

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

**ratiopharm**

## 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.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 1 Retardtablette enthält D-Glucose und maximal 1,84 mg Saccharose.

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

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 1 Retardtablette enthält D-Glucose und maximal 3,68 mg Saccharose.

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

Jede Retardtablette enthält 95 mg Metoprololsuccinat entsprechend 100 mg Metoprololtartrat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 1 Retardtablette enthält D-Glucose und maximal 7,36 mg Saccharose.

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

Jede Retardtablette enthält 190 mg Metoprololsuccinat entsprechend 200 mg Metoprololtartrat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 1 Retardtablette enthält D-Glucose und maximal 14,72 mg Saccharose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

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

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

*Erwachsene*

*Metoprolol-ratiopharm<sup>®</sup> Succinat 23,75 mg/47,5 mg/95 mg/190 mg Retardtabletten*

- 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)

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

- Hypertonie
- Angina pectoris
- Tachykardie Arrhythmien
- Erhaltungstherapie nach Myokardinfarkt
- Hyperkinetisches Herzsyndrom
- Migräneprophylaxe

# Metoprolol-ratiopharm® Succinat Retardtabletten

**ratiopharm**

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 Standardtherapie (ACE-Hemmer und Diuretika, ggf. Herzglykoside) erhalten, individuell angepasst werden.

Die empfohlene Anfangsdosis für Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA-Klasse II beträgt 23,75 mg Metoprololsuccinat einmal täglich während der ersten beiden Behandlungswochen. Die empfohlene Anfangsdosis für Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA-Klasse III beträgt einmal täglich 11,88 mg Metoprololsuccinat in der ersten Behandlungswoche.

Danach wird eine Verdopplung der Dosis alle zwei Wochen bis zur Höchstdosis von 190 mg Metoprololsuccinat täglich oder auf die höchste vom Patienten vertragene Dosis empfohlen. Für die Langzeitbehandlung ist eine Tagesdosis von 190 mg Metoprololsuccinat oder die höchste vom Patienten vertragene Dosis anzustreben.

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 initial auftretender Blutdruckabfall spricht nicht zwangsläufig gegen eine Langzeittherapie mit Metoprolol, aber die Dosis sollte so lange reduziert werden, bis der Zustand des Patienten stabil ist.

#### Hypertonie

47,5 mg, 95 mg oder 190 mg Metoprololsuccinat einmal täglich (entspricht einer Retardtablette Metoprolol-ratiopharm® Succinat 47,5 mg, Metoprolol-ratiopharm® Succinat 95 mg bzw. Metoprolol-ratiopharm® Succinat 190 mg).

#### Angina pectoris

47,5 mg, 95 mg oder 190 mg Metoprololsuccinat einmal täglich (entspricht einer Retardtablette Metoprolol-ratiopharm® Succinat 47,5 mg, Metoprolol-ratiopharm® Succinat 95 mg bzw. Metoprolol-ratiopharm® Succinat 190 mg). Bei nächtlicher Angina pectoris sollte Metoprololsuccinat auch abends eingenommen werden.

#### Tachykardie Arrhythmien

47,5 mg, 95 mg oder 190 mg Metoprololsuccinat einmal täglich (entspricht einer Retardtablette Metoprolol-ratiopharm® Succinat 47,5 mg, Metoprolol-ratiopharm® Succinat 95 mg bzw. Metoprolol-ratiopharm® Succinat 190 mg).

#### Erhaltungstherapie nach Myokardinfarkt

95 bis 190 mg Metoprololsuccinat einmal täglich (entspricht einer Retardtablette Metoprolol-ratiopharm® Succinat 95 mg bzw. Metoprolol-ratiopharm® Succinat 190 mg).

#### Hyperkinetisches Herzsyndrom

47,5 mg, 95 mg oder 190 mg Metoprololsuccinat einmal täglich (entspricht einer Retardtablette Metoprolol-ratiopharm® Succinat 47,5 mg, Metoprolol-ratiopharm® Succinat 95 mg bzw. Metoprolol-ratiopharm® Succinat 190 mg).

#### Migräneprophylaxe

Die einmal tägliche Gabe von 95 mg Metoprololsuccinat ist gewöhnlich ausreichend (entspricht einer Retardtablette Metoprolol-ratiopharm® Succinat 95 mg).

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Anpassung der Dosis ist nicht notwendig.

#### Eingeschränkte Leberfunktion

Bei stark eingeschränkter Leberfunktion ist die Elimination von Metoprololsuccinat vermindert, so dass eine Reduktion der Dosis in Betracht zu ziehen ist (siehe Abschnitt 5.2).

Es liegen keine Untersuchungen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen vor. Die Dosissteigerung sollte bei diesen Patienten daher mit besonderer Vorsicht erfolgen.

# Metoprolol-ratiopharm® Succinat Retardtabletten

**ratiopharm**

## 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 Jugendliche

### Hypertonie

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® Succinat Retardtabletten wird einmal täglich unabhängig von den Mahlzeiten 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
- manifester und klinisch signifikanter Sinusbradykardie (Herzfrequenz < 50 Schläge/Min vor der Behandlung)
- Sick-Sinus-Syndrom, außer bei Patienten mit einem permanenten Herzschrittmacher
- kardiogenem Schock
- schweren peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen
- Hypotonie (systolisch < 90 mmHg)
- metabolischer Azidose
- bronchiale Hyperreagibilität
- gleichzeitiger Anwendung von MAO-Inhibitoren (Ausnahme MAO-B-Inhibitoren).

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

- instabiler, dekompensierter Herzinsuffizienz (Lungenödem, Hypoperfusion oder Hypotension),
- kontinuierlicher oder intermittierender Behandlung mit positiv inotrop wirkenden Betasympathomimetika,
- einer Herzfrequenz < 68 Schlägen/Min in Ruhe vor der Behandlung,
- wiederholt erniedrigtem Blutdruck unter 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).

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

**ratiopharm**

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei:

- AV-Block I. Grades, da es zu einer Verschlimmerung kommen kann, die möglicherweise zu einem totalen AV-Block führt,
- Diabetes-Patienten mit stark schwankenden Blutzuckerwerten sowie bei strengem Fasten,
- Patienten mit einem hormonproduzierenden Tumor des Nebennierenmarks (Phäochromozytom, vorherige und begleitende Therapie mit Alphablockern erforderlich),
- Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2).

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).

Wenn Patienten zunehmend eine Bradykardie entwickeln, sollte *Metoprolol-ratiopharm<sup>®</sup> Succinat Retardtabletten* in geringerer Dosis gegeben oder ausschleichend abgesetzt werden.

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

Bei Asthmatikern müssen Betarezeptorenblocker mit Vorsicht angewendet werden. Eine gleichzeitige Therapie mit beta<sub>2</sub>-Sympathomimetika sollte begonnen werden (mit Tabletten und/oder als Inhalation). Die Dosis des beta<sub>2</sub>-Agonisten sollte zu Beginn der Behandlung mit Metoprololsuccinat möglichst überprüft (erhöht) werden.

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

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

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

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

- instabile Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse IV)
- instabile Angina pectoris in den letzten 28 Tagen
- Nierenfunktionsstörungen
- Leberfunktionsstörungen
- Patienten über 80 Jahre
- Patienten unter 40 Jahren
- 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 von *Metoprolol-ratiopharm<sup>®</sup> Succinat* kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

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

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

### Calciumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazemtyp oder Antiarrhythmika

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.

Die kardiodepressiven Wirkungen von Metoprolol und Antiarrhythmika können sich addieren.

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

**ratiopharm**

## Nifedipin

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

## Nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel

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

## Allgemeinanästhesie

Bei Patienten, die Betarezeptorenblocker anwenden, wird durch Inhalationsanästhetika der negative inotrope Effekt von Betarezeptorenblockern verstärkt. Deshalb sollte der Anästhesist über die Behandlung mit Metoprolol informiert werden.

## MAO-Inhibitoren

MAO-Inhibitoren (ausgenommen MAO-B-Inhibitoren) dürfen wegen möglicher überschießender Hypertension nicht zusammen mit Metoprolol angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

## Andere Arzneimittel mit blutdrucksenkender Wirkung

Metoprolol kann die Wirkung von gleichzeitig angewendeten blutdrucksenkenden Arzneimitteln verstärken (z. B. besondere Vorsicht bei Prazosin).

## Sympathomimetika

Bei gleichzeitiger Anwendung von Metoprolol und Noradrenalin, Adrenalin oder anderen Sympathomimetika (zum Beispiel in Hustenmitteln, Nasen- und Augentropfen), ist ein beträchtlicher Blutdruckanstieg möglich.

## Reserpin, Alpha-Methyldopa, Clonidin und Guanfacin

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.

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

## Betarezeptorenblocker (z. B. in Augentropfen)

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

## Insulin und hypoglykämische Arzneimittel zum Einnehmen

Bei Diabetes-Patienten, die Insulin oder orale blutzuckersenkende Medikamente anwenden, kann die Behandlung mit Betarezeptorenblockern mit erhöhter oder verlängerter Hypoglykämie in Zusammenhang stehen. Symptome einer Hypoglykämie, besonders die Pulsbeschleunigung (Tachykardie), sind verschleiert oder abgemildert. Daher sind regelmäßige Blutzuckerkontrollen erforderlich. Die gleichzeitige Anwendung von Betablockern und Sulfonylharnstoffen kann das Risiko einer schweren Hypoglykämie erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

## Leberenzyminduktoren/-inhibitoren

Metoprolol ist ein Substrat für CYP2D6, ein Cytochrom-P450-Isoenzym.

Enzyminduzierende oder enzymhemmende Substanzen können die Plasmakonzentration von Metoprolol beeinflussen. Rifampicin senkt die Plasmakonzentration von Metoprolol. Alkohol und 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, die über CYP 2D6 metabolisiert werden, wie z. B. Antiarrhythmika, Antihistaminika, Histamin-2-Rezeptorantagonisten, Antidepressiva, Antipsychotika und COX-2-Inhibitoren, können die Plasmakonzentration von Metoprolol erhöhen.

## Lidocain

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

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

Metoprolol sollte nicht während der Schwangerschaft eingenommen werden, es sei denn, die Einnahme wird als notwendig erachtet.

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

**ratiopharm**

Betarezeptorenblocker verursachen eine verminderte Durchblutung der Plazenta. Dies wurde mit Wachstumsverzögerung, intrauterinem Tod, Fehlgeburt und frühzeitigen Wehen in Zusammenhang gebracht. Es wird daher empfohlen, schwangere Frauen, die mit Metoprololsuccinat behandelt werden, entsprechend zu überwachen. Betarezeptorenblocker können beim Fetus, Neugeborenen und beim gestillten Kind möglicherweise Nebenwirkungen, wie z. B. Bradykardie, verursachen. Wegen der Möglichkeit des Auftretens von Nebenwirkungen, wie z. B. Bradykardie, Hypotonie und Hypoglykämie, beim Neugeborenen soll die Therapie mit Metoprolol 48–72 Stunden vor dem errechneten Geburtstermin beendet werden. Ist dies nicht möglich, muss das Neugeborene 48–72 Stunden nach der Geburt sorgfältig ärztlich überwacht werden.

## Stillzeit

Metoprolol sollte nicht während der Stillzeit eingenommen werden, es sei denn, die Einnahme wird als notwendig erachtet.

Metoprolol geht in die Muttermilch über. Obwohl die mit der Muttermilch aufgenommene Wirkstoffmenge wahrscheinlich keine Gefahr für das Kind darstellt, sollten gestillte Säuglinge auf Anzeichen einer Betablockade überwacht werden.

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

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle.

Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

## 4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

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

| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b> |                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sehr selten:                                        | Thrombozytopenie, Leukopenie                                                                                                          |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>        |                                                                                                                                       |
| Gelegentlich:                                       | Gewichtszunahme                                                                                                                       |
| <b>Psychiatrische Erkrankungen</b>                  |                                                                                                                                       |
| Gelegentlich:                                       | Depression, Konzentrationsstörungen, Benommenheit oder Schlaflosigkeit, Alpträume                                                     |
| Selten:                                             | Nervosität, Ängstlichkeit                                                                                                             |
| Sehr selten:                                        | Vergesslichkeit oder Gedächtnisstörungen, Verwirrtheit, Halluzinationen, Persönlichkeitsveränderung (z. B. Veränderung der Stimmung). |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>               |                                                                                                                                       |
| Sehr häufig:                                        | Müdigkeit                                                                                                                             |
| Häufig:                                             | Schwindel, Kopfschmerzen                                                                                                              |
| Gelegentlich:                                       | Parästhesien                                                                                                                          |
| Sehr selten:                                        | Geschmacksstörungen                                                                                                                   |
| <b>Augenerkrankungen</b>                            |                                                                                                                                       |
| Selten:                                             | Sehstörungen, gereizte Augen, verminderter Tränenfluss (dies ist beim Tragen von Kontaktlinsen zu beachten), Konjunktivitis           |

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

**ratiopharm**

|                                                                       |                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Erkrankungen des Ohrs und Labyrinths</b>                           |                                                                                                                                                                                       |
| Sehr selten:                                                          | Tinnitus, Hörstörungen                                                                                                                                                                |
| <b>Herzerkrankungen</b>                                               |                                                                                                                                                                                       |
| Häufig:                                                               | Bradykardie, Palpitationen                                                                                                                                                            |
| Gelegentlich:                                                         | vorübergehende Verstärkung der Symptome der Herzinsuffizienz mit peripheren Ödemen, AV-Block 1. Grades, Präkordialschmerz, kardiogener Schock bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt |
| Selten:                                                               | Arrhythmien, Überleitungsstörungen                                                                                                                                                    |
| <b>Gefäßkrankungen</b>                                                |                                                                                                                                                                                       |
| Häufig:                                                               | Kältegefühl in den Gliedmaßen, ausgeprägter Blutdruckabfall und orthostatische Hypotonie, sehr selten mit Synkope                                                                     |
| Sehr selten:                                                          | Nekrose bei Patienten mit schweren peripheren Durchblutungsstörungen vor der Behandlung                                                                                               |
| Nicht bekannt:                                                        | Verschlechterung einer Claudicatio intermittens oder eines Raynaud-Syndroms                                                                                                           |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</b> |                                                                                                                                                                                       |
| Häufig:                                                               | Atemnot bei Anstrengung bei entsprechend veranlagten Patienten (z. B. bei Asthmatikern)                                                                                               |
| Gelegentlich:                                                         | Bronchospasmen                                                                                                                                                                        |
| Selten:                                                               | allergische Rhinitis                                                                                                                                                                  |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                        |                                                                                                                                                                                       |
| Häufig:                                                               | vorübergehende Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit, Bauchschmerzen, Diarrhoe, Verstopfung                                                                                             |
| Gelegentlich:                                                         | Erbrechen                                                                                                                                                                             |
| Selten:                                                               | Mundtrockenheit                                                                                                                                                                       |
| <b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>                                  |                                                                                                                                                                                       |
| Selten:                                                               | anormale Werte bei Leberfunktionstests                                                                                                                                                |
| Sehr selten:                                                          | Hepatitis                                                                                                                                                                             |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>             |                                                                                                                                                                                       |
| Gelegentlich:                                                         | Hautreaktionen wie Rötung und Juckreiz sowie Hautausschläge (z. B. in Form von psoriasiformen Hautveränderungen und dystrophen Hautläsionen), vermehrtes Schwitzen                    |
| Selten:                                                               | Haarausfall                                                                                                                                                                           |
| Sehr selten:                                                          | Lichtempfindlichkeit mit Auftreten von Hautausschlägen nach Lichteinwirkung, Verschlimmerung einer Psoriasis, Auslösen einer Psoriasis                                                |
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>         |                                                                                                                                                                                       |
| Gelegentlich:                                                         | Muskelkrämpfe                                                                                                                                                                         |
| Sehr selten:                                                          | Arthralgie, Muskelschwäche                                                                                                                                                            |
| <b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>          |                                                                                                                                                                                       |
| Selten:                                                               | Impotenz und andere Sexualstörungen, Induratio penis plastica (Peyronie-Krankheit)                                                                                                    |

Insbesondere zu Beginn der Behandlung kann es sehr häufig zu zentralnervösen Störungen wie Müdigkeit, häufig auch zu Schwindelgefühl und Kopfschmerzen kommen.

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

## Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

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

**ratiopharm**

## 4.9 Überdosierung

### Symptome

Das klinische Bild ist in Abhängigkeit vom Ausmaß der Intoxikation im Wesentlichen von kardiovaskulären und zentralnervösen Symptomen geprägt: Hypotonie, Sinusbradykardie, Bradyarrhythmie, Herzleitungsstörungen, Herzinsuffizienz, kardiogenem Schock, Herzstillstand, Bronchospasmen. Zusätzlich können Atembeschwerden, Erbrechen, Bewusstlosigkeit, gelegentlich auch generalisierte Krampfanfälle auftreten.

### Maßnahmen

Die Patienten sollten in ein Krankenhaus eingewiesen und generell intensivmedizinisch mit unterstützenden Maßnahmen, laufender Überwachung und Beobachtung behandelt werden.

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

Neben allgemeinen Maßnahmen der primären Giftelimination (Magenspülung und/oder Verabreichung von Aktivkohle) müssen unter intensivmedizinischen Bedingungen die vitalen Parameter überwacht und gegebenenfalls korrigiert werden.

Bei Bradykardie und Herzleitungsstörungen können Atropin, Sympathomimetika oder ein Herzschrittmacher eingesetzt werden.

Hypotonie, akuter Herzinfarkt und Schock können mit geeigneten Volumenersatzmitteln, einer Glucagon-Injektion (falls erforderlich gefolgt von einer Glucagon-Infusion) und intravenöser Anwendung von Sympathomimetika wie Dobutamin (bei bestehender Vasodilatation zusammen mit einem Alpha-1-Adrenozeptoragonisten) behandelt werden. Die intravenöse Gabe von Calcium kann ebenfalls in Betracht gezogen werden.

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

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

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

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten, selektiv

ATC-Code: C07AB02

Metoprolol ist ein selektiver  $\beta_1$ -Rezeptorenblocker, d. h. er blockiert  $\beta_1$ -Rezeptoren im Herzen bei Dosierungen, die deutlich niedriger sind als die für die Blockade von  $\beta_2$ -Rezeptoren erforderlichen.

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 ( $\beta_1$ -Blockade) von Metoprolol-ratiopharm<sup>®</sup> Succinat sind über 24 Stunden gleichmäßiger als jene, die mit konventionellen Tablettenformen von selektiven  $\beta_1$ -Rezeptorenblockern erreicht werden.

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



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

**ratiopharm**

## Wirkung bei Herzinsuffizienz

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

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

Durch die zusätzliche Gabe von retardiertem Metoprololsuccinat wurde die Gesamtmortalität im Vergleich zu Placebo um 34 % gesenkt (Gesamtmortalität: 7,2 % in der Metoprolol-Gruppe vs. 11,0 % in der Placebo-Gruppe). Die Zahl der Hospitalisierungen aufgrund kardiovaskulärer Erkrankungen sank um 16 % (649 Hospitalisierungen in der Metoprolol-Gruppe vs. 773 Hospitalisierungen in der Placebo-Gruppe), die der Krankenhauseinweisungen aufgrund der Verschlechterung der Herzinsuffizienz um 30 % (317 Hospitalisierungen in der Metoprolol-Gruppe vs. 451 Hospitalisierungen in der Placebo-Gruppe). In der Metoprolol-Gruppe mussten 205 Patienten (10,3 %) und in der Placebo-Gruppe 245 Patienten (12,2 %) die Therapie wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen vorzeitig abbrechen. Unter der Therapie mit Metoprololsuccinat musste im Vergleich zu Placebo die Therapie häufiger wegen Bradykardie, Hypotonie, Schwindel und Müdigkeit abgebrochen werden. Während der gesamten Studiendauer erlitten in der Metoprolol-Gruppe 28 Patienten einen Apoplex (davon 10 letal und 18 nicht letal) und in der Placebo-Gruppe 32 Patienten (2 letal und 30 nicht letal).

In einer chinesischen Studie 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 $\geq 70$ Jahre        | 8,4 %             | 6,1 %   |
| Blutdruck $< 120$ mmHg       | 7,8 %             | 5,4 %   |
| Herzfrequenz $\geq 110$ /min | 14,4 %            | 11 %    |
| Killip-Klasse III            | 15,6 %            | 9,9 %   |

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

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.

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 Freisetzungsrates von Metoprolol kontrolliert.

### Verteilung

Nur ein kleiner Anteil von Metoprolol, ca. 5–10 %, wird an Plasmaproteine gebunden.

Die Retardtablette zerfällt schnell und das Retardgranulat verteilt sich im Gastrointestinaltrakt, wo Metoprolol über 20 Stunden kontinuierlich freigesetzt wird. Die Freisetzungsrates ist unabhängig von physiologischen Faktoren, wie z. B. pH-Wert, Nahrungsaufnahme und Peristaltik.

### Biotransformation

Die Metabolisierung von Metoprolol erfolgt durch Oxidation in der Leber. Metoprolol wird überwiegend über das Leberenzym Cytochrom (CYP) 2D6 metabolisiert. Zwei der drei bekannten Hauptmetaboliten zeigen eine schwach betarezeptorenblockierende Wirkung.

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

**ratiopharm**

## Elimination

Mehr als 95 % einer oralen Dosis werden im Urin ausgeschieden. Ca. 10 % der Dosis werden unverändert ausgeschieden. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit von Metoprolol beträgt im Durchschnitt 3,5 Stunden. Daher wird über ein Dosierungsintervall von 24 Stunden eine gleichmäßige Metoprololplasmakonzentration erreicht.

## Ältere Patienten

Bei älteren Patienten unterscheidet sich die Pharmakokinetik von Metoprolol nicht von der von jüngeren Patienten.

## Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion unterscheidet sich die Pharmakokinetik von Metoprolol nicht von der von Patienten mit normaler Nierenfunktion.

## Eingeschränkte Leberfunktion

Eine mäßige Einschränkung der Leberfunktion beeinflusst die Pharmakokinetik von Metoprolol nicht.

Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion und portokavalem Shunt ist jedoch die Bioverfügbarkeit von Metoprolol erhöht und die Gesamt-Clearance vermindert. Bei Patienten mit portokavalem Shunt können die AUC-Werte auf das etwa 6-Fache wie bei Gesunden ansteigen und kann die Gesamt-Clearance auf 0,3 l/min reduziert sein.

## Kinder und Jugendliche

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

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

- Akute Toxizität  
Maus: oral LD<sub>50</sub> 870 mg/kg KG  
Ratte: oral LD<sub>50</sub> 2.500–3.750 mg/kg KG  
Weitere Angaben: siehe Abschnitt 4.9.
- Chronische Toxizität  
Hund: oral 2 × 40 mg/kg KG über 3 Monate ohne toxische Schädigung.  
Untersuchungen zur chronischen Toxizität an verschiedenen Tierspezies erbrachten keine Hinweise auf substanzbedingte toxische Effekte.
- Kanzerogenität  
Es liegen Ergebnisse von Kanzerogenitätsstudien an Ratten und Mäusen vor, aus denen sich kein kanzerogenes Potenzial für den Menschen ableiten lässt.
- Mutagenität  
Metoprolol wurde keiner ausführlichen Mutagenitätsprüfung unterzogen. Bisherige Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes Potenzial.
- Reproduktionstoxikologie  
Untersuchungen an zwei Tierspezies (Ratte, Kaninchen) haben keine Hinweise auf teratogene Eigenschaften von Metoprolol ergeben.  
Für den Menschen liegen keine Erkenntnisse über die Sicherheit einer Anwendung im 1. und 2. Trimester der Schwangerschaft vor. Bei der Anwendung von Metoprolol in den letzten drei Monaten der Schwangerschaft sind bei bisher ca. 100 Mutter-Kind-Paaren keine Schädigungen der Neugeborenen beobachtet worden. Metoprolol ist plazentagängig. Zum Zeitpunkt der Geburt sind die Serumkonzentrationen von Mutter und Kind vergleichbar. In der Muttermilch erreicht Metoprolol das Dreifache der gleichzeitig bei der Mutter gemessenen Serumkonzentration. Bei täglicher Einnahme von 200 mg Metoprolol werden ca. 225 Mikrogramm Metoprolol pro Liter Milch ausgeschieden. Diese Menge Metoprolol hat in klinischen Untersuchungen zu keinen Anzeichen einer Betablockade beim Säugling geführt.

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

**ratiopharm**

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Tablettenkern:

Saccharose  
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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

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

**ratiopharm**

## 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/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. Juli 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 2. Dezember 2013

## 10. STAND DER INFORMATION

Januar 2026

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

# Metoprolol-ratiopharm® Succinat Retardtabletten

**ratiopharm**

## ZUSÄTZLICHE ANGABEN ZUR BIOVERFÜGBARKEIT

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

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

|                              | Metoprolol-ratiopharm® Succinat 190 mg Retardtabletten<br>(MW ± SD) | Beloc-Zok® forte 190 mg<br>(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

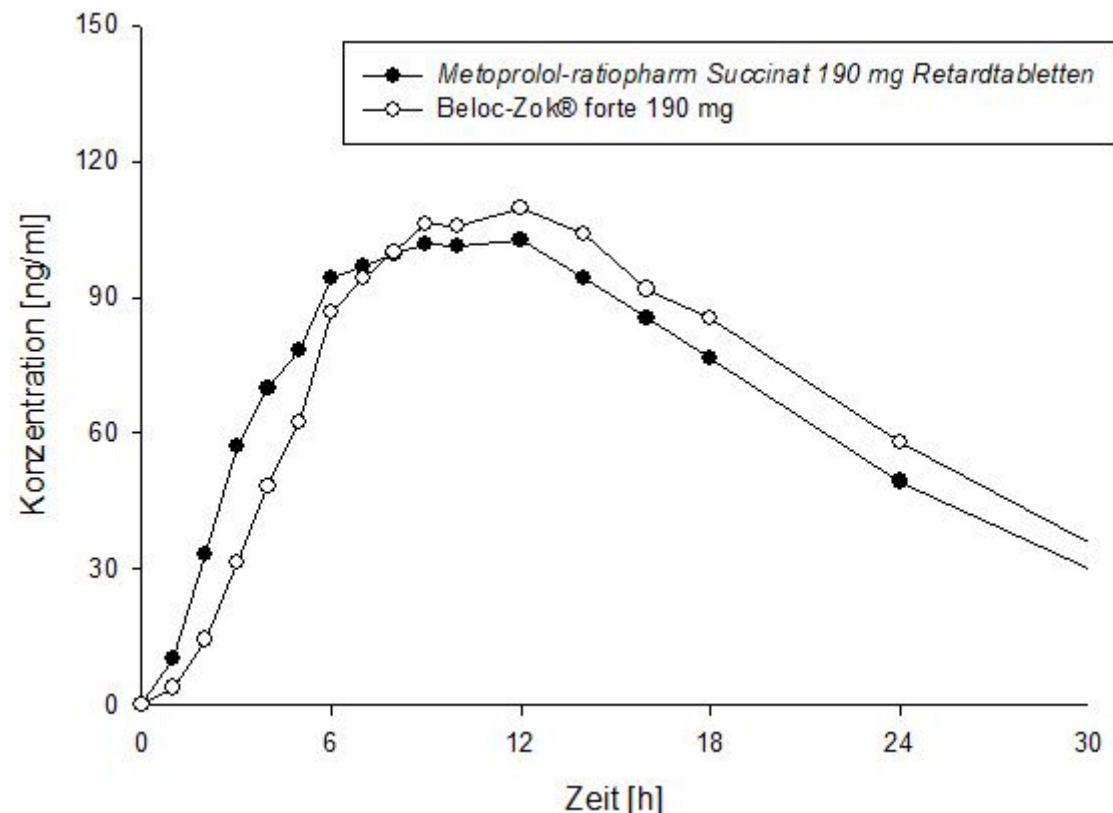


Abb. 1: Mittelwerte der Plasmakonzentration von Metoprolol nach Einmalgabe von 1 Retardtablette Metoprolol-ratiopharm® Succinat 190 mg Retardtabletten bzw. Beloc-Zok® forte 190 mg

# 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<br>(MW ± SD) | Beloc-Zok <sup>®</sup> forte 190 mg<br>(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

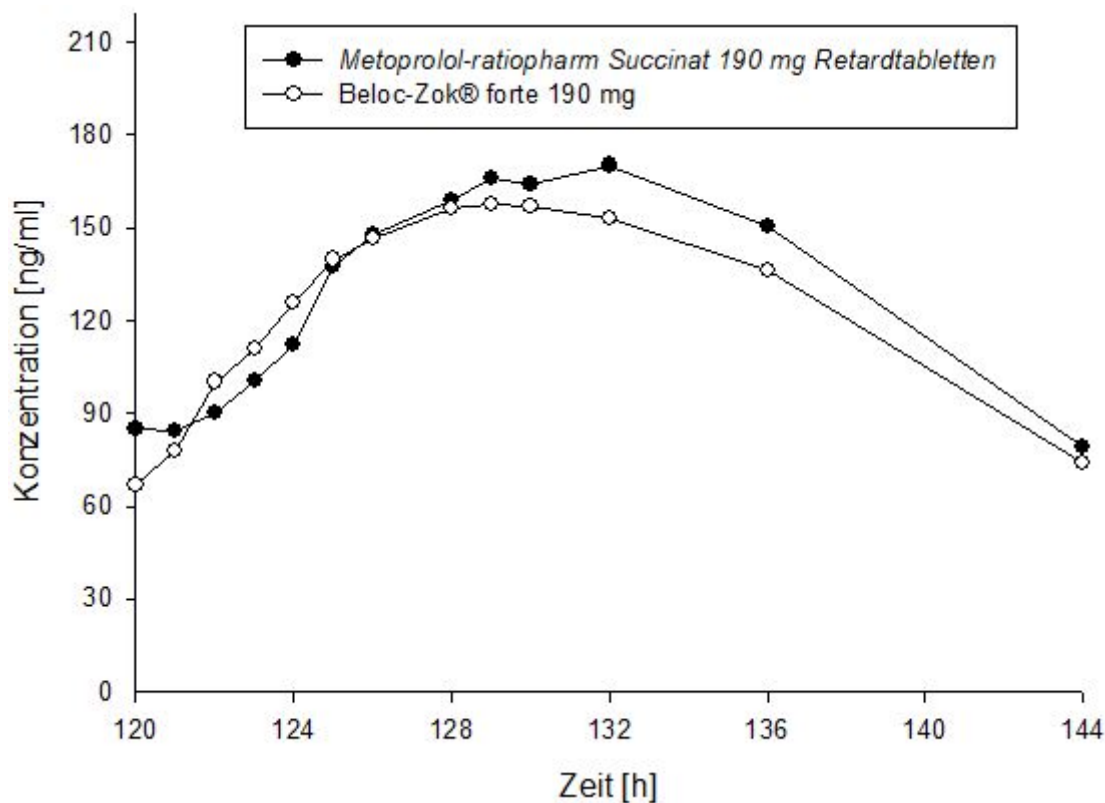


Abb. 2: Mittelwerte der Plasmakonzentration von Metoprolol nach Mehrfachgabe von 1 Retardtablette Metoprolol-ratiopharm<sup>®</sup> Succinat 190 mg Retardtabletten bzw. Beloc-Zok<sup>®</sup> forte 190 mg im Steady state.