

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

*Metoprolol-ratiopharm<sup>®</sup> Succinat 23,75 mg Retardtabletten*

*Metoprolol-ratiopharm<sup>®</sup> Succinat 47,5 mg Retardtabletten*

*Metoprolol-ratiopharm<sup>®</sup> Succinat 95 mg Retardtabletten*

*Metoprolol-ratiopharm<sup>®</sup> Succinat 190 mg Retardtabletten*

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

*Metoprolol-ratiopharm<sup>®</sup> Succinat 23,75 mg Retardtabletten*

Jede Retardtablette enthält 23,75 mg Metoprololsuccinat entsprechend 25 mg Metoprololtartrat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Retardtablette enthält D-Glucose und maximal 1,84 mg Sucrose.

*Metoprolol-ratiopharm<sup>®</sup> Succinat 47,5 mg Retardtabletten*

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Retardtablette enthält D-Glucose und maximal 3,68 mg Sucrose.

*Metoprolol-ratiopharm<sup>®</sup> Succinat 95 mg Retardtabletten*

Jede Retardtablette enthält 95 mg Metoprololsuccinat entsprechend 100 mg Metoprololtartrat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Retardtablette enthält D-Glucose und maximal 7,36 mg Sucrose.

*Metoprolol-ratiopharm<sup>®</sup> Succinat 190 mg Retardtabletten*

Jede Retardtablette enthält 190 mg Metoprololsuccinat entsprechend 200 mg Metoprololtartrat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Retardtablette enthält 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 Dosen geteilt werden.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene:

- Stabile, leichte bis mittelschwere chronische Herzinsuffizienz mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (Ejektionsfraktion  $\leq 40\%$ ) – zusätzlich zur üblichen Standardtherapie mit ACE-Hemmern und Diuretika und, falls erforderlich, Herzglykosiden (weitere Einzelheiten siehe Abschnitt 5.1).

**Weitere Anwendungsgebiete für Metoprolol-ratiopharm<sup>®</sup> Succinat 47,5 mg/ 95 mg/ 190 mg Retardtabletten:**

- Hypertonie
- Angina pectoris
- Tachykardie Arrhythmien, insbesondere supraventrikuläre Tachykardie
- Erhaltungstherapie nach Myokardinfarkt
- Hyperkinetisches Herzsyndrom
- Migräneprophylaxe.

Kinder ab 6 Jahre und Jugendliche:

- Hypertonie

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

### Dosierung

Die Dosierung ist an die folgenden Richtlinien anzupassen:

#### *Erwachsene*

#### Stabile, leichte bis mittelschwere chronische Herzinsuffizienz mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion

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 beträgt einmal täglich 11,88 mg 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. 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 reduziert werden, bis der Zustand des Patienten stabil ist.

#### **Weitere Anwendungsgebiete für Metoprolol-ratiopharm<sup>®</sup> Succinat 47,5 mg/- 95 mg/- 190 mg Retardtabletten:**

#### *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.

#### *Angina pectoris*

47,5 bis 190 mg Metoprololsuccinat einmal täglich. Fall 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.

#### *Hyperkinetisches Herzsyndrom*

47,5 bis 190 mg Metoprololsuccinat einmal täglich.

#### *Migräneprophylaxe*

95 bis 190 mg Metoprololsuccinat einmal täglich. Die einmal tägliche Gabe von 95 mg Metoprololsuccinat ist gewöhnlich ausreichend. Abhängig vom Ansprechen des einzelnen Patienten kann die Dosis im Rahmen des oben angegebenen Dosierungsbereichs variieren.

#### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Eine Anpassung der Dosis ist nicht notwendig.

#### Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit schwerem Leberversagen, 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

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

Kinder und JugendlicheHypertonie

Die empfohlene Anfangsdosis bei Bluthochdruckpatienten ab 6 Jahren ist einmal täglich 0,48 mg Metoprololsuccinat pro kg Körpergewicht. Die zu verabreichende Dosis in Milligramm sollte möglichst nahe an der berechneten Dosis in mg/kg liegen.

Bei Patienten, die auf 0,48 mg/kg KG nicht ansprechen, kann die Dosis auf 0,95 mg Metoprololsuccinat pro kg Körpergewicht erhöht werden, wobei 47,5 mg Metoprololsuccinat nicht überschritten werden dürfen.

Bei Patienten, die auf 0,95 mg/kg KG nicht ansprechen, kann die Dosis auf maximal 1,9 mg Metoprololsuccinat pro kg Körpergewicht erhöht werden. Dosen über 190 mg Metoprololsuccinat einmal täglich wurden bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht.

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

Dosisanpassung oder Absetzen der Behandlung

Das Absetzen der Behandlung und 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. 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. Ein abruptes Absetzen der Behandlung kann zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz verbunden mit einem erhöhten Risiko für einen plötzlichen Herztod oder eine kardiale Ischämie mit Verschlechterung einer Angina pectoris oder zu einem Myokardinfarkt oder dem Wiederauftreten der Hypertonie führen.

Art der Anwendung

*Metoprolol-ratiopharm<sup>®</sup> Succinat Retardtabletten* wird einmal täglich, vorzugsweise zum Frühstück eingenommen. Die Tabletten werden als Ganzes oder geteilt eingenommen, dürfen aber nicht zerkaut oder zerkleinert werden. Die Tabletten werden mit Wasser (mindestens ½ Glas) eingenommen.

**4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Beta-Rezeptorenblocker oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- AV-Block II. oder III. Grades
- höhergradiger SA-Block
- unbehandelter Herzinsuffizienz (Lungenödem, beeinträchtigter Blutfluss oder Hypotonie) und kontinuierlicher oder intermittierender Behandlung, die zu einer Erhöhung der Kontraktilität des Herzmuskels führt (Betarezeptoren-Agonismus)
- manifester und klinisch signifikanter Sinusbradykardie (Herzfrequenz < 50 Schläge/Min)
- Sick-Sinus-Syndrom
- 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).

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.

Metoprolol darf außerdem nicht angewendet werden bei herzinsuffizienten Patienten und einem wiederholten systolischen Blutdruck < 100 mmHg (erneute Untersuchung vor Behandlungsbeginn notwendig).

Die gleichzeitige intravenöse Anwendung von Calciumantagonisten vom Verapamil- und Diltiazemtyp oder anderen Antiarrhythmika (wie Disopyramid) ist kontraindiziert (Ausnahme: Intensivmedizin).

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Asthmatikern müssen Betarezeptorenblocker mit Vorsicht angewendet werden. Wenn ein Asthmatiker bei Behandlungsbeginn mit Metoprolol einen beta<sub>2</sub>-Agonisten (in Form von Tabletten oder als Inhalation) anwendet, sollte die Dosis des beta<sub>2</sub>-Agonisten überprüft und unter Umständen erhöht werden. Aufgrund der konstanten Plasmaspiegel haben *Metoprolol-ratiopharm<sup>®</sup> Succinat Retardtabletten* jedoch eine geringere Wirkung auf beta<sub>2</sub>-Rezeptoren als konventionelle Tablettenformen von selektiven beta<sub>1</sub>-Rezeptorenblockern.

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 *Metoprolol-ratiopharm<sup>®</sup> Succinat* als bei konventionellen Tablettenformen von selektiven beta<sub>1</sub>-Rezeptorenblockern und deutlich geringer als bei Anwendung von nicht-selektiven Rezeptorenblockern.

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

Bei Patienten mit Prinzmetal-Angina sind selektive beta<sub>1</sub>-Rezeptorenblocker mit Vorsicht anzuwenden.

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

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

Die Metoprolol-Therapie kann die Symptome einer Hyperthyreose maskieren.

Vor einer Operation sollte der Anästhesist informiert werden, wenn der Patient einen Betarezeptorenblocker anwendet. Ein Absetzen des Betarezeptorenblockers für die Dauer der Operation wird nicht empfohlen.

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, indem die Dosis um die Hälfte reduziert wird, bis die kleinste Dosis von einer halben Retardtablette mit 23,75 mg Metoprololsuccinat, erreicht worden ist. Diese letzte Dosierung sollte vor der vollständigen Beendigung der Behandlung mindestens vier Tage angewendet werden. Falls der Patient Symptome entwickelt, sollte die Dosis langsamer reduziert werden. Eine abrupte Beendigung von Betarezeptorenblockern kann zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz führen und das Risiko eines Myokardinfarkts und plötzlichen Herztodes erhöhen.

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).

Betarezeptorenblocker können eine Psoriasis verschlechtern oder ihre Entwicklung verursachen.

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

- instabile Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse IV)
- 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.

### Doping

Die Anwendung des Arzneimittels *Metoprolol-ratiopharm<sup>®</sup> Succinat* kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-/Galactose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Saccharase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

## 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 Verapamiltyp sollten Patienten, die Betarezeptorenblocker erhalten, nicht intravenös gegeben werden.

**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.

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 verstärken.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Metoprolol und Noradrenalin, Adrenalin oder anderen Sympathomimetika, 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 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 blutdrucksenkende Therapie (Insulin und orale Antidiabetika) sollte entsprechend angepasst werden.

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 Substrat für CYP2D6, einem Cytochrom-P450-Isoenzym.

Enzyminduzierende oder enzymhemmende Substanzen können die Plasmakonzentration von Metoprolol beeinflussen. Rifampicin senkt die Plasmakonzentration von Metoprolol und Cimetidin, Alkohol, Hydralazin können die Plasmakonzentration von Metoprolol erhöhen. Metoprolol wird überwiegend, aber nicht ausschließlich über das Leberenzym Cytochrom (CYP) 2D6 metabolisiert (siehe auch Abschnitt 5.2). Substanzen mit einem inhibitorischen Effekt auf CYP 2D6 wie z. B. selektive Serotoninwiederaufnahme-Inhibitoren wie Paroxetin, Fluoxetin und Sertralin sowie Diphenhydramin, Hydroxychloroquin, Celecoxib, Terbinafin, Neuroleptika (z. B. Chlorpromazin, Triflupromazin, Chlorprothixen) und möglicherweise Propafenon können die Plasmakonzentrationen von Metoprolol erhöhen.

Für Amiodaron und Chinidin (Antiarrhythmika) wird ebenso ein inhibitorischer Effekt auf CYP 2D6 berichtet.

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

## 4.6 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.

Betarezeptorenblocker verursachen eine verminderte Durchblutung der Plazenta und können zum Tod des Fetus 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 und dem Neugeborenen führen können. Weiterhin wurde über Hypoglykämie, Hypotonie, erhöhtem 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 (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 gleichzeitigem Alkoholenuss oder bei einer Erhöhung der Dosis.

### 4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100, < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)

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

#### *Herzerkrankungen*

Häufig: Bradykardie, Gleichgewichtsstörungen (sehr selten mit Synkope assoziiert), Palpitationen

Gelegentlich: vorübergehende Verschlechterung der Symptome der Herzinsuffizienz, AV-Block 1. Grades, Präkordialschmerz

Selten: Funktionelle Herzbeschwerden, Arrhythmien, Überleitungsstörungen

#### *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*

Sehr selten: Thrombozytopenie, Leukopenie

#### *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

#### *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

# Metoprolol-ratiopharm<sup>®</sup> Succinat Retardtabletten

**ratiopharm**

## *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 Knochenkrankungen*

Gelegentlich: Muskelkrämpfe

Sehr selten: Arthralgie, Muskelschwäche

## *Endokrine Erkrankungen*

Selten: Verschlimmerung eines latenten Diabetes mellitus

## *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*

Gelegentlich: Gewichtszunahme

## *Gefäßkrankungen*

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

## *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*

Sehr häufig: Müdigkeit

Gelegentlich: Ödeme

## *Leber- und Gallenerkrankungen*

Selten: anormale Werte bei Leberfunktionstests

Sehr selten: Hepatitis

## *Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse*

Selten: Impotenz und andere Sexualstörungen, Induratio penis plastica (Peyronie-Krankheit)

## *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).

## Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website:

[www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

### Symptome

Überdosierung mit Metoprolol kann zu schwerer Hypotonie, Sinusbradykardie, AV-Block, Herzinsuffizienz, kardiogenem Schock, Herzstillstand, Bronchospasmen, Bewusstlosigkeit (bis zum Koma), Übelkeit, Erbrechen und Zyanose 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

Medizinische Kohle, falls nötig Magenspülung. Bei schwerer Hypotonie, Bradykardie oder der Gefahr von Herzversagen sollte der Patient einen beta<sub>1</sub>-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<sub>1</sub>-Agonist zur Verfügung, kann auch Dopamin verwendet werden. Atropinsulfat kann ebenfalls (0,5–2,0 mg intravenös) gegeben werden, um den Vagusnerven 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 erhalten. Eine Schrittmachertherapie kann erforderlich sein. Um Bronchospasmen zu vermeiden, kann der Patient einen beta<sub>2</sub>-Agonisten intravenös erhalten.

#### 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<sub>1</sub>-Rezeptorenblocker, d. h. er blockiert beta<sub>1</sub>-Rezeptoren im Herzen bei Dosierungen, die deutlich niedriger sind als die für die Blockade von beta<sub>2</sub>-Rezeptoren erforderlichen.

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

Metoprolol reduziert oder blockiert die stimulierende Wirkung von Katecholaminen auf das Herz (freigesetzt insbesondere in Zusammenhang mit körperlichem und mentalem Stress). Metoprolol reduziert 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<sub>1</sub>-Blockade) von Metoprolol-ratiopharm<sup>®</sup> Succinat sind über 24 Stunden gleichmäßiger als jene, die mit konventionellen Tablettenformen von selektiven beta<sub>1</sub>-Rezeptorenblockern erreicht werden.

Da die Plasmakonzentrationen gleichmäßig sind, ist die klinische beta<sub>1</sub>-Selektivität besser als jene, die mit konventionellen Tablettenformen von selektiven beta<sub>1</sub>-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<sub>2</sub>-Agonisten an Patienten mit Symptomen einer obstruktiven Lungenerkrankung gegeben werden.

In einer 4-wöchigen Studie konnte gezeigt werden, dass Metoprolol den Placebo-korrigierten systolischen Blutdruck bei 144 pädiatrischen Patienten (im Alter von 6 bis 16 Jahren) mit essentieller Hypertonie um 5,2 mmHg bei 0,2 mg/kg (p=0,145), um 7,7 mmHg bei 1,0 mg/kg (p=0,027) und um 6,3 mmHg bei 2,0 mg/kg Dosen (p=0,049) mit einer Maximaldosis von 200 mg pro Tag im Vergleich zu 1,9 mmHg mit Placebo reduzierte. Bei dem diastolischen Blutdruck lag die Reduktion entsprechend bei 3,1 (p=0,655), 4,9 (p=0,28), 7,5 (p=0,017) und 2,1 mmHg. Es wurden keine offensichtlichen Unterschiede bei der Blutdrucksenkung auf der Grundlage von Alter, dem Tannerstadium oder der ethnischen Zugehörigkeit beobachtet.

#### Wirkung bei Herzinsuffizienz:

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 Reduktion der Gesamtmortalität im Vergleich zu Placebo um 34 % [p = 0,0062 (korrigiert); p = 0,00009 (nominal)]. In der Metoprolol-Gruppe starben 145 Patienten (Mortalitätsrate 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].

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 %
Killip-Klasse III	15,6%	9,9%



## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption und Verteilung

Metoprolol wird nach oraler Applikation vollständig resorbiert. 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 *Metoprolol-ratiopharm<sup>®</sup> Succinat 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 „Metabolismus und Elimination“). Nach einer einmal täglichen Gabe wird eine maximale Metoprolol-Plasmakonzentration erreicht, die etwa doppelt so hoch ist wie die minimalen Plasmaspiegel.

### Metabolismus 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.

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 Gewichtsabnahme) 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.)  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
D-Glucose

#### Filmüberzug:

Hypromellose  
Talkum  
Macrogol (6000)  
Titandioxid (E 171)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium-Blister  
30 Retardtabletten  
50 Retardtabletten  
100 Retardtabletten

HDPE-Flaschen mit PP-Schraubverschluss  
100 Retardtabletten

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

*Metoprolol-ratiopharm<sup>®</sup> Succinat 23,75 mg Retardtabletten*  
64889.00.00

*Metoprolol-ratiopharm<sup>®</sup> Succinat 47,5 mg Retardtabletten*  
64890.00.00

*Metoprolol-ratiopharm<sup>®</sup> Succinat 95 mg Retardtabletten*  
64891.00.00

*Metoprolol-ratiopharm<sup>®</sup> Succinat 190 mg Retardtabletten*  
64892.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. Juli 2009

**10. STAND DER INFORMATION**

Oktober 2013

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

# Metoprolol-ratiopharm<sup>®</sup> Succinat Retardtabletten

**ratiopharm**

## ZUSÄTZLICHE ANGABEN ZUR BIOVERFÜGBARKEIT

Die folgende Bioverfügbarkeitsstudie an jeweils 38 Probanden wurde im Jahr 2007 für Metoprolol-ratiopharm<sup>®</sup> Succinat 190 mg Retardtabletten im Vergleich zu Beloc-Zok<sup>®</sup> forte 190 mg durchgeführt:

Pharmakokinetische Parameter von Metoprolol nach Einmalgabe von 1 Retardtablette Metoprolol-ratiopharm<sup>®</sup> Succinat 190 mg Retardtabletten bzw. Beloc-Zok<sup>®</sup> forte 190 mg nach einem fettreichen Frühstück.

	<b>Metoprolol-ratiopharm<sup>®</sup> Succinat 190 mg Retardtabletten</b> (MW ± SD)	<b>Beloc-Zok<sup>®</sup> forte 190 mg</b> (MW ± SD)
$C_{\max}$ [ng/ml]	118,4 ± 56,9	113,6 ± 54,5
$t_{\max}$ [h]	11,0	10,0
$AUC_{0-t}$ [h x ng/ml]	2364,5 ± 1528,0	2258,9 ± 1436,4
$AUC_{0-\infty}$ [h x ng/ml]	2410,4 ± 1595,7	2300,1 ± 1507,5

$C_{\max}$  maximale Plasmakonzentration

$t_{\max}$  Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

$AUC_{0-t}$  Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve berechnet von der ersten Einnahme bis zur Einnahme zum Zeitpunkt t

$AUC_{0-\infty}$  Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve berechnet von der ersten Einnahme bis zur Einnahme zum Zeitpunkt  $t=\infty$

MW arithmetischer Mittelwert

SD Standardabweichung

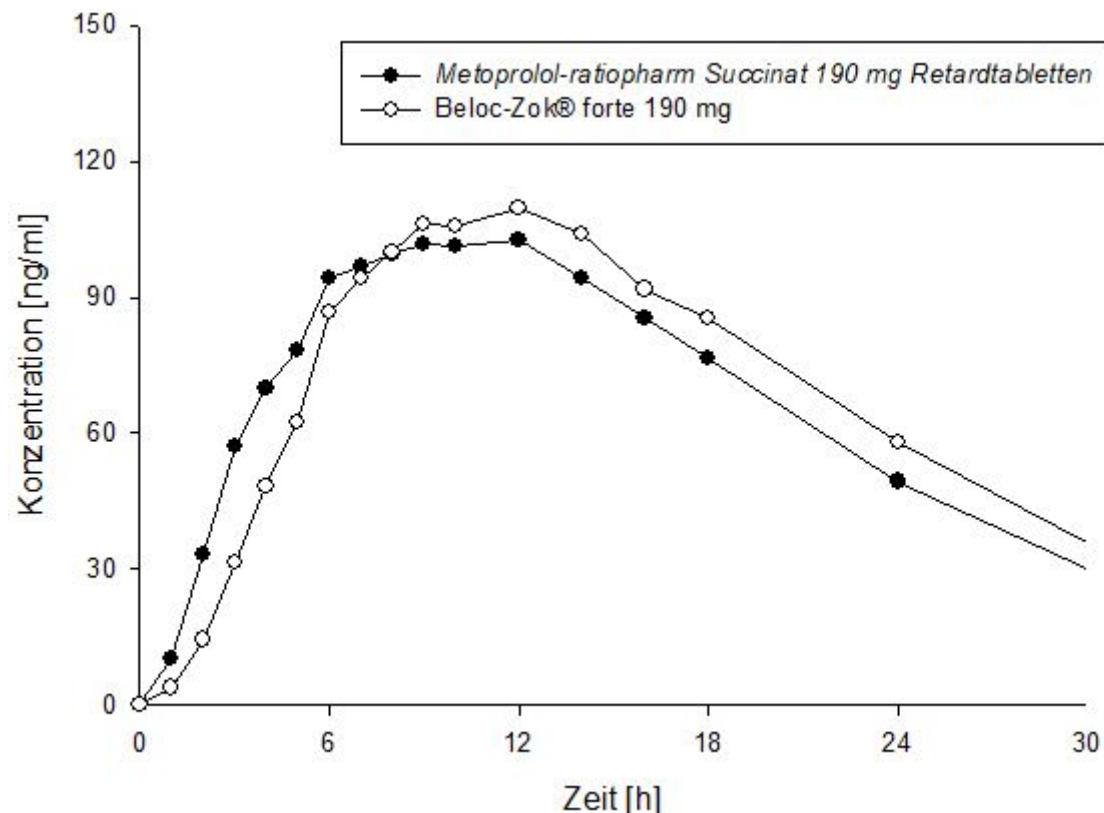


Abb. 1: Mittelwerte der Plasmakonzentration von Metoprolol nach Einmalgabe von 1 Retardtablette Metoprolol-ratiopharm<sup>®</sup> Succinat 190 mg Retardtabletten bzw. Beloc-Zok<sup>®</sup> forte 190 mg

# Metoprolol-ratiopharm<sup>®</sup> Succinat Retardtabletten

**ratiopharm**

## Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von Metoprolol-ratiopharm<sup>®</sup> Succinat 190 mg Retardtabletten im Vergleich zu Beloc-Zok<sup>®</sup> forte 190 mg beträgt 105 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten von  $AUC_{0-t}$  s. o.).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen  $AUC$ ,  $C_{max}$  und  $t_{max}$  dieser Studie beweist Bioäquivalenz zu Beloc-Zok<sup>®</sup> forte 190 mg.

Die folgende Bioverfügbarkeitsstudie an jeweils 31 Probanden wurde im Jahr 2007 für Metoprolol-ratiopharm<sup>®</sup> Succinat 190 mg Retardtabletten im Vergleich zu Beloc-Zok<sup>®</sup> forte 190 mg durchgeführt:

Pharmakokinetische Parameter von Metoprolol nach Mehrfachgabe von 1 Retardtablette Metoprolol-ratiopharm<sup>®</sup> Succinat 190 mg Retardtabletten bzw. Beloc-Zok<sup>®</sup> forte 190 mg.

	Metoprolol-ratiopharm <sup>®</sup> Succinat 190 mg Retardtabletten (MW ± SD)	Beloc-Zok <sup>®</sup> forte 190 mg (MW ± SD)
$C_{max, ss}$ [ng/ml]	180,11 ± 112,52	170,32 ± 95,11
$C_{min, ss}$ [ng/ml]	79,17 ± 70,25	74,11 ± 66,22
$t_{max, ss}$ [h]	12,0	9,0
$AUC_t$ [h x ng/ml]	3167,25 ± 2207,52	3006,80 ± 1927,34

$C_{max, ss}$  maximale Plasmakonzentration im Steady state

$C_{min, ss}$  minimale Plasmakonzentration im Steady state

$t_{max, ss}$  Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration im Steady state

$AUC_t$  Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW arithmetischer Mittelwert

SD Standardabweichung

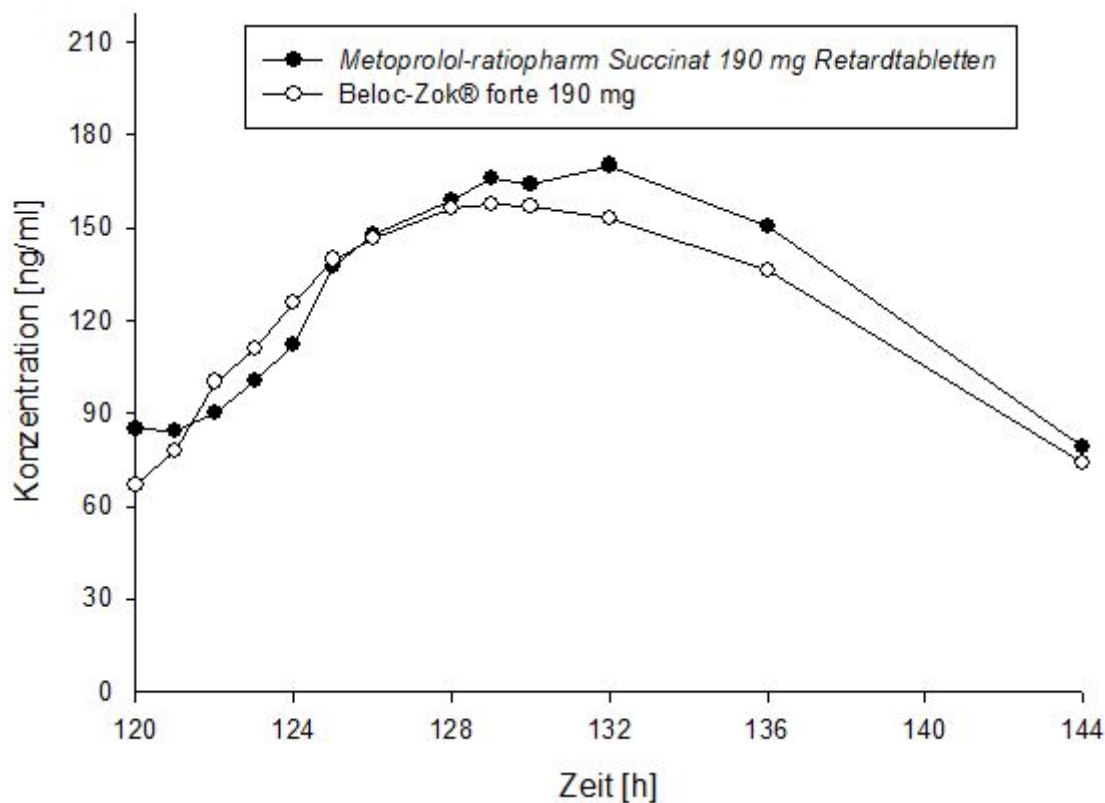


Abb. 2: Mittelwerte der Plasmakonzentration von Metoprolol nach Mehrfachgabe von 1 Retardtablette Metoprolol-ratiopharm<sup>®</sup> Succinat 190 mg Retardtabletten bzw. Beloc-Zok<sup>®</sup> forte 190 mg im Steady state.