

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Metoprolol Carinopharm 1 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml der Injektionslösung enthält 1 mg Metoprololtartrat.

Eine 5-ml-Ampulle enthält 5 mg Metoprololtartrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Metoprolol Carinopharm 1 mg/ml ist eine klare, farblose Injektionslösung mit einem pH von 6,0–7,2.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

- Tachykarde Herzrhythmusstörungen
- Akutbehandlung des Herzinfarktes

Die parenterale Applikation ist nur für Notfälle und für die Klinikbehandlung vorgesehen.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierungKinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Metoprolol bei Kindern ist nicht erwiesen.

Erwachsene

Die parenterale Applikation ist nur für Notfälle und für die Klinikbehandlung vorgesehen. Die Dosierung sollte individuell – vor allem nach dem Behandlungserfolg – festgelegt werden. Es gelten folgende Dosierungsrichtlinien:

Tachykarde Herzrhythmusstörungen

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

Bei Erwachsenen werden initial in der Regel bis zu 5 ml Metoprolol Carinopharm 1 mg/ml (entsprechend bis zu 5 mg Metoprololtartrat) langsam intravenös injiziert (1–2 mg/min).

Bei unzureichendem Behandlungserfolg kann die Injektion mit der gleichen Dosis in Intervallen von 5 bis 10 Minuten bis zum Wirkungseintritt bzw. bis zum Erreichen einer Gesamtdosis von 10 bis 15 ml Metoprolol Carinopharm 1 mg/ml (entsprechend 10 bis 15 mg Metoprololtartrat) wiederholt werden.

Akutbehandlung des Herzinfarktes:

Metoprolol Carinopharm 1 mg/ml wird eingesetzt bei Patienten, für die keine Gegenanzeigen für eine Behandlung mit Betarezeptorenblockern bestehen.

Bei akutem Herzinfarkt erfolgt die Behandlung möglichst umgehend nach Krankenhauseinweisung unter kontinuierlicher EKG- und Blutdruckkontrolle. Die Behandlung wird mit 5 ml Metoprolol Carinopharm 1 mg/ml (entsprechend 5 mg Metoprololtartrat)

begonnen. Je nach Verträglichkeit können in Abständen von 2 Minuten weitere Einzeldosen von 5 ml bis zu einer maximalen Gesamtdosis von bis zu 15 ml (entsprechend 15 mg Metoprololtartrat) verabreicht werden.

Wird die volle Dosis von 15 mg vertragen, gibt man, beginnend 15 Minuten nach der letzten intravenösen Injektion, in den folgenden 48 Stunden 4-mal täglich 50 mg Metoprololtartrat in oraler Darreichungsform.

Bei Patienten, die weniger als 15 mg Metoprololtartrat intravenös vertragen haben, sollte die orale Anschlussbehandlung vorsichtig mit 1-mal 25 mg Metoprololtartrat in oraler Darreichungsform begonnen werden.

Anschließend an die Akuttherapie werden zur Erhaltungstherapie 100–200 mg Metoprololtartrat oral eingenommen.

Bei behandlungsbedürftigem Abfall von Herzfrequenz und/oder Blutdruck oder anderen Komplikationen ist Metoprolol Carinopharm 1 mg/ml sofort abzusetzen.

Bei stark eingeschränkter Leberfunktion ist die Elimination von Metoprolol Carinopharm 1 mg/ml vermindert, so dass unter Umständen eine Dosisreduktion erforderlich ist.

Bei älteren Patienten und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich.

Art der Anwendung

Die intravenöse Applikation von Metoprolol Carinopharm 1 mg/ml sollte langsam unter EKG- und Blutdruckkontrolle erfolgen.

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Metoprolol Carinopharm 1 mg/ml darf nicht angewendet werden bei:

- manifester Herzinsuffizienz
- Schock
- AV-Block II. oder III. 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 Monoaminoxidase (MAO)-Hemmstoffen (Ausnahme MAO-B-Hemmstoffe)
- Überempfindlichkeit gegenüber anderen Betarezeptorenblockern

Die intravenöse Applikation von Metoprolol Carinopharm 1 mg/ml bei Patienten unter Therapie mit Calciumantagonisten vom Verapamil- und Diltiazemtyp oder anderen An-

tiarrhythmika (wie Disopyramid) sowie die intravenöse Gabe der oben genannten Calciumantagonisten und Antiarrhythmika unter Therapie mit Metoprolol Carinopharm 1 mg/ml ist kontraindiziert (Ausnahme Intensivmedizin).

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei:

- AV-Block I. Grades
- Diabetikern mit stark schwankenden Blutzuckerwerten (wegen möglicher schwerer hypoglykämischer Zustände)
- längerem strengem Fasten und schwerer körperlicher Belastung (wegen möglicher schwerer hypoglykämischer Zustände)
- Patienten mit Phäochromozytom (Nebennierenmarkttumor) (Metoprolol Carinopharm 1 mg/ml erst nach vorheriger Alpha-blockade 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.

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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, die Betarezeptorenblocker einnehmen, zeigen eine schwere Verlaufsform beim anaphylaktischen Schock.

Das Risiko für koronare Ereignisse, einschließlich eines plötzlichen Herztodes, kann nach Absetzen des Betablockers erhöht sein.

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.

Die Anwendung von Metoprolol Carinopharm 1 mg/ml kann bei Dopingkontrollen zu falsch-positiven Ergebnissen führen.

Metoprolol Carinopharm 1 mg/ml enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 5 ml Injektionslösung, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen zwischen dem vorliegenden und anderen Arzneimitteln sind zu beachten:

Bei gleichzeitiger Anwendung von Metoprolol Carinopharm 1 mg/ml und Insulin oder oralen Antidiabetika kann deren Wirkung verstärkt oder verlängert werden. Warnzeichen einer Hypoglykämie – insbesondere Tachykardie und Tremor – sind verschleiert oder abgemildert. Daher sind regelmäßige Blutzuckerkontrollen erforderlich.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Metoprolol Carinopharm 1 mg/ml und trizyklischen Antidepressiva, Barbituraten, Phenothiazinen und Nitroglycerin sowie Diuretika, Vasodilatoren und anderen blutdrucksenkenden Mitteln kann es zu einem verstärkten Blutdruckabfall kommen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Metoprolol Carinopharm 1 mg/ml und Calciumantagonisten vom Nifedipintyp kann es zu einer verstärkten Blutdrucksenkung und in Einzelfällen zur Ausbildung einer Herzinsuffizienz kommen.

Die kardiodepressiven Wirkungen von Metoprolol Carinopharm 1 mg/ml und Antiarrhythmika können sich addieren.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Metoprolol Carinopharm 1 mg/ml und Calciumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazemtyp oder anderen Antiarrhythmika (wie Disopyramid) ist eine intensivmedizinische Überwachung der Patienten angezeigt, da es zu Hypotension, Bradykardie oder anderen Herzrhythmusstörungen kommen kann.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Metoprolol Carinopharm 1 mg/ml und Herzglykosiden, Reserpin, Alpha-Methyldopa, Guanfacin oder Clonidin kann es zu einem stärkeren Absinken der Herzfrequenz bzw. zu einer Verzögerung der Überleitung kommen.

Nach abruptem Absetzen von Clonidin bei gleichzeitiger Anwendung von Metoprolol Carinopharm 1 mg/ml kann der Blutdruck überschießend ansteigen. Clonidin darf daher erst abgesetzt werden, wenn einige Tage zuvor die Verabreichung von Metoprolol Carinopharm 1 mg/ml beendet wurde. Anschließend kann Clonidin stufenweise (siehe Fachinformation Clonidin) abgesetzt werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Metoprolol Carinopharm 1 mg/ml und Noradrenalin, Adrenalin oder anderen sympathomimetisch wirkenden Substanzen (z. B. enthalten in Hustenmitteln, Nasen- und Augentropfen) ist ein beträchtlicher Blutdruckanstieg möglich.

Unter Therapie mit Metoprolol Carinopharm 1 mg/ml kann es zu einer verminderten Ansprechbarkeit auf die zur Behandlung der allergischen Reaktion gewöhnlich eingesetzten Adrenalin-Dosis kommen.

MAO-Hemmstoffe (Ausnahme MAO-B-Hemmstoffe) sollten wegen möglicher überschießender Hypertension nicht zusammen

mit Metoprolol Carinopharm 1 mg/ml eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Metoprolol dient als Substrat für das Cytochrom-P-450-Isoenzym CYP2D6. Arzneimittel mit enzyminduzierenden und enzymhemmenden Substanzen können den Plasmaspiegel von Metoprolol beeinflussen. Bekannte Hemmer des CYP2D6 umfassen Chinidin, Terbinafin, Paroxetin, Fluoxetin, Sertralin, Celecoxib, Propafenon und Diphenhydramin. Werden diese Arzneistoffe zusätzlich zu einer Metoprololbehandlung gegeben, kann eine Reduktion der Metoprololdosis erforderlich sein.

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

Indometacin und Rifampicin können die blutdrucksenkende Wirkung von Metoprolol Carinopharm 1 mg/ml vermindern.

Metoprolol Carinopharm 1 mg/ml kann die Ausscheidung von Lidocain vermindern. Die gleichzeitige Anwendung von Metoprolol Carinopharm 1 mg/ml 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 von Metoprolol Carinopharm 1 mg/ml verstärkt werden.

Für den Fall, dass Metoprolol Carinopharm 1 mg/ml vor Eingriffen in Allgemeinnarkose oder vor der Anwendung peripherer Muskelrelaxanzien nicht abgesetzt wird, muss der Anästhesist über die Behandlung mit Metoprolol Carinopharm 1 mg/ml informiert werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Metoprolol soll in der Schwangerschaft (insbesondere während der ersten drei Monate) nur bei strenger Indikationsstellung und Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

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

Wegen der Möglichkeit des Auftretens von Bradykardie, Hypotonie und Hypoglykämie beim Neugeborenen soll die Therapie mit Metoprolol 48–72 Stunden vor dem errechneten Geburtstermin beendet werden. Ist dies nicht möglich, müssen Neugeborene 48–72 Stunden nach der Entbindung sorgfältig ärztlich überwacht werden.

Metoprolol wird mit der Muttermilch konzentriert ausgeschieden. Gestillte Säuglinge sollten auf Anzeichen einer Betablockade überwacht werden. Die durch die Muttermilch aufgenommene Menge an Metoprolol kann verringert werden, wenn erst 3–4 Stunden nach Einnahme des Medikaments gestillt wird.

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

Metoprolol Carinopharm 1 mg/ml hat einen großen Einfluss 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 soweit 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

Die Häufigkeitsangaben der Nebenwirkungen basieren auf folgenden Kategorien:

- Sehr häufig ($\geq 1/10$)
- Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
- Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Sehr selten ($< 1/10.000$)
- nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle auf Seite 3

Besondere Hinweise

Unter der Therapie mit Metoprolol Carinopharm 1 mg/ml kann es zu Störungen im Fettstoffwechsel kommen. Bei meist normalem Gesamtcholesterin wurde eine Verminderung des HDL-Cholesterins und eine Erhöhung der Triglyzeride im Plasma beobachtet.

Metoprolol Carinopharm 1 mg/ml kann die Symptome einer Thyreotoxikose maskieren.

Betarezeptorenblocker können die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen und die Schwere anaphylaktischer Reaktionen erhöhen. Bei Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen in der Vorgeschichte und bei Patienten unter Desensibilisierungstherapie kann es daher zu überschießenden anaphylaktischen Reaktionen kommen.

Bei schweren Nierenfunktionsstörungen wurde in Einzelfällen über eine Verschlechterung der Nierenfunktion unter Therapie mit Betarezeptorenblockern berichtet. Eine Anwendung von Metoprolol Carinopharm 1 mg/ml sollte in diesen Fällen unter entsprechender Überwachung der Nierenfunktion erfolgen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Tabelle: Nebenwirkungen

<u>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</u>	
• Sehr selten:	Thrombozytopenie, Leukopenie
<u>Endokrine Erkrankungen</u>	
• Selten:	Manifestierung eines latenten oder Verschlechterung eines bekannten Diabetes mellitus. Nach längerem strengem Fasten oder schwerer körperlicher Belastung kann es bei gleichzeitiger Therapie mit Metoprolol Carinopharm 1 mg/ml zu hypoglykämischen Zuständen kommen. Warnzeichen einer Hypoglykämie (insbesondere Tachykardie und Tremor) können verschleiert werden.
<u>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</u>	
• Gelegentlich:	Gewichtszunahme
<u>Psychiatrische Erkrankungen</u>	
• Gelegentlich:	Depressive Stimmungen, erhöhte Traumaktivität
• Selten:	Nervosität, Angstgefühle
• Sehr selten:	Verwirrtheit, Halluzinationen, Persönlichkeitsveränderungen (z.B. Stimmungsschwankungen), Gedächtnisschwäche und Erinnerungsschwierigkeiten
<u>Erkrankungen des Nervensystems</u>	
• Sehr häufig	Müdigkeit
• Häufig:	Schwindelanfälle, Kopfschmerzen
• Gelegentlich:	Konzentrationsprobleme, Schlafstörungen/Benommenheit, Parästhesien
• Sehr selten:	Störungen des Geschmackssinns
<u>Augenerkrankungen</u>	
• Selten:	Konjunktivitis, verminderter Tränenfluss (dies ist beim Tragen von Kontaktlinsen zu beachten), Sehstörungen, Augenentzündungen
<u>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</u>	
• Sehr selten:	Tinnitus, Hörstörungen
<u>Herzerkrankungen</u>	
• Häufig:	Palpitationen, Bradykardie
• Gelegentlich:	Atrioventrikuläre Überleitungsstörungen, Verstärkung einer Herzinsuffizienz mit peripheren Ödemen, kardiogener Schock bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, Brustschmerzen
• Selten:	Kardiale Leitungsstörungen, Arrhythmien
• Sehr selten:	Verstärkung der Anfälle bei Patienten mit Angina pectoris
<u>Gefäßerkrankungen</u>	
• Häufig:	Verstärkter Blutdruckabfall, sehr selten begleitet von Ohnmacht und Kältegefühl in den Extremitäten
• Sehr selten:	Verstärkung der Beschwerden bei Patienten mit peripheren Durchblutungsstörungen (einschließlich Patienten mit Raynaud-Syndrom) bis zur Gangrän
<u>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</u>	
• Häufig:	Belastungsdyspnoe
• Gelegentlich:	Dyspnoe als Folge eines möglichen Zunahme von Atemnot in prädisponierten Patienten (z.B. bei Bronchialasthma), Verengung der Atemwege
• Selten:	Allergische Rhinitis
<u>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</u>	
• Häufig:	Übelkeit, Abdominalschmerz, Obstipation, Diarrhö
• Gelegentlich:	Erbrechen
• Selten:	Mundtrockenheit
<u>Leber- und Gallenerkrankungen</u>	
• Sehr selten:	Hepatitis
<u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</u>	
• Gelegentlich:	Übermäßiges Schwitzen, allergische Hautreaktionen (Rötung, Juckreiz), Ausschlag
• Selten:	Haarausfall
• Sehr selten:	Verschlimmerung einer Psoriasis, Photosensitivität mit Auftreten von Hautausschlägen nach Lichteinwirkung, Auslösung einer Psoriasis, psoriasiforme Exantheme
<u>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</u>	
• Gelegentlich:	Muskelkrämpfe
• Selten:	Muskelschwäche
• Sehr selten:	Arthralgie und/oder Arthropathie (Monoarthritis und Polyarthritis) bei Langzeitbehandlung
<u>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</u>	
• Selten:	Erektions- und Libidostörung, Induratio Penis plastica (Peyronie-Krankheit)
<u>Untersuchungen</u>	
• Selten:	Erhöhung der Transaminasen im Serum [SGOT, SGPT]

4.9 ÜberdosierungSymptome 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 Metoprolol Carinopharm 1 mg/ml abgebrochen werden.

Neben allgemeinen Maßnahmen der primären Giftelimination müssen unter intensivmedizinischen Bedingungen die vitalen Parameter überwacht und gegebenenfalls korrigiert werden. Bei Schock und Hypotonie können Plasma oder Plasmaersatzmittel verabreicht werden.

Eine schwere Bradykardie kann wie folgt behandelt werden:

Atropin: 0,5–2 mg intravenös als Bolus
Glucagon: initial 1–10 mg intravenös anschließend 2–2,5 mg pro Std. als Dauerinfusion

Bei unzureichendem Effekt können Sympathomimetika (Dopamin, Dobutamin, Isoprenalin, Orciprenalin und Epinephrin) in Abhängigkeit von Körpergewicht und Effekt verabreicht werden, z. B. Dobutamin als intravenöse Infusion mit 2,5–10 Mikrogramm/kg/min. Dobutamin kann aufgrund seiner positiv inotropen Wirkung auch bei Hypotonie und Herzinsuffizienz eingesetzt werden.

Die Gabe von Calciumionen kann ebenfalls in Betracht gezogen werden.

Bei therapierefraktärer 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: Beta-Adrenozeptor-Antagonisten, selektiv, ATC-Code: C07AB02

Elektrophysiologie

Metoprolol ist ein schwach lipophiler Beta-rezeptorenblocker mit relativer Beta-1-Selektivität („Kardioselektivität“), ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität (ISA) und nur schwach ausgeprägter membranstabilisierender Wirkung.

Elektrophysiologisch wirkt Metoprolol durch eine Hemmung der catecholamininduzierten spontanen Depolarisation (Phase IV des Ak-

tionspotenzials). Dadurch wird der Rhythmus der Zellen des Automatiegewebes verlangsamt.

Klinisch verlangsamt Metoprolol die Generatorfrequenz des Sinusknotens und ektopischer Schrittmacherherde und steigert die funktionelle Refraktärzeit des AV-Knotens. Die Substanz verringert ebenso die Überleitung (sowohl anterograd als auch retrograd) in anormalen Leitungsbahnen des Herzens.

Metoprolol gehört somit zur Klasse II der Antiarrhythmika nach Vaughan-Williams.

Hämodynamik

Durch akute Beta-1-Blockade senkt Metoprolol sofort die Herzfrequenz und die sympathikusabhängige Kontraktilität, wohingegen die Wirkung auf den erhöhten Blutdruck etwas verzögert einsetzt. Bei der parenteralen Verabreichung kann es durch eine zu hohe Injektionsgeschwindigkeit zu einem hypotensiven Effekt kommen.

Im Gegensatz zu nichtselektiven Blockern bleibt unter Metoprolol die durch Adrenalin bedingte, über Beta-2-Rezeptoren vermittelte Vasodilatation innerhalb der Skelettmuskulatur erhalten, sodass in der Belastungssituation der periphere Widerstand nicht ansteigt. Da auch auf der venösen Seite des peripheren Systems Metoprolol eine geringere Wirkung ausübt als nichtselektive Blocker, beeinflusst Metoprolol durch die mangelnde periphere Wirkung die linksventrikulären Füllungsdrücke geringer als nichtselektive Blocker.

Dies zeigt sich auch darin, dass das Schlagvolumen sich weniger ändert bzw. unter Belastungsbedingungen bei suffizientem Herzen nicht abnimmt.

Die Reduktion des Herzzeitvolumens erfolgt damit praktisch ausschließlich durch Frequenzreduktion.

Sollte die erhöhte Frequenz für die Aufrechterhaltung der Hämodynamik lebensnotwendig sein, so ist Metoprolol wie alle anderen Betarezeptorenblocker kontraindiziert. Wird durch eine Digitalistherapie eine Anhebung der Kontraktilität erreicht, so stellt die Herzinsuffizienz (kompensierte Herzsuffizienz) keine Kontraindikation für den Einsatz von Metoprolol dar.

In einer chinesischen Studie an 45.852 Patienten mit akutem Herzinfarkt (COMMIT-Studie) trat ein kardiogener Schock unter Metoprololtherapie signifikant häufiger auf (5,0 %) als bei Placebo (3,9 %). Besonders deutlich zeigte sich dieser Unterschied bei folgenden Patientengruppen:

Relative Häufigkeit eines kardiogenen Schocks in der COMMIT-Studie bei einzelnen Patientengruppen:

Patienteneigenschaften	Therapiegruppe	
	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 %

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 betablockierende Eigenschaften, sind jedoch klinisch nicht relevant. Bei Leberzirrhose muss wegen der dann verminderten Metabolisierungsrate mit erhöhten Plasmaspiegeln an unverändertem Metoprolol gerechnet werden.

Metoprolol und seine Metabolite werden zu ca. 95 % – davon ca. 10 % unverändert – renal eliminiert. 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 ist jedoch die Bioverfügbarkeit erhöht und die Clearance vermindert. Bei Patienten mit portocavaler Anastomose kann die AUC auf das 6-fache ansteigen und die Clearance auf 0,3 l/min reduziert sein.

Der therapeutische Plasmaspiegelbereich liegt zwischen 50 und 200 ng/ml.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Die chemische und physikalische Stabilität wurde für 24 Stunden bei 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollten verdünnte Lösungen sofort verwendet werden. Wenn diese nicht sofort verwendet werden, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung der verdünnten Lösungen verantwortlich. Diese sollte nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C erfolgen, sofern die Verdünnung

nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht erforderlich. Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ampullen aus farblosem Glas der Glasart I mit 5 ml Injektionslösung.
Packungsgröße: 5 Ampullen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Dieses Arzneimittel kann mit folgenden Lösungen (bis zu 40 mg Metoprolol in 1.000 ml Lösung) verdünnt werden:

- Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %)
- Glucoselösung 5 % und 10 %
- Mannitollösung 15 %
- Fructoselösung 20 %
- Invertzuckerlösung 10 %
- Ringerlösung

7. INHABER DER ZULASSUNG

CARINOPHARM GmbH
Bahnhofstr. 18
D-31008 Elze
Deutschland

Tel.: 0049 (0) 180 2 1234-01
Fax: 0049 (0) 180 2 1234-02
E-Mail: info@carinopharm.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

87222.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
12. Juni 2013

Datum der Verlängerung der Zulassung:
24. Januar 2018

10. STAND DER INFORMATION

März 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin