mg Metoprololtartrat in oraler Darreichungsform verabreicht. Bei Patienten, die weniger als 15 mg Metoprololtartrat i. v. vertragen haben, sollte die orale Anschlussbehandlung vorsichtig mit 25 mg Metoprololtartrat begonnen werden.

b) Erhaltungsdosis

Anschließend an die Akuttherapie werden 200 mg Metoprololtartrat in oraler Darreichungsform gegeben. Bei behandlungsbedürftigem Abfall von Herzfrequenz und/oder Blutdruck oder anderen Komplikationen ist Metoprololtartrat-Omniapharm sofort abzusetzen.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Da jedoch vermehrt mit Nebenwirkungen gerechnet werden muss, sollte Metoprololtartrat-Omniapharm bei Patienten > 65 Jahren mit Vorsicht angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Metoprololtartrat-Omniapharm bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei stark eingeschränkter Leberfunktion ist die Elimination von Metoprololtartrat-Omniapharm vermindert, so dass unter Umständen eine Dosisreduktion erforderlich ist.

Art der Anwendung

Die intravenöse Applikation von Metoprololtartrat-Omniapharm sollte langsam unter EKG- und Blutdruckkontrolle erfolgen.

Bei der Behandlung akuter Herzrhythmusstörungen empfiehlt es sich, die Therapie, sobald die Rhythmusstörungen unter Kontrolle sind, mit Tabletten fortzusetzen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere β -Rezeptoren-Blockern (eine Kreuzreaktivität gegenüber anderen β -Rezeptoren-Blockern kann auftreten) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- dekompensierte oder manifeste Herzinsuffizienz,
- kardiogener Schock,
- AV-Block 2. oder 3. Grades,
- Sinusknoten-Syndrom (sick sinus syndrome),
- sinuatrialer Block,
- Bradykardie (Ruhepuls kleiner als 50 Schläge pro Minute vor Behandlungsbeginn),
- Hypotonie (systolisch kleiner als 90 mmHg),
- Azidose,
- bronchiale Hyperreagibilität (z. B. bei Asthma bronchiale),
- schwere periphere Durchblutungsstörungen,
- unbehandeltes Phäochromozytom,
- Asthma bronchiale oder Auftreten von Bronchospasmen in der Vorgeschichte,

- gleichzeitige Gabe von MAO-Hemmstoffen (Ausnahme MAO-B-Hemmstoffe).

Die Anwendung von Metoprololtartrat-Omniapharm ist bei Patienten mit Myokardinfarkt, die eine Herzfrequenz < 45 bis 50 Schläge/min, ein PR-Intervall > 0,24 s, einen systolischen Blutdruck < 100 mmHg und/oder eine schwere Herzinsuffizienz haben, kontraindiziert.

Die intravenöse Applikation von Kalzium-Antagonisten vom Verapamil- und Diltiazem-Typ oder anderen Antiarrhythmika (wie Disopyramid) bei Patienten, die mit Metoprololtartrat-Omniapharm behandelt werden, ist kontraindiziert (Ausnahme Intensivmedizin). Darüber hinaus ist die intravenöse Applikation von Metoprololtartrat-Omniapharm bei Patienten unter Therapie mit Kalzium-Antagonisten vom Verapamil- und Diltiazem-Typ oder anderen Antiarrhythmika (wie Amiodaron, Propafenon und andere Klasse-I-Antiarrhythmika wie Chinin und Disopyramid) ebenfalls kontraindiziert (Ausnahme Intensivmedizin).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei:

- Diabetikern mit stark schwankenden Blutzuckerwerten (wegen möglicher schwerer hypoglykämischer Zustände),
- längerem strengen Fasten und schwerer körperlicher Belastung (wegen möglicher schwerer hypoglykämischer Zustände),
- Patienten mit bekanntem oder vermutetem Phäochromozytom (hier sollte Metoprololtartrat-Omniapharm immer in Kombination mit einem α -Blocker gegeben werden, wobei die Therapie mit dem α -Blocker vor der Gabe von Metoprololtartrat-Omniapharm eingeleitet sein sollte),
- Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2).

Metoprolol unterliegt einem ausgeprägten „First-Pass-Metabolismus“ und wird hauptsächlich hepatisch metabolisiert (siehe Abschnitt 5.2). Deshalb kann eine Leberzirrhose die systemische Bioverfügbarkeit von Metoprolol erhöhen, dessen Ausscheidung verringern und die Plasmakonzentration von Metoprolol erhöhen.

Im Allgemeinen dürfen β -Rezeptoren-Blocker, einschließlich Metoprololtartrat-Omniapharm, nicht bei Patienten mit bronchospastischen Erkrankungen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Aufgrund der relativen Kardioselektivität kann Metoprolol bei Patienten mit leichten bis mittelschweren bronchospastischen Erkrankungen oral angewendet werden, wenn diese nicht auf andere geeignete Therapien ansprechen oder diese nicht vertragen. In diesem Fall ist Metoprolol in der niedrigsten möglichen Dosis anzuwenden. Gleichzeitig sollte ein β_2 -Agonist gegeben werden, da die β_1 -Selektivität von Metoprolol nicht vollständig ist.

Metoprololtartrat-Omniapharm sollte bei Patienten mit Diabetes mellitus, speziell wenn sie Insulin oder orale Antidiabetika erhalten, mit Vorsicht angewendet werden. Diabetiker sollten darauf hingewiesen werden, dass

β -Rezeptoren-Blocker, einschließlich Metoprololtartrat-Omniapharm, eine Hypoglykämie-induzierte Tachykardie maskieren können. Andere Anzeichen einer Hypoglykämie wie Schwindel und Schwitzen werden unter Umständen nicht wesentlich unterdrückt. Schwitzen kann verstärkt werden.

Wegen ihres negativen Effekts auf die atrioventrikuläre Überleitung sollten β -Rezeptoren-Blocker, einschließlich Metoprololtartrat-Omniapharm, nur mit Vorsicht bei Patienten mit AV-Block 1. Grades gegeben werden.

Bei Absinken des Pulses unter 50–55 Schläge pro Minute ist die Dosis schrittweise zu reduzieren bzw. die Behandlung mit Metoprolol ausschleichend zu beenden (siehe Abschnitt 4.3).

Metoprololtartrat-Omniapharm sollte nur mit Vorsicht bei Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen (z. B. Raynaud-Krankheit, Claudicatio intermittens) angewendet werden, weil β -Rezeptoren-Blocker diese Erkrankungen verschlechtern könnten (siehe Abschnitt 4.3).

Die Behandlung mit Metoprolol sollte, speziell bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit, nicht plötzlich abgebrochen werden. Um eine Exazerbation einer Angina pectoris zu vermeiden, sollte die Dosis schrittweise über 1–3 Wochen reduziert werden. Falls erforderlich, sollte gleichzeitig eine alternative Therapie eingeleitet werden.

Tritt bei Patienten mit Myokardinfarkt eine signifikante Blutdrucksenkung auf, sollte Metoprololtartrat-Omniapharm abgesetzt, der hämodynamische Status und das Ausmaß der myokardialen Ischämie sorgfältig bestimmt und angemessene Maßnahmen getroffen werden. Geht die Blutdrucksenkung mit einer Bradykardie oder einem AV-Block einher, sollten entsprechende Gegenmaßnahmen eingeleitet werden.

β -Rezeptoren-Blocker können bei Patienten mit Prinzmetal-Angina die Anzahl und die Dauer von Angina-Attacken erhöhen. Relativ selektive β -Rezeptoren-Blocker wie Metoprololtartrat-Omniapharm können bei diesen Patienten angewendet werden, aber nur mit äußerster Vorsicht.

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 Hyposensibilisierungstherapie (Vorsicht, überschießende anaphylaktische Reaktionen) geboten. Anaphylaktische Reaktionen, die durch andere Mittel verursacht wurden, können besonders schwerwiegend und gegenüber üblichen Dosen von Adrenalin resistent sein. Nach Möglichkeit sollte die Anwendung von β -Rezeptoren-Blockern einschließlich Metoprololtartrat-Omniapharm bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer anaphylaktischen Reaktion vermieden werden.

β -Rezeptoren-Blocker maskieren einige klinische Symptome einer Thyreotoxikose. Wenn Metoprololtartrat-Omniapharm bei

Patienten mit Thyreotoxikose oder mit Verdacht auf eine Thyreotoxikose angewendet wird, müssen sowohl die Herz- als auch die Schilddrüsenfunktion engmaschig überwacht werden.

Ein voll ausgeprägtes oculomucocutanes Syndrom, wie für Practolol beschrieben, wurde unter Metoprololtartrat-Omniapharm nicht beobachtet. Trotzdem traten Teile dieses Syndroms (trockene Augen, entweder allein oder gelegentlich in Kombination mit Hautauschlag) auf. In den meisten Fällen verschwanden die Symptome nach Absetzen von Metoprololtartrat-Omniapharm. Patienten sollten sorgfältig auf das Auftreten möglicher ophthalmologischer Symptome hin beobachtet werden. Wenn solche Symptome auftreten, sollte ein Abbruch der Behandlung in Betracht gezogen werden.

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

Die Indikation zur Beendigung einer chronischen β -Blocker-Behandlung vor einem operativen Eingriff sollte von einem kardiologisch erfahrenen Arzt in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Erkrankung gestellt werden.

Die beeinträchtigte Fähigkeit des Herzens, auf adrenerge Stimuli zu reagieren, kann das Risiko einer Anästhesie oder eines chirurgischen Eingriffs vergrößern. Die Vorteile der Fortsetzung einer Behandlung mit einem β -Rezeptoren-Blocker sollten in jedem Einzelfall gegen die Risiken des Absetzens abgewogen werden. Vor einer Narkose ist der Anästhesist über die Behandlung mit Metoprololtartrat-Omniapharm zu informieren. Es ist ein Narkosemittel mit dem geringstmöglichen kardiodepressiven Effekt zu wählen. Wenn es für notwendig erachtet wird, β -Rezeptoren-Blocker, einschließlich Metoprololtartrat-Omniapharm, vor einem operativen Eingriff abzusetzen, sollte dies schrittweise erfolgen und ca. 48 Stunden vor der Narkose beendet sein.

Anwendung bei älteren Menschen

Vorsicht ist bei älteren Patienten geboten. Durch zu starke Senkung des Blutdrucks oder der Anzahl der Herzschläge pro Minute kann es zu ungenügender Blutversorgung lebenswichtiger Organe kommen.

Sonstige Hinweise

Die Anwendung von Metoprololtartrat-Omniapharm kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Kinder und Jugendliche

Eine Anwendung bei Kindern und Jugendlichen wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Metoprololtartrat-Omniapharm enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneimittel auf Metoprolol

Die Wirkung von Metoprololtartrat-Omniapharm und anderen Antihypertensiva auf den Blutdruck sind üblicherweise additiv.

Patienten, die gleichzeitig andere β -Rezeptoren-Blocker (auch als Augentropfen), Monoaminoxidase-(MAO)-Hemmer (siehe Abschnitt 4.3), Sympathikus-hemmende Medikamente oder Arzneimittel erhalten, die den Katecholamin-Spiegel senken, sollten sorgfältig überwacht werden.

Die folgenden Arzneimittel können die Wirkung von Metoprololtartrat-Omniapharm verstärken oder die Plasmakonzentration von Metoprolol erhöhen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Metoprololtartrat-Omniapharm und Kalzium-Antagonisten vom Nifedipin-Typ kann es zu einer verstärkten Blutdrucksenkung und in Einzelfällen zur Ausbildung einer Herzinsuffizienz kommen.

Hinweise

Die intravenöse Applikation von Metoprololtartrat-Omniapharm bei Patienten unter Therapie mit Kalzium-Antagonisten vom Verapamil- und Diltiazem-Typ oder anderen Antiarrhythmika (wie Amiodaron, Propafenon und andere Klasse-I-Antiarrhythmika wie Chinin und Disopyramid) sowie die i. v.-Gabe der oben genannten Kalzium-Antagonisten und Antiarrhythmika unter Therapie mit Metoprololtartrat-Omniapharm sind kontraindiziert (Ausnahme Intensivmedizin).

Oben genannte Kalzium-Antagonisten können die dämpfende Wirkung von β -Rezeptoren-Blockern auf den Blutdruck, den Herzschlag, die kardiale Kontraktilität und die atrioventrikuläre Überleitung verstärken. Bei gleichzeitiger Anwendung von Metoprololtartrat-Omniapharm und der oben genannten Kalzium-Antagonisten oder anderen Antiarrhythmika ist daher eine sorgfältige Überwachung der Patienten angezeigt, da es zu Hypotonie, Bradykardie oder anderen Herzrhythmusstörungen kommen kann.

Betablocker können die negativen inotropen Effekte von Antiarrhythmika und deren Auswirkungen auf die atrioventrikuläre Überleitung verstärken. Insbesondere bei Patienten mit bestehender Sinusknoten-Dysfunktion kann Amiodaron als Folge zu additiven elektrophysiologischen Effekten wie Bradykardie, Sinusarrest und AV-Block führen.

Antiarrhythmika wie Amiodaron, Propafenon, Chinin und Disopyramid können die kardiodepressive Wirkung von β -Rezeptoren-Blockern auf den Herzschlag und die atrioventrikuläre Überleitung verstärken.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Metoprololtartrat-Omniapharm und trizyklischen Antidepressiva, Barbituraten, Phenothiazinen, Glyceroltrinitrat, Diuretika oder Vasodilatoren kann es zu einem verstärkten Blutdruckabfall kommen.

Die gleichzeitige Anwendung von Metoprololtartrat-Omniapharm und Narkotika oder inhalativen Anästhetika kann eine verstärkte Blutdrucksenkung zur Folge haben. Die negativ inotropen Wirkungen der vorgenannten Arzneimittel können sich addieren. Einige inhalative Anästhetika können eventuell den kardiodepressiven Effekt von β -Rezeptoren-Blockern verstärken.

Für den Fall, dass Metoprololtartrat-Omniapharm vor Eingriffen in Allgemeinnarkose oder vor der Anwendung peripherer

Muskelrelaxanzien nicht abgesetzt werden kann, muss der Narkosearzt über die Behandlung mit Metoprololtartrat-Omniapharm informiert werden.

Inhibitoren des Cytochrom-P450-Isoenzym 2D6

Die gleichzeitige Anwendung von Metoprolol und potenten Inhibitoren des Cytochrom-P450-Isoenzym 2D6 kann zu einer Erhöhung der Plasmaspiegel von Metoprolol führen. Eine starke Hemmung von CYP2D6 würde die Metabolisierungsrate verlangsamen. Dies entspricht im Prinzip einer Veränderung des Phänotyps hin zu „langsamen Metabolisierern“ (siehe Abschnitt 5.2).

Starke Inhibitoren von CYP2D6 sollten daher nur mit Vorsicht zusammen mit Metoprolol gegeben werden.

Bekannte, klinisch bedeutsame, potente Inhibitoren von CYP2D6 sind:

- Antidepressiva wie Fluoxetin, Paroxetin oder Bupropion,
- Antipsychotika wie Thioridazin,
- Antiarrhythmika wie Chinidin oder Propafenon,
- Antivirale Substanzen wie Ritonavir,
- Antihistaminika wie Diphenhydramin,
- Antimalariamittel wie Hydroxychloroquin oder Chinin,
- Arzneimittel gegen Pilzkrankungen wie Terbinafin,
- Arzneimittel gegen Magengeschwüre wie Cimetidin.

Die folgenden Arzneimittel können die Wirkung von Metoprololtartrat-Omniapharm abschwächen oder die Plasmakonzentration von Metoprolol verringern: Nichtsteroidale Antiphlogistika wie Indometacin können die blutdrucksenkende Wirkung von Metoprololtartrat-Omniapharm vermindern.

Enzyminduzierende Medikamente können die Plasmaspiegel von Metoprololtartrat-Omniapharm beeinflussen. So wird die Plasmakonzentration von Metoprololtartrat-Omniapharm beispielsweise durch Rifampicin erniedrigt.

Wirkung von Metoprolol auf andere Arzneimittel

Eine akute orthostatische Hypotonie, wie sie nach der ersten Gabe von Prazosin auftreten kann, kann bei Patienten verstärkt werden, die bereits einen β -Rezeptoren-Blocker erhalten. Deshalb ist bei erstmaliger gemeinsamer Verabreichung von β -Rezeptoren-Blockern und Prazosin besondere Vorsicht geboten.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Metoprololtartrat-Omniapharm und Digitalisglykosiden, Reserpin, α -Methylidopa, Guanfacin oder Clonidin kann es zu einem stärkeren Absinken der Herzfrequenz bzw. zu einer Verzögerung der Überleitung kommen. Bei Digitalisglykosiden wird eine Überwachung der Herzfrequenz und des PR-Intervalls empfohlen.

Nach abruptem Absetzen von Clonidin bei gleichzeitiger Anwendung von Metoprololtartrat-Omniapharm kann der Blutdruck überschießend ansteigen. Clonidin darf daher erst abgesetzt werden, wenn einige Tage zuvor

die Verabreichung von Metoprololtartrat-Omniapharm beendet wurde. Anschließend kann Clonidin stufenweise (siehe Fachinformation Clonidin) abgesetzt werden.

Die neuromuskuläre Blockade durch periphere Muskelrelaxanzien (z. B. Suxamethonium, Tubocurarin) kann durch die β -Rezeptoren-Hemmung von Metoprololtartrat-Omniapharm verstärkt werden.

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

Unter der Therapie mit Metoprololtartrat-Omniapharm kann es bei der Behandlung allergischer Reaktionen zu einer verminderten Ansprechbarkeit auf die üblicherweise eingesetzte Adrenalin-Dosis kommen.

Monoaminoxidase-(MAO)-Hemmer sollten wegen möglicher überschießender Hypertonie nicht zusammen mit Metoprololtartrat-Omniapharm eingenommen werden.

Betablocker können hämodynamische Reaktionen auf Hypoglykämien beeinflussen und zu einem Blutdruckanstieg mit schwerer Bradykardie führen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Metoprololtartrat-Omniapharm mit Insulin oder oralen Antidiabetika kann deren Wirkung verstärkt oder verlängert werden.

Bei Diabetikern, die mit Insulin behandelt werden, kann eine Behandlung mit β -Rezeptoren-Blockern mit einer verstärkten oder verlängerten Hypoglykämie assoziiert sein. β -Rezeptoren-Blocker können auch den hypoglykämischen Effekt von Sulfonylharnstoffen antagonisieren. Das Risiko beider Effekte ist geringer mit β_1 -selektiven Medikamenten wie Metoprololtartrat-Omniapharm im Vergleich zu nicht-selektiven β -Rezeptoren-Blockern. Daher sind regelmäßige Blutzuckerkontrollen erforderlich.

Gleichzeitige Gabe von Betablockern mit Ergotalkaloiden kann deren vasokonstriktiven Eigenschaften verstärken.

Im Allgemeinen sollten Betablocker vor einem Dipyridamol-Test nur unter besonderen Vorsichtsmaßnahmen und unter sorgfältiger Überwachung der Herzfrequenz eingenommen werden.

Metoprololtartrat-Omniapharm kann die Ausscheidung anderer Medikamente (z. B. Lidocain) vermindern und damit deren Wirksamkeit verstärken.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Metoprolol und Alkohol kann sich die Wirkung von Alkohol verändern.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nicht durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Metoprolol soll in der Schwangerschaft (insbesondere während der ersten drei Monate) nur bei strenger Indikationsstellung

und Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Eine begrenzte Anzahl von Tierstudien zeigte keinen direkten oder indirekten Einfluss auf die Reproduktionstoxizität (siehe auch Kapitel 5.3). Das Risiko für den Fetus/die Mutter ist nicht bekannt.

Es gibt Hinweise darauf, dass Metoprolol die Durchblutung der Plazenta vermindert und so zu fetalen Wachstumsstörungen führen kann. Nach Gabe anderer β -Rezeptoren-Blocker wurden Fehl-, Frühgeburten und intrauteriner Tod der Feten beobachtet.

Wegen der Möglichkeit des Auftretens von Bradykardie, Hypotonie und Hypoglykämie beim Neugeborenen soll die Therapie mit Metoprolol 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

Metoprolol wird mit der Muttermilch konzentriert ausgeschieden. Gestillte Säuglinge sollten auf Anzeichen einer β -Rezeptoren-Blockade überwacht werden. Die durch die Muttermilch aufgenommene Menge an Metoprolol kann verringert werden, wenn erst 3–4 Stunden nach Einnahme des Medikaments gestillt wird. Bei Säuglingen, die Metoprolol langsamer verstoffwechseln, können im Vergleich zu anderen Säuglingen mit normalem Metabolismus 10–100fach höhere Plasmakonzentrationen auftreten.

Fertilität

Es gibt keine humanen Fertilitäts-Untersuchungen von Metoprololtartrat-Omniapharm. Metoprololtartrat zeigte in therapeutischen Dosen zwar Auswirkungen auf die Spermatogenese von Ratten, hatte jedoch in Fertilitätsstudien bei Tieren in höheren Dosen keinen Effekt auf die Empfängnisraten (siehe Abschnitt 5.3).

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

Metoprololtartrat-Omniapharm hat einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Behandlung mit diesen Arzneimitteln bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle. Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen (z. B. Schwindel, Müdigkeit oder Sehverschlechterung) kann das Reaktionsvermögen so weit verändert sein, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig $\geq 1/10$
 Häufig $\geq 1/100$ bis $< 1/10$
 Gelegentlich $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$

Selten $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$
Sehr selten $< 1/10.000$
Nicht bekannt Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Thrombozytopenie, Leukopenie

Endokrine Erkrankungen

Selten: Diabetes mellitus, Hypoglykämie. Die Warnzeichen einer Hypoglykämie (insbesondere Tachykardie und Tremor) können verschleiert werden.

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Depression, Verwirrheitszustand, Alpträume oder verstärkte Traumaktivität, Halluzination
Sehr selten: Persönlichkeitsveränderung (z. B. Gefühlsschwankungen, kurz dauernder Gedächtnisverlust)

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Müdigkeit, Somnolenz, Schwindelgefühl, Kopfschmerz, Erschöpfungszustände
Gelegentlich: Parästhesie, Benommenheit, Schlafstörung
Sehr selten: Getrübler Bewusstseinszustand

Augenerkrankungen

Selten: Konjunktivitis, verminderter Tränenfluss (dies ist beim Tragen von Kontaktlinsen zu beachten)
Sehr selten: Sehverschlechterung (z. B. verschwommenes Sehen), trockenes Auge/Augenentzündung/Augenreizung

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Sehr selten: Tinnitus und bei Dosierungen, die über der empfohlenen Dosis liegen, Hörstörungen (z. B. Hypakusis oder Taubheit)

Herzerkrankungen

Häufig: Bradykardie
Sehr selten: Palpitationen, Arrhythmie, Überleitungsstörung (z. B. atrioventrikuläre Überleitungsstörung), Herzinsuffizienz mit Ödem peripher und/oder Belastungsdyspnoe
Sehr selten: Brustkorbschmerz, Angina pectoris, kardiogener Schock

Gefäßerkrankungen

Häufig: Orthostase Syndrom gelegentlich mit Synkope
Sehr selten: Ödem, Kältegefühl, Raynaud-Syndrom, schlechte periphere Durchblutung (einschließlich Patienten mit Raynaud-Syndrom oder Claudicatio intermittens)
Sehr selten: Gangrän (bei Patienten mit vorbestehenden, schweren peripheren Durchblutungsstörungen)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Belastungsdyspnoe
Sehr selten: Bronchospasmus und Atemnot (auch bei Patienten ohne obstruktive Atemwegserkrankungen in der Vorgeschiede)
Sehr selten: Rhinitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerz
Gelegentlich: Obstipation, Diarrhö
Sehr selten: Mundtrockenheit
Sehr selten: retroperitoneale Fibrose (der Zusammenhang mit Metoprololtartrat-Omniapharm wurde nicht eindeutig nachgewiesen)

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Hepatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Hyperhidrosis, allerg. Dermatitis (Erythem, Pruritus, Ausschlag, Lichtempfindlichkeitsreaktionen)
Sehr selten: Ausschlag (in Form von Urtikaria, Hautdystrophie, psoriasiforme Dermatitis)
Sehr selten: Alopezie, Psoriasis

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Selten: Muskelschwäche, Muskelspasmen
Sehr selten: Arthropathie (Monoarthritis und Polyarthritis)

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr selten: Erektions- und Libidostörung, Induratio Penis plastica (der Zusammenhang mit Metoprololtartrat-Omniapharm wurde nicht eindeutig nachgewiesen)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Ermüdung

Untersuchungen

Sehr selten: Gewicht erhöht, Leberfunktionstest anormal (z. B. Transaminasen erhöht)

Besondere Hinweise

Unter der Therapie mit Metoprololtartrat-Omniapharm kann es zu Störungen im Fettstoffwechsel kommen. Bei meist normalem Gesamtcholesterin wurden eine Verminderung des HDL-Cholesterins und eine Erhöhung der Triglyzeride im Plasma beobachtet.

Metoprololtartrat-Omniapharm kann die Symptome einer Thyreotoxikose maskieren.

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 Hyposensibilisierungstherapie kann es daher 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 Metoprololtartrat-Omniapharm 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 über das

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-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.

Eine Überdosierung kann zu schwerer Hypotonie, Sinusbradykardie, atrioventrikulärem Block, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, kardiogenem Schock, Herzstillstand, Bronchospasmus, Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma, Nausea, Erbrechen und Zyanose, Tod, gelegentlich auch zu generalisierten Krampfanfällen führen.

Die gleichzeitige Einnahme von Alkohol, Antihypertonika, Chinidin oder Barbituraten verstärkt die Symptome. Erste Anzeichen einer Überdosierung können möglicherweise 20 Minuten bis 4 Stunden nach der Einnahme auftreten. Die Wirkung einer massiven Überdosierung kann trotz abnehmender Plasmaspiegel über mehrere Tage andauern.

Therapiemaßnahmen

Bei Überdosierung oder bedrohlichem Abfall der Herzfrequenz und/oder des Blutdrucks muss die Behandlung mit Metoprololtartrat-Omniapharm abgebrochen werden. Die Patienten sollten stationär aufgenommen und generell intensivmedizinisch betreut werden mit Überwachung von Herzfunktion, Blutgasen und Laborwerten. Notfallmaßnahmen wie künstliche Beatmung oder die Anwendung eines Herzschrittmachers können erforderlich sein. Auch klinisch unauffällige Patienten, die nur eine geringe Überdosis eingenommen haben, sollten für mindestens 4 Stunden bezüglich des Auftretens von Anzeichen einer Überdosierung überwacht werden.

Bei einer potenziell lebensbedrohlichen oralen Überdosierung sollte das Medikament durch Induktion von Erbrechen oder Magenspülung (innerhalb von 4 Stunden nach Einnahme von Metoprololtartrat-Omniapharm) und/oder Gabe von Aktivkohle

aus dem Gastrointestinaltrakt entfernt werden. Es ist unwahrscheinlich, dass eine Hämodialyse wesentlich zur Elimination von Metoprolol beiträgt.

Glukagon (aufgrund positiv inotroper und chronotroper Effekte auf das Herz, die unabhängig von β -adrenergen Rezeptoren sind, hat sich Glukagon als effektiv in der Behandlung einer β -Blocker-induzierten therapierefraktären Hypotonie und Herzinsuffizienz erwiesen):

Initial 1–10 mg intravenös, anschließend 2–2,5 mg pro Stunde als Dauerinfusion.

Intravenöse β -Agonisten (zur Behandlung von Bradykardie und Hypotonie): Isoprenalin, Prenalterol (sehr hohe Dosen können erforderlich sein, um eine β -Blockade zu überwinden).

Sympathomimetika in Abhängigkeit von Körpergewicht und Effekt (zur Aufrechterhaltung des Blutdrucks): Dopamin, Dobutamin, Isoprenalin, Orciprenalin oder Noradrenalin.

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. Während und nach der Gabe eines Bronchodilatators sollten die Patienten hinsichtlich des Auftretens einer Arrhythmie überwacht werden.

Bei Krampfanfällen empfiehlt sich die langsame intravenöse Gabe von Diazepam.

Nach einer Überdosierung kann es zum Auftreten einer β -Rezeptoren-Blocker-Absetzreaktion kommen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Beta-Adrenozeptorantagonisten, ATC-Code: C07AB02

Wirkmechanismus

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.

Pharmakodynamische Wirkungen

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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung liegt bei ca. 12 %; das relative Verteilungsvolumen beträgt 5,6 l/kg.

Biotransformation

Metoprolol wird in der Leber oxidativ über Enzyme des Cytochrom-P450-Systems (vor allem über das Isoenzym CYP2D6) fast vollständig metabolisiert. Zwei der drei Hauptmetaboliten zeigen schwach β -blockierende Eigenschaften, die jedoch ohne klinische Relevanz sind.

Es bestehen beträchtliche ethnische Unterschiede hinsichtlich der Prävalenz langsamer Metabolisierer. Bei Kaukasiern beträgt die Prävalenz langsamer Metabolisierer ca. 7 %, in der orientalischen Bevölkerung jedoch nur < 1 %.

Bei Patienten mit langsamer Metabolisierung über CYP2D6 kann die Plasmakonzentration von Metoprolol im Vergleich zu Patienten mit normaler Metabolisierung über CYP2D6 um ein Vielfaches erhöht sein. Der CYP2D6-abhängige Metabolismus von Metoprolol scheint jedoch keinen oder nur einen geringen Einfluss auf die Sicherheit und Verträglichkeit des Wirkstoffs zu haben.

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.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit von Metoprolol beträgt 3–5 Stunden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten: Die Plasmakonzentration kann aufgrund eines verlangsamten Metabolismus und einer reduzierten Leberdurchblutung leicht erhöht sein. Dies ist weder klinisch signifikant noch therapeutisch relevant.

Eingeschränkte Nierenfunktion: Eine eingeschränkte Nierenfunktion hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Metoprolol. Eine Dosisanpassung ist nicht notwendig.

Eingeschränkte Leberfunktion: Je nach Schweregrad der Einschränkung kann die Halbwertszeit von Metoprolol auf bis zu 7,2 h erhöht werden.

Portovakale Anastomosen: Bei Patienten mit portovakalen Anastomosen betrug die systemische Clearance einer i.v. Dosis ca. 0,3 l/min. Die AUC-Werte waren bis zu 6-mal höher als die von Gesunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Siehe Abschnitt 4.9.

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

Untersuchungen an zwei Tierspezies (Ratte und Kaninchen) haben keine Hinweise auf teratogene Eigenschaften von Metoprolol ergeben. Eine Embryotoxizität und/oder Fetotoxizität konnte ab Dosierungen von 50 mg/kg bei Ratten und 25 mg/kg bei Kaninchen nachgewiesen werden. In Tierversuchen konnten hohe Dosierungen mit einer maternalen Toxizität und einem niedrigeren Geburtsgewicht assoziiert werden. Für den Menschen liegen keine ausreichenden Erkenntnisse über die Sicherheit der Anwendung im ersten und zweiten Schwangerschaftsdrittel vor. Berichte über Geburtsschädigungen durch Metoprolol wurden nicht gefunden.

Humanstudien ergaben Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Plazenta-Perfusion durch Metoprolol. Zum Zeitpunkt der Geburt sind die Serumkonzentrationen von Mutter und Kind vergleichbar. In der Muttermilch erreicht Metoprolol in etwa das Dreifache der bei der Mutter gemessenen Serumkonzentration. Bei einer täglichen Einnahme von 200 mg Metoprolol werden ca. 225 μ g pro Liter Milch ausgeschieden.

Versuche an Ratten zeigten einen reversiblen Effekt auf die Spermatogenese ab einer Dosis von 3,5 mg/kg. Allerdings zeigten andere Studien an männlichen Ratten keinen Einfluss auf die Reproduktionsleistung von männlichen Ratten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

Nach Anbruch Rest verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Behältnis: Ampullen aus farblosem Borosilikatglas.

Packungsgröße: 5 Ampullen zu je 5 ml Injektionslösung **[N 1]**

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Recordati Pharma GmbH
Eberhard-Finckh-Str. 55
89075 Ulm

Telefon: (0731) 7047-0
Fax: (0731) 7047-297
24 Stunden-Telefondienst für Notfälle:
(0731) 440 11

8. ZULASSUNGSNUMMER

3075.00.01

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

Datum der Erteilung der Zulassung:
27. September 1983

Datum der letzten Verlängerung der Zulas-
sung: 15. Oktober 2003

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt