

Meto-Succinat HCT Sandoz® 95/12,5 mg Retardtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS
Meto-Succinat HCT Sandoz® 95/12,5 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Retardtablette enthält 95 mg Metoprolsuccinat (Ph.Eur.) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Glukose, Lactose-Monohydrat und Sucrose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

hellgelbe, runde Tablette, einseitige Teilkerbe

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Nicht organbedingter Bluthochdruck (essenzielle Hypertonie).

Das Kombinationspräparat Meto-Succinat HCT Sandoz 95/12,5 mg darf nur angewendet werden, wenn eine vorangegangene Therapie mit einem der Einzelwirkstoffe (retardiertes Metoprolsuccinat oder Hydrochlorothiazid) keine ausreichende Blutdrucknormalisierung bewirken konnte.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Grundsätzlich sollte die blutdrucksenkende Behandlung mit der jeweils niedrigsten vorgesehenen Dosis eines Einzelwirkstoffes begonnen und bei Bedarf langsam gesteigert werden.

Die fixe Kombination Meto-Succinat HCT Sandoz 95/12,5 mg sollte erst nach vorangegangener Therapie mit entweder Hydrochlorothiazid oder retardiertem Metoprolsuccinat angewendet werden, falls durch den entsprechenden Einzelwirkstoff kein ausreichender Therapieerfolg erzielt werden konnte.

Es gelten nachfolgende Dosierungsrichtlinien:
Als normale Tagesdosis soll 1 Retardtablette Meto-Succinat HCT Sandoz 95/12,5 mg eingenommen werden. Bei Bedarf kann die Dosis auf maximal 2 Retardtabletten täglich morgens als Einzeldosis erhöht werden.

Art und Dauer der Anwendung

Die Retardtabletten sind unzerkaut mit

ausreichend Flüssigkeit (z. B. ein Glas Wasser) nach dem Essen einzunehmen.

Die Dauer der Behandlung bestimmt der behandelnde Arzt.

Eine Unterbrechung oder Änderung der Dosierung darf nur auf ärztliche Anordnung erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

Meto-Succinat HCT Sandoz 95/12,5 mg darf nicht angewendet werden:

- bei Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe und verwandten Derivaten oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bei Überempfindlichkeit gegenüber Sulfonamiden (mögliche Kreuzreaktionen beachten)
- bei Erregungsleitungsstörungen von den Vorhöfen auf die Kammern (AV-Block 2. oder 3. Grades)
- bei Sinusknoten-Syndrom (sick sinus syndrome) außer Patienten mit permanentem Herzschrittmacher
- bei gestörter Erregungsleitung zwischen Sinusknoten und Vorhof (sinuatrialem Block)
- bei kardiogenem Schock
- bei instabiler, dekompensierter Herzmuskelschwäche (Lungenödem, Minderperfusion oder Hypotension)
- bei Patienten mit dauerhafter oder intermittierender inotroper Therapie mit Beta-Rezeptoragonisten
- bei einem Ruhepuls vor der Behandlung unter 50 Schlägen pro Minute (Bradykardie)
- bei krankhaft niedrigem Blutdruck (Hypotonie, systolisch unter 90 mm Hg)
- bei Übersäuerung des Blutes (Azidose)
- bei Spätstadien peripherer arterieller Durchblutungsstörungen
- bei Neigung zu Bronchialverkrampfung (bronchialer Hyperreagibilität)
- bei gleichzeitiger Gabe von MAO-Hemmstoffen (Ausnahme MAO-B-Hemmstoffe)
- bei fortgeschrittener Leistungsminderung der Nieren (Niereninsuffizienz mit stark eingeschränkter Harnproduktion [Oligurie oder Anurie]; Kreatinin-Clearance kleiner als 30 ml/min und/oder Serumkreatinin über 1,8 mg/100 ml) und akuter Nierenentzündung (Glomerulonephritis)
- bei Coma und Praecoma hepaticum (Leberversagen mit Bewusstseinsstörungen)
- bei erniedrigtem Kaliumspiegel (Hypokaliämie), der auf eine Behandlung nicht anspricht (unter 3,5 mmol/l)
- bei erhöhtem Blut-Kalziumspiegel (Hyperkalzämie)
- bei Gicht, bei bekannter Hyperurikämie
- bei schwerem Natriummangel im Blut (Hyponatriämie)

- bei verminderter zirkulierender Blutmenge (Hypovolämie)
- in der Schwangerschaft
- in der Stillzeit

Die intravenöse Anwendung von Kalziumantagonisten vom Verapamil- und Diltiazemtyp oder von anderen Antiarrhythmika (wie Disopyramid) ist bei Patienten mit Metoprol/Hydrochlorothiazid kontraindiziert (Ausnahme: Intensivmedizin).

Metoprolol darf Patienten mit einem vermuteten akuten Herzinfarkt so lange nicht gegeben werden, wie deren Puls unter 45 Schläge pro Minute liegt, das PQ-Intervall mehr als 0,24 Sekunden beträgt oder der systolische Blutdruck unter 100 mmHg liegt.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei:

- geringgradigen Erregungsleitungsstörungen von den Vorhöfen auf die Kammern (AV-Block 1. Grades)
- zuckerkranken Patienten mit stark schwankenden Blutzuckerwerten sowie bei strengem Fasten oder bei schwerer körperlicher Belastung
- Patienten mit einem hormonproduzierenden Tumor des Nebennierenmarks (Phäochromozytom, vorherige Therapie mit Alpha-Blockern erforderlich)
- Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion (Serum-Kreatinin > 1,2 < 1,8 mg/dl)
- Patienten, die gleichzeitig mit Digitalispräparaten (Arzneimittel gegen Herzschwäche), Glukokortikoiden (bestimmte Nebennierenrindenhormone) oder Laxanzien (Abführmittel) behandelt werden
- zerebrovaskulären Durchblutungsstörungen
- koronarer Herzkrankheit

Beta-Rezeptorenblocker können die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen und die Schwere anaphylaktischer Reaktionen, d. h. akuter allergischer Allgemeinreaktionen erhöhen. Deshalb ist eine strenge Indikationsstellung bei Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen in der Vorgeschichte und bei Patienten unter Therapie zur Schwächung bzw. Aufhebung der allergischen Reaktionsbereitschaft (Hyposensibilisierungstherapien: Vorsicht, überschießende anaphylaktische Reaktionen) geboten.

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

Meto-Succinat HCT Sandoz® 95/12,5 mg Retardtabletten

Die Therapie mit Meto-Succinat HCT Sandoz 95/12,5 mg sollte abgebrochen werden bei therapieresistenter Entgleisung des Elektrolythaushalts, orthostatischen Beschwerden (z. B. schwarz werden vor den Augen, Schwindel, evtl. Ohnmacht), Überempfindlichkeitsreaktionen, starken Beschwerden im Magen- oder Darmtrakt, zentralnervösen Störungen, Pankreatitis, Blutbildveränderungen, bei akuter Gallenblasenentzündung, beim Auftreten einer Vaskulitis und Verschlimmerung einer bestehenden Kurzsichtigkeit.

Falls der Patient eine zunehmende Bradykardie entwickelt, sollte die Dosierung schrittweise reduziert oder die Behandlung schrittweise abgesetzt werden.

Soll die Behandlung mit Meto-Succinat HCT Sandoz 95/12,5 mg nach längerer Anwendung unterbrochen oder abgesetzt werden, sollte dies grundsätzlich langsam ausschleichend erfolgen. Abruptes Absetzen von Betablockern ist besonders bei Patienten mit hohem Risiko gefährlich und sollte deshalb vermieden werden. Falls die Therapie mit Metoprololsuccinat beendet werden soll, sollte dies allmählich über einen Zeitraum von mindestens 2 Wochen durchgeführt werden. Hierbei wird die Dosis jeweils um die Hälfte reduziert, bis schließlich eine ganze 25-mg-Tablette auf eine halbe Tablette reduziert wird. Dabei kann eine reine Metoprolol-Tablette verabreicht werden. Die letzte Dosisstärke sollte vor dem Absetzen mindestens über 4 Tage gegeben werden. Falls Symptome auftreten, wird ein langsames Absetzen empfohlen. Das plötzliche Absetzen von Betablockern kann eine chronische Herzmuskelschwäche verschlechtern und außerdem das Risiko für einen Herzinfarkt und plötzlichen Herztod erhöhen.

Während der Behandlung mit Meto-Succinat HCT Sandoz 95/12,5 mg sollten die Patienten auf eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme achten und wegen des Kaliumverlustes kaliumreiche Nahrungsmittel zu sich nehmen (Bananen, Gemüse, Nüsse); evtl. ist wegen des erhöhten Kaliumverlustes eine gleichzeitige Therapie mit kaliumsparenden Diuretika erforderlich.

Die Kaliumkontrollen sollten anfangs häufiger erfolgen. Wenn sich ein Gleichgewicht im Kaliumhaushalt eingestellt hat, genügt es, den Serum-Kalium-Spiegel seltener zu kontrollieren.

Ferner sollten Glucose, Harnsäure, Blutfette und Kreatinin im Serum in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden.

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).

Schwangerschaft

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).

Die Anwendung von Meto-Succinat HCT Sandoz 95/12,5 mg kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die missbräuchliche Anwendung von Meto-Succinat HCT Sandoz 95/12,5 mg zu Dopingzwecken kann die Gesundheit gefährden.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose- oder Fructose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Iso-maltase-Mangel sollten Meto-Succinat HCT Sandoz 95/12,5 mg nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

- Bei gleichzeitiger Anwendung von Meto-Succinat HCT Sandoz 95/12,5 mg und Insulin oder oralen blutzuckersenkenden Medikamenten kann deren Wirkung verstärkt werden; die Symptome einer Hypoglykämie, besonders Tachykardie und Tremor, sind verschleiert oder abgemildert. Die Wirkung von Insulin kann auch vermindert werden oder unverändert sein. Daher sind regelmäßige Blutzuckerkontrollen erforderlich.
- Die blutdrucksenkende Wirkung von Meto-Succinat HCT Sandoz 95/12,5 mg kann durch andere blutdrucksenkende Arzneimittel (besondere Vorsicht bei Prazosin) verstärkt werden.
- Werden unter der Behandlung mit Meto-Succinat HCT Sandoz 95/12,5 mg zusätzlich Kalziumantagonisten vom Nifedipin-Typ oder ACE-Hemmer eingenommen, kann der Blutdruck, insbesondere zu Behandlungsbeginn, stark abfallen und in Einzelfällen kann es zur Ausbildung einer Herzinsuffizienz kommen.
- Bei gleichzeitiger Anwendung von Kalziumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazem-Typ oder Antiarrhythmika ist eine sorgfältige Überwachung des Patienten angezeigt, da es zu Hypotonie, Bradykardie oder anderen Herzrhythmusstörungen kommen kann. Während der Behandlung mit Meto-Succinat HCT Sandoz 95/12,5 mg muss deshalb die intravenöse Verabreichung von Kalziumantagonisten oder Antiarrhythmika unterbleiben.
- Bei gleichzeitiger Anwendung von Meto-Succinat HCT Sandoz 95/12,5 mg 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.
- Nach abruptem Absetzen von Clonidin bei gleichzeitiger Anwendung von Meto-Succinat HCT Sandoz 95/12,5 mg kann der Blutdruck überschießend ansteigen. Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit Clonidin darf Clonidin erst abgesetzt werden, wenn einige Tage zuvor die Verabreichung von Meto-Succinat HCT Sandoz 95/12,5 mg beendet wurde. Anschließend kann Clonidin stufenweise abgesetzt werden.
- Metoprolol ist ein metabolisches Substrat des Cytochrom-P450-Isoenzym CYP2D6. Arzneimittel mit enzyminduzierender oder enzymhemmender Wir-

Meto-Succinat HCT Sandoz® 95/12,5 mg Retardtabletten

kung können den Plasmaspiegel von Metoprolol beeinflussen. Der Plasmaspiegel von Metoprolol kann erhöht sein bei gleichzeitiger Gabe von Substanzen, die über CYP2D6 metabolisiert werden, wie z. B. Antiarrhythmika, Antihistaminika, Histamin-2-Rezeptor-Antagonisten (z. B. Cimetidin), Antidepressiva, Antipsychotika, COX-2-Hemmer, Alkohol und gefäßerweiternde Mittel (z. B. Hydralazin). Die Plasmakonzentration von Metoprolol wird durch Rifampicin erniedrigt.

- Die Ausscheidung anderer Medikamente kann durch Meto-Succinat HCT Sandoz 95/12,5 mg vermindert werden (z. B. Lidocain, Chinidin).
- Die dämpfenden Wirkungen von Meto-Succinat HCT Sandoz 95/12,5 mg und Alkohol können sich gegenseitig verstärken.
- Die gleichzeitige Anwendung von Meto-Succinat HCT Sandoz 95/12,5 mg und Narkotika kann eine verstärkte Blutdrucksenkung zur Folge haben. Die die Herzkraft schwächenden Wirkungen von Meto-Succinat HCT Sandoz 95/12,5 mg und einem Narkotikum können sich addieren. Deshalb sollte der Narkosearzt über die Behandlung mit Meto-Succinat HCT Sandoz 95/12,5 mg informiert werden.
- Die neuromuskuläre Blockade mit peripheren Muskelrelaxanzien (z. B. Suxamethonium, Tubocurarin) kann - aufgrund der Hemmung der Betarezeptoren durch Metoprolol/Hydrochlorothiazid - verstärkt werden.
- Die blutdrucksenkende Wirkung von Meto-Succinat HCT Sandoz 95/12,5 mg kann vermindert werden durch gleichzeitige Einnahme von Schmerz- und Rheumamitteln (Salicylate, nicht-steroidale Antirheumatika, z. B. Indometacin). Bei hoch dosierter Salicylateinnahme kann die toxische Wirkung des Salicylates auf das zentrale Nervensystem verstärkt werden. Bei Patienten, die unter der Therapie mit Meto-Succinat HCT Sandoz 95/12,5 mg eine Hypovolämie entwickeln, kann die gleichzeitige Gabe nichtsteroidaler Antiphlogistika ein akutes Nierenversagen auslösen.
- Die Wirkungen harnsäuresenkender Medikamente sowie von Noradrenalin und Adrenalin können abgeschwächt werden.
- Bei vorhandenem Kalium- und/oder Magnesiummangel können die Wirkungen und Nebenwirkungen von Herzgly-

kosiden (Mittel zur Verstärkung der Herzkraft) verstärkt sein.

- Die gleichzeitige Anwendung von kaliumretischen Diuretika (z. B. Furosemid), Kortikosteroiden, ACTH, Carbenoxolon, Penicillin G, Salicylsäurederivaten, Amphotericin B oder Laxanzien kann den Kaliumverlust erhöhen.
- Bei gleichzeitiger Anwendung von Zytostatika (z. B. Cyclophosphamid, Fluorouracil, Methotrexat) ist mit verstärkter Knochenmarkstoxizität (insbesondere Granulozytopenie) zu rechnen.
- Bei gleichzeitiger hoch dosierter Behandlung mit Lithium-haltigen Arzneimitteln (gegen Depressionen) kann die Lithiumwirkung auf Herz und Gehirn zunehmen.
- Die Aufnahme von Hydrochlorothiazid kann durch die gleichzeitige Gabe von Colestyramin vermindert sein.
- In Einzelfällen sind Hämolysen durch Bildung von Antikörpern gegen Hydrochlorothiazid bei gleichzeitiger Einnahme von Methyl dopa beschrieben worden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Meto-Succinat HCT Sandoz 95/12,5 mg ist während Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Schwangerschaft

Metoprolol

Betablocker reduzieren im Allgemeinen die Plazentaperfusion, was mit Wachstumsverzögerung, intrauterinem Tod, Fehlgeburt und vorzeitigen Wehen in Verbindung gebracht wurde. Betablocker können beim Fötus, Neugeborenen und beim gestillten Kind möglicherweise Nebenwirkungen, wie z. B. Bradykardie, verursachen.

Hydrochlorothiazid (HCTZ)

Die Anwendung von HCTZ in der Schwangerschaft ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 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, Stö-

rung 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 Schwangerschaftsödem, Schwangerschaftshypertonie oder einer Präeklampsie nicht zur Anwendung kommen.

Stillzeit

Meto-Succinat HCT Sandoz 95/12,5 mg ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

Die Behandlung des Bluthochdrucks mit diesem Arzneimittel bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle. Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung, Präparatwechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Blutbildveränderungen in Form einer Verminderung der roten Blutkörperchen (aplastische Anämie), Verminderung der Blutplättchen (Thrombozytopenie) und Leukozyten im Blut (Leukopenie), hochgradige Verminderung bestimmter weißer Blutkörperchen mit Infektneigung und schweren Allgemeinsymptomen (Agranulozytose)

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: allergische Hauterscheinungen, Idiosynkrasie

Sehr selten: allergischer Schnupfen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: ein latenter Diabetes mellitus kann erkennbar werden oder eine bereits bestehende Zuckerkrankheit sich verschlechtern (Symptome: Hyperglykämie, Glykosurie)

Meto-Succinat HCT Sandoz® 95/12,5 mg Retardtabletten

Unter der Therapie 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.

Die Harnsäurewerte im Blut können sich erhöhen (Hyperurikämie); bei disponierten Patienten können Gichtanfälle ausgelöst werden. Die Anwendung von Meto-Succinat HCT Sandoz 95/12,5 mg kann bei langfristiger, kontinuierlicher Einnahme zu Veränderungen im Mineralstoffwechsel (Elektrolytveränderungen) führen, insbesondere zu einer Erniedrigung der Blutspiegel von Kalium (Hypokaliämie), Magnesium (Hypomagnesiämie), Natrium (Hyponatriämie) und Chlorid (Hypo-chlorämie) sowie zu einem erhöhten Kalziumspiegel (Hyperkalzämie). Als Folge der Elektrolyt- und Flüssigkeitsverluste kann sich eine metabolische Alkalose entwickeln bzw. eine bereits bestehende metabolische Alkalose verschlechtern.

Selten: Nach längerem strengen Fasten oder schwerer körperlicher Belastung kann es bei gleichzeitiger Meto-Succinat HCT Sandoz 95/12,5 mg-Therapie zu Zuständen mit erniedrigtem Blutzucker (hypoglykämische Zustände) kommen. Warnzeichen eines erniedrigten Blutzuckers - insbesondere erhöhte Herzfrequenz (Tachykardie) und Zittern der Finger (Tremor) - können verschleiert werden.

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: depressive Verstimmungszustände, Verwirrtheit, Halluzinationen
Selten: Nervosität, Ängstlichkeit
Sehr selten: Persönlichkeitsveränderungen (z. B. Gefühlsschwankungen)

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Erschöpfung
Häufig: Benommenheit, Kopfschmerzen
Gelegentlich: insbesondere zu Beginn der Behandlung zentralnervöse Störungen wie Müdigkeit, Schwindelgefühl, Schlafstörungen, Schlaflosigkeit, verstärkte Traumaktivität, Albträume, Konzentrationsstörungen. Diese Erscheinungen sind gewöhnlich leichter Art und vorübergehend. Kribbeln in den Gliedmaßen, Muskelkrämpfe.

Selten: Muskelschwäche, Impotenz, Libido- und Potenzstörungen
Sehr selten: Amnesie, Gedächtnisstörungen

Augenerkrankungen

Selten: Konjunktivitis und verminderter Tränenfluss (dies ist beim Tragen von Kontaktlinsen zu beachten); Augenreizung, geringgradige Sehstörungen (z. B. verschwommenes Sehen, Farbsehstörungen (Gelbsehen) oder eine Verschlimmerung einer bestehenden Kurzsichtigkeit
Sehr selten: Flimmern vor den Augen

Häufigkeit nicht bekannt: akute Myopie, akutes Engwinkelglaukom

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Sehr selten: Hörstörungen, Ohrensausen

Herzkrankungen

Häufig: Palpitationen, Bradykardie, orthostatische Hypotonie (sehr selten mit Synkope)

Gelegentlich: Verstärkung einer Herzmuskelschwäche mit peripheren Ödemen (Flüssigkeitsansammlungen), kardiogener Schock bei Patienten mit akutem Herzinfarkt, Herzschmerzen

Selten: atrioventrikuläre Überleitungsstörungen, Arrhythmien

Sehr selten: Verstärkung der Anfälle bei Angina pectoris

Gefäßkrankungen

Häufig: Kältegefühl in den Gliedmaßen

Selten: Gefäßentzündung (Vaskulitis)

Sehr selten: Verstärkung (bis zur Gangrän) bereits bestehender peripherer Durchblutungsstörungen

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Atemnot bei Belastung (Belastungs-dyspnoe)

Gelegentlich: infolge einer möglichen Erhöhung des Atemwiderstandes kann es bei Patienten mit Neigung zu Verkrampfungen der Atemwege (bronchospastischen Reaktionen, z. B. bei asthmoider Bronchitis) insbesondere bei obstruktiven Atemwegserkrankungen zu einer Verengung der Atemwege und zu Atemnot kommen

Selten: akute interstitielle Pneumonie

Sehr selten: allergisches Lungenödem mit Schocksymptomatik

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: vorübergehend Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit, Leibschmerzen, Durchfall, Verstopfung

Gelegentlich: Erbrechen, Appetitlosigkeit, Krämpfe

Selten: Mundtrockenheit, Entzündung der Bauchspeicheldrüse

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Erhöhung der Transaminasen GOT, GPT; Gelbsucht, intrahepatische Cholestase, akute Gallenblasenentzündung (bei bestehendem Gallensteinleiden)

Sehr selten: Hepatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Hautreaktionen wie Rötung und Juckreiz sowie Hautausschläge (meist psoriasiforme und dystrophische Hautläsionen), Schwitzen, stark juckende

Quaddeln (Urtikaria), Lichtempfindlichkeit mit Auftreten von Hautausschlägen nach Lichteinwirkung

Selten: kleinflächige Einblutungen in der Haut und Schleimhaut (Purpura), Haar-ausfall, nekrotisierende Angiitis

Sehr selten: Arzneimittel, die Beta-Rezeptorenblocker enthalten, können in Einzelfällen eine Schuppenflechte (Psoriasis vulgaris) auslösen, die Symptome dieser Erkrankung verschlechtern oder zu Schuppenflechte-ähnlichen (psoriasiformen) Hautausschlägen führen; kutaner Lupus erythematodes.

Nicht bekannt: systemischer Lupus erythematodes

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr selten: Bei Langzeittherapie wurde in Einzelfällen eine Erkrankung der Gelenke (Arthropathie) und/oder Arthralgie (Gelenkschmerzen) beobachtet, wobei ein oder mehrere Gelenke betroffen sein können (Mono- und Polyarthritis).

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: akute Nierenentzündung (interstitielle Nephritis)

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr selten: Induratio penis plastica (Peyronie-Krankheit)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Gewichtszunahme

Selten: Arzneimittelfieber. Bei hoher Dosierung kann es, insbesondere bei Vorliegen von Venenerkrankungen, zu Thrombosen und Embolien kommen.

Sehr selten: Geschmacksstörungen

Untersuchungen

Gelegentlich: reversibler Anstieg stickstoffhaltiger, harnpflichtiger Stoffe (Harnstoff, Kreatinin) im Serum, vor allem zu Behandlungsbeginn

Selten: Erhöhung der Blutfettwerte

Eine Verstärkung der Beschwerden bei Patienten mit intermittierendem Hinken (Claudicatio intermittens) oder mit Gefäßkrämpfen im Bereich der Zehen und Finger (Raynaud-Syndrom) ist beobachtet worden.

Die Symptome einer schweren Schilddrüsenüberfunktion (Thyreotoxikose) können maskiert werden.

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

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

Meto-Succinat HCT Sandoz® 95/12,5 mg Retardtabletten

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen Hydrochlorothiazid und NMSC festgestellt (siehe auch Abschnitt 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 der Intoxikation

Überdosierung kann zu schwerer Hypotonie, Herzinsuffizienz, kardiogenem Schock und Bradykardie bis zum Herzstillstand führen. Zusätzlich können Atembeschwerden, Bronchospasmen, Erbrechen, Bewusstseinsstörungen und auch generalisierte Krampfanfälle auftreten. Durch den Diuretikaanteil von Meto-Succinat HCT Sandoz 95/12,5 mg muss auch mit einer länger als 24 Stunden anhaltenden Diurese und einer stärkeren Ausscheidung von Natrium und Chlorid gerechnet werden. Bei chronischer Überdosierung können Störungen des Kaliumhaushalts im Vordergrund stehen. Es kann sich eine Hypokaliämie entwickeln.

Therapie von Intoxikationen

Bei Überdosierung oder bedrohlichem Abfall von Puls und/oder Blutdruck muss die Behandlung mit Meto-Succinat HCT Sandoz 95/12,5 mg abgebrochen werden. Neben allgemeinen Maßnahmen der primären Giftelimination (induziertes Erbrechen, Magenspülung) oder resorptionsmindernden Maßnahmen (medizinische Kohle) müssen unter intensivmedizinischen Bedingungen die vitalen Parameter sowie Wasser- und Elektrolythaushalt, Säure-Basen-Haushalt, Blutzucker und harnpflichtige Substanzen überwacht und Abweichungen ggf. korrigiert werden.

Als Gegenmittel können gegeben werden:

Atropin: 0,5 bis 2,0 mg i. v. (intravenös) als Bolus.

Glukagon: initial 1 bis 10 mg i. v., dann 2 bis 2,5 mg pro Stunde als Dauerinfusion.

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

Bei therapierefraktärer Bradykardie sollte eine Schrittmachertherapie durchgeführt werden.

Bei Bronchospasmus können Beta2-Symphomimetika (als Aerosol, bei ungenügender Wirkung auch intravenös) oder Aminophyllin intravenös gegeben werden.

Bei Krampfanfällen empfiehlt sich die langsame i. v.-Gabe von Diazepam.

Bei Störungen des Elektrolythaushalts und bei Flüssigkeitsverlust muss ein Ausgleich der Natrium- und Flüssigkeitsverluste durch kochsalzhaltige Getränke, ggf. physiologische Kochsalzlösung i. v., erfolgen.

Bei chronischer Intoxikation und Hypokaliämie muss für einen Ausgleich des Kaliumdefizits gesorgt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Selektiver Beta-Rezeptorenblocker und Benzothiadiazin-Derivat
ATC-Code: C07BB02

Metoprolol ein Beta-Rezeptorenblocker, hat eine relative Selektivität zu den Beta₁-Rezeptoren („Kardioselektivität“), die vorwiegend am Herzmuskel lokalisiert sind. Bei höheren Dosierungen hat Metoprolol allerdings auch einen Einfluss auf die Beta₂-Rezeptoren z. B. der Bronchien und Blutgefäße. Metoprolol hat keine intrinsische sympathomimetische Aktivität (ISA) und nur schwach ausgeprägte membranstabilisierende 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 Beta₂-Rezeptoren eine Erhöhung des Tonus der glatten Muskulatur bewirken.

Hydrochlorothiazid ist ein Benzothiadiazin-Derivat, das wie andere Diuretika dieser Gruppe primär eine Mehrausscheidung von Elektrolyten bewirkt und sekundär durch das osmotisch gebundene Wasser den Harnfluss vergrößert. Thiazid-Diuretika hemmen vorwiegend im distalen Tubulus die Natriumreabsorption, wobei maximal etwa 15 % des glomerulär filtrierten Natriums ausgeschieden werden können. Das Ausmaß der Chloridaus-

scheidung entspricht etwa 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 Kalium-Ionen).

Durch hohe Hydrochlorothiazid-Dosen kann Bikarbonat infolge einer Hemmung der Carboanhydratase vermehrt ausgeschieden werden, wodurch der Urin alkalisiert wird.

Durch Azidose oder Alkalose wird die saluretische bzw. diuretische Wirkung des Hydrochlorothiazids nicht wesentlich beeinflusst.

Die glomeruläre Filtrationsrate wird initial geringgradig vermindert.

Während der Langzeittherapie mit Hydrochlorothiazid wird die Kaliumausscheidung über die Niere reduziert, so dass eine Hyperkalzämie resultieren kann.

Bei hypertensiven Patienten hat Hydrochlorothiazid einen blutdrucksenkenden Effekt. Der Mechanismus ist bisher noch nicht ausreichend geklärt. Diskutiert wird u.a., dass die Gefäßtonus mindernde 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.

Die diuretische Wirkung tritt innerhalb 1-2 Stunden ein. Die diuretische Wirkdauer beträgt dosisabhängig 10-12 Stunden, die antihypertensive Wirkdauer ist noch länger (bis zu 24 Stunden).

Durch diese feste Kombination dieser beiden blutdrucksenkenden Substanzen mit unterschiedlichem Angriffspunkt erhält man einen additiven blutdrucksenkenden Effekt der Einzelkomponenten. Durch eine Diuretika-Monotherapie kommt es primär zu einer Verminderung des extrazellulären Flüssigkeitsraumes, was reaktiv zu einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems führt. Ein Teil des blutdrucksenkenden Effektes geht damit verloren. Die Gegenregulation, d. h. die erhöhte Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron- und auch des sympathischen Systems kann durch gleichzeitige Gabe von Betablockern gebremst werden.

Meto-Succinat HCT Sandoz® 95/12,5 mg Retardtabletten

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

Resorption

Metoprolol wird nach oraler Applikation nahezu vollständig (ca. 95 %) aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Aufgrund eines ausgeprägten First-Pass-Metabolismus liegt die systemische Verfügbarkeit nur bei ca. 50 %. Maximale Plasmaspiegel werden nach 1,5-2 Stunden erreicht.

Verteilung

Die Proteinbindung beträgt 12 %, das relative Verteilungsvolumen 5,6 l/kg.

Biotransformation

Metoprolol wird fast vollständig in der Leber metabolisiert. Zwei der drei Hauptmetaboliten zeigen schwach Betarezeptoren-blockierende Eigenschaften, sind jedoch klinisch nicht relevant. Bei Leberzirrhose muss wegen der dann verminderten Metabolisierungsrate mit erhöhten Plasmaspiegeln an unverändertem Metoprolol gerechnet werden.

Elimination

Die Elimination erfolgt überwiegend renal (ca. 95 %). Unverändertes Metoprolol macht ca. 10 % der Gesamtausscheidung aus. Die Eliminationshalbwertszeit von Metoprolol beträgt 3-5 Stunden.

Hydrochlorothiazid

Resorption

Hydrochlorothiazid wird nach oraler Applikation aus dem Gastrointestinaltrakt zu ca. 80 % resorbiert. Die systemische Verfügbarkeit beträgt ca. 70 %. Maximale Plasmakonzentrationen werden gewöhnlich nach 2-5 Stunden gemessen.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Hydrochlorothiazid beträgt 64 %; das relative Verteilungsvolumen beträgt 0,5 bis 1,1 l/kg.

Elimination

Hydrochlorothiazid wird bei Gesunden unverändert vorwiegend renal ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt bei normaler Nierenfunktion 6-8 Stunden. Sie erhöht sich bei eingeschränkter Nierenfunktion und liegt bei terminal insuffizienten Patienten bei ca. 20 Stunden.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion kann Hydrochlorothiazid als Folge der verzögerten renalen Exkretion kumulieren. Bei Nierenkranken liegen deshalb die Plasmaspiegel von Hydrochlorothiazid höher und nehmen auch langsamer ab als bei Gesunden.

Bei eingeschränkter Leberfunktion ist keine nennenswerte Beeinträchtigung der Pharmakokinetik zu erwarten, da Hydrochlorothiazid zu 95 % unverändert über die Nieren ausgeschieden wird. Dies gilt jedoch nicht für Patienten mit hepatogenem Hydrops, weil hierbei vielfach gleichzeitig eine Einschränkung der Nierenfunktion besteht.

Bioverfügbarkeit

Die systemische Verfügbarkeit von Metoprololsuccinat in Meto-Succinat HCT Sandoz 95/12,5 mg beträgt durchschnittlich 88 % derjenigen von allein gegebenem Metoprololsuccinat, die von Hydrochlorothiazid durchschnittlich 99 % derjenigen von allein gegebenem Hydrochlorothiazid.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Metoprolol

Akute Toxizität

Nach einmaliger oraler Anwendung an verschiedenen Tierarten zeigt Metoprolol eine niedrige Toxizität.

Chronische Toxizität

Untersuchungen zur chronischen Toxizität an verschiedenen Tierarten erbrachten keine Hinweise auf substanzbedingte toxische Effekte.

Kanzerogenität

Es liegen Ergebnisse von Kanzerogenitätsstudien an Ratten und Mäusen vor, aus denen sich kein kanzerogenes Potenzial für den Menschen ableiten lässt.

Mutagenität

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

Reproduktionstoxikologie

Untersuchungen an zwei Tierarten (Ratte, Kaninchen) haben keine Hinweise auf teratogene Eigenschaften von Metoprolol ergeben. Für den Menschen liegen keine ausreichenden Erkenntnisse über die Sicherheit einer Anwendung im 1. und 2. Trimenon der Schwangerschaft vor. Berichte über Geburtsschädigungen durch Metoprolol wurden nicht gefunden.

Bei der Anwendung von Metoprolol in den letzten 3 Monaten der Schwangerschaft sind bei bisher ca. 100 Mutter-Kind-Paaren keine Schädigungen der Neugeborenen beobachtet worden.

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 das 3-Fache der gleichzeitig bei der Mutter gemessenen Serumkonzentration. Bei täglicher Einnahme von 200 mg Metoprolol werden ca. 225 µg/l Milch ausgeschieden.

Hydrochlorothiazid

Akute Toxizität

Nach einmaliger oraler Anwendung an verschiedenen Tierarten zeigt Hydrochlorothiazid eine niedrige Toxizität.

Chronische Toxizität

In Untersuchungen zur subchronischen und chronischen Toxizität am Tier (Hund, Ratte) zeigten sich außer Veränderungen im Elektrolytgleichgewicht keine auffälligen Befunde.

Kanzerogenität

Langzeituntersuchungen mit Hydrochlorothiazid wurden an Ratten und Mäusen durchgeführt und zeigten keine relevanten Erhöhungen der Anzahl von Tumoren in den Dosisgruppen.

Mutagenität

In vitro und *in vivo* Mutagenitätstests zur Induktion von Gen- und Chromosomenmutationen durch Hydrochlorothiazid lieferten negativ.

Reproduktionstoxikologie

Hydrochlorothiazid passiert im Tierversuch die Plazenta. Untersuchungen an drei Tierarten (Ratte, Maus, Kaninchen) ergaben keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung.

Meto-Succinat HCT Sandoz® 95/12,5 mg Retardtabletten

Beim Menschen liegen Erfahrungen mit der Anwendung in der Schwangerschaft für über 7.500 Mutter-Kind-Paare vor. Davon wurden 107 im 1. 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 Elektrolythaushalts der Schwangeren auf den Fötus sind möglich.

Hydrochlorothiazid geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Für Thiazid-Diuretika ist bekannt, dass sie die Laktation hemmen können.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- mikrokristalline Cellulose
- Crospovidon
- Glukose
- Hypromellose
- Lactose-Monohydrat
- Macrogol 4000
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
- Maisstärke
- Polyacrylat-Dispersion 30 %
- hochdisperses Siliciumdioxid
- Sucrose
- Talkum
- Titandioxid (E 171)
- Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aclar/Aluminium-Blister
Packungsgrößen mit 30, 50 und 100 Retardtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.
Nicht verwendete Arzneimittel ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

58470.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
04. Januar 2006

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
02. April 2013

10. STAND DER INFORMATION

April 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig