

**Fachinformation**  
**Meto-Tablinen® 50 mg**  
**Meto-Tablinen® 100 mg**  
**Meto-Tablinen® retard**

## 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

**Meto-Tablinen® 50 mg**

Tabletten

**Meto-Tablinen® 100 mg**

Tabletten

**Meto-Tablinen® retard**

200 mg Retardtabletten

Wirkstoff: Metoprololtartrat

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Meto-Tablinen® 50 mg

1 Tablette enthält 50 mg Metoprololtartrat (Ph. Eur.).

Enthält Lactose (siehe Abschnitt 4.4).

Meto-Tablinen® 100 mg

1 Tablette enthält 100 mg Metoprololtartrat (Ph. Eur.).

Enthält Lactose (siehe Abschnitt 4.4).

Meto-Tablinen® retard

1 Retardtablette enthält 200 mg Metoprololtartrat (Ph. Eur.).

Enthält Lactose (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Meto-Tablinen® 50 mg und Meto-Tablinen® 100 mg

Tablette.

Weiße, runde, bikonvexe Tabletten mit einseitiger Bruchkerbe.

Die Tabletten können in gleiche Hälften geteilt werden.

Meto-Tablinen® retard

Retardtablette.

Weiße, runde Filmtabletten mit einseitiger Kreuzbruchkerbe.

Die Tabletten können in gleiche Hälften geteilt werden.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Meto-Tablinen® 50 mg und Meto-Tablinen® 100 mg

- Arterielle Hypertonie
- Koronare Herzkrankheit
- Hyperkinetisches Herzsyndrom (funktionelle Herzbeschwerden)
- Tachykarde Herzrhythmusstörungen
- Akutbehandlung des Herzinfarktes und Reinfarktprophylaxe
- Migräneprophylaxe

Meto-Tablinen® retard

- Arterielle Hypertonie
- Koronare Herzkrankheit
- Hyperkinetisches Herzsyndrom (funktionelle Herzbeschwerden)
- Tachykarde Herzrhythmusstörungen
- Reinfarktprophylaxe
- Migräneprophylaxe

## 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

### Dosierung

Die Dosierung sollte individuell – vor allem nach dem Behandlungserfolg – festgelegt werden. Es gelten folgende Richtdosen:

#### *Meto-Tablinen® 50 mg*

##### Arterielle Hypertonie:

1- bis 2-mal täglich 1 Tablette Meto-Tablinen® 50 mg bzw. 1-mal täglich 1 bis 2 Tabletten Meto-Tablinen® 50 mg (entsprechend 50–100 mg Metoprololtartrat).

Falls erforderlich, kann die Tagesdosis auf 2-mal 2 Tabletten Meto-Tablinen® 50 mg (entsprechend 200 mg Metoprololtartrat) erhöht werden.

##### Koronare Herzkrankheit:

1- bis 2-mal täglich 1 Tablette Meto-Tablinen® 50 mg bzw. 1-mal täglich 1 bis 2 Tabletten Meto-Tablinen® 50 mg (entsprechend 50–100 mg Metoprololtartrat).

Falls erforderlich, kann die Tagesdosis unter Kontrolle des Blutdruckes auf 2-mal 2 Tabletten Meto-Tablinen® 50 mg (entsprechend 200 mg Metoprololtartrat) erhöht werden.

##### Hyperkinetisches Herzsyndrom (sog. funktionelle Herzbeschwerden):

1- bis 2-mal täglich 1 Tablette Meto-Tablinen® 50 mg bzw. 1-mal täglich 1 bis 2 Tabletten Meto-Tablinen® 50 mg (entsprechend 50–100 mg Metoprololtartrat).

Falls erforderlich, kann die Tagesdosis unter Kontrolle des Blutdruckes auf 2-mal 2 Tabletten Meto-Tablinen® 50 mg (entsprechend 200 mg Metoprololtartrat) erhöht werden.

##### Tachykarde Herzrhythmusstörungen:

1- bis 2-mal täglich 2 Tabletten Meto-Tablinen® 50 mg (entsprechend 100–200 mg Metoprololtartrat).

##### Akutbehandlung des Herzinfarktes und Reinfarktprophylaxe:

Meto-Tablinen® 50 mg werden eingesetzt bei Patienten, für die keine Gegenanzeigen für eine Behandlung mit Betarezeptorenblockern bestehen.

##### a) Akutbehandlung

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

Wird die volle Dosis von 15 mg i. v. vertragen, gibt man beginnend 15 Minuten nach der letzten intravenösen Injektion 1-mal 1 Tablette Meto-Tablinen® 50 mg (entsprechend 50 mg Metoprololtartrat). In den folgenden 48 Stunden wird alle 6 Stunden 1 Tablette Meto-Tablinen® 50 mg verabreicht. Bei Patienten, die weniger als 15 mg Metoprololtartrat i. v. vertragen haben, sollte die orale Anschlussbehandlung vorsichtig mit 1-mal ½ Tablette Meto-Tablinen® 50 mg (entsprechend 25 mg Metoprololtartrat) begonnen werden.

##### b) Erhaltungsdosis

Anschließend an die Akuttherapie werden 2-mal täglich 2 Tabletten Meto-Tablinen® 50 mg (entsprechend 200 mg Metoprololtartrat) gegeben. Bei behandlungsbedürftigem Abfall von Herzfrequenz und/oder Blutdruck oder anderen Komplikationen sind Meto-Tablinen® 50 mg sofort abzusetzen.

##### Migräneprophylaxe:

1- bis 2-mal täglich 2 Tabletten Meto-Tablinen® 50 mg (entsprechend 100–200 mg Metoprololtartrat).

#### *Meto-Tablinen® 100 mg*

##### Arterielle Hypertonie:

1- bis 2-mal täglich ½ Tablette Meto-Tablinen® 100 mg bzw. 1-mal täglich ½ bis 1 Tablette Meto-Tablinen® 100 mg (entsprechend 50–100 mg Metoprololtartrat).

Falls erforderlich, kann die Tagesdosis auf 2-mal 1 Tablette Meto-Tablinen® 100 mg (entsprechend 200 mg Metoprololtartrat) erhöht werden.

##### Koronare Herzkrankheit:

1- bis 2-mal täglich ½ Tablette Meto-Tablinen® 100 mg bzw. 1-mal täglich ½ bis 1 Tablette Meto-Tablinen® 100 mg (entsprechend 50–100 mg Metoprololtartrat).

Falls erforderlich, kann die Tagesdosis unter Kontrolle des Blutdruckes auf 2-mal 1 Tablette Meto-Tablinen® 100 mg (entsprechend 200 mg Metoprololtartrat) erhöht werden.

Hyperkinetisches Herzsyndrom (sog. funktionelle Herzbeschwerden):

1- bis 2-mal täglich ½ Tablette Meto-Tablinen® 100 mg bzw. 1-mal täglich ½ bis 1 Tablette Meto-Tablinen® 100 mg (entsprechend 50–100 mg Metoprololtartrat).

Falls erforderlich, kann die Tagesdosis unter Kontrolle des Blutdruckes auf 2-mal 1 Tablette Meto-Tablinen® 100 mg (entsprechend 200 mg Metoprololtartrat) erhöht werden.

Tachykarde Herzrhythmusstörungen:

1- bis 2-mal täglich 1 Tablette Meto-Tablinen® 100 mg (entsprechend 100–200 mg Metoprololtartrat).

Akutbehandlung des Herzinfarktes und Reinfarktprophylaxe:

Meto-Tablinen® 100 mg werden eingesetzt bei Patienten, für die keine Gegenanzeigen für eine Behandlung mit Betarezeptorenblockern bestehen.

## a) Akutbehandlung

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

Wird die volle Dosis von 15 mg i. v. vertragen, gibt man beginnend 15 Minuten nach der letzten intravenösen Injektion 1-mal ½ Tablette Meto-Tablinen® 100 mg (entsprechend 50 mg Metoprololtartrat).

In den folgenden 48 Stunden wird alle 6 Stunden ½ Tablette Meto-Tablinen® 100 mg verabreicht. Bei Patienten, die weniger als 15 mg Metoprololtartrat i. v. vertragen haben, sollte die orale Anschlussbehandlung vorsichtig mit 1-mal 25 mg Metoprololtartrat begonnen werden.

## b) Erhaltungsdosis

Anschließend an die Akuttherapie wird 2-mal täglich 1 Tablette Meto-Tablinen® 100 mg (entsprechend 200 mg Metoprololtartrat) gegeben. Bei behandlungsbedürftigem Abfall von Herzfrequenz und/oder Blutdruck oder anderen Komplikationen sind Meto-Tablinen® 100 mg sofort abzusetzen.

Migräneprophylaxe:

1- bis 2-mal täglich 1 Tablette Meto-Tablinen® 100 mg (entsprechend 100–200 mg Metoprololtartrat).

Meto-Tablinen® retardArterielle Hypertonie:

1-mal täglich ½ Retardtablette Meto-Tablinen® retard (entsprechend 100 mg Metoprololtartrat).

Koronare Herzkrankheit:

1-mal täglich ½ bis 1 Retardtablette Meto-Tablinen® retard (entsprechend 100–200 mg Metoprololtartrat).

Hyperkinetisches Herzsyndrom (sog. funktionelle Herzbeschwerden):

1-mal täglich ½ Retardtablette Meto-Tablinen® retard (entsprechend 100 mg Metoprololtartrat).

Tachykarde Herzrhythmusstörungen:

1-mal täglich ½ bis 1 Retardtablette Meto-Tablinen® retard (entsprechend 100–200 mg Metoprololtartrat).

Reinfarktprophylaxe:

Meto-Tablinen® retard werden eingesetzt bei Patienten, für die keine Gegenanzeigen für eine Behandlung mit Betarezeptorenblockern bestehen.

Im Anschluss an die Behandlung der Akutphase des Herzinfarktes erfolgt die Erhaltungstherapie mit 1-mal täglich ½ bis 1 Retardtablette Meto-Tablinen® retard (entsprechend 100–200 mg Metoprololtartrat).

Bei behandlungsbedürftigem Abfall von Herzfrequenz und/oder Blutdruck oder anderen Komplikationen sind Meto-Tablinen® retard sofort abzusetzen.

Migräneprophylaxe:

1-mal täglich ½ bis 1 Retardtablette Meto-Tablinen® retard (entsprechend 100–200 mg Metoprololtartrat).

Meto-Tablinen® 50 mg/Meto-Tablinen® 100 mg/Meto-Tablinen® retardPatienten mit Niereninsuffizienz:

In der Regel ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit Leberinsuffizienz:

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

Ältere Patienten:

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung bei Patienten über 80 Jahren vor. Die Dosissteigerung sollte bei diesen Patienten daher mit besonderer Vorsicht erfolgen.

Kinder und Jugendliche:

Es gibt keine Therapieerfahrungen mit Metoprolol bei Kindern. Daher kann eine Anwendung bei Kindern nicht empfohlen werden.

**Art der Anwendung**

Die Tabletten/Retardtabletten sind unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit nach einer Mahlzeit einzunehmen. Sie sollten bei Einmalgabe morgens bzw. bei zweimaliger Gabe morgens und abends eingenommen werden.

**Dauer der Anwendung**

Die Dauer der Anwendung ist zeitlich nicht begrenzt.

Sollte die Behandlung mit Meto-Tablinen<sup>®1</sup> nach längerer Anwendung unterbrochen oder abgesetzt werden, sollte dies grundsätzlich langsam ausschleichend erfolgen, und zwar mindestens über einen Zeitraum von zwei Wochen, wobei die Dosis schrittweise halbiert wird. Abruptes Absetzen kann zur Herzschämie mit Exazerbation einer Angina Pectoris oder zu einem Herzinfarkt oder zum Wiederauftreten einer Hypertonie führen.

**4.3 Gegenanzeigen**

Meto-Tablinen<sup>®</sup> dürfen nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Metoprolol oder andere Betarezeptorenblocker oder einen der sonstigen Bestandteile,
- manifester Herzinsuffizienz,
- Schock,
- AV-Block 2. oder 3. Grades,
- Sinusknoten-Syndrom (sick sinus syndrome),
- sinuatrialem Block,
- Bradykardie (Ruhepuls kleiner als 50 Schläge pro Minute vor Behandlungsbeginn),
- Hypotonie (systolisch kleiner als 90 mmHg),
- Azidose,
- bronchialer Hyperreagibilität (z. B. bei Asthma bronchiale),
- Spätstadien peripherer Durchblutungsstörungen,
- gleichzeitiger Gabe von MAO-Hemmstoffen (Ausnahme MAO-B-Hemmstoffe).

Die intravenöse Applikation von Calciumantagonisten vom Verapamil- und Diltiazemtyp oder anderen Antiarrhythmika (wie Disopyramid) bei Patienten, die mit Meto-Tablinen<sup>®</sup> behandelt werden, ist kontraindiziert (Ausnahme Intensivmedizin).

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei:

- AV-Block 1. Grades,
- Diabetikern mit stark schwankenden Blutzuckerwerten (wegen möglicher schwerer hypoglykämischer Zustände),
- längerem strengen Fasten und schwerer körperlicher Belastung (wegen möglicher schwerer hypoglykämischer Zustände),
- Patienten mit Phäochromozytom (Nebennierenmarktumor) (Meto-Tablinen<sup>®</sup> erst nach vorheriger Alphablockade verabreichen),
- Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2).

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

Wenn Patienten behandelt werden, die an Asthma leiden, sollte im Allgemeinen eine gleichzeitige Therapie mit Beta-2-Sympathomimetika erfolgen (mit Tabletten und/oder als Inhalation). Die Dosierung von Beta-2-Sympathomimetika muss unter Umständen angepasst (erhöht) werden, wenn die Behandlung mit Metoprolol begonnen wird.

<sup>1</sup>Meto-Tablinen<sup>®</sup> ohne weitere Angaben bezieht sich auf alle drei Stärken (Meto-Tablinen<sup>®</sup> 50 mg, Meto-Tablinen<sup>®</sup> 100 mg, Meto-Tablinen<sup>®</sup> retard).

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

Betarezeptorenblocker können die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen und die Schwere anaphylaktischer Reaktionen erhöhen. Deshalb ist eine strenge Indikationsstellung bei Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen in der Vorgeschichte und bei Patienten unter Desensibilisierungstherapie (Vorsicht, überschießende anaphylaktische Reaktionen) geboten.

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

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Meto-Tablinen® nicht einnehmen.

Die Anwendung von Meto-Tablinen® kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Zudem kann es bei Anwendung von Meto-Tablinen® als Dopingmittel zu einer Gefährdung der Gesundheit kommen.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen zwischen dem vorliegenden Arzneimittel und anderen Mitteln sind zu beachten:

##### Beeinflussung von Arzneimitteln bzw. Präparategruppen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Metoprolol und Insulin oder oralen blutzuckersenkenden Medikamenten kann deren Wirkung verstärkt werden; die Symptome einer verminderten Blutzuckerkonzentration (Hypoglykämie), besonders die Pulsbeschleunigung (Tachykardie), sind verschleiert oder abgemildert. Daher sind regelmäßige Blutzuckerkontrollen erforderlich.

Metoprolol kann die Wirkung von gleichzeitig verabreichten blutdrucksenkenden Medikamenten (Antihypertensiva) verstärken (besondere Vorsicht bei Prazosin).

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

Die kardiodepressiven Wirkungen von Meto-Tablinen® und Antiarrhythmika können sich addieren.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Calciumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazemtyp oder Antiarrhythmika ist eine sorgfältige Überwachung des Patienten angezeigt, da es zu Hypotonie, negativ inotropen Effekten, Bradykardie oder anderen Herzrhythmusstörungen kommen kann. Während der Behandlung mit Metoprolol sollte deshalb die intravenöse Verabreichung von Calciumantagonisten oder Antiarrhythmika unterbleiben.

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

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

##### Beeinflussung der Wirkung von Meto-Tablinen®

Metoprolol dient als Substrat für das Cytochrom-P-450-Isoenzym CYP2D6. Arzneimittel mit enzyminduzierenden und enzymhemmenden Substanzen können den Plasmaspiegel von Metoprolol beeinflussen. Der Plasmaspiegel von Metoprolol kann sich erhöhen, wenn Metoprolol zusammen mit anderen Substanzen angewendet wird, die über CYP2D6 verstoffwechselt werden. Dazu gehören Antiarrhythmika, Antihistaminika, Histamin-2-Rezeptorantagonisten, Antidepressiva, Antipsychotika und COX-2-Inhibitoren

Der Plasmaspiegel von Metoprolol kann durch Alkohol und Hydralazin erhöht werden.

Indometacin und Rifampicin können die blutdrucksenkende Wirkung von Meto-Tablinen® vermindern.

Die gleichzeitige Anwendung von Meto-Tablinen® und Narkotika kann eine verstärkte Blutdrucksenkung zur Folge haben. Die negativ inotrope Wirkung der beiden vorgenannten Arzneimittel kann sich addieren.

Die neuromuskuläre Blockade durch periphere Muskelrelaxanzien (z. B. Suxamethonium, Tubocurarin) kann durch die Betarezeptorenhemmung verstärkt werden. Deshalb sollte der Anästhesist über die Behandlung mit Metoprolol informiert werden.

### Sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Metoprolol und Reserpin, Alpha-Methyldopa, Clonidin, Guanfacin und Herzglykosiden kann es zu einem stärkeren Absinken der Herzfrequenz bzw. zu einer Verzögerung der Erregungsleitung am Herzen kommen.

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

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

MAO-Hemmstoffe (Ausnahme MAO-B-Hemmstoffe) sollten wegen möglicher überschießender Hypertension nicht zusammen mit Metoprolol eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.3).

## **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

Metoprolol soll während der Schwangerschaft (insbesondere während der ersten drei Monate) nur bei strenger Indikationsstellung und nach Abwägung von Nutzen und möglichem Risiko angewendet werden, da bisher keine ausreichenden Erfahrungen über die Anwendung insbesondere in der Frühschwangerschaft vorliegen.

Metoprolol passiert die Plazenta und kann möglicherweise Nebenwirkungen beim Fetus verursachen.

Betablocker reduzieren die placentare Durchblutung, was zu Frühgeburten oder zum intrauterinen Fruchttod führen kann. Das Risiko von kardialen und pulmonalen Komplikationen bei pränatal Metoprolol-exponierten Neugeborenen ist in der Postpartalperiode erhöht.

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. Wenn dies nicht möglich ist, müssen die Neugeborenen für die Dauer von 48 bis 72 Stunden nach der Geburt sorgfältig auf Anzeichen einer Betablockade überwacht werden.

Metoprolol geht in die Muttermilch über. Obwohl die mit der Muttermilch aufgenommene Wirkstoffmenge wahrscheinlich keine Gefahr für das Kind darstellt, sollten Säuglinge auf Anzeichen einer Betablockade überwacht werden. Um die mit der Muttermilch aufgenommene Wirkstoffmenge gering zu halten, sollte 3–4 Stunden nach der Einnahme von Meto-Tablinen® 50 mg oder 100 mg Tabletten nicht gestillt werden.

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

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle. Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen kann das Reaktionsvermögen so weit verändert sein, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

## **4.8 Nebenwirkungen**

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )

Häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ )

Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ )

Selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ )

Sehr selten ( $< 1/10.000$ )

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

Folgende Nebenwirkungen sind aufgetreten:

### *Herz-Kreislauf*

Häufig kann es zu verstärktem Blutdruckabfall auch beim Übergang vom Liegen zum Stehen (orthostatische Hypotonie) kommen, sehr selten mit Bewusstlosigkeit. Häufig kommt es auch zu Bradykardie, Kältegefühl in den Gliedmaßen und Palpitationen. Gelegentlich treten atrioventrikuläre Überleitungsstörungen (AV-Block I. Grades), Verstärkung einer Herzmuskelschwäche mit peripheren Ödemen, kardiogener Schock bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und Herzschmerzen auf. Selten wurden kardiale Leitungsstörungen und Arrhythmien beobachtet. Sehr selten kann es zu einer Verstärkung (bis zur Gangrän) bereits bestehender peripherer Durchblutungsstörungen kommen. Eine Verstärkung der Beschwerden bei Patienten mit Claudicatio intermittens oder mit Raynaud-Syndrom ist beobachtet worden.

*Nervensystem*

Insbesondere zu Beginn der Behandlung kann es sehr häufig zu zentralnervösen Störungen wie Müdigkeit, häufig auch zu Schwindelgefühl und Kopfschmerzen kommen. Gelegentlich treten depressive Verstimmungszustände, Konzentrationsstörungen, Schlafstörungen bzw. Schläfrigkeit, verstärkte Traumaktivität, Parästhesien und Muskelkrämpfe auf. Selten wird über Nervosität oder Ängstlichkeit berichtet. Sehr selten werden Muskelschwäche, Verwirrtheit, Persönlichkeitsveränderungen (z. B. Gefühlsschwankungen), Halluzinationen oder Gedächtnisstörungen/Erinnerungsschwierigkeiten beobachtet. Diese Erscheinungen sind gewöhnlich leichter Art und vorübergehend.

*Magen-Darm-Trakt*

Häufig können vorübergehend Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit, Leibschmerzen, Verstopfung oder Durchfall auftreten. Gelegentlich ist mit Erbrechen, selten mit Mundtrockenheit zu rechnen.

*Muskel-/Skelettsystem und Bindegewebe*

Sehr selten wurde Arthralgie beobachtet.

*Haut*

Gelegentlich können Hautreaktionen wie Rötung und Juckreiz sowie Hautausschläge (z. B. auch in Form psoriasiformer Hautveränderungen) und übermäßiges Schwitzen vorkommen. Selten kann es zu Haarausfall und sehr selten zu Lichtempfindlichkeit mit Auftreten von Hautausschlägen nach Lichteinwirkung kommen. Sehr selten wurde über eine Verschlimmerung einer Psoriasis berichtet.

*Blutbild*

Sehr selten kam es zu Thrombozytopenie und Leukopenie.

*Stoffwechsel*

Selten sind veränderte Leberfunktionswerte, sehr selten eine Hepatitis beschrieben worden.

*Sinnesorgane*

Selten ist mit Konjunktivitis, vermindertem Tränenfluss (dies ist beim Tragen von Kontaktlinsen zu beachten), Sehstörungen und gereizten Augen zu rechnen. Sehr selten kann es zu Geschmacksstörungen, Hörstörungen oder Ohrgeräuschen kommen.

*Atemwege*

Infolge einer möglichen Erhöhung des Atemwegwiderstandes kann es bei entsprechend veranlagten Patienten (z. B. bei Asthma bronchiale) häufig zu Atemnot, insbesondere nach Anstrengung, und gelegentlich zu einer Verengung der Atemwege kommen. Selten wurde ein allergischer Schnupfen beobachtet.

*Urogenitalsystem*

Selten sind Libido- und Potenzstörungen sowie eine Induratio penis plastica (Peyronie's disease) beschrieben worden.

*Sonstige Nebenwirkungen*

Weiterhin ist gelegentlich eine Gewichtszunahme beobachtet worden.

*Besondere Hinweise*

Betarezeptorenblocker können in Einzelfällen eine Psoriasis auslösen, die Symptome dieser Erkrankung verschlechtern oder zu schuppenflechteähnlichen (psoriasiformen) Hautausschlägen führen.

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. schneller Puls) 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.

## 4.9 Überdosierung

### Symptome einer Überdosierung

Das klinische Bild ist in Abhängigkeit vom Ausmaß der Intoxikation im Wesentlichen von kardiovaskulären und zentralnervösen Symptomen geprägt. Überdosierung kann zu schwerer Hypotonie, Bradykardie bis zum Herzstillstand, Herzinsuffizienz und kardiogenem Schock führen. Zusätzlich können Atembeschwerden, Bronchospasmen, Erbrechen, Bewusstseinsstörungen, gelegentlich auch generalisierte Krampfanfälle auftreten.

### Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Bei Überdosierung oder bedrohlichem Abfall der Herzfrequenz und/oder des Blutdrucks muss die Behandlung mit Meto-Tablinen® abgebrochen werden.

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

Atropin: 0,5–2 mg intravenös als Bolus,

Glukagon: initial 1–10 mg intravenös, anschließend 2–2,5 mg/h als Dauerinfusion.

Sympathomimetika in Abhängigkeit von Körpergewicht und Effekt: Dopamin, Dobutamin, Isoprenalin, Orciprenalin oder Adrenalin.

Bei therapieresistenter Bradykardie sollte eine temporäre Schrittmachertherapie durchgeführt werden.

Bei Bronchospasmus können  $\beta_2$ -Sympathomimetika als Aerosol (bei ungenügender Wirkung auch intravenös) oder Aminophyllin intravenös gegeben werden.

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

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Betarezeptorenblocker,

ATC-Code: C07AB02.

Metoprolol ist ein schwach lipophiler Betarezeptorenblocker mit relativer  $\beta_1$ -Selektivität („Kardioselektivität“), ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität (ISA) und nur schwach ausgeprägter membranstabilisierender Wirkung.

Die Substanz senkt in Abhängigkeit von der Höhe des Sympathikotonus die Frequenz und die Kontraktionskraft des Herzens, die AV-Überleitungsgeschwindigkeit und die Plasma-Renin-Aktivität. Metoprolol kann durch Hemmung von  $\beta_2$ -Rezeptoren eine Erhöhung des Tonus der glatten Muskulatur bewirken.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Applikation wird Metoprolol nahezu vollständig (ca. 95 %) aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Da Metoprolol einem ausgeprägten First-Pass-Metabolismus unterliegt, beträgt die systemische Verfügbarkeit nur ca. 50 %. Maximale Plasmaspiegel werden nach 1,5–2 Stunden erreicht.

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

Metoprolol wird fast vollständig in der Leber vorwiegend oxidativ durch das CYP2D6-Isoenzym metabolisiert. Zwei der drei Hauptmetaboliten zeigen schwach betarezeptorenblockierende Wirkungen.

Bei Leberzirrhose muss wegen der dann verminderten Metabolisierungsrate mit erhöhten Plasmaspiegeln an unverändertem Metoprolol gerechnet werden.

Metoprolol und seine Metaboliten werden zu ca. 95 % – davon ca. 10 % unverändert – renal eliminiert. Die Eliminationshalbwertszeit von Metoprolol beträgt 3–5 Stunden.

Bei älteren Patienten und Patienten mit reduzierter Nierenfunktion ist die Pharmakokinetik von Metoprolol nicht verändert. Eine mäßige Einschränkung der Leberfunktion beeinflusst die Pharmakokinetik von Metoprolol ebenfalls nicht. Bei schwerer Leberzirrhose und portocavalem Shunt sind jedoch die Bioverfügbarkeit erhöht und die Clearance vermindert. Bei Patienten mit portocavaler



Anastomose kann die AUC auf das Sechsfache ansteigen und die Clearance auf 0,3 l/min reduziert sein.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute Toxizität  
Siehe Abschnitt 4.9.

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

c) Tumorerzeugendes und mutagenes Potenzial  
Die präklinischen Daten aus den üblichen Studien zur Mutagenität und Kanzerogenität deuten auf kein Gefährdungspotenzial für den Menschen hin.

Metoprolol wurde keiner ausführlichen Mutagenitätsprüfung unterzogen, bisherige Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes Potenzial.

d) Reproduktionstoxizität  
Untersuchungen an zwei Tierspezies (Ratte und Kaninchen) haben keine Hinweise auf teratogene Eigenschaften von Metoprolol ergeben. Für den Menschen liegen keine ausreichenden Erkenntnisse über die Sicherheit der Anwendung im ersten und zweiten Schwangerschaftsdrittel vor. Berichte über Geburtsschädigungen durch Metoprolol wurden nicht gefunden.

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

### 5.4 Bioverfügbarkeit

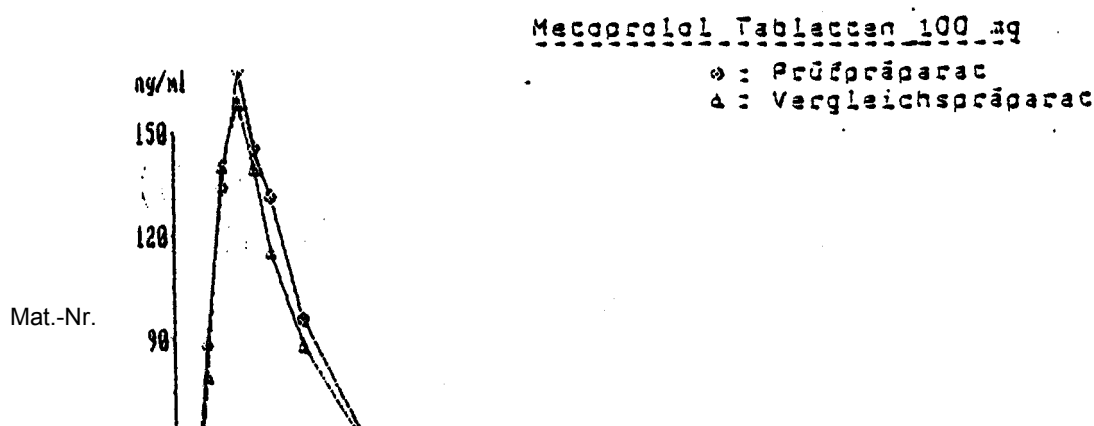
#### Meto-Tablinen® 100 mg

Eine im Jahr 1988 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 12 Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat:

	<u>Testpräparat</u> (Meto-Tablinen® 100 mg)	<u>Referenzpräparat</u> (100 mg)
maximale Plasmakonzentration (C <sub>max</sub> ): ng/ml	181,08 ± 56,4 %	167,0 ± 45,7 %
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t <sub>max</sub> ): h	2,5 ± 23,7 %	2,3 ± 19,6 %
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC): ng x h/ml	887,83 ± 48,7 %	839,52 ± 27,3 %

Angabe der Werte als Mittelwert und Streuung.

Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:





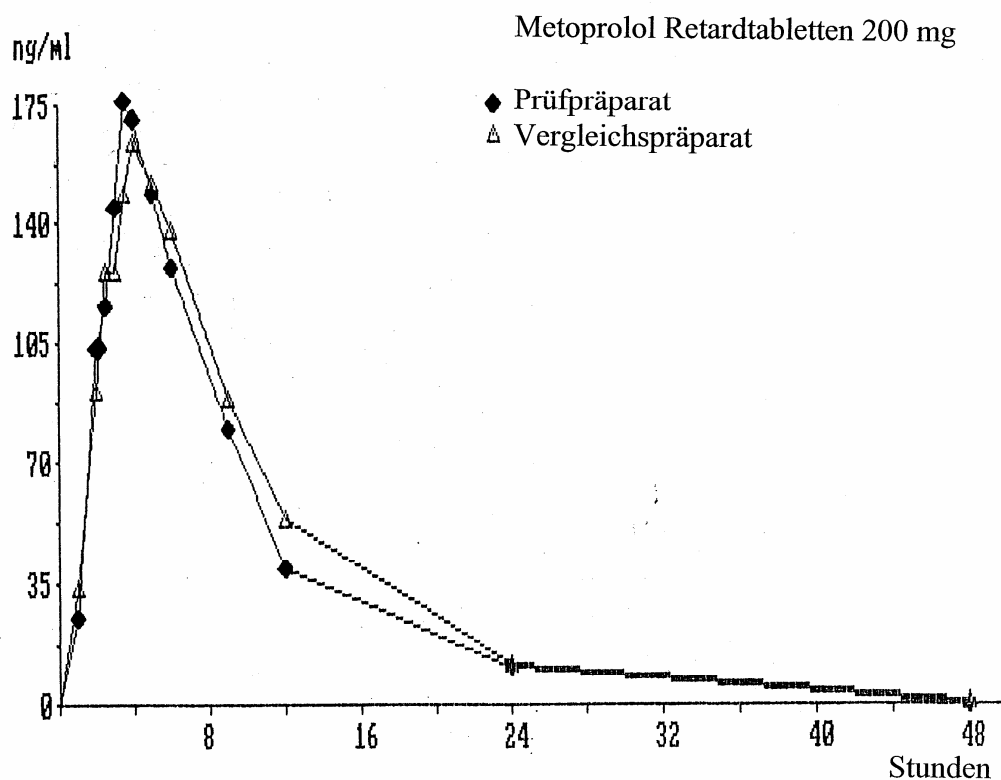
Meto-Tablinen® retard

Eine im Jahr 1988 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 12 Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat:

	<u>Testpräparat</u> (Meto-Tablinen® Retard)	<u>Referenzpräparat</u> (200 mg)
maximale Plasmakonzentration (C <sub>max</sub> ): ng/ml	200,67 ± 42,4 %	186,67 ± 37,8 %
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t <sub>max</sub> ): h	4,2 ± 21,3 %	4,6 ± 24,9 %
Fläche unter der Konzentrations-Zeit- Kurve (AUC): ng x h/ml	1577,1 ± 43,2 %	1737,8 ± 45,3 %

Angabe der Werte als Mittelwert und Streuung.

Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:



## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Meto-Tablinen® 50 mg und Meto-Tablinen® 100 mg

Lactose-Monohydrat, Povidon K30, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich], Talkum, hochdisperses Siliciumdioxid.

#### Meto-Tablinen® retard

Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ B) (1:2:0,1), Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich], hochdisperses Siliciumdioxid, Hypromellose, Talkum, Macrogol 6.000, Titandioxid.

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Meto-Tablinen® 50 mg und Meto-Tablinen® 100 mg

Nicht über 30 °C lagern.

Meto-Tablinen® retard

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Blisterpackungen mit 20, 30, 50 und 100 Tabletten bzw. Retardtabletten.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

**Winthrop** Arzneimittel GmbH

65927 Frankfurt am Main

Telefon: (01 80) 2 02 00 10\*

Telefax: (01 80) 2 02 00 11\*

**Mitvertrieb**

Zentiva Pharma GmbH

65927 Frankfurt am Main

**8. ZULASSUNGSNUMMERN**

Meto-Tablinen® 50 mg

14056.00.00

Meto-Tablinen® 100 mg

14056.01.00

Meto-Tablinen® retard

12844.00.00

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

Meto-Tablinen® 50 mg und Meto-Tablinen® 100 mg

27.02.1991/03.12.2004

Meto-Tablinen® retard

28.02.1991/03.12.2004

**10. STAND DER INFORMATION**

März 2015

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

---

\*0,06 €/Anruf (dt. Festnetz); max. 0,42 €/min (Mobilfunk).