

Mylan dura Metoprololsuccinat dura® Retardtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Metoprololsuccinat dura 23,75 mg Retardtabletten

Metoprololsuccinat dura 47,5 mg Retardtabletten

Metoprololsuccinat dura 95 mg Retardtabletten

Metoprololsuccinat dura 190 mg Retardtabletten

Wirkstoff: Metoprololsuccinat

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Metoprololsuccinat dura 23,75 mg Retardtabletten:

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 Retardtablette enthält maximal 0,1 mg D-Glucose und maximal 1,84 mg Sucrose.

Metoprololsuccinat dura 47,5 mg Retardtabletten:

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 Retardtablette enthält maximal 0,2 mg D-Glucose und maximal 3,68 mg Sucrose.

Metoprololsuccinat dura 95 mg Retardtabletten:

1 Retardtablette enthält 95 mg Metoprololsuccinat, entsprechend 100 mg Metoprololtartrat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 Retardtablette enthält maximal 0,4 mg D-Glucose und maximal 7,36 mg Sucrose.

Metoprololsuccinat dura 190 mg Retardtabletten:

1 Retardtablette enthält 190 mg Metoprololsuccinat, entsprechend 200 mg Metoprololtartrat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 Retardtablette enthält maximal 0,8 mg D-Glucose und maximal 14,72 mg Sucrose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

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

Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Metoprololsuccinat dura 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 Informationen siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche (6 - 18 Jahre)

- Hypertonie

Metoprololsuccinat dura 47,5 mg/- 95 mg/ 190 mg Retardtabletten:

- Hypertonie

- Angina pectoris

- Tachykardie Arrhythmien, insbesondere supraventrikuläre Tachykardie

- Erhaltungstherapie nach Myokardinfarkt

- Hyperkinetisches Herzsyndrom

- Migräneprophylaxe.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung ist an die folgenden Richtlinien anzupassen:

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 Metoprololsuccinat in der ersten Behandlungswoche. Die Dosis kann in der zweiten Behandlungswoche auf 23,75 mg Metoprololsuccinat täglich erhöht werden.

Die empfohlene Anfangsdosis für Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA-Klasse II beträgt 23,75 mg Metoprololsuccinat einmal täglich während der ersten beiden Behandlungswochen. Danach wird eine Verdopplung der Dosis empfohlen. Die Dosis wird alle zwei Wochen auf bis zu 190 mg Metoprololsuccinat täglich oder auf die höchste vom Patienten vertragene Dosis verdoppelt. Für die Langzeitbehandlung ist eine Tagesdosis von 190 mg Metoprololsuccinat oder die höchste vom Patienten vertragene Dosis anzustreben. Der behandelnde Arzt sollte erfahren in der Therapie der stabilen symptomatischen Herzinsuffizienz sein. Nach jeder Dosiserhöhung sollte der Zustand des Patienten engmaschig kontrolliert werden. Im Fall eines Blutdruckabfalls kann eine Senkung

der Dosis der Begleitmedikationen notwendig sein. Ein Blutdruckabfall spricht nicht zwangsläufig gegen eine Langzeittherapie mit Metoprolol, aber die Dosis sollte so lange verringert werden, bis der Zustand des Patienten stabil ist.

Hypertonie

47,5 mg Metoprololsuccinat einmal täglich bei Patienten mit leichter bis mäßiger Hypertonie. Falls notwendig, kann die Dosis auf 95 bis 190 mg Metoprololsuccinat täglich erhöht oder ein anderes Antihypertensivum zusätzlich gegeben werden.

Kinder und Jugendliche

Die empfohlene Anfangsdosis bei Bluthochdruckpatienten ab 6 Jahren ist 0,48 mg/kg ***Metoprololsuccinat dura*** (0,48 mg/kg Metoprololsuccinat) einmal täglich. Mit Hilfe der unterschiedlichen Dosisstärken soll die Zieldosis so nah wie möglich erreicht werden. Bei Patienten, die auf eine Dosierung von 0,48 mg/kg nicht ansprechen, kann die Dosis auf 0,95 mg/kg ***Metoprololsuccinat dura*** (0,95 mg/kg Metoprololsuccinat) erhöht werden. 47,5 mg ***Metoprololsuccinat dura*** (47,5 mg Metoprololsuccinat) dürfen nicht überschritten werden. Bei Patienten, die auf eine Dosierung von 0,95 mg/kg nicht ansprechen, kann die Dosis auf ein Maximum von 1,9 mg/kg ***Metoprololsuccinat dura*** (1,9 mg/kg Metoprololsuccinat) erhöht werden. Dosierungen über 190 mg ***Metoprololsuccinat dura*** (190 mg Metoprololsuccinat) einmal täglich wurden bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht.

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

Angina pectoris

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

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

Metoprololsuccinat dura[®] Retardtabletten Mylan dura

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Anpassung der Dosis ist nicht notwendig.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen, z. B. bei der Behandlung von Patienten mit portokavalem Shunt, ist eine Reduktion der Dosis in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

Die Erfahrungen bei Kindern und Jugendlichen sind begrenzt. Daher wird die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen mit Ausnahme der Anwendung bei Hypertonie nicht empfohlen.

Dosisanpassung oder Absetzen der Behandlung

Das Absetzen der Behandlung oder Dosisanpassungen sollen nur in Absprache mit dem behandelnden Arzt erfolgen. Die Dauer der Behandlung bestimmt der behandelnde Arzt.

Wenn die Behandlung mit Metoprolol unterbrochen oder abgesetzt werden soll (vor allem bei Patienten mit Herzinsuffizienz, koronarer Herzkrankheit oder Myokardinfarkt), so sollte dies immer langsam und schrittweise über einen Zeitraum von mindestens 2 Wochen erfolgen. Die Dosis wird dabei schrittweise halbiert, bis die niedrigste Dosis von ½ Tablette mit 23,75 mg Metoprololsuccinat erreicht ist. Die letzte Dosis sollte über mindestens 4 Tage eingenommen werden, bevor das Arzneimittel abgesetzt wird. Treten Symptome auf, sollte das Absetzen der Behandlung langsamer erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Metoprololsuccinat dura sollte einmal täglich, möglichst morgens genommen werden. Die Einnahme kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen. Die Tabletten sollten im Ganzen geschluckt oder geteilt werden, sie dürfen nicht gekaut oder zerkleinert werden. Die Tabletten sollten zusammen mit Wasser (mindestens ein halbes Glas) eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Metoprolol darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Betarezeptorenblocker oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- AV-Block II. oder III. Grades
- höhergradiger SA-Block

- 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 in Ruhe vor der Behandlung)
- 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 oder einer Herzfrequenz < 68 Schläge/min in Ruhe vor der Behandlung (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

Asthma

Bei Asthmatikern müssen Betarezeptorenblocker mit Vorsicht angewendet werden. Wenn ein Asthmtiker bei Behandlungsbeginn mit Metoprolol einen beta₂-Agonisten (in Form von Tabletten oder als Inhalation) anwendet, sollte die Dosis des beta₂-Agonisten überprüft und unter Umständen erhöht werden. Aufgrund der konstanten Plasmaspiegel haben **Metoprololsuccinat dura Retardtabletten** jedoch eine geringere Wirkung auf beta₂-Rezeptoren als konventionelle Tablettenformen von selektiven beta₁-Rezeptorenblockern.

Diabetes

Metoprolol kann die eingestellte Behandlung eines Diabetes mellitus beeinflussen und die Symptome einer Hypoglykämie

maskieren. Das Risiko einer Beeinflussung des Zuckerhaushalts oder der Maskierung der Symptome einer Hypoglykämie ist geringer bei Anwendung von **Metoprololsuccinat dura Retardtabletten** als bei konventionellen Tablettenformen von selektiven beta₁-Rezeptorenblockern und deutlich geringer als bei Anwendung von nicht-selektiven Rezeptorenblockern.

AV-Erregungsleitungsstörungen

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

Herzerkrankungen

Bei Patienten mit Prinzmetal-Angina sind selektive beta₁-Rezeptorenblocker mit Vorsicht anzuwenden.

Periphere Durchblutungsstörung

Metoprolol kann wegen seiner anti-hypertensiven Wirkung die Symptome einer peripheren Durchblutungsstörung verstärken.

Leberfunktionsstörungen

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

Phäochromozytom

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

Hyperthyreose

Die Metoprolol-Therapie kann die Symptome einer Hyperthyreose maskieren.

Anästhesie und Operation

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

Absetzen der Behandlung

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

Mylan dura Metoprololsuccinat dura® Retardtabletten

Allergensensitivität und anaphylaktische Behandlungen

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

Psoriasis

Betarezeptorenblocker können eine Psoriasis verschlechtern oder ihre Entwicklung verursachen.

Herzinsuffizienz

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 Herzklap-penerkrankungen
- obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie
- nach oder bei geplanten operativen Eingriffen am Herzen innerhalb von 4 Monaten vor dem Behandlungsbeginn mit Metoprololsuccinat

Die Anwendung von **Metoprololsuccinat dura** kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Die Anwendung von **Metoprololsuccinat dura** als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Der Patient sollte auf negative inotrope und chronotrope Wirkungen hin überwacht werden, wenn Metoprolol zusammen mit Calciumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazemtyp oder Antiarrhythmika angewendet wird. Calciumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazemtyp oder andere Antiarrhythmika

sollten Patienten, die Betarezeptorenblocker erhalten, nicht intravenös gegeben werden (siehe Abschnitt 4.3).

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

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

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

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

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

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

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

Bei gleichzeitiger Anwendung von Metoprolol und Noradrenalin, Adrenalin oder anderen Sympathomimetika (z.B. in Arzneimitteln gegen Husten, Nasen- oder Augentropfen), ist ein beträchtlicher Blutdruckanstieg möglich. Bei gleichzeitiger Anwendung von Metoprolol und Reserpin, Alpha-Methyl-dopa, 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. Timololhaltige Augentropfen) behandelt werden, müssen ärztlich eng überwacht werden.

Metoprololsuccinat kann die Wirkung von Insulin oder oral verabreichten hypoglykämischen Arzneimitteln verstärken oder Symptome einer Hypoglykämie, insbesondere eine Tachykardie, abschwächen. Betarezeptorenblocker können die Insulinfreisetzung bei Typ-II-Diabetikern hemmen. Eine regelmäßige Kontrolle der Blutzuckerspiegel sollte durchgeführt werden und die blutzuckersenkende Therapie (Insulin und orale Hypoglykämika) sollte entsprechend angepasst werden.

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 CYP 2D6, einem Cytochrom P 450-Isoenzym.

Enzyminduzierende oder enzymhemmende Substanzen können die Plasmakonzentration von Metoprolol beeinflussen. Rifampicin und Barbitursäurederivate induzieren den Metabolismus von Metoprolol durch Enzyminduktion und senken die Plasmakonzentration von Metoprolol. Cimetidin, 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 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. Bei Beginn einer Behandlung mit Arzneimitteln, die als CYP 2D6-Inhibitoren bekannt sind, kann eine Dosisreduktion von Metoprolol notwendig sein.

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 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Da keine kontrollierten Studien zur Anwendung von Metoprolol in der Schwangerschaft vorliegen, darf Metoprolol in

Metoprololsuccinat dura[®] Retardtabletten Mylan dura

der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der Nutzen für die Mutter das Risiko für den Embryo/Fetus überwiegt (insbesondere während der ersten drei Monate).

Betarezeptorenblocker verursachen eine verminderte Durchblutung der Plazenta und können zum Tod des Fetus 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 (z.B. kardiale und pulmonale Komplikationen) überwacht werden.

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

Stillzeit:

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten (< 1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Thrombozytopenie, Leukopenie

Endokrine Erkrankungen

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

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Gewichtszunahme

Psychiatrische Erkrankungen

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

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindel, Kopfschmerzen
Gelegentlich: Parästhesien

Augenerkrankungen

Selten: Sehstörungen, trockene oder gereizte Augen, Konjunktivitis

Erkrankungen des Ohrs und Labyrinths

Sehr selten: Tinnitus, Hörstörungen

Herzkrankungen

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

Gelegentlich: vorübergehende Verschlechterung der Symptome der Herzinsuffizienz, AV-Block I. Grades, kardiogener Schock (im Zusammenhang mit akutem Myokardinfarkt), Präkordialschmerz
Selten: Funktionelle Herzbeschwerden, Arrhythmien, Überleitungsstörungen

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

Erkrankungen der Atemwege, des Brusttraums und des Mediastinums

Häufig: Atemnot bei Anstrengung
Gelegentlich: Bronchospasmen
Selten: Rhinitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: anormale Werte bei Leberfunktionstests
Sehr selten: Hepatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Hautausschlag (psoriasisforme Urtikaria und dystrophe Hautläsionen), vermehrtes Schwitzen
Selten: Haarausfall
Sehr selten: Lichtempfindlichkeit, Verschlimmerung einer Psoriasis, psoriasisähnliche Hautveränderungen

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Gelegentlich: Muskelkrämpfe
Sehr selten: Arthralgie, Muskelschwäche

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

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

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Müdigkeit
Gelegentlich: Ödeme

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**

Mylan dura Metoprololsuccinat dura® Retardtabletten

für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

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

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

Behandlung

Medizinische Kohle, falls nötig Magenspülung, um die Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt zu reduzieren.

Bei Schock und Hypotonie können Plasma oder Plasmasubstitute verabreicht werden.

Bei schwerer Hypotonie, Bradykardie oder der Gefahr von Herzversagen sollte der Patient einen β_1 -Agonisten (z. B. Prenalterol oder Dobutamin) intravenös in Intervallen von 2 – 5 Minuten oder als Dauerinfusion bis zum Erreichen der gewünschten Wirkung erhalten. Steht kein β_1 -Agonist zur Verfügung, kann auch Dopamin verwendet werden. Atropinsulfat (0,5 – 2,0 mg intravenös als Bolus) kann ebenfalls gegeben werden, um den Vagusnerv zu blockieren.

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

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

Bei refraktärer Bradykardie kann eine temporäre Schrittmachertherapie erforderlich sein.

Um Bronchospasmen zu vermeiden, kann der Patient einen β_2 -Agonisten oder Aminophyllin zunächst als Inhalation, und bei nicht ansprechen dieser Therapie, intravenös erhalten.

Bei Krampfanfällen ist die langsame intravenöse Gabe von Diazepam empfohlen.

Hinweis

Die Dosierungen zur Behandlung einer Überdosierung sind viel höher als die

normalerweise verwendeten therapeutischen Dosen, da der Betarezeptorenblocker die Betarezeptoren blockiert hat.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Metoprolol ist ein selektiver β_1 -Rezeptorenblocker, d. h. er blockiert β_1 -Rezeptoren im Herzen bei Dosierungen, die deutlich niedriger sind als die für die Blockade von β_2 -Rezeptoren erforderlichen. Bei hohen Dosierungen hat Metoprolol jedoch auch einen Einfluss auf die β_2 -Rezeptoren, z. B. von Bronchien oder Blutgefäßen.

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

Metoprolol verringert oder blockiert die stimulierende Wirkung von Katecholaminen auf das Herz (freigesetzt insbesondere in Zusammenhang mit körperlichem und mentalem Stress). Metoprolol verringert eine Tachykardie, ein erhöhtes Herzzeitvolumen und eine erhöhte Kontraktilität des Herzens, welche in der Regel durch die plötzliche Zunahme von Katecholaminen ausgelöst werden, und es senkt den Blutdruck. Die Plasmakonzentration und Wirksamkeit (β_1 -Blockade) von **Metoprololsuccinat dura Retardtabletten** sind über 24 Stunden gleichmäßiger als jene, die mit konventionellen Tablettenformen von selektiven β_1 -Rezeptorenblockern erreicht werden.

Da die Plasmakonzentrationen gleichmäßig sind, ist die klinische β_1 -Selektivität besser als jene, die mit konventionellen Tablettenformen von selektiven β_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 β_2 -Agonisten Patienten mit Symptomen einer obstruktiven Lungenerkrankung gegeben werden.

Wirkung bei Herzinsuffizienz:

Die MERIT-HF-Studie (3991 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, NYHA-Klasse II – IV und einer Ejektionsfraktion $\leq 40\%$), in der Metoprolol mit einer Standardtherapie für Herzinsuffizienz, d. h. einem Diuretikum, einem ACE-Hemmer oder Hydralazin, falls ein ACE-Hemmer nicht vertragen wurde, einem lang wirksamen Nitrat oder einem Angiotensin-

II-Antagonisten und - falls erforderlich - einem Herzglykosid, kombiniert wurde, zeigte neben anderen Ergebnissen eine Verringerung der Gesamtmortalität im Vergleich zu Placebo um 34 % [$p = 0,0062$ (korrigiert); $p = 0,00009$ (nominal)]. In der Metoprolol-Gruppe starben 145 Patienten (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:

<i>Relative Häufigkeit eines kardiogenen Schocks bei bestimmten Patientengruppen der COMMIT-Studie:</i>		
Patientenmerkmale	Behandlungsgruppe	
	Metoprolol	Placebo
Alter ≥ 70 Jahre	8,4 %	6,1 %
Blutdruck < 120 mmHg	7,8 %	5,4 %
Herzfrequenz ≥ 110 /min	14,4 %	11,0 %
Killip-Klasse III	15,6 %	9,9 %

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Metoprolol wird nach oraler Applikation fast vollständig resorbiert (95 %). Aufgrund eines ausgeprägten First-pass-Metabolismus liegt die Verfügbarkeit nach einer oralen Einzeldosis bei ca. 35 %. Die Bioverfügbarkeit der Retardtabletten ist ca. um 20 – 30 % niedriger als die von

Metoprololsuccinat dura[®] Retardtabletten Mylan dura

konventionellen Tabletten, was jedoch keine klinisch signifikante Auswirkung hat, da die AUC-Werte (Puls) die gleichen wie bei der Anwendung konventioneller Tabletten sind. Nur ein kleiner Anteil von Metoprolol, ca. 5 – 10 %, wird an Plasmaproteine gebunden.

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

Biotransformation und Elimination

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

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

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

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

Dies führt jedoch zu keiner Verstärkung der betarezeptorenblockierenden Wirkung von Metoprolol.

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

Kinder und Jugendliche

Das pharmakokinetische Profil von Metoprolol gleicht bei pädiatrischen Hypertoniepatienten im Alter von 6 - 17 Jahren dem von Erwachsenen. Die orale Clearance (CL/F) stieg linear zum Körpergewicht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Sucrose
Maisstärke
Macrogol 6000
Polyacrylat-Dispersion 30 %
Talkum
Povidon K90
Mikrokristalline Cellulose
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
Hochdisperses Siliciumdioxid
D-Glucose

Filmüberzug:

Hypromellose
Talkum
Macrogol 6000
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium-Blisterpackung

Metoprololsuccinat dura 23,75 mg Retardtabletten:

Packungen mit 100 Retardtabletten

Metoprololsuccinat dura 47,5 mg/- 90 mg Retardtabletten:

Packungen mit 30, 50 und 100 Retardtabletten

Metoprololsuccinat dura 190 mg Retardtabletten:

Packungen mit 100 Retardtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mylan dura GmbH
Postfach 10 06 35
64206 Darmstadt

Telefon: (06151) 95 12-0
Telefax: (06151) 95 12-471

E-Mail: info@mylan-dura.de
www.mylan-dura.de

24-Std.-Telefondienst für Notfälle:
06131-19240 (Giftnotrufzentrale Mainz)

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Metoprololsuccinat dura 23,75 mg Retardtabletten: 64877.00.00

Metoprololsuccinat dura 47,5 mg Retardtabletten: 64877.01.00

Metoprololsuccinat dura 95 mg Retardtabletten: 64877.02.00

Metoprololsuccinat dura 95 mg Retardtabletten: 64877.03.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

21.07.2009

10. STAND DER INFORMATION

März 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig