

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Prelis® comp
200 mg/25 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Retardtablette enthält 200 mg Metoprololtartrat und 25 mg Chlortalidon.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette.

Prelis comp sind blassrote, kapselförmige, bikonvexe Retardtabletten mit beidseitiger Bruchkerbe.

Die Retardtabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Hypertonie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

1-mal täglich 1 Retardtablette Prelis comp. Für Patienten, die weniger als 1 Retardtablette benötigen, wird ½ Retardtablette Prelis comp empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Prelis comp bei Kindern und Jugendlichen sind nicht untersucht worden. Daher kann eine Anwendung bei Kindern nicht empfohlen werden.

Art der Anwendung

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

Da die Wirkung schonend einsetzt, ist der volle Effekt erst nach 1–2 Wochen zu erwarten.

Sollte der blutdrucksenkende Effekt nicht ausreichen, empfiehlt sich die Zugabe eines peripheren Vasodilatators.

Bei Hypertonie kann erfahrungsgemäß eine lebenslange Behandlung notwendig sein. Eine abrupte Unterbrechung der Therapie ist zu vermeiden.

Gegebenenfalls wird Metoprolol schrittweise im Laufe von 10 Tagen abgesetzt.

Während dieser Zeit ist der Patient sorgfältig zu überwachen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, andere β -Rezeptoren-Blocker, andere Sulfonamide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- dekompensierte Herzinsuffizienz
- Schockzustände mit extrem niedrigem Blutdruck
- AV-Block 2. oder 3. Grades

- Sinusknoten-Syndrom (sick sinus syndrome)
- sinuatrialer Block
- bronchiale Hyperreagibilität (z. B. bei Asthma bronchiale)
- Spätstadien peripherer Durchblutungsstörungen
- Leberkoma
- Anurie
- behandlungsresistente Hypokaliämie
- schwere renale und hepatische Erkrankungen
- Hyponatriämie
- Hyperkalzämie
- symptomatische Hyperurikämie
- gleichzeitige Gabe von MAO-Hemmstoffen (Ausnahme MAO-B-Hemmstoffe)
- Stillzeit

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Patienten mit symptomatischer Bradykardie bzw. stark verlangsamter Herzschlagfolge von weniger als 50 Schlägen pro Minute vor Behandlungsbeginn sollten sorgfältig überwacht werden. Bei Absinken des Pulses unter 45 Schläge pro Minute während der Behandlung ist das Präparat abzusetzen.

Bei einem Phäochromozytom darf Prelis comp erst nach α -Blockade verabreicht werden.

β -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.

Patienten, die β -Rezeptoren-Blocker einnehmen, zeigen eine schwere Verlaufsform beim anaphylaktischen Schock.

Bei Diabetikern mit stark schwankenden Blutzuckerwerten, nach längerem strengen Fasten und bei Azidose ist während der Behandlung mit Prelis comp Vorsicht geboten. In seltenen Fällen kann ein latenter Diabetes mellitus in Erscheinung treten oder ein bereits bestehender sich verschlimmern. Zeichen der Hypoglykämie (z. B. Tachykardie) können verschleiert werden. Die Blutzuckerwerte sollten deshalb bei einer Dauertherapie regelmäßig überwacht werden. Jedoch ist bei Behandlung mit kardioselektiven β -Rezeptoren-Blockern die Gefahr der Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels oder Maskierung einer Hypoglykämie weniger groß als bei der Therapie mit nichtselektiven β -Rezeptoren-Blockern.

Die Blutfette von Patienten, die wegen Fettstoffwechselstörungen behandelt werden, sind zu kontrollieren, da die Blutfettwerte unter Chlortalidon ansteigen können.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte eine Daueranwendung von

Prelis comp nur unter regelmäßiger Kontrolle der Laborwerte erfolgen.

Bei Kaliumverlust (z. B. Erbrechen, Durchfall) oder Kaliummangel ist eine besonders kaliumreiche Kost angezeigt. Dasselbe gilt bei gleichzeitiger Behandlung mit Präparaten, die Kaliumverluste bewirken können (z. B. Kortikoide).

Vor Operationen ist die Anästhesistin/der Anästhesist von der Medikation mit einem β -Rezeptoren-Blocker in Kenntnis zu setzen.

Bei schweren Nierenfunktionsstörungen wurde in Einzelfällen über eine Verschlechterung der Nierenfunktion unter Therapie mit β -Rezeptoren-Blockern berichtet. Eine Anwendung von Prelis comp sollte in diesen Fällen unter entsprechender Überwachung der Nierenfunktion erfolgen.

Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Winkelverschlussglaukom:

Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transienter Myopie und zu einem akuten Winkelverschlussglaukom führen kann. Symptome beinhalten eine akut einsetzende Verringerung der Sehschärfe oder Augenschmerzen und treten typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Therapiebeginn auf. Ein unbehandeltes akutes Winkelverschlussglaukom kann zu permanentem Sehverlust führen. Als Erstmaßnahme ist die Arzneimittelinnahme so schnell als möglich zu beenden. Sofortige medizinische oder chirurgische Behandlung kann in Erwägung gezogen werden, wenn der Augeninnendruck unkontrolliert bleibt. Eine Allergie gegenüber Sulfonamiden oder Penicillin zählt zu den Risikofaktoren, ein akutes Winkelverschlussglaukom zu entwickeln.

Auswirkungen bei Fehlgebrauch zu Dopingzwecken:

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Insulin, orale Antidiabetika: Die Wirkung kann verstärkt oder verlängert werden. Warnzeichen einer Hypoglykämie – insbesondere Tachykardie und Tremor – sind verschleiert oder abgemildert. Daher sind regelmäßige Blutzuckerkontrollen erforderlich.

Trizyklische Antidepressiva, Barbiturate, Phenothiazine, Nitroglycerin, Diuretika, Vasodilatatoren, andere blutdrucksenkende Mittel: Verstärkter Blutdruckabfall möglich (besondere Vorsicht bei Prazosin).

Calcium-Antagonisten vom Verapamil- oder Diltiazem-Typ, andere Antiarrhythmika: Es ist auf eine mögliche Addition der negativ

inotropen und chronotropen Effekte zu achten und der Patient sorgfältig zu überwachen (insbesondere nach i.v. Anwendung), da es zu Hypotension, Bradykardie und anderen Herzrhythmusstörungen kommen kann. Daher soll Prelis comp nicht mit intravenös verabreichten Calcium-Antagonisten und Antiarrhythmika kombiniert werden.

Herzwirksame Glykoside, Reserpin, α -Methylidopa, Guanfacin oder Clonidin: Bei gleichzeitiger Anwendung mit Prelis comp kann es zu einem stärkeren Absinken der Herzfrequenz bzw. zu einer Verzögerung der Überleitung kommen.

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

Adrenalin oder andere sympathomimetisch wirkende Substanzen (z.B. enthalten in Hustenmitteln, Nasen- und Augentropfen): Bei gleichzeitiger Anwendung von Prelis comp sind geringe hypertensive Reaktionen möglich.

Monoaminoxidase-(MAO)-Hemmer: Bei gleichzeitiger Anwendung mit Prelis comp kann es zu einem Blutzuckerabfall und zu krisenhaften Blutdruckanstiegen (Metoprolol) einerseits, andererseits auch zu einer verstärkten Blutdrucksenkung (Chlortalidon) kommen. Die Patienten sind zu überwachen.

Indometacin: Der antihypertensive Effekt kann durch Metoprolol vermindert sein.

Rifampicin: Senkt die Plasmakonzentration von Metoprolol.

Cimetidin: Erhöht die Plasmakonzentration von Metoprolol.

Lidocain: Metoprolol kann die Clearance anderer Medikamente herabsetzen.

Inhalationsnarkotika: Verstärken bei bestehender β -Rezeptoren-Blockade die kardiodepressive Wirkung.

Periphere Muskelrelaxanzien (z.B. Suxamethonium, Tubocurarin): Die neuromuskuläre Blockade kann durch die β -Rezeptoren-Hemmung von Prelis comp verstärkt werden.

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

Salicylsäure: Durch die gleichzeitige Gabe hochdosierter Salicylsäure kann die toxische Salicylatwirkung auf das Zentralnervensystem verstärkt werden.

Lithium: Patienten unter Lithium-Therapie sollten kontrolliert werden, da Diuretika den Lithium-Blutspiegel erhöhen.

Kortikosteroide, ACTH, Amphotericin, Carbenoxolon: Der hypokaliämische Effekt von Chlortalidon kann durch Kortikosteroide,

ACTH, Amphotericin und Carbenoxolon verstärkt werden. Eine Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie kann bei Patienten unter Digitalis-Therapie zu Arrhythmien führen.

Allopurinol: Das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol kann durch Chlortalidon erhöht werden.

Amantadin: Das Risiko unerwünschter Wirkungen von Amantadin kann ansteigen.

Cyclophosphamid, Methotrexat: Bei gleichzeitiger Einnahme von antineoplastischen Substanzen (z.B. Cyclophosphamid, Methotrexat) ist deren renale Ausscheidung reduziert, so dass es zu einer verstärkten Knochenmarkdepression kommen kann.

Anticholinergika: Erhöhen die Bioverfügbarkeit.

Cholestyramin: Vermindert die Resorption von Thiaziddiuretika.

Vitamin D und Calciumsalze: Zusammen mit Chlortalidon bewirken Vitamin D und Calciumsalze einen stärkeren Anstieg des Serumcalciums.

Cyclosporin: Zusammen mit Chlortalidon bewirkt Cyclosporin ein erhöhtes Risiko eines Harnsäureanstieges.

Diazoxid: Die gleichzeitige Gabe von Diazoxid kann zu verstärktem Blutzucker- und/oder Harnsäureanstieg führen.

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 COX-2-Inhibitoren.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Prelis comp darf in der Schwangerschaft nur bei besonders strenger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden, da bislang keine ausreichend gut dokumentierten Studien zu einer Anwendung an schwangeren Frauen existieren.

Während der ersten vier Monate der Schwangerschaft sollte Prelis comp nicht angewendet werden.

Metoprolol zeigte im Tierversuch keine teratogenen Eigenschaften (siehe Abschnitt 5.3).

Metoprolol passiert die Plazenta und kann im Feten zu Bradykardie, Hypotonie und Hypoglykämie führen.

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

Metoprolol sollte 48–72 Stunden vor dem errechneten Geburtstermin abgesetzt werden. Wenn dies nicht möglich ist, müssen die Neugeborenen für die Dauer von

48–72 Stunden nach der Geburt sorgfältig auf Anzeichen einer β -Blockade überwacht werden.

Stillzeit

Prelis comp ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

Siehe Tabelle auf Seite 3

Besondere Hinweise

β -Rezeptoren-Blocker (z.B. Prelis comp) können in Einzelfällen eine Psoriasis vulgaris auslösen, die Symptome dieser Erkrankung verschlechtern oder zu psoriasisformen Exanthemen führen.

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. Überdosierung kann zu schwerer Hypotonie, Bradykardie, atrioventrikulärem Block, Herzinsuffizienz, Elektrolytstörungen mit Herzrhythmusstörungen, kardiogenem Schock bis zum Herzstillstand, Bronchospasmen, Erbrechen, Übelkeit, Schwächegefühl, Schwindel, Muskelkrämpfen, Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma und Zyanose führen.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Bei Überdosierung oder bedrohlichem Abfall der Herzfrequenz und/oder des Blutdrucks muss die Behandlung mit Prelis comp abgebrochen werden.

Grundsätzlich sollte jede Patientin/jeder Patient mit einer β -Rezeptoren-Blocker-Überdosierung zur Überwachung der Vitalfunktionen in ein Krankenhaus eingewiesen werden.

Bei Hypotonie die Patientin/den Patienten in angemessener Weise lagern, Plasmaexpander zuführen und Elektrolyte substituieren.

Organsystemklassen (MedDRA)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Thrombozytopenie, Leukopenie, Agranulozytose, Eosinophilie	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperurikämie, Anstieg der Blutlipidspiegel, Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypomagnesiämie, Hyperglykämie	Hyperkalzämie, Gicht	Gewichtszunahme, Glukosurie, hypochlorämische Alkalose	
Psychiatrische Erkrankungen		Depressionen, herabgesetzte Aufmerksamkeit, Schläfrigkeit oder Schlaflosigkeit, Alpträume	Persönlichkeitsveränderungen, Halluzinationen	
Erkrankungen des Nervensystems	Müdigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen	Parästhesien, Muskelschwäche, Muskelkrämpfe		
Augenerkrankungen			Sehstörungen (Verschlechterung einer Myopie), verminderte Tränensekretion (Vorsicht bei Kontaktlinsträgern!), Konjunktivitis	Aderhauterguss
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Ohrensausen; Schwerhörigkeit (in einer höheren als der empfohlenen Dosierung)	
Herzerkrankungen, Gefäßerkrankungen	Bradykardie, verstärkte Blutdrucksenkung, orthostatische Hypotonie (gelegentlich mit Bewusstlosigkeit)	Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, Ödeme, Herzklopfen, Verstärkung der Beschwerden bei Patienten mit Raynaud-Syndrom oder Claudicatio intermittens	AV-Überleitungsstörungen am Herzen, präkordiale Schmerzen, Gangrän bei Patienten mit bereits bestehenden schweren Durchblutungsstörungen	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Belastungsdyspnoe	Bronchospasmus	allergische Rhinitis, Lungenödem durch Idiosynkrasie	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen, Leibschmerzen, Appetitverlust	Diarrhö, Obstipation	Mundtrockenheit, Pankreatitis	
Leber- und Gallenerkrankungen		intrahepatische Cholestase, Gelbsucht	veränderte Leberfunktionswerte, Hepatitis	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschläge (in Form von Urtikaria und dystrophischen Hautläsionen), Vaskulitis	Photosensibilität, vermehrte Schweißabsonderung, Alopezie	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			Arthritis	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Libido- und Potenzstörungen	

Als erstes sollte künstliches Erbrechen bzw. Magenspülung eingeleitet werden. Wenn notwendig, sind folgende Gegenmittel allein oder nacheinander zu verabreichen:

Atropin: 0,5–2 mg intravenös
 Glukagon: 1–5(–10) mg intravenös
 Orciprenalin intravenös bis zum Wirkungseintritt
 Bei ungenügender Wirkung kann Dopamin, Dobutamin oder Noradrenalin gegeben 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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Prelis comp enthält zwei Bestandteile, die verschiedene Angriffspunkte haben und die sich in ihrem blutdrucksenkenden Effekt sinnvoll ergänzen.

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Beta-Adrenozeptor-Antagonisten, selektiv, und andere Diuretika

ATC-Code: C07CB02

Metoprolol ist ein schwach lipophiler β -Rezeptoren-Blocker 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 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.

Der stimulierende Effekt der Katecholamine auf das Herz wird durch Metoprolol reduziert. Daraus resultiert unter anderem eine Verminderung der Herzfrequenz und der Kontraktionskraft. Außerdem greifen β -Rezeptoren-Blocker in sympathikusgesteuerte Regelmechanismen des Blutdrucks ein (z. B. kardial, renal, zentral).

Ein durch körperliche oder seelische Belastung bedingter Blutdruckanstieg wird gebremst.

Metoprolol bewirkt zunächst einen erhöhten Widerstand in den peripheren Gefäßen, der sich bei Langzeitbehandlung normalisiert oder sogar vermindert.

Der blutdrucksenkende Effekt setzt bereits in den ersten Behandlungstagen ein und erreicht sein volles Ausmaß nach etwa 2 Wochen.

Sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck werden in Ruhe und bei Belastung anhaltend erniedrigt.

Aufgrund seiner relativen β_1 -Selektivität und seiner speziellen Galenik in Prelis comp beeinflusst Metoprolol in geringerem Maße die peripheren Gefäße, den Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel und die Bronchialmuskulatur als β -Rezeptoren-Blocker ohne diese Eigenschaften. Im Gegensatz zu nichtselektiven β -Rezeptoren-Blocker werden die Symptome einer Hypoglykämie bei Diabetikern durch Metoprolol nur teilweise verdeckt.

In Kurzzeitstudien wurde gezeigt, dass Metoprolol die Lipide im Blut beeinflussen kann. Es kann einen Anstieg der Triglyzeride und eine Abnahme der freien Fettsäuren bewirken. In einigen Fällen wurde ein leichtes Absinken der HDL beobachtet, allerdings in geringerem Maße als bei den nichtselektiven β -Rezeptoren-Blockern. In einer Langzeitstudie, die über mehrere Jahre lief, ließ sich ein Absinken des Cholesterinspiegels nachweisen.

Chlortalidon hemmt die aktive Rückresorption von Natrium hauptsächlich in den distalen Nierentubuli und erhöht auf diese Weise die Ausscheidung von Natrium, Chlorid und Wasser. Die renale Elimination von Kalium und Magnesium nimmt dosisabhängig zu, während Calcium vermehrt rückresorbiert wird. Die diuretische Wirkung beginnt nach ca. 2 Stunden, erreicht ihr Maximum nach ca. 12 Stunden und hält bis zu 3 Tagen an. Chlortalidon senkt den erhöhten Blutdruck schonend und zwar bereits bei niedriger Dosierung.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Metoprolol wird aus Prelis comp protrahiert freigesetzt und nahezu vollständig (ca. 95 %) aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die unlösliche Matrix der Retardtablette wird mit dem Stuhl unverändert ausgeschieden. 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.

Die Verabreichung zusammen mit Nahrungsmitteln kann die systemische Verfügbarkeit einer Einzeldosis um etwa 20–40 % erhöhen. Obwohl die interindividuelle Varia-

bilität groß ist, zeigen die Plasmaspiegel beim einzelnen Individuum gute Reproduzierbarkeit.

Die systemische Clearance einer intravenösen Dosis beträgt etwa 1 l/min.

Metoprolol wird fast vollständig in der Leber metabolisiert. Zwei der drei Hauptmetaboliten zeigen schwach β -blockierende Eigenschaften, sind jedoch klinisch nicht relevant. Bei Leberzirrhose muss wegen der dann verminderten Metabolisierungsraten mit erhöhten Plasmaspiegeln an unverändertem Metoprolol gerechnet werden. Metoprolol und seine Metabolite werden zu ca. 95 % – davon ca. 10 % unverändert – renal eliminiert. Bei der Mehrzahl der Probanden wurden weniger als 5 % der Dosis in unveränderter Form im Urin ausgeschieden. Bei schlechten Hydroxylierern können bis zu 30 % der Dosis unverändert ausgeschieden werden.

Die Eliminationshalbwertszeit von Metoprolol beträgt 3–5 Stunden.

Eine eingeschränkte Nierenfunktion hat kaum einen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Metoprolol, obwohl die Ausscheidung von Metaboliten reduziert ist. Eine signifikante Akkumulation von Metaboliten wird bei Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate von ca. 5 ml/min beobachtet. Ein Einfluss auf die β -blockierenden Eigenschaften von Metoprolol resultiert daraus nicht.

Patienten mit einem portokavalen Shunt hatten eine systemische Clearance einer intravenösen Dosis von etwa 0,3 l/min und bis zu sechsmal höhere AUC-Werte als gesunde Probanden.

Chlortalidon wird relativ langsam resorbiert (t_{50} der Resorption etwa 2,6 Stunden). Die systemische Verfügbarkeit nach oraler Verabreichung von 50 mg liegt bei 64 % und maximale Plasmakonzentrationen von durchschnittlich 9,4 $\mu\text{mol/l}$ (3,2 $\mu\text{g/ml}$) werden etwa 12 Stunden nach der Einnahme erreicht.

Bei wiederholter Verabreichung von 50 mg/Tag wird nach ein bis zwei Wochen ein Gleichgewichtszustand der Blutkonzentration von durchschnittlich 21,2 $\mu\text{mol/l}$ (7,2 $\mu\text{g/ml}$) am Ende des Dosierungsintervalls von 24 Stunden erreicht.

Bei Blutspiegeln bis zu 52,9 $\mu\text{mol/l}$ (18 $\mu\text{g/ml}$) wird Chlortalidon zu 98–99 % an die Carboanhydrase der Erythrozyten gebunden. Die Proteinbindung des kleinen, im Plasma verbleibenden Anteils beträgt in vitro etwa 76 %.

Die Eliminationshalbwertszeit liegt im Durchschnitt bei etwa 50 Stunden. Chlortalidon wird hauptsächlich im Urin und größtenteils in unveränderter Form ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Siehe Abschnitt 4.9.

Chronische Toxizität

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

Chlortalidon: Es liegen keine Untersuchungen vor.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Metoprolol: 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.

Chlortalidon: Es liegen keine Untersuchungen zu tumorerzeugendem Potenzial vor.

Es liegen keine Untersuchungen auf ein mutagenes Potenzial vor.

Reproduktionstoxizität

Metoprolol: Die präklinischen Daten aus den üblichen Studien zur Mutagenität und Kanzerogenität deuten auf kein Gefährdungspotential für den Menschen hin. Untersuchungen an zwei Tierarten (Ratte und Kaninchen) haben keine Hinweise auf teratogene Eigenschaften von Metoprolol ergeben.

Chlortalidon: Reproduktionstoxikologische Untersuchungen an Ratten, Mäusen, Kaninchen und Hamstern haben keine Hinweise auf ein teratogenes Potential ergeben.

Für Chlortalidon liegen unzureichende Erfahrungen für die Anwendung bei Schwangeren vor. Eine Studie mit 20 in der Frühschwangerschaft exponierten Frauen hat Anhaltspunkte für ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko ergeben. Chlortalidon kann beim Feten/Neugeborenen Gelbsucht und Thrombozytopenie hervorrufen.

Chlortalidon geht in die Muttermilch über. Eine diuretische Wirkung ist beim gestillten Säugling beobachtet worden. Es besteht die Möglichkeit einer Laktationshemmung. Kombination: Die Kombination Atenolol/Chlortalidon zeigte beim Kaninchen ab einer Dosis von 8 + 2 mg/kg/Tag embryonale Wirkungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Calciumhydrogenphosphat
Acrylsäureethylester-Methacrylsäuremethylester (30:70)-Copolymerisat (Eudragit E30 D)
Hypromellose
mikrokristalline Cellulose
Glycerol(-palmitat,-stearat)-Glycerol-Gemisch (Precirol-Pulver)
hochdisperses Siliciumdioxid
Carboxymethylstärke-Natrium
Talkum
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
Titandioxid (E 171)
Macrogol-Glycerolhydroxystearat
Eisenoxid rot (E 172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen mit

30 Retardtabletten

50 Retardtabletten

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 ZULASSUNG

mibe GmbH Arzneimittel

Münchener Straße 15

06796 Brehna

Tel.: 034954/247-0

Fax: 034954/247-100

8. ZULASSUNGSNUMMER

2246.00.02

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

08. Juni 1983

10. STAND DER INFORMATION

04.2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt