

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Metostad® comp. 100 mg/12,5 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Tablette Metostad® comp. enthält 100 mg Metoprololtartrat und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 80 mg Lactose-Monohydrat und 0,714 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette

Runde, flache Tablette mit einseitiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Arterielle Hypertonie.

Das Kombinationspräparat Metostad® comp. wird nur dann empfohlen, wenn die Therapie mit einem der Einzelwirkstoffe Metoprololtartrat oder Hydrochlorothiazid, mit dem die Einstellung eines zu hohen Blutdruckes versucht werden sollte, unzureichend wirkte und die Kombination der Einzelwirkstoffe in der in Metostad® comp. vorliegenden Dosierung sich als gut dosiert erwiesen hat.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Grundsätzlich sollte die Behandlung eines zu hohen Blutdruckes mit niedrigen Dosen eines Einzelwirkstoffes einschleichend begonnen und langsam gesteigert werden. Die fixe Kombination Metostad® comp. aus Metoprolol und Hydrochlorothiazid sollte erst angewendet werden, wenn durch die Einzelstoffe keine Normalisierung des Blutdruckes bewirkt werden konnte oder bei hoher Dosierung übermäßige Nebenwirkungen aufgetreten waren und sich die Kombination der Einzelwirkstoffe in der in Metostad® comp. vorliegenden Dosierungen als gut dosiert erwiesen hat. Es gelten folgende Richtdosen:

In der Regel 1-mal täglich 1 Tablette (entsprechend 100 mg Metoprololtartrat und 12,5 mg Hydrochlorothiazid).

Patienten mit Nieren- und Leberinsuffizienz
Bei gleichzeitig eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion ist die Elimination des Metoprolol-Anteils von Metostad® comp. vermindert, so dass unter Umständen eine Dosisreduktion erforderlich ist.

Art und Dauer der Anwendung

Die Tabletten sind unzerkaut zum Frühstück mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen.

Die Dauer der Anwendung ist zeitlich nicht begrenzt. Sie richtet sich nach Art und Schwere der Erkrankung.

Nach Langzeitbehandlung sollte Metostad® comp. – besonders bei Vorliegen einer

ischämischen Herzkrankheit – ausschleichend (d. h. über 7–10 Tage) abgesetzt werden. Ein abruptes Absetzen kann zu einer akuten Verschlechterung des Zustandes des Patienten führen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels, andere Thiaziddiuretika, andere Beta-Rezeptorenblocker sowie gegen Sulfonamide,
- akuter Herzinfarkt,
- manifeste Herzinsuffizienz,
- Schock,
- AV-Block 2. oder 3. Grades,
- Sinusknotensyndrom (Sick-Sinus-Syndrom),
- sinuatrialer Block,
- Bradykardie (einem Ruheplus kleiner als 50 Schläge pro Minute vor Behandlungsbeginn),
- Azidose,
- bronchiale Hyperreagibilität (z.B. bei Asthma bronchiale),
- Spätstadien peripherer Durchblutungsstörungen,
- gleichzeitige Gabe von MAO-Hemmstoffen (Ausnahme MAO-B-Hemmstoffe),
- schwere Nierenfunktionsstörung (Niereninsuffizienz mit Oligurie oder Anurie; Kreatinin-Clearance kleiner als 30 ml/min und/oder Serum-Kreatinin über 1,8 mg/100 ml),
- akute Glomerulonephritis,
- Coma und Praecoma hepaticum,
- Hypotonie (systolisch kleiner als 90 mmHg),
- therapieresistente Hypokaliämie (unter 3,5 mmol/l),
- Hyponatriämie,
- Hypovolämie,
- Hyperkalzämie,
- Gicht,
- Schwangerschaft,
- Stillzeit.

Die intravenöse Applikation von Calciumantagonisten vom Verapamil- und Diltiazem-Typ oder anderen Antiarrhythmika (wie Disopyramid) bei Patienten, die mit Metostad® comp. behandelt werden, ist kontraindiziert (Ausnahme Intensivmedizin).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei

- einem AV-Block 1. Grades,
- manifestem oder latentem Diabetes mellitus (schwere hypoglykämische Zustände möglich; regelmäßige Kontrolle des Blutzuckers),
- längerem strengen Fasten und schwerer körperlicher Belastung (wegen möglicher schwerer hypoglykämischer Zustände),
- Patienten mit Phäochromozytom (Metostad® comp. erst nach vorheriger alpha-Blockade verabreichen),
- zerebrovaskulären Durchblutungsstörungen,
- koronarer Herzkrankheit,
- Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion,
- Niereninsuffizienz mit einem Serum-Kreatinin von 1,1–1,8 mg/100 ml bzw. leichter

Einschränkung der Kreatinin-Clearance (30–60 ml/min).

In seltenen Fällen kann ein latenter Diabetes mellitus in Erscheinung treten oder ein bereits manifester Diabetes mellitus kann sich verschlechtern. Nach längerem strengen Fasten oder schwerer körperlicher Belastung kann es bei gleichzeitiger Therapie mit Metostad® comp. zu hypoglykämischen Zuständen kommen. Warnzeichen einer Hypoglykämie (insbesondere Tachykardie und Tremor) können verschleiert werden.

Bei Patienten mit einer Psoriasis in der Eigen- oder Familienanamnese sollte die Verordnung von Arzneimitteln, die Beta-Rezeptorenblocker enthalten, nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Beta-Rezeptorenblocker 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 Hyposensibilisierungstherapie geboten (Vorsicht, überschießende anaphylaktische Reaktionen).

Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit Hydrochlorothiazid unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.6)

Während einer Langzeittherapie mit Metostad® comp. sollten die Serumelektrolyte (insbesondere Kalium, Natrium, Calcium), Kreatinin und Harnstoff, die Serumlipide (Cholesterin und Triglyceride), die Harnsäure sowie der Blutzucker regelmäßig kontrolliert werden.

Während der Behandlung mit Metostad® comp. sollten die Patienten auf eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme achten und wegen erhöhter Kaliumverluste kaliumreiche Nahrungsmittel zu sich nehmen (z. B. Bananen, Gemüse, Nüsse). Die Kaliumverluste können durch gleichzeitige Therapie mit kaliumsparenden Diuretika vermindert oder verhindert werden.

Die Therapie mit Metostad® comp. sollte abgebrochen werden

- bei therapieresistenter Entgleisung des Elektrolythaushalts,
- bei orthostatischen Regulationsstörungen,
- bei Überempfindlichkeitsreaktionen,
- bei ausgeprägten gastrointestinalen Beschwerden,
- bei Auftreten von zentralnervösen Störungen,
- bei Pankreatitis,
- bei Auftreten von Blutbildveränderungen (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie),
- bei akuter Cholezystitis,
- bei Auftreten einer Vaskulitis,
- bei Verschlimmerung einer bestehenden Kurzsichtigkeit,

- und bei einer Serum-Kreatinin-Konzentration über 1,8 mg/100 ml bzw. Kreatinin-Clearance kleiner als 30 ml/min.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs

In zwei epidemiologischen Studien auf der Grundlage des dänischen nationalen Krebsregisters wurde ein erhöhtes Risiko von nicht-melanozytärem Hautkrebs (NMSC) [Basalzellkarzinom (BCC) und Plattenepithelkarzinom (SCC)] mit steigender kumulativer Dosis von Hydrochlorothiazid beobachtet. Photosensibilisierende Wirkungen von Hydrochlorothiazid könnten zur Entstehung von NMSC beitragen.

Patienten, die Hydrochlorothiazid einnehmen, sollten über das NMSC-Risiko informiert werden, und es sollte ihnen geraten werden, ihre Haut regelmäßig auf neue Läsionen zu prüfen und unverzüglich alle verdächtigen Hautveränderungen zu melden. Den Patienten sollten mögliche vorbeugende Maßnahmen empfohlen werden, um das Risiko von Hautkrebs zu minimieren; z. B. Einschränkung der Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV-Strahlung oder im Fall einer Exposition Verwendung eines angemessenen Sonnenschutzes. Verdächtige Hautveränderungen sollten unverzüglich untersucht werden, ggf. einschließlich histologischer Untersuchungen von Biopsien. Bei Patienten, bei denen bereits ein NMSC aufgetreten ist, sollte die Verwendung von Hydrochlorothiazid überprüft werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

Die Anwendung von Metostad® comp. kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die gesundheitlichen Folgen der Anwendung von Metostad® comp. als Dopingmittel können nicht abgesehen werden, schwerwiegende Gesundheitsgefährdungen sind nicht auszuschließen.

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

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, 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:

Unter Behandlung mit Metostad® comp. besteht bei zusätzlicher Einnahme von ACE-Hemmern (z. B. Captopril, Enalapril) zu Behandlungsbeginn das Risiko eines massiven Blutdruckabfalls.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Metostad® comp. und Insulin oder oralen Antidiabetika kann deren Wirkung sowohl verstärkt bzw. verlängert als auch abgeschwächt werden. Warnzeichen einer Hypoglykämie – insbesondere Tachykardie und Tremor – sind verschleiert oder abgemildert. Daher sind regelmäßige Blutzuckerkontrollen erforderlich.

Salicylate und andere nichtsteroidale Antiphlogistika (z. B. Indometacin) können die antihypertensive und diuretische Wirkung von Metostad® comp. vermindern. Die

gleichzeitige Anwendung von Metostad® comp. und Salicylaten kann ferner zu verstärktem Kaliumverlust führen. Bei hoch dosierter Salicylateinnahme kann die toxische Wirkung der Salicylate auf das zentrale Nervensystem verstärkt werden. Bei Patienten, die unter Metostad® comp.-Therapie eine Hypovolämie entwickeln, kann die gleichzeitige Gabe nichtsteroidaler Antiphlogistika ein akutes Nierenversagen auslösen.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Metostad® comp. kann durch andere blutdrucksenkende Arzneimittel, Barbiturate, Phenothiazine, tricyclische Antidepressiva, Vasodilatoren oder durch Alkoholgenuss verstärkt werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Metostad® comp. und Calciumantagonisten vom Nifedipin-Typ kann es zu einer verstärkten Blutdrucksenkung und in Einzelfällen zur Ausbildung einer Herzinsuffizienz kommen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Metostad® comp. und Calciumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazem-Typ oder anderen Antiarrhythmika (wie Disopyramid) ist eine sorgfältige Überwachung der Patienten angezeigt, da es zu Hypotension, Bradykardie oder anderen Herzrhythmusstörungen kommen kann.

Die kardiodepressiven Wirkungen von Metostad® comp. und Antiarrhythmika können sich addieren.

Hinweis

Die intravenöse Applikation von Calciumantagonisten vom Verapamil- und Diltiazem-Typ oder anderen Antiarrhythmika (wie Disopyramid) bei Patienten, die mit Metostad® comp. behandelt werden, ist kontraindiziert (Ausnahme Intensivmedizin).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Metostad® comp. und herzwirksamen Glykosiden, Reserpin, alpha-Methyl-dopa, 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 Metostad® comp. kann der Blutdruck überschießend ansteigen. Clonidin darf daher erst abgesetzt werden, wenn einige Tage zuvor die Verabreichung von Metostad® comp. beendet wurde. Anschließend kann Clonidin stufenweise abgesetzt werden.

Die Wirkung von Noradrenalin und Adrenalin kann bei gleichzeitiger Anwendung von Metostad® comp. abgeschwächt werden. Es kann zu einer verminderten Ansprechbarkeit unter Metostad® comp. auf die zur Behandlung der allergischen Reaktion gewöhnlich eingesetzte Adrenalin-Dosis kommen.

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

Monoaminoxidase(MAO)-Hemmer sollten wegen möglicher überschießender Hypertension nicht zusammen mit Metostad® comp. eingenommen werden.

Die Wirkung harnsäuresenkender Arzneimittel kann bei gleichzeitiger Anwendung von Metostad® comp. abgeschwächt werden.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit herzirksamen Glykosiden ist zu beachten, dass bei einer sich unter Metostad® comp.-Therapie entwickelnden Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie die Empfindlichkeit des Herzmuskels gegenüber herzirksamen Glykosiden erhöht ist und die Wirkungen und Nebenwirkungen der herzirksamen Glykoside entsprechend verstärkt werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Metostad® comp. und kaliuretischen Diuretika (z. B. Furosemid), Glukokortikoiden, ACTH, Carbenoxolon, Penicillin G, Amphotericin B oder Laxantien kann zu verstärktem Kaliumverlust führen.

Die gleichzeitige Gabe von Metostad® comp. und Lithium führt über eine verminderte Lithiumausscheidung zu einer Verstärkung der kardio- und neurotoxischen Wirkung des Lithiums.

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

Die Wirkung Curare-artiger Muskelrelaxanzien kann durch Metostad® comp. verstärkt oder verlängert werden. Für den Fall, dass Metostad® comp. vor Eingriffen in Allgemeinnarkose oder vor der Anwendung Curare-artiger Muskelrelaxanzien nicht abgesetzt werden kann, muss der Narkosearzt über die Behandlung mit Metostad® comp. informiert werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Zytostatika (z. B. Cyclophosphamid, Fluorouracil, Methotrexat) ist mit verstärkter Knochenmarktoxizität (insbesondere Granulozytopenie) zu rechnen.

Rifampicin kann die blutdrucksenkende Wirkung von Metostad® comp. vermindern.

Die Wirkung von Metostad® comp. kann durch Cimetidin und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) wie z. B. Paroxetin und Fluoxetin verstärkt werden.

Metoprolol ist ein Substrat des Cytochrom-P450-Isoenzym CYP2D6. Der Plasmaspiegel von Metoprolol kann durch die gleichzeitige Gabe von CYP2D6 hemmenden Substraten erhöht und durch die Gabe von CYP2D6 induzierenden Wirkstoffen gesenkt werden. Die zur Erhöhung des Metoprolol-Plasmaspiegels führenden Substanzen sind u.a. Antiarrhythmika, Antihistaminika, H₂-Rezeptor-Antagonisten, Antidepressiva, Antipsychotika und COX2-Inhibitoren.

Metostad® comp. kann die Ausscheidung von Lidocain und Chinidin vermindern.

Die gleichzeitige Anwendung von Colestyramin oder Colestipol vermindert die Resorption des Hydrochlorothiazid-Anteils von Metostad® comp.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Methyl-dopa sind in Einzelfällen Hämolyisen durch

Bildung von Antikörpern gegen Hydrochlorothiazid beschrieben worden.

Die dämpfenden Wirkungen von Metostad® comp. und Alkohol können sich gegenseitig verstärken.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft vor, insbesondere während des ersten Trimesters. Ergebnisse aus Tierstudien sind unzureichend.

Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Auf Grund des pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann es bei Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters zu einer Störung der fetoplazentaren Perfusion und zu fetalen und neonatalen Auswirkungen wie Ikterus, Störung des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenien kommen.

Auf Grund des Risikos eines verringerten Plasmavolumens und einer plazentaren Hypoperfusion, ohne den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen, sollte Hydrochlorothiazid bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder einer Präeklampsie nicht zur Anwendung kommen.

Stillzeit

Da die Wirkstoffe in die Muttermilch übergehen und Hydrochlorothiazid die Milchproduktion hemmen kann, darf Metostad® comp. in der Stillzeit nicht angewendet 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 der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: 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).

Herzkrankungen

Gelegentlich: Palpitation, Bradykardie, atrioventrikuläre Überleitungsstörung, Verstärkung einer Herzinsuffizienz mit peripheren Ödemen und/oder Belastungsdyspnoe.

Sehr selten: Verstärkung von Angina pectoris-Anfällen.

Häufigkeit nicht bekannt: EKG-Veränderungen, gesteigerte Glykosidempfindlichkeit.

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Nicht bekannt: Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Thrombozytopenie, Leukopenie, Agranulozytose, aplastische Anämie, immunhämolytische Anämie (infolge einer Bildung von Antikörpern gegen Hydrochlorothiazid bei gleichzeitiger Einnahme von Methylropa).

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: zentralnervöse Störungen wie Müdigkeit, depressive Verstimmungen, Schwindelgefühl, Verwirrtheit, Kopfschmerzen, Schwitzen, Alpträume oder verstärkte Traumaktivität, Schlafstörungen und Halluzinationen (diese Erscheinungen sind gewöhnlich leichter Art und vorübergehend), Parästhesien.

Gelegentlich: Synkopen.

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Konjunktivitis, verminderter Tränenfluss (dies ist beim Tragen von Kontaktlinsen zu beachten), Sehstörungen (z. B. verschwommenes Sehen, Xanthopsie).

Häufigkeit nicht bekannt: Eine bestehende Kurzsichtigkeit kann sich verschlimmern.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Sehr selten: Hörstörungen, Tinnitus.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: akute interstitielle Pneumonie.

Sehr selten: Lungenödem (mit Schocksymptomatik – eine allergische Reaktion gegenüber Hydrochlorothiazid wird angenommen), Rhinitis allergica.

Häufigkeit nicht bekannt: Atemnot bei Patienten mit Neigung zu bronchospastischen Reaktionen (insbesondere bei obstruktiven Atemwegserkrankungen).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Magen-Darm-Beschwerden (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Diarrhö, Schmerzen und Krämpfe im Bauchraum).

Gelegentlich: Mundtrockenheit, akute Pancreatitis.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: akute interstitielle Nephritis.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Allergische Hautreaktionen (z. B. Rötung, Juckreiz, photoallergisches Exanthem, Purpura, Urtikaria).

Sehr selten: Haarausfall, Auslösung oder Verschlechterung einer Psoriasis, psoriasisforme Exantheme, kutaner Lupus erythematoses.

Endokrine Erkrankungen

Häufigkeit nicht bekannt: Metoprolol kann die Symptome einer Hyperthyreose maskieren.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Muskelschwäche, Muskelkrämpfe (z. B. Wadenkrämpfe).

Sehr selten: Arthropathie (Mono- und Polyarthrit).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Störungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt (insbesondere Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypomagnesiämie, Hypochlorämie, Hyperkalzämie, Hypovolämie), Hyperurikämie.

Als Folge von Elektrolyt- und Flüssigkeitsverlusten kann sich eine metabolische Alkalose entwickeln bzw. eine bereits bestehende metabolische Alkalose kann sich verschlechtern.

Bei hoher Dosierung können auf die verstärkte Diurese zurückzuführende Flüssigkeits- und Natriumverluste auftreten, die sich gelegentlich als Mundtrockenheit und Durst, Schwäche- und Schwindelgefühl, Muskelschmerzen und Muskelkrämpfe (z. B. Wadenkrämpfe), Kopfschmerzen, Nervosität, Palpitation, Hypotonie und orthostatische Regulationsstörungen äußern. Bei exzessiver Diurese kann es infolge Dehydratation und Hypovolämie zur Hämokonzentration und in seltenen Fällen zu Konvulsionen, Benommenheit, Verwirrheitszuständen, Kreislaufkollaps und zu einem akuten Nierenversagen sowie als Folge der Hämokonzentration – insbesondere bei älteren Patienten oder bei Vorliegen von Venenerkrankungen – zu Thrombosen und Embolien kommen.

Infolge einer Hypokaliämie können Müdigkeit, Schläfrigkeit, Parästhesien, Paresen, Apathie, Adynamie der glatten Muskulatur mit Obstipation und Meteorismus oder Herzrhythmusstörungen auftreten. Schwere Kaliumverluste können zu einem Subileus bis hin zu einem paralytischen Ileus oder zu Bewusstseinsstörungen bis zum Koma führen.

Häufig: Appetitlosigkeit, vorübergehender Anstieg der harnpflichtigen Substanzen (Kreatinin, Harnstoff) im Serum, Hypermagnesiurie, Hyperglykämie und Glucosurie.

Gelegentlich: Störungen im Fettstoffwechsel wie Anstieg der Serumlipide (Cholesterol, Triglyceride), Hyperamylasämien.

Sehr selten: Gewichtszunahme.

Häufigkeit nicht bekannt: ein latenter Diabetes mellitus kann in Erscheinung treten, Verschlechterung eines manifesten Diabetes mellitus, hypoglykämische Zustände bei gleichzeitiger schwerer körperlicher Belastung oder längerem strengen Fasten (Warnzeichen einer Hypoglykämie, insbesondere Tachykardie und Tremor können verschleiert werden).

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Vaskulitis, orthostatische Dysregulation, verstärkter Blutdruckabfall.

Häufigkeit nicht bekannt: Verstärkung von peripheren Durchblutungsstörungen (einschließlich Raynaud-Syndrom).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Kältegefühl an den Extremitäten.

Gelegentlich: Schwächegefühl, Arzneimittel-fieber.

Erkrankungen des Immunsystems

Häufigkeit nicht bekannt: erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Allergenen und Verstärkung der Schwere anaphylaktischer Reaktionen, überschießende anaphylaktische

Reaktionen bei Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen in der Vorgeschichte und bei Patienten unter Hyposensibilisierungstherapie.

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Ikterus, akute Cholezystitis (insbesondere bei vorbestehender Cholelithiasis).

Sehr selten: Hepatitis, Erhöhung der Transaminasen (GOT, GPT) im Serum.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr selten: Libido- und Potenzstörungen, Induratio penis plastica (Peyronie's disease).

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten: Persönlichkeitsveränderungen (z. B. Gefühlsschwankungen, kurzdauernder Gedächtnisverlust).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen Hydrochlorothiazid und NMSC festgestellt (siehe auch Abschnitte 4.4 und 5.1).

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.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Intoxikation

Metoprolol

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.

Hydrochlorothiazid

Das klinische Bild bei akuter und chronischer Überdosierung ist vom Ausmaß des Flüssigkeits- und Elektrolytverlustes abhängig. Überdosierung kann bei ausgeprägtem Flüssigkeits- und Natriumverlust zu Durst, Schwäche- und Schwindelgefühl, Muskelschmerzen und Muskelkrämpfen (z. B. Wadenkrämpfen), Kopfschmerzen, Tachykardie, Hypotonie und orthostatischen Regulationsstörungen, infolge Dehydratation und Hypovolämie zur Hämokonzentration, zu Konvulsionen, Benommenheit, Lethargie, Verwirrheitszuständen, Kreislaufkol-

laps und zu einem akuten Nierenversagen führen.

Infolge einer Hypokaliämie kann es zu Müdigkeit, Muskelschwäche, Parästhesien, Paresen, Apathie, Meteorismus und Obstipation oder zu Herzrhythmusstörungen kommen. Schwere Kaliumverluste können zu einem paralytischen Ileus oder zu Bewusstseinsstörungen bis zum hypokaliämischen Koma führen.

Therapie einer Intoxikation

Bei Anzeichen einer Überdosierung oder bedrohlichem Abfall der Herzfrequenz und/oder des Blutdrucks muss die Behandlung mit Metostad® comp. umgehend abgebrochen werden. Liegt die Einnahme nur kurze Zeit zurück, kann durch Maßnahmen der primären Giftelimination (induziertes Erbrechen, Magenspülung) oder resorptionsmindernde Maßnahmen (medizinische Kohle) versucht werden, die systemische Aufnahme von Metostad® comp. zu vermindern. Unter intensivmedizinischen Bedingungen müssen neben der Überwachung der vitalen Parameter wiederholt Kontrollen des Wasser- und Elektrolythaushalts, des Säure-Basen-Haushalts, des Blutzuckers und der harnpflichtigen Substanzen durchgeführt werden und Abweichungen 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 pro Std. als Dauerinfusion,
- Sympathomimetika in Abhängigkeit von Körpergewicht und Effekt: Dopamin, Dobutamin, Isoprenalin, Orciprenalin oder Adrenalin,
- bei therapierefraktärer Bradykardie sollte eine temporäre Schrittmachertherapie durchgeführt werden,
- bei Bronchospasmus können β_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,
- bei Hypovolämie: Volumensubstitution,
- bei Hypokaliämie: Kaliumsubstitution,
- bei Kreislaufkollaps: Schocklagerung, ggf. Schocktherapie.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten und Thiazide
ATC-Code: C07BB02

Metoprolol

Metoprolol ist ein schwach lipophiler Beta-Rezeptorenblocker mit relativer β_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 für die Kontraktionskraft des Herzens, die AV-Überleitungsgeschwindigkeit und die Plasma-Renin-Aktivität. Metoprolol kann durch Hemmung von

β_2 -Rezeptoren eine Erhöhung des Tonus der glatten Muskulatur bewirken.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid ist ein Benzothiadiazin-Derivat, das primär eine Mehrausscheidung von Elektrolyten bewirkt und sekundär durch das osmotisch gebundene Wasser den Harnfluss vergrößert. Hydrochlorothiazid hemmt vorwiegend im distalen Tubulus die Natriumresorption, wobei maximal etwa 15% des glomerulär filtrierten Natriums ausgeschieden werden können. Das Ausmaß der Chloridausscheidung entspricht in etwa dem der Natriumausscheidung. Durch Hydrochlorothiazid nimmt auch die Kaliumausscheidung zu, die im Wesentlichen durch die Kaliumsekretion im distalen Tubulus und im Sammelrohr bestimmt wird (vermehrter Austausch zwischen Natrium- und Kaliumionen). Durch hohe Hydrochlorothiazid-Dosen kann Hydrogencarbonat infolge einer Hemmung der Carboanhydratase vermehrt ausgeschieden werden, wodurch der Harn alkalisiert wird. Durch Azidose oder Alkalose wird die saluretische bzw. diuretische Wirkung des Hydrochlorothiazids nicht wesentlich beeinflusst. Die glomeruläre Filtrationsrate wird initial geringgradig vermehrt. Während einer Langzeittherapie mit Hydrochlorothiazid wird die Calciumausscheidung über die Nieren vermindert, so dass eine Hyperkalzämie resultieren kann.

Bei hypertensiven Patienten hat Hydrochlorothiazid einen blutdrucksenkenden Effekt. Der Mechanismus ist bislang nicht ausreichend erklärt. Diskutiert wird unter anderem, dass die gefäßtonusmindernde Wirkung der Thiazid-Diuretika durch Abnahme der Natriumkonzentration in der Gefäßwand und damit durch eine verringerte Ansprechbarkeit auf Noradrenalin bedingt ist.

Bei chronisch niereninsuffizienten Patienten (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min und/oder Serum-Kreatinin über 1,8 mg/100 ml) ist Hydrochlorothiazid praktisch unwirksam. Bei Patienten mit renalem und ADH-sensiblen Diabetes insipidus wirkt Hydrochlorothiazid antidiuretisch.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen Hydrochlorothiazid und NMSC beobachtet. Eine Studie umfasste eine Grundgesamtheit aus 71.533 Fällen von BCC und 8.629 Fällen von SCC mit Kontrollgruppen von 1.430.833 bzw. 172.462 Personen. Eine hohe Hydrochlorothiazid-Dosierung (≥ 50.000 mg kumulativ) war assoziiert mit einer bereinigten Odds-Ratio von 1,29 (95 % Konfidenzintervall: 1,23–1,35) für BCC und 3,98 (95 % Konfidenzintervall: 3,68–4,31) für SCC. Sowohl bei BCC als auch bei SCC wurde eine eindeutige kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung ermittelt. Eine weitere Studie ergab einen möglichen Zusammenhang zwischen Lippenkrebs (SCC) und der Exposition gegenüber Hydrochlorothiazid: 633 Fälle von Lippenkrebs wurden mittels eines risikoorientierten Stichprobenverfahrens mit einer Kontrollgruppe von 63.067 Personen abgeglichen. Es wurde eine kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung mit einer bereinigten Odds-Ratio

von 2,1 (95 % Konfidenzintervall: 1,7–2,6) festgestellt, die sich bei hoher Exposition (~25.000 mg) auf eine Odds-Ratio von 3,9 (3,0–4,9) und bei der höchsten kumulativen Dosis (~100.000 mg) auf eine Odds-Ratio von 7,7 (5,7–10,5) erhöhte (siehe auch Abschnitt 4.4).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Metoprolol

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 metabolisiert. Zwei der drei Haupt-metaboliten zeigen schwach betarezeptorenblockierende 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.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid wird nach oraler Applikation zu ca. 80% aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die systemische Verfügbarkeit beträgt 70%. Maximale Plasmaspiegel werden in der Regel nach 2–5 Stunden gemessen. Die Plasmaproteinbindung von Hydrochlorothiazid beträgt 64%; das relative Verteilungsvolumen beträgt 0,5–1,1 l/kg. Hydrochlorothiazid wird bei Gesunden zu mehr als 95% unverändert renal ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei normaler Nierenfunktion bei 6–8 Stunden. Sie erhöht sich bei eingeschränkter Nierenfunktion und liegt bei terminal niereninsuffizienten Patienten bei ca. 20 Stunden. Die diuretische Wirkung tritt innerhalb von 1–2 Stunden ein. Die diuretische Wirkdauer beträgt dosisabhängig 10–12 Stunden, die antihypertensive Wirkdauer bis zu 24 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

siehe unter Pkt. 4.9.

Chronische Toxizität/subchronische Toxizität

Untersuchungen zur chronischen Toxizität (6 Monate) an Ratte und Hund mit der Kombination Metoprolol und Hydrochlorothiazid ergaben keine Hinweise auf substanzspezifische additive oder überadditive toxische Effekte.

Tumorerzeugendes und mutagenes Potential

Die Kombination von Metoprolol und Hydrochlorothiazid wurde nicht bezüglich mutagener und tumorerzeugender Wirkungen geprüft.

Hydrochlorothiazid

In-vitro- und *In-vivo*-Mutagenitätstests zur Induktion von Gen- und Chromosomenmu-

tationen durch Hydrochlorothiazid verliefen negativ. Langzeituntersuchungen an Ratten und Mäusen ergaben keinen Hinweis auf ein tumorerzeugendes Potential von Hydrochlorothiazid.

Metoprolol

Metoprolol wurde keiner ausführlichen Mutagenitätsprüfung unterzogen; bisherige Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes Potential. Es liegen Ergebnisse von Kanzerogenitätsstudien an Ratten und Mäusen vor, aus denen sich kein tumorerzeugendes Potential ableiten lässt.

Reproduktionstoxizität

Zur Anwendung der Kombination in der Schwangerschaft und Stillzeit liegen für den Menschen keine Erfahrungen vor.

Metoprolol

Untersuchungen an zwei Tierspezies (Ratte und Kaninchen) haben keine Hinweise auf teratogene Eigenschaften von Metoprolol ergeben. Für den Menschen liegen keine Erkenntnisse über die Sicherheit einer Anwendung im 1. und 2. Trimenon der Schwangerschaft vor. Bei der Anwendung von Metoprolol in den letzten drei Monaten der Schwangerschaft sind bei bisher ca. 100 Mutter-Kind-Paaren keine Schädigungen der Neugeborenen beobachtet worden. Metoprolol durchdringt die Plazenta. Zum Zeitpunkt der Geburt sind die Serumkonzentrationen von Mutter und Kind vergleichbar. In der Muttermilch erreicht Metoprolol das Dreifache der gleichzeitig bei der Mutter gemessenen Serumkonzentration. Bei täglicher Einnahme von 200 mg Metoprolol werden 225 µg pro Liter Milch ausgeschieden.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid passiert im Tierversuch die Plazenta. Untersuchungen an drei Tierarten (Ratte, Maus, Kaninchen) ergaben keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung. Beim Menschen liegen Erfahrungen für über 7500 Mutter-Kind-Paare vor. Davon wurden 107 im ersten Trimester exponiert. Es besteht der Verdacht, dass bei Verwendung in der 2. Hälfte der Schwangerschaft bei Neugeborenen eine Thrombozytopenie ausgelöst werden kann. Auswirkungen von Störungen des Elektrolyt-Haushalts der Schwangeren auf den Feten sind möglich. Hydrochlorothiazid geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Thiazid-Diuretika können die Laktation hemmen.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.), Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur), Maisstärke, Povidon K25, Hochdisperses Siliciumdioxid.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über +25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminiumblisterpackung. Originalpackung mit 50 und 100 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

STADAPHARM GmbH
Stadastraße 2–18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-3888
Internet: www.stadapharm.de

Mitvertrieb

ALIUD PHARMA® GmbH
Gottlieb-Daimler-Straße 19
D-89150 Laichingen
info@aliud.de

8. Zulassungsnummer

24126.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
26. Oktober 1992
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
15. Juli 2005

10. Stand der Information

Oktober 2018

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin