
FACHINFORMATION**1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL**

MetoHEXAL® 50 mg Tabletten

MetoHEXAL® 100 mg Tabletten

MetoHEXAL® 100 mg retard, Retardtabletten

MetoHEXAL® 200 mg retard, Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

MetoHEXAL 50

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat

MetoHEXAL 100

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat

MetoHEXAL 100 mg retard

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat

MetoHEXAL 200 mg retard

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

MetoHEXAL 50

weiße, runde, beidseitig gewölbte Tablette mit einseitiger Bruchkerbe

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

MetoHEXAL 100

weiße, achteckige Snaptap Tablette mit einseitiger Kreuzbruchkerbe

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

MetoHEXAL 100 mg retard

weiße, runde, beidseitig gewölbte Retardtablette mit einseitiger Bruchkerbe

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Retardtablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

MetoHEXAL 200 mg retard

weiße, längliche Retardtablette mit beidseitiger Bruchkerbe

Die Retardtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

- arterielle Hypertonie
- koronare Herzkrankheit
- hyperkinetisches Herzsyndrom (funktionelle Herzbeschwerden)
- tachykarde Herzrhythmusstörungen
- Migräneprophylaxe

Zusätzlich für MetoHEXAL 50/-100

- Akutbehandlung des Herzinfarktes und Reinfarktprophylaxe

Zusätzlich für MetoHEXAL 100 mg retard/-200 mg retard

- Reinfarktprophylaxe

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung sollte individuell - vor allem nach dem Behandlungserfolg - festgelegt werden.

Es gelten folgende Richtdosen:

MetoHEXAL 50/ -100

Arterielle Hypertonie

1- bis 2-mal täglich 50 mg bzw. 1-mal täglich 50-100 mg Metoprololtartrat

Falls erforderlich, kann die Tagesdosis unter Kontrolle des Blutdruckes auf 2-mal 100 mg Metoprololtartrat erhöht werden.

Koronare Herzkrankheit

1- bis 2-mal täglich 50 mg bzw. 1-mal täglich 50-100 mg Metoprololtartrat

Falls erforderlich, kann die Tagesdosis unter Kontrolle des Blutdruckes auf 2-mal 100 mg Metoprololtartrat erhöht werden.

Hyperkinetisches Herzsyndrom (sog. funktionelle Herzbeschwerden)

1- bis 2-mal täglich 50 mg bzw. 1-mal täglich 50-100 mg Metoprololtartrat

Falls erforderlich, kann die Tagesdosis unter Kontrolle des Blutdruckes auf 2-mal 100 mg Metoprololtartrat erhöht werden.

Tachykarde Herzrhythmusstörungen

1- bis 2-mal täglich 100 mg Metoprololtartrat (entsprechend 100-200 mg Metoprololtartrat)

Akutbehandlung des Herzinfarktes und Reinfarktprophylaxe

MetoHEXAL 50/- 100 sollte nur bei hämodynamisch stabilen Patienten (systolischer Blutdruck ≥ 100 mmHg, Herzfrequenz ≥ 60 Schläge/min, keine Herzinsuffizienzsymptomatik) eingesetzt werden, für die keine Gegenanzeigen für eine Behandlung mit Beta-Rezeptoren-Blockern bestehen (siehe Abschnitt 4.3).

a) Akutbehandlung

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

Wird die volle Dosis von 15 mg Metoprololtartrat i.v. vertragen, gibt man beginnend 15 Minuten nach der letzten intravenösen Injektion 1-mal 50 mg Metoprololtartrat. In den folgenden 48 Stunden werden alle 6 Stunden 50 mg Metoprololtartrat verabreicht.

Bei Patienten, die weniger als 15 mg Metoprololtartrat i.v. vertragen haben, sollte die orale Anschlussbehandlung vorsichtig mit 1-mal 25 mg Metoprololtartrat begonnen werden.

b) Erhaltungsdosis

Anschließend an die Akuttherapie werden 2-mal 100 mg Metoprololtartrat gegeben. Bei behandlungsbedürftigem Abfall von Herzfrequenz und/oder Blutdruck oder anderen Komplikationen ist MetoHEXAL 50/- 100 sofort abzusetzen.

Migräneprophylaxe

1- bis 2-mal täglich 100 mg Metoprololtartrat (entsprechend 100-200 mg Metoprololtartrat)

MetoHEXAL 100 mg retard/ -200 mg retard

Arterielle Hypertonie

1-mal täglich 100 mg Metoprololtartrat

Koronare Herzkrankheit

1-mal täglich 100-200 mg Metoprololtartrat

Hyperkinetisches Herzsyndrom (sog. funktionelle Herzbeschwerden)

1-mal täglich 100 mg Metoprololtartrat

Tachykarde Herzrhythmusstörungen

1-mal täglich 100-200 mg Metoprololtartrat

Reinfarktprophylaxe

MetoHEXAL 100 mg retard/-200 mg retard wird eingesetzt bei Patienten, für die keine Gegenanzeigen für eine Behandlung mit Beta-Rezeptoren-Blockern bestehen.

Im Anschluss an die Behandlung der Akutphase des Herzinfarktes erfolgt die Erhaltungstherapie mit 1-mal täglich 100-200 mg Metoprololtartrat.

Bei behandlungsbedürftigem Abfall von Herzfrequenz und/oder Blutdruck oder anderen Komplikationen ist MetoHEXAL 100 mg retard/-200 mg retard sofort abzusetzen.

Migräneprophylaxe

1-mal täglich 100-200 mg Metoprololtartrat

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Da jedoch vermehrt mit Nebenwirkungen gerechnet werden muss, sollte MetoHEXAL bei Patienten > 65 Jahren mit Vorsicht angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten zu Sicherheit und Wirksamkeit für Kinder vor.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei stark eingeschränkter Leberfunktion ist die Elimination von MetoHEXAL vermindert, sodass unter Umständen eine Dosisreduktion erforderlich ist.

Art und Dauer der Anwendung

Die Tabletten bzw. Retardtabletten sind unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit nach den Mahlzeiten einzunehmen. Sie sollten bei Einmalgabe morgens bzw. bei 2-maliger Gabe morgens und abends eingenommen werden.

Die Dauer der Anwendung ist zeitlich nicht begrenzt.

Sollte die Behandlung mit MetoHEXAL nach längerer Anwendung unterbrochen oder abgesetzt werden, sollte dies grundsätzlich langsam ausschleichend erfolgen, da abruptes Absetzen zur Herzischämie mit Exazerbation einer Angina pectoris, zu einem Herzinfarkt oder zur Exazerbation einer Hypertonie führen kann.

4.3 Gegenanzeigen

MetoHEXAL darf nicht angewendet werden bei:

- bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Metoprolol, anderen Beta-Rezeptoren-Blockern (eine Kreuzreaktivität gegenüber anderen Beta-Rezeptoren-Blockern kann auftreten) oder einen der im Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile dieser Arzneimittel
- dekompensierter oder manifester Herzinsuffizienz
- kardiogenem Schock
- AV-Block 2. oder 3. Grades
- Sinusknoten-Syndrom (sick sinus syndrome)
- sinuatrialem Block
- Bradykardie (Ruhepuls kleiner als 50 Schläge pro Minute vor Behandlungsbeginn)

- Hypotonie (systolisch kleiner als 90 mmHg)
- Azidose
- bronchialer Hyperreagibilität (z. B. bei Asthma bronchiale)
- schweren peripheren Durchblutungsstörungen
- unbehandeltem Phäochromozytom
- schweres Asthma bronchiale oder Auftreten von Bronchospasmen in der Vorgeschichte
- gleichzeitiger Gabe von MAO-Hemmstoffen (Ausnahme MAO-B-Hemmstoffe)

Die Anwendung von MetoHEXAL ist bei Patienten mit Myokardinfarkt, die eine Herzfrequenz < 45 bis 50 Schläge/min, ein PR-Intervall > 0,24 s, einen systolischen Blutdruck < 100 mmHg und/oder eine schwere Herzinsuffizienz haben, kontraindiziert.

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei:

- Diabetikern mit stark schwankenden Blutzuckerwerten (wegen möglicher schwerer hypoglykämischer Zustände)
- längerem strengen Fasten und schwerer körperlicher Belastung (wegen möglicher schwerer hypoglykämischer Zustände)
- Patienten mit bekanntem oder vermutetem Phäochromozytom (hier sollte MetoHEXAL immer in Kombination mit einem Alpha-Blocker gegeben werden, wobei die Therapie mit dem Alpha-Blocker vor der Gabe von MetoHEXAL eingeleitet sein sollte)
- Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2)

Metoprolol unterliegt einem ausgeprägten „First-Pass-Metabolismus“ und wird hauptsächlich hepatisch metabolisiert (siehe Abschnitt 5.2). Deshalb kann eine Leberzirrhose die systemische Bioverfügbarkeit von Metoprolol erhöhen, dessen Ausscheidung verringern und die Plasmakonzentration von Metoprolol erhöhen.

Im Allgemeinen dürfen Beta-Rezeptoren-Blocker, einschließlich MetoHEXAL, nicht bei Patienten mit bronchospastischen Erkrankungen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Aufgrund der relativen Kardioselektivität kann MetoHEXAL bei Patienten mit leichten bis mittelschweren bronchospastischen Erkrankungen oral angewendet werden, wenn diese nicht auf andere geeignete Therapien ansprechen oder diese nicht vertragen. In diesem Fall ist MetoHEXAL in der niedrigsten möglichen Dosis anzuwenden. Gleichzeitig sollte ein Beta₂-Agonist gegeben werden, da die Beta₁-Selektivität von MetoHEXAL nicht vollständig ist.

MetoHEXAL sollte bei Patienten mit Diabetes mellitus, speziell wenn sie Insulin oder orale Antidiabetika erhalten, mit Vorsicht angewendet werden. Diabetiker sollten darauf hingewiesen werden, dass Beta-Rezeptoren-Blocker, einschließlich MetoHEXAL, eine Hypoglykämie-induzierte Tachykardie maskieren können. Andere Anzeichen einer Hypoglykämie wie Schwindel und Schwitzen werden unter Umständen nicht wesentlich unterdrückt. Schwitzen kann verstärkt werden.

Wegen ihres negativen Effekts auf die atrioventrikuläre Überleitung sollten Beta-Rezeptoren-Blocker, einschließlich MetoHEXAL, nur mit Vorsicht bei Patienten mit AV-Block 1. Grades gegeben werden.

Bei Absinken des Pulses unter 50-55 Schläge pro Minute ist die Dosis schrittweise zu reduzieren bzw. die Behandlung mit MetoHEXAL ausschleichend zu beenden (siehe Abschnitt 4.3).

MetoHEXAL sollte nur mit Vorsicht bei Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen (z. B. Raynaud-Krankheit, Claudicatio intermittens) angewendet werden, weil Beta-Rezeptoren-Blocker diese Erkrankungen verschlechtern könnten (siehe Abschnitt 4.3).

Die Behandlung mit MetoHEXAL sollte, speziell bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit, nicht plötzlich abgebrochen werden. Um eine Exazerbation einer Angina pectoris zu vermeiden, sollte die Dosis schrittweise über 1-3 Wochen reduziert werden. Falls erforderlich, sollte gleichzeitig eine alternative Therapie eingeleitet werden.

Tritt bei Patienten mit Myokardinfarkt eine signifikante Blutdrucksenkung auf, sollte MetoHEXAL abgesetzt, der hämodynamische Status und das Ausmaß der myokardialen Ischämie sorgfältig bestimmt und angemessene Maßnahmen getroffen werden. Geht die Blutdrucksenkung mit einer Bradykardie oder einem AV-Block einher, sollten entsprechende Gegenmaßnahmen eingeleitet werden.

Beta-Rezeptoren-Blocker können bei Patienten mit Prinzmetal-Angina die Anzahl und die Dauer von Angina-Attacken erhöhen. Relativ selektive Beta-Rezeptoren-Blocker wie MetoHEXAL können bei diesen Patienten angewendet werden, aber nur mit äußerster Vorsicht.

Beta-Rezeptoren-Blocker können die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen und die Schwere anaphylaktischer Reaktionen erhöhen. Deshalb ist eine strenge Indikationsstellung bei Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen in der Vorgeschichte und bei Patienten unter Desensibilisierungstherapie (Vorsicht, überschießende anaphylaktische Reaktionen) geboten. Anaphylaktische Reaktionen, die durch andere Mittel verursacht wurden, können besonders schwerwiegend und gegenüber üblichen Dosen von Adrenalin resistent sein. Nach Möglichkeit sollte die Anwendung von Beta-Rezeptoren-Blockern einschließlich MetoHEXAL bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer anaphylaktischen Reaktion vermieden werden.

Beta-Rezeptoren-Blocker maskieren einige klinische Symptome einer Thyreotoxikose. Wenn MetoHEXAL bei Patienten mit Thyreotoxikose oder mit Verdacht auf eine Thyreotoxikose angewendet wird, müssen sowohl die Herz- als auch die Schilddrüsenfunktion engmaschig überwacht werden.

Ein voll ausgeprägtes oculomucocutanes Syndrom, wie für Practolol beschrieben, wurde unter MetoHEXAL nicht beobachtet. Trotzdem traten Teile dieses Syndroms (trockene Augen, entweder allein oder gelegentlich in Kombination mit Hautausschlag) auf. In den meisten Fällen verschwanden die Symptome nach Absetzen von MetoHEXAL. Patienten sollten sorgfältig auf das Auftreten möglicher ophthalmologischer Symptome hin beobachtet werden. Wenn solche Symptome auftreten, sollte ein Abbruch der Behandlung in Betracht gezogen werden.

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

Die Indikation zur Beendigung einer chronischen Beta-Blocker-Behandlung vor einem operativen Eingriff sollte von einem kardiologisch erfahrenen Arzt in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Erkrankung gestellt werden. Die beeinträchtigte Fähigkeit des Herzens, auf adrenerge Stimuli zu reagieren, kann das Risiko einer Anästhesie oder eines chirurgischen Eingriffs vergrößern. Die Vorteile der Fortsetzung einer Behandlung mit einem Beta-Rezeptoren-Blocker sollten in jedem Einzelfall gegen die Risiken des Absetzens abgewogen werden. Vor einer Narkose ist der Anästhesist über die Behandlung mit MetoHEXAL zu informieren. Es ist ein Narkosemittel mit dem geringstmöglichen kardiodepressiven Effekt zu wählen. Wenn es für notwendig erachtet wird, Beta-Rezeptoren-Blocker, einschließlich MetoHEXAL, vor einem operativen Eingriff abzusetzen, sollte dies schrittweise erfolgen und ca. 48 Stunden vor der Narkose beendet sein.

Anwendung bei älteren Menschen

Vorsicht ist bei älteren Patienten geboten. Durch zu starke Senkung des Blutdrucks oder der Anzahl der Herzschläge pro Minute kann es zu ungenügender Blutversorgung lebenswichtiger Organe kommen.

Sonstige Hinweise

Die Anwendung von MetoHEXAL kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Eine missbräuchliche Anwendung der Arzneimittel MetoHEXAL zu Dopingzwecken kann die Gesundheit gefährden.

Diese Arzneimittel enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten MetoHEXAL nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Wirkung anderer Arzneimittel auf Metoprolol

Die Wirkung von MetoHEXAL und anderen Antihypertensiva auf den Blutdruck sind üblicherweise additiv. Patienten, die gleichzeitig andere Beta-Rezeptoren-Blocker (auch als Augentropfen), Monoaminoxidase(MAO)-Hemmer (siehe Abschnitt 4.3), Sympathikus-hemmende Medikamente oder Arzneimittel erhalten, die den Katecholamin-Spiegel senken, sollten sorgfältig überwacht werden.

Die folgenden Arzneimittel können die Wirkung von MetoHEXAL verstärken oder die Plasmakonzentration von Metoprolol erhöhen

Bei gleichzeitiger Anwendung von MetoHEXAL und Kalzium-Antagonisten vom Nifedipin-Typ kann es zu einer verstärkten Blutdrucksenkung und in Einzelfällen zur Ausbildung einer Herzinsuffizienz kommen.

Kalzium-Antagonisten wie Verapamil oder Diltiazem können die dämpfende Wirkung von Beta-Rezeptoren-Blockern auf den Blutdruck, den Herzschlag, die kardiale Kontraktilität und die atrioventrikuläre Überleitung verstärken. Bei gleichzeitiger Anwendung von MetoHEXAL und Kalzium-Antagonisten vom Verapamil- oder Diltiazem-Typ oder anderen Antiarrhythmika (wie Disopyramid) ist daher eine sorgfältige Überwachung der Patienten angezeigt, da es zu Hypotonie, Bradykardie oder anderen Herzrhythmusstörungen kommen kann.

Die intravenöse Applikation von Kalzium-Antagonisten vom Verapamil- und Diltiazem-Typ oder anderen Antiarrhythmika (wie Disopyramid) bei Patienten, die mit MetoHEXAL behandelt werden, ist kontraindiziert (Ausnahme Intensivmedizin). Patienten, die einen oralen Kalzium-Antagonisten vom Verapamil-Typ erhalten, sollten engmaschig überwacht werden.

Betablocker können die negativen inotropen Effekte von Antiarrhythmika und deren Auswirkungen auf die atrioventrikuläre Überleitung verstärken und zur Bildung von AV-Blöcken führen. Insbesondere bei Patienten mit bestehender Sinusknoten-Dysfunktion kann Amiodaron als Folge zu additiven elektrophysiologischen Effekten wie Bradykardie und Sinusarrest führen.

Amiodaron, Propafenon und andere Klasse-I-Antiarrhythmika wie Chinin und Disopyramid können die kardiodepressive Wirkung von Beta-Rezeptoren-Blockern auf den Herzschlag und die atrioventrikuläre Überleitung verstärken.

Bei gleichzeitiger Anwendung von MetoHEXAL und trizyklischen Antidepressiva, Barbituraten, Phenothiazinen, Glyceroltrinitrat, Diuretika oder Vasodilatoren kann es zu einem verstärkten Blutdruckabfall kommen.

Die gleichzeitige Anwendung von MetoHEXAL und Narkotika oder inhalativen Anästhetika kann eine verstärkte Blutdrucksenkung zur Folge haben. Die negativ inotropen Wirkungen der vorgenannten Arzneimittel können sich addieren. Einige inhalative Anästhetika können eventuell den kadio-depressiven Effekt von Beta-Rezeptoren-Blockern verstärken.

Für den Fall, dass MetoHEXAL vor Eingriffen in Allgemeinnarkose oder vor der Anwendung peripherer Muskelrelaxanzien nicht abgesetzt werden kann, muss der Narkosearzt über die Behandlung mit MetoHEXAL informiert werden.

Inhibitoren des Cytochrom-P450-Isoenzym 2D6

Die gleichzeitige Anwendung von Metoprolol und potenten Inhibitoren des Cytochrom-P450-Isoenzym 2D6 kann zu einer Erhöhung der Plasmaspiegel von Metoprolol führen. Eine starke Hemmung von CYP2D6 würde die Metabolisierungsrate verlangsamen. Dies entspricht im Prinzip einer Veränderung des Phänotyps hin zu „langsamen Metabolisierern“ (siehe Abschnitt 5.2).

Starke Inhibitoren von CYP2D6 sollten daher nur mit Vorsicht zusammen mit Metoprolol gegeben werden.

Bekannte, klinisch bedeutsame, potente Inhibitoren von CYP2D6 sind:

- Antidepressiva wie Fluoxetin, Paroxetin oder Bupropion
- Antipsychotika wie Thioridazin
- Antiarrhythmika wie Chinidin oder Propafenon
- antivirale Substanzen wie Ritonavir
- Antihistaminika wie Diphenhydramin
- Antimalariamittel wie Hydroxychloroquin oder Chinin
- Arzneimittel gegen Pilzkrankungen wie Terbinafin
- Arzneimittel gegen Magengeschwüre wie Cimetidin

Die folgenden Arzneimittel können die Wirkung von MetoHEXAL abschwächen oder die Plasmakonzentration von Metoprolol verringern

Nichtsteroidale Antiphlogistika wie Indometacin können die blutdrucksenkende Wirkung von MetoHEXAL vermindern.

Enzyminduzierende Medikamente können die Plasmaspiegel von MetoHEXAL beeinflussen. So wird die Plasmakonzentration von MetoHEXAL beispielsweise durch Rifampicin erniedrigt.

Wirkung von Metoprolol auf andere Arzneimittel

Eine akute orthostatische Hypotonie, wie sie nach der ersten Gabe von Prazosin auftreten kann, kann bei Patienten verstärkt werden, die bereits einen Beta-Rezeptoren-Blocker erhalten. Deshalb ist bei erstmaliger gemeinsamer Verabreichung von Beta-Rezeptoren-Blockern und Prazosin besondere Vorsicht geboten.

Bei gleichzeitiger Anwendung von MetoHEXAL und Digitalisglykosiden, Reserpin, Alpha-Methyldopa, Guanfacin oder Clonidin kann es zu einem stärkeren Absinken der Herzfrequenz bzw. zu einer Verzögerung der Überleitung kommen. Bei Digitalisglykosiden wird eine Überwachung der Herzfrequenz und des PR-Intervalls empfohlen.

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

Die neuromuskuläre Blockade durch periphere Muskelrelaxanzien (z. B. Suxamethonium, Tubocurarin) kann durch die Beta-Rezeptoren-Hemmung von MetoHEXAL verstärkt werden.

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

Unter der Therapie mit MetoHEXAL kann es bei der Behandlung allergischer Reaktionen zu einer verminderten Ansprechbarkeit auf die üblicherweise eingesetzte Adrenalin-Dosis kommen.

Monoaminoxidase(MAO)-Hemmer sollten wegen möglicher überschießender Hypertonie nicht zusammen mit MetoHEXAL eingenommen werden.

Betablocker können hämodynamische Reaktionen auf Hypoglykämien beeinflussen und zu einem Blutdruckanstieg mit schwerer Bradykardie führen. Bei gleichzeitiger Anwendung von MetoHEXAL und Insulin oder oralen Antidiabetika kann deren Wirkung verstärkt oder verlängert werden.

Bei Diabetikern, die mit Insulin behandelt werden, kann eine Behandlung mit Beta-Rezeptoren-Blockern mit einer verstärkten oder verlängerten Hypoglykämie assoziiert sein. Beta-Rezeptoren-Blocker können auch den hypoglykämischen Effekt von Sulfonylharnstoffen antagonisieren. Das Risiko beider Effekte ist geringer mit Beta₁-selektiven Medikamenten wie MetoHEXAL im Vergleich zu nicht-selektiven Beta-Rezeptoren-Blockern. Daher sind regelmäßige Blutzuckerkontrollen erforderlich.

Gleichzeitige Gabe von Betablockern mit Ergotalkaloiden kann deren vasokonstriktiven Eigenschaften verstärken.

Im Allgemeinen sollten Betablocker vor einem Dipyridamol-Test nur unter besonderen Vorsichtsmaßnahmen und unter sorgfältiger Überwachung der Herzfrequenz eingenommen werden.

MetoHEXAL kann die Ausscheidung anderer Medikamente (z. B. Lidocain) vermindern und damit deren Wirksamkeit verstärken.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Metoprolol und Alkohol kann sich die Wirkung von Alkohol verändern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen weitreichende Erfahrungen zur Anwendung von Metoprolol bei Schwangeren vor.

Die derzeitigen Erfahrungen mit Metoprolol im ersten Schwangerschaftstrimester deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko hin.

Tierstudien haben erst in hohen Dosen eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

MetoHEXAL kann während der Schwangerschaft angewendet werden, wenn dies aus klinischer Sicht notwendig ist. Bei einer Behandlung mit Metoprolol während der Schwangerschaft sollte die geringstmögliche Dosis angewendet werden.

Es gibt Hinweise darauf, dass Metoprolol die Durchblutung der Plazenta vermindert und so zu fetalen Wachstumsstörungen führen kann. Eine Wachstumskontrolle des Feten bei langdauernder Therapie ist daher anzuraten. Nach Gabe anderer Beta-Rezeptoren-Blocker wurden Fehl-, Frühgeburten, intrauteriner Tod des Feten und frühzeitige Wehen beobachtet.

Neugeborene von Frauen, die während der späten Schwangerschaft mit Metoprolol behandelt werden, können, aufgrund einer möglichen neonatalen Betablockade, ein erhöhtes Risiko für Bradykardie, Hypoglykämie und (selten) Hypotonie haben. Deshalb müssen Neugeborene 48-72 Stunden nach der Entbindung ärztlich überwacht werden.

Stillzeit

Metoprolol wird mit der Muttermilch konzentriert ausgeschieden. Bei therapeutischen Dosen von MetoHEXAL sind keine Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Kinder zu erwarten (Ausnahme sind „slow metabolizer“). MetoHEXAL kann während der Stillzeit angewendet werden. Allerdings sollten gestillte Säuglinge auf Anzeichen einer Betablockade hin überwacht werden.

MetoHEXAL 50/-100 Tabletten

Die durch die Muttermilch aufgenommene Menge an Metoprolol kann verringert werden, wenn erst 3-4 Stunden nach Einnahme des Medikaments gestillt wird.

Fertilität

Es gibt keine humane Fertilitäts-Untersuchungen von Metoprolol.

Metoprololtartrat zeigte in therapeutischen Dosen zwar Auswirkungen auf die Spermatogenese von Ratten, hatte jedoch in Fertilitätsstudien bei Tieren in höheren Dosen keinen Effekt auf die Empfängnisraten (siehe Kapitel 5.3).

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

Die Behandlung mit diesen Arzneimitteln bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle. Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen (z. B. Schwindel, Müdigkeit oder Sehverschlechterung) 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

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
<i>Sehr selten:</i>	Thrombozytopenie, Leukopenie
Endokrine Erkrankungen	
<i>Selten:</i>	In-Erscheinung-Treten eines latenten oder Verschlechterung eines manifesten Diabetes mellitus. Hypoglykämische Zustände nach längerem strengen Fasten oder schwerer körperlicher Belastung. Die Warnzeichen einer Hypoglykämie (insbesondere Tachykardie und Tremor) können verschleiert werden.
Psychiatrische Erkrankungen	
<i>Gelegentlich:</i>	Depression, Verwirrheitszustände, Alpträume oder verstärkte Traumaktivität, Halluzinationen
<i>Sehr selten:</i>	Persönlichkeitsveränderungen (z. B. Gefühlsschwankungen, kurz dauernder Gedächtnisverlust)
Erkrankungen des Nervensystems	
<i>Häufig:</i>	Müdigkeit, Somnolenz, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Erschöpfungszustände
<i>Gelegentlich:</i>	Parästhesien, Benommenheit, Schlafstörungen
<i>Selten:</i>	getrübter Bewusstseinszustand
Augenerkrankungen	
<i>Selten:</i>	Konjunktivitis, verminderter Tränenfluss (dies ist beim Tragen von Kontaktlinsen zu beachten)
<i>Sehr selten:</i>	Sehver schlechterung (z. B. verschwommenes Sehen), trockenes Auge/Augenentzündung/Augenreizung
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
<i>Sehr selten:</i>	Tinnitus und bei Dosierungen, die über der empfohlenen Dosis liegen, Hörstörungen (z. B. Hypakusis, Taubheit)
Herzkrankungen	
<i>Häufig:</i>	Bradykardie
<i>Selten:</i>	Palpitationen, Arrhythmie, Überleitungsstörungen (z. B. atrioventrikuläre Überleitungsstörungen), Herzinsuffizienz mit peripheren Ödemen und/oder Belastungsdyspnoe
<i>Sehr selten:</i>	Brustkorbschmerzen, Angina pectoris, kardiogener Schock
Gefäßerkrankungen	
<i>Häufig:</i>	Orthostase-Syndrom, gelegentlich mit Synkopen
<i>Selten:</i>	Ödem, Kältegefühl an den Extremitäten, Raynaud-Syndrom, schlechte periphere Durchblutung (einschließlich Patienten mit Raynaud-Syndrom oder Claudicatio intermittens)
<i>Sehr selten:</i>	Gangrän (bei Patienten mit vorbestehenden schweren peripheren Durchblutungsstörungen)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
<i>Häufig:</i>	Belastungsdyspnoe
<i>Selten:</i>	Bronchospasmus und Atemnot (auch bei Patienten ohne obstruktive Atemwegserkrankungen in der Vorgeschichte)
<i>Sehr selten:</i>	Rhinitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
<i>Häufig:</i>	Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerz
<i>Gelegentlich:</i>	Obstipation, Diarrhö
<i>Selten:</i>	Mundtrockenheit
<i>Sehr selten:</i>	Retroperitoneale Fibrose (der Zusammenhang mit MetoHEXAL wurde nicht eindeutig nachgewiesen)
Leber- und Gallenerkrankungen	
<i>Sehr selten:</i>	Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
<i>Gelegentlich:</i>	Hyperhidrosis, allergische Dermatitis (Erythem, Pruritus, Ausschlag, Lichtempfindlichkeitsreaktionen)
<i>Selten:</i>	Ausschlag (in Form von Urtikaria, Hautdystrophie, psoriasiforme Dermatitis)
<i>Sehr selten:</i>	Haarausfall, Auslösung oder Verschlechterung der Symptome einer Psoriasis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
<i>Selten:</i>	Muskelschwäche, Muskelspasmen
<i>Sehr selten:</i>	Arthropathie (Mono- und Polyarthritits)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
<i>Sehr selten:</i>	Errektions- und Libidostörung, Induratio penis plastica (der Zusammenhang mit MetoHEXAL wurde nicht eindeutig nachgewiesen.)



Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig:	Ermüdung
Untersuchungen	
Sehr selten:	Gewicht erhöht, Leberfunktionstest anormal (z. B. Transaminasen erhöht)

Besondere Hinweise

Unter der Therapie mit MetoHEXAL 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.

MetoHEXAL kann die Symptome einer Thyreotoxikose maskieren.

Beta-Rezeptoren-Blocker 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 Beta-Rezeptoren-Blockern berichtet. Eine Anwendung von MetoHEXAL 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.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Das klinische Bild ist in Abhängigkeit vom Ausmaß der Intoxikation im Wesentlichen von kardiovaskulären und zentralnervösen Symptomen geprägt.

Eine Überdosierung kann zu schwerer Hypotonie, Sinusbradykardie, atrioventrikulärem Block, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, kardiogenem Schock, Herzstillstand, Bronchospasmus, Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma, Nausea, Erbrechen und Zyanose, Tod, gelegentlich auch zu generalisierten Krampfanfällen führen.

Die gleichzeitige Einnahme von Alkohol, Antihypertonika, Chinidin oder Barbituraten verstärkt die Symptome. Erste Anzeichen einer Überdosierung können möglicherweise 20 Minuten bis 4 Stunden nach der Einnahme auftreten. Die Wirkung einer massiven Überdosierung kann trotz abnehmender Plasmaspiegel über mehrere Tage andauern.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Bei Überdosierung oder bedrohlichem Abfall der Herzfrequenz und/oder des Blutdrucks muss die Behandlung mit MetoHEXAL abgebrochen werden. Die Patienten sollten stationär aufgenommen und generell intensivmedizinisch betreut werden mit Überwachung von Herzfunktion, Blutgasen und Laborwerten. Notfallmaßnahmen wie künstliche Beatmung oder die Anwendung eines Herzschrittmachers können erforderlich sein. Auch klinisch unauffällige Patienten, die nur eine geringe Überdosis eingenommen haben, sollten für mindestens 4 Stunden bezüglich des Auftretens von Anzeichen einer Überdosierung überwacht werden.

Bei einer potenziell lebensbedrohlichen oralen Überdosierung sollte das Medikament durch Induktion von Erbrechen oder Magenspülung (innerhalb von 4 Stunden nach Einnahme von MetoHEXAL) und/oder Gabe von Aktivkohle aus dem Gastrointestinaltrakt entfernt werden. Es ist unwahrscheinlich, dass eine Hämodialyse wesentlich zur Elimination von Metoprolol beiträgt.

Glukagon (aufgrund positiv inotroper und chronotroper Effekte auf das Herz, die unabhängig von Beta-adrenergen Rezeptoren sind, hat sich Glukagon als effektiv in der Behandlung einer Beta-Blocker-induzierten therapierefraktären Hypotonie und Herzinsuffizienz erwiesen):

Initial 1-10 mg intravenös, anschließend 2-2,5 mg pro Std. als Dauerinfusion

Intravenöse Beta-Agonisten (zur Behandlung von Bradykardie und Hypotonie):

Isoprenalin, Prenalterol (sehr hohe Dosen können erforderlich sein, um eine Beta-Blockade zu überwinden)

Sympathomimetika in Abhängigkeit von Körpergewicht und Effekt (zur Aufrechterhaltung des Blutdrucks):

Dopamin, Dobutamin, Isoprenalin, Orciprenalin oder Noradrenalin

Bei therapierefraktärer Bradykardie sollte eine temporäre Schrittmachertherapie durchgeführt werden.

Bei Bronchospasmus können Beta₂-Sympathomimetika als Aerosol (bei ungenügender Wirkung auch intravenös) oder Aminophyllin intravenös gegeben werden. Während und nach der Gabe eines Bronchodilatators sollten die Patienten hinsichtlich des Auftretens einer Arrhythmie überwacht werden.

Bei Krampfanfällen empfiehlt sich die langsame intravenöse Gabe von Diazepam.

Nach einer Überdosierung kann es zum Auftreten einer Beta-Rezeptoren-Blocker- Absetzreaktion kommen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Metoprolol ist ein schwach lipophiler Beta-Rezeptoren-Blocker mit relativer Beta₁-Selektivität („Kardioselektivität“), ohne intrinsische sympthomimetische Aktivität (ISA) und nur schwach ausgeprägter membranstabilisierender Wirkung.

Die Substanz senkt in Abhängigkeit von der Höhe des Sympathikotonus die Frequenz und die Kontraktionskraft des Herzens, die AV-Überleitungsgeschwindigkeit und die Plasma-Renin-Aktivität. Metoprolol kann durch Hemmung von Beta₂-Rezeptoren eine Erhöhung des Tonus der glatten Muskulatur bewirken.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nahrungsaufnahme scheint zu einer Erhöhung der Absorptionsrate von Metoprolol und damit zu einer leicht erhöhten maximalen Plasmakonzentration zu führen. Dies hat jedoch keinen signifikanten Einfluss auf Clearance und T_{max}.

Es wird daher empfohlen, MetoHEXAL immer in gleicher zeitlicher Relation zur Nahrung, vorzugsweise morgens, einzunehmen.

Resorption

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.

Verteilung

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

Biotransformation

Metoprolol wird in der Leber oxidativ über Enzyme des Cytochrom-P450-Systems (vor allem über das Isoenzym CYP2D6) fast vollständig metabolisiert. Zwei der drei Hauptmetaboliten zeigen schwach Beta-blockierende Eigenschaften, die jedoch ohne klinische Relevanz sind.

Es bestehen beträchtliche ethnische Unterschiede hinsichtlich der Prävalenz langsamer Metabolisierer. Bei Kaukasiern beträgt die Prävalenz langsamer Metabolisierer ca. 7 %, in der orientalischen Bevölkerung jedoch nur < 1 %.

Bei Patienten mit langsamer Metabolisierung über CYP2D6 kann die Plasmakonzentration von Metoprolol im Vergleich zu Patienten mit normaler Metabolisierung über CYP2D6 um ein Vielfaches erhöht sein. Der CYP2D6-abhängige Metabolismus von Metoprolol scheint jedoch keinen oder nur einen geringen Einfluss auf die Sicherheit und Verträglichkeit des Wirkstoffs zu haben.

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.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit von Metoprolol beträgt 3-5 Stunden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Die Plasmakonzentration kann aufgrund eines verlangsamten Metabolismus und einer reduzierten Leberdurchblutung leicht erhöht sein. Dies ist weder klinisch signifikant noch therapeutisch relevant.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine eingeschränkte Nierenfunktion hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Metoprolol. Eine Dosisanpassung ist nicht notwendig.

Eingeschränkte Leberfunktion

Je nach Schweregrad der Einschränkung kann die Halbwertszeit von Metoprolol auf bis zu 7,2 h erhöht werden.

Portokavale Anastomosen

Bei Patienten mit portokavalen Anastomosen betrug die systemische Clearance einer i.v.- Dosis ca. 0,3 l/min. Die AUC-Werte waren bis zu 6- mal höher als die von Gesunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Siehe Abschnitt 4.9.

Chronische Toxizität

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

Tumorerzeugendes und mutagenes Potenzial

Es liegen Ergebnisse von Kanzerogenitätsstudien an Ratten und Mäusen vor, aus denen sich kein tumorerzeugendes Potenzial ableiten lässt.

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

Reproduktionstoxizität

Untersuchungen an zwei Tierspezies (Ratte und Kaninchen) haben keine Hinweise auf teratogene Eigenschaften von Metoprolol ergeben. Eine Embryotoxizität und/oder Fetotoxizität konnte ab Dosierungen von 50 mg/kg bei Ratten und 25 mg/kg bei Kaninchen nachgewiesen werden. In Tierversuchen konnten hohe Dosierungen mit einer maternalen Toxizität und einem niedrigeren Geburtsgewicht assoziiert werden. Für den Menschen liegen keine ausreichenden Erkenntnisse über die Sicherheit der Anwendung im ersten und zweiten Schwangerschaftsdrittel vor. Berichte über Geburtsschädigungen durch Metoprolol wurden nicht gefunden.

Humanstudien ergaben Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Plazenta-Perfusion durch Metoprolol. Zum Zeitpunkt der Geburt sind die Serumkonzentrationen von Mutter und Kind vergleichbar. In der Muttermilch erreicht Metoprolol in etwa das 3-fache der bei der Mutter gemessenen Serumkonzentration. Bei einer täglichen Einnahme von 200 mg Metoprolol werden ca. 225 µg pro Liter Milch ausgeschieden.

Versuche an Ratten zeigten einen reversiblen Effekt auf die Spermatogenese ab einer Dosis von 3,5 mg/kg. Allerdings zeigten andere Studien an männlichen Ratten keinen Einfluss auf die Reproduktionsleistung von männlichen Ratten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

MetoHEXAL 50/-100

- Calciumhydrogenphosphat Dihydrat
- Crospovidon
- hochdisperses Siliciumdioxid
- Hyprolose
- Lactose-Monohydrat
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
- Maisstärke
- mikrokristalline Cellulose

MetoHEXAL 100 mg retard/-200 mg retard

- Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ B)
- hochdisperses Siliciumdioxid
- Lactose-Monohydrat
- Macrogol 4000
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
- Maisstärke
- Hypromellose
- Talkum
- Farbstoff Titandioxid (E171)

Hinweis für Diabetiker

1 Tablette/Retardtablette enthält weniger als 0,01 BE.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

MetoHEXAL 50/-100

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

MetoHEXAL 100 mg retard -200 mg retard

Nicht über 25° C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

MetoHEXAL 50 -100

Packungen mit 30, 50 und 100 Tabletten

MetoHEXAL 100 mg retard

Packungen mit 25, 30, 50 und 100 Retardtabletten

MetoHEXAL 200 mg retard

Packungen 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.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

MetoHEXAL 50
3075.01.00

MetoHEXAL 100
3075.00.00

MetoHEXAL 100 mg retard
43237.00.00

MetoHEXAL 200 mg retard
14047.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

MetoHEXAL 50
Datum der Erteilung der Zulassung: 23. September 1983
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 09. Mai 2006

MetoHEXAL 100
Datum der Erteilung der Zulassung: 23. September 1983
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 09. Mai 2006

MetoHEXAL 100 mg retard
Datum der Erteilung der Zulassung: 10. Mai 1999
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. Juli 2007

MetoHEXAL 200 mg retard
Datum der Erteilung der Zulassung: 19. Dezember 1999
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 04. September 2006

10. STAND DER INFORMATION

August 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig