

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Mobloc®

5 mg/47,5 mg Retardtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Retardtablette enthält 5 mg Felodipin und 47,5 mg Metoprololsuccinat (Ph. Eur.).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

42 mg Lactose und 5 mg Macrogolglycerolhydroxystearat (Ph. Eur.)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Retardtablette

Mobloc sind apricotfarbene, runde, bikonvexe Retardtabletten (Durchmesser ca. 10 mm) mit der Prägung A_{FG} auf einer Seite.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Nichtorganbedingter Bluthochdruck (essenzielle Hypertonie), wenn die Therapie mit einem Kombinationspräparat angezeigt ist. Die fixe Kombination Mobloc ist nicht zur Initialtherapie oder Dosiseinstellung geeignet, sondern zum Ersatz der freien Kombination aus 47,5 mg Metoprololsuccinat und 5 mg Felodipin für die Erhaltungstherapie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung:

Grundsätzlich sollte die Behandlung des Bluthochdrucks mit niedrigen Dosen eines Einzelwirkstoffes einschleichend begonnen werden. Die fixe Kombination Mobloc aus 47,5 mg Metoprololsuccinat und 5 mg Felodipin sollte erst nach vorangegangener Therapie mit der freien Kombination aus Metoprolol und Felodipin angewendet werden, falls die Erhaltungsdosen der Einzelwirkstoffe denen der fixen Kombination entsprechen und damit eine Normalisierung des Blutdrucks bewirkt werden konnte.

Erwachsene:

Die übliche Dosierung beträgt für Patienten, für die eine Kombinationsbehandlung angezeigt ist, 1-mal täglich 1 Retardtablette Mobloc, entsprechend 47,5 mg Metoprololsuccinat und 5 mg Felodipin.

Falls der Blutdruck auf die Kombination unzureichend anspricht, darf die Dosierung von Mobloc nicht erhöht werden, sondern die erforderliche Erhaltungsdosis ist durch eine erneute Dosiseinstellung mit der freien Kombination herauszufinden.

Die Maximaldosis von 1-mal täglich 2 Retardtabletten Mobloc, entsprechend 95 mg Metoprololsuccinat und 10 mg Felodipin, sollte nicht überschritten werden.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen:

Die Pharmakokinetik ist bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung nicht wesentlich verändert. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 ml/min, Kreatinin > 1,8 mg/dl) ist die Anwendung kontraindiziert.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen:

Besonders bei Patienten mit leichten und mittelschweren Leberfunktionsstörungen sollte eine Dosissteigerung nur unter kritischer Abwägung von Wirkung und Nebenwirkung vorgenommen werden.

Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen sind von der Behandlung mit Mobloc auszuschließen.

Ältere Patienten:

Es liegen unzureichende Daten bei Patienten über 80 Jahren vor. Die Dosissteigerung sollte bei diesen Patienten daher mit besonderer Vorsicht erfolgen.

Kinder und Jugendliche:

Mobloc sollte bei Kindern und Jugendlichen aufgrund von fehlenden klinischen Erfahrungen nicht angewendet werden.

Art der Anwendung:

Die Retardtabletten sollten morgens, unabhängig von einer Mahlzeit oder nach einer leichten, fett- und kohlenhydratarmen Mahlzeit, mit etwas Flüssigkeit (z. B. ein Glas Wasser, kein Grapefruitsaft!) im Ganzen eingenommen werden. Sie dürfen weder zerkaut, zerstoßen noch zerteilt werden.

Hinweise zur Beendigung der Behandlung:

Eine abrupte Beendigung der Behandlung mit Mobloc sollte vermieden werden. Wenn möglich, sollte eine schrittweise Dosisreduktion durchgeführt und/oder eine Anwendung jeden zweiten Tag über einen Zeitraum von 10–14 Tagen in Erwägung gezogen werden. Insbesondere Patienten mit bekannter ischämischer Herzerkrankung sollten während dieser Phase eng überwacht werden. Das Risiko koronarer Ereignisse, einschließlich eines plötzlichen Herztodes, kann beim Absetzen von Mobloc und anderen Arzneimitteln, die Betarezeptorenblocker enthalten, erhöht sein.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

Hinweise bezüglich Maßnahmen, wenn eine Dosis ausgelassen wurde:

Aufgrund der Eigenschaften von Mobloc hat ein Auslassen einzelner Dosen keine Auswirkungen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe (einschließlich anderer Betarezeptorenblocker oder Dihydropyridine), Macrogolglycerolhydroxystearat oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- AV-Block II. und III. Grad,
- Sinusknotensyndrom (sick sinus syndrome), außer bei Patienten mit einem permanenten Herzschrittmacher,
- sinuatrialer Block,
- Schock,
- manifeste Herzinsuffizienz mit Lungenödem, Hypoperfusion oder Hypotonie,
- hämodynamisch signifikante obstruktive Herzklappenfunktionsstörung,
- dynamische hypertrophische obstruktive Kardiomyopathie,
- instabile Angina pectoris,

- akuter Myokardinfarkt,
- Bradykardie mit einem Ruhepuls vor der Behandlung unter 50 Schlägen pro Minute,
- Hypotonie,
- Schlaganfall innerhalb des letzten halben Jahres,
- Azidose,
- schwere periphere Durchblutungsstörungen,
- bronchiale Hyperreagibilität,
- gleichzeitige Gabe von Monoaminoxidase(MAO)-Hemmstoffen (Ausnahme MAO-B-Hemmstoffe),
- schwere Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min, Kreatinin > 1,8 mg/dl),
- schwere Leberfunktionsstörungen,
- Schwangerschaft (siehe 4.6),
- Patienten mit kontinuierlicher oder intermittierender Therapie mit positiv inotrop wirkenden Betasympathomimetika.

Die intravenöse Gabe von Calciumantagonisten vom Verapamil- und Diltiazemtyp oder anderen Antiarrhythmika (wie Disopyramid) bei Patienten, die mit Mobloc behandelt werden, ist kontraindiziert (Ausnahme Intensivmedizin).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei:

- AV-Block I. Grades, da es zu einer Verschlimmerung kommen kann, die möglicherweise zu einem totalen AV-Block führt,
- Patienten mit Diabetes mellitus mit stark schwankenden Blutzuckerwerten (Zustände mit stark erniedrigtem Blutzucker möglich),
- längerem strengem Fasten und schwerer körperlicher Belastung (Zustände mit stark erniedrigtem Blutzucker möglich),
- Patienten mit einem hormonproduzierenden Tumor des Nebennierenmarks (Phäochromozytom, vorherige und begleitende Therapie mit Alpharezeptorblockern erforderlich),
- Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (siehe 4.2).

Die fixe Kombination von Felodipin und Metoprololsuccinat kann, wie andere Antihypertensiva, einen Blutdruckabfall mit nachfolgender Tachykardie hervorrufen. Dies kann bei dafür empfänglichen Personen zu einer myokardialen Ischämie führen.

Bei Patienten mit einer Psoriasis in der persönlichen oder familiären Vorgeschichte sollte die Anwendung von Betarezeptorenblockern (z. B. Metoprololsuccinat) nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Wenn Patienten behandelt werden, die an Asthma leiden, sollte im Allgemeinen eine gleichzeitige Therapie mit Beta-2-Sympathomimetika erfolgen (mit Tabletten und/oder als Inhalation). Die Dosierung von Beta-2-Sympathomimetika muss unter Umständen angepasst (erhöht) werden, wenn die Behandlung mit Mobloc begonnen wird. Das Risiko einer Beeinflussung des Beta-2-Sympathomimetikums durch Mobloc ist jedoch verglichen mit konventio-

nellen Tablettenformulierungen beta-1-selektiver Rezeptorblocker geringer.

Das Risiko einer Beeinflussung des Kohlenhydrat-Stoffwechsels oder der Maskierung einer Hypoglykämie ist während einer Behandlung mit Mobloc wahrscheinlich geringer als während einer Behandlung mit konventionellen Tablettenformulierungen beta-1-selektiver Rezeptorenblocker und viel geringer als bei einer Behandlung mit nicht-selektiven Rezeptorblockern.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz sollte eine Dekompensation vor und während der Behandlung mit Mobloc behandelt werden.

Wenn Patienten zunehmend eine Bradykardie entwickeln, sollte Mobloc in geringerer Dosis gegeben oder ausschleichend abgesetzt werden.

Mobloc kann die Symptome peripherer Durchblutungsstörungen verstärken.

Mobloc sollte nicht zusammen mit CYP3A4-Inhibitoren/Induktoren angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten, die Mobloc einnehmen, zeigen eine schwerere Verlaufsform beim anaphylaktischen Schock. Eine Behandlung mit Adrenalin in üblicher Dosierung führt nicht immer zum erwarteten therapeutischen Effekt.

Vor einer Operation sollte der Anästhesist darüber informiert werden, dass der Patient mit Mobloc behandelt wird. Ein Absetzen der Betarezeptorenblocker bei Patienten, die sich einer Operation unterziehen müssen, wird nicht empfohlen.

Die Behandlung von Patienten mit Prinzmetal-Angina sollte mit Vorsicht erfolgen.

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

Es wurde über eine leichte Gingivahyperplasie bei Patienten mit ausgeprägter Gingivitis/Periodontitis berichtet. Diese kann durch sorgfältige Mundhygiene verhindert oder rückgängig gemacht werden.

Mobloc enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Laktase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Mobloc nicht einnehmen.

Macrogolglycerolhydroxystearat kann Magenverstimmung und Durchfall hervorrufen.

Mobloc enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Retardtablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Wirkstoffen, die mit dem Cytochrom-P450-Enzymsystem interagieren, kann die Plasmakonzentrationen sowohl von Felodipin als auch von Metoprolol beeinflussen. Felodipin und Metoprolol treten nicht miteinander in Wechselwirkung, da sie über unterschiedliche Cytochrom-P450-Isoenzyme metabolisiert werden.

Mögliche Wechselwirkungen mit Felodipin

Felodipin wird in der Leber durch Cytochrom-P450-3A4 (CYP3A4) metabolisiert.

Wechselwirkungen, die einen Anstieg der Plasmakonzentration von Felodipin bewirken

Es wurde gezeigt, dass Inhibitoren des Cytochrom-P450-3A4-Systems einen Anstieg der Felodipin-Plasmakonzentration bewirken. Daher sollte die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren vermieden werden, z. B.:

- Cimetidin,
- Erythromycin,
- Itraconazol,
- Ketoconazol,
- HIV-Proteaseinhibitoren (z. B. Ritonavir),
- bestimmte Flavonoide, die in Grapefruit-Saft enthalten sind.

Wechselwirkungen, die eine Absenkung der Plasmakonzentration von Felodipin bewirken

Induktoren des Cytochrom-P450-3A4-Systems können eine Absenkung der Felodipin-Plasmakonzentration bewirken. Daher sollte die gemeinsame Anwendung mit starken CYP3A4-Induktoren vermieden werden, z. B.:

- Phenytoin,
- Carbamazepin,
- Rifampicin,
- Barbiturate,
- Efavirenz,
- Nevirapin,
- *Hypericum perforatum* (Johanniskraut).

Weitere Wechselwirkungen mit Felodipin

Tacrolimus: Felodipin kann die Serumkonzentration von Tacrolimus erhöhen. Bei gleichzeitiger Anwendung sollte die Serumkonzentration von Tacrolimus kontrolliert und die Tacrolimus-Dosis gegebenenfalls angepasst werden.

Ciclosporin: Felodipin hat keinen Einfluss auf die Plasmakonzentration von Ciclosporin.

Anderer stark proteingebundene Wirkstoffe: Das hohe Ausmaß der Plasmaprotein-Bindung von Felodipin scheint keinen Einfluss auf die ungebundene Fraktion anderer stark gebundener Wirkstoffe, wie z. B. Warfarin, zu haben.

Mögliche Wechselwirkungen mit Metoprolol

Metoprolol dient als Substrat für das Cytochrom-P-450-Isoenzym CYP2D6. Wirkstoffe mit enzyminduzierenden und enzymhemmenden Eigenschaften können den Plasmaspiegel von Metoprolol beeinflussen.

CYP2D6-Inhibitoren können einen Anstieg der Metoprolol-Plasmakonzentration bewirken, z. B.:

- Antiarrhythmika (z. B. Chinidin, Propafenon),
- Antihistaminika (z. B. Diphenhydramin),
- Histamin-H2-Rezeptorantagonisten,
- Antidepressiva (z. B. Paroxetin, Fluoxetin, Sertralin),
- Antipsychotika,
- COX-2-Inhibitoren (z. B. Celecoxib),
- Antimykotika (z. B. Terbinafin).

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

Die Plasmakonzentration von Metoprolol wird durch Rifampicin herabgesetzt.

Beeinflussung von Arzneimitteln bzw. Präparategruppen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Mobloc und Insulin oder oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln kann deren Wirkung verstärkt oder verlängert werden, so dass gegebenenfalls eine Dosisanpassung erforderlich ist; die Symptome einer Hypoglykämie, besonders die Tachykardie, sind verschleiert oder abgemildert. Daher sind regelmäßige Blutzuckerkontrollen erforderlich.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Calciumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazemtyp oder Antiarrhythmika ist eine sorgfältige Überwachung des Patienten angezeigt, da es zu Hypotonie, Bradykardie oder anderen Herzrhythmusstörungen kommen kann.

Während der Behandlung mit Mobloc ist deshalb die intravenöse Verabreichung von Calciumantagonisten oder Antiarrhythmika kontraindiziert (siehe 4.3).

Mobloc kann die negativ inotropen und negativ dromotropen Effekte von Antiarrhythmika (Chinidin-Typ und Amiodaron) verstärken.

Die Ausscheidung anderer Arzneimittel kann durch Mobloc vermindert werden (z. B. Lidocain).

Die neuromuskuläre Blockade durch periphere Muskelrelaxanzien (z. B. Suxamethonium, Tubocurarin) kann durch die Betarezeptorenhemmung von Mobloc verstärkt werden. Für den Fall, dass Mobloc vor Eingriffen in Allgemeinnarkose oder vor der Anwendung peripherer Muskelrelaxanzien nicht abgesetzt wird, muss der Narkosearzt über die Behandlung mit Mobloc informiert werden.

Indometacin oder andere Prostaglandin-Synthetase-Hemmstoffe und Rifampicin können die blutdrucksenkende Wirkung von Mobloc vermindern.

Unter bestimmten Umständen, wenn mit Betablockern behandelten Patienten Adrenalin gegeben wird, beeinträchtigen kardio-selektive Betablocker die Blutdruckkontrolle weniger als nicht-selektive Betablocker.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Mobloc und trizyklischen Antidepressiva, Barbituraten, Phenothiazinen und Nitroglycerin sowie Diuretika, Vasodilatoren und anderen blutdrucksenkenden Mitteln kann es zu einem verstärkten Blutdruckabfall kommen.

Bei Patienten, die Mobloc einnehmen, können Narkotika den kardiodepressiven Effekt verstärken. Die die Herzkraft schwächende Wirkung der beiden vorgenannten Arzneimittel kann sich addieren.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Mobloc und Reserpin, Alphamethyldopa, Clonidin, Guanfacin und Herzglykosiden kann es zu einem stärkeren Absinken der Herzfrequenz bzw. zu einer Verzögerung der Erregungsleitung am Herzen kommen. Der Herzglykosidplasmaspiegel kann durch Mobloc erhöht werden.

Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit Clonidin darf Clonidin erst abgesetzt werden, wenn einige Tage zuvor die Verabreichung von Mobloc beendet wurde.

MAO-Hemmstoffe (Ausnahme MAO-B-Hemmstoffe) sollten wegen möglicher überschießender Hypertension nicht zusammen mit Mobloc eingenommen werden (siehe 4.3).

Patienten, die neben Mobloc gleichzeitig mit anderen Betarezeptorenblockern (z. B. in Augentropfen) oder mit sympathischen Ganglienblockern behandelt werden, sollten besonders sorgfältig ärztlich überwacht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Es gibt keine Patientendaten zur Fertilität von Männern und Frauen (siehe Abschnitt 5.3).

Schwangerschaft

Mobloc darf während der gesamten Schwangerschaft nicht angewendet werden, da Tierversuche mit Felodipin Hinweise auf Fruchtschädigungen ergeben haben. Vor Beginn einer Behandlung mit Mobloc muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Stillzeit

Metoprolol und Felodipin gehen in die Muttermilch über. Betarezeptorenblocker können beim Fetus, Neugeborenen und beim gestillten Säugling Nebenwirkungen, z. B. Bradykardie, verursachen. Obwohl die mit der Milch aufgenommenen Wirkstoffmengen gering sind, sollten gestillte Säuglinge auf Anzeichen einer Substanzwirkung überwacht werden. Erfahrungen über Risiken für den Säugling liegen nicht vor.

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 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. Patienten sollten, bevor sie Auto fahren oder Maschinen bedienen, wissen, wie sie auf Mobloc reagieren, da Schwindel oder Müdigkeit auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Unerwünschte Ereignisse, über die in klinischen Studien mit Mobloc berichtet wurde, schließen Kopfschmerzen, Schwellung der Knöchel, Gesichtsrötung (Flush), Schwindel, Übelkeit und Müdigkeit ein. Die Mehrzahl dieser Effekte können durch die vasodilatatorischen Eigenschaften von Felodipin erklärt werden. Sie sind üblicherweise dosisabhängig und treten zu Behandlungsbeginn oder nach einer Dosiserhöhung auf.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Gewichtszunahme

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Depressive Verstimmungszustände, Halluzinationen

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Müdigkeit
Häufig: Schwindelgefühl, Synkope, Verwirrtheit, Kopfschmerzen, Schwitzen, Schlafstörungen, verstärkte Traumaktivität, Kribbeln und Kälte-/Wärmegefühl in den Gliedmaßen

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Konjunktivitis, verminderter Tränenfluss (dies ist beim Tragen von Kontaktlinsen zu beachten)
Selten: Sehstörung, Flimmern vor den Augen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Selten: Hörstörung, Ohrensausen

Herzkrankungen

Häufig: Auftreten von Angina-pectoris-Anfällen bzw. bei Patienten mit bestehender Angina pectoris Zunahme von Häufigkeit, Dauer und Schweregrad der Anfälle, Herzklopfen
Selten: Herzinfarkt

Gefäßerkrankungen

Häufig: verstärkter Blutdruckabfall, auch beim Übergang vom Liegen zum Stehen, gelegentlich mit Bewusstlosigkeit, Herabsetzung der Pulsfrequenz, atrioventrikuläre Überleitungsstörungen, Offenlegung einer verborgenen und Verstärkung einer bestehenden Herzmuskelschwäche mit peripheren Ödemen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Leibschmerzen, Obstipation, Diarrhoe
Gelegentlich: Mundtrockenheit, Gingivahyperplasie (kann durch sorgfältige Mundhygiene verhindert oder rückgängig gemacht werden)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Häufig: Gesichtsrötung, Hautreaktionen wie Rötung oder Urtikaria, Pruritus, Hautausschläge (z. B. dystrophische Hautläsionen)
Selten: Lichtempfindlichkeit mit Auftreten von Hautausschlägen unter Lichteinwirkung (Photosensibilisierung), Haarausfall

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Gelegentlich: Muskelschmerz, Muskelschwäche, Muskelkrämpfe
Selten: Arthritis

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten: Erektionsstörungen, Gynäkomastie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Selten: Angioödem

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Eine Verstärkung der Beschwerden bei Patienten mit Claudicatio intermittens oder Raynaud-Syndrom ist beobachtet worden. Veränderte Leberfunktionswerte (intrahepatische Cholestase, Transaminasenanstiege), allergische Hepatitis, Thrombozytopenie (auch eine thrombozytopenische Purpura wurde beschrieben) und Leukopenie, eine Verstärkung (bis zur Gangrän) bereits bestehender peripherer Durchblutungsstörungen, allergischer Schnupfen, Induratio penis plastica (Peyronie's disease) sowie Persönlichkeitsveränderungen (z. B. Gefühlsschwankungen) sind beschrieben worden.

Bei Patienten mit Bluthochdruck oder koronarer Herzkrankheit kann nach plötzlichem Absetzen von Mobloc eine hypertensive Krise oder eine myokardiale Ischämie durch ein „Rebound-Phänomen“ ausgelöst werden. Bei Dialysepatienten mit krankhaft erhöhtem Blutdruck und irreversiblen Nierenversagen mit Hypovolämie ist Vorsicht geboten, da ein deutlicher Blutdruckabfall durch Vasodilatation entstehen kann.

Infolge einer möglichen Erhöhung des Atemwegswiderstandes kann es bei entsprechend veranlagten Patienten (z. B. bei asthmaartiger Bronchitis) zu einer Verengung der Atemwege und Atemnot kommen. In seltenen Fällen kann ein latenter Diabetes mellitus erkennbar werden oder ein bereits bestehender sich verschlechtern. Nach längerem strengem Fasten oder schwerer körperlicher Belastung kann es bei gleichzeitiger Mobloc-Therapie zu hypoglykämischen Zuständen kommen. Warnzeichen eines erniedrigten Blutzuckers – insbesondere Tachykardie und Tremor – können verschleiert werden.

Im Rahmen der Erfahrung mit den Einzelkomponenten in klinischen Studien und nach Markteinführung wurde über die unten stehenden unerwünschten Reaktionen berichtet (Tabelle 1 und 2 auf Seite 4).

Es wurde über eine leichte Gingivahyperplasie bei Patienten mit ausgeprägter Gin-

givitis/Periodontitis berichtet. Diese kann durch sorgfältige Mundhygiene vermieden oder rückgängig gemacht werden.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Tabelle 1 Felodipin

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen
Gelegentlich: Schwindel, Parästhesien
Sehr selten: Unruhe

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Tachykardie, Palpitationen

Gefäßerkrankungen

Häufig: Gesichtsrötung (Flush)
Gelegentlich: hypotone Kreislaufreaktionen
Selten: Synkopen

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: Dyspnoe

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Übelkeit, Bauchschmerzen
Selten: Erbrechen
Sehr selten: Gingivahyperplasie, Gingivitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: erhöhte Leberenzymwerte

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Gelegentlich: Hautausschlag, Pruritus
Selten: Urtikaria
Sehr selten: Photosensitivitätsreaktionen, leukozytoklastische Vasculitis, exfoliative Dermatitis

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Selten: Myalgien, Arthralgien
Sehr selten: Muskelzittern

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr selten: Pollakisurie

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten: Impotenz/sexuelle Funktionsstörungen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: periphere Ödeme
Gelegentlich: Müdigkeit
Sehr selten: Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Angioödem), Fieber

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Tabelle 2 Metoprolol

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Thrombozytopenie

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Gewichtszunahme

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Depression, verminderte Konzentration, Albträume, Somnolenz oder Schlaflosigkeit
Selten: Nervosität, Ängstlichkeit

Sehr selten: Amnesie/Gedächtnisstörungen, Verwirrtheit, Halluzinationen

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindel, Kopfschmerzen
Gelegentlich: Parästhesien, Konzentrationsstörungen
Sehr selten: Geschmacksstörungen

Augenerkrankungen

Selten: Sehstörungen, trockene und/oder gereizte Augen, Konjunktivitis

Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths

Sehr selten: Tinnitus

Herzerkrankungen

Häufig: Bradykardie, Palpitationen
Gelegentlich: Verstärkung von Symptomen einer Herzinsuffizienz, AV-Block 1. Grades, präkordiale Schmerzen
Selten: kardiale Leitungsstörungen, Arrhythmien

Gefäßerkrankungen

Häufig: Gleichgewichtsstörungen (in sehr seltenen Fällen mit Synkopen), kalte Hände und Füße
Sehr selten: Gangrän bei Patienten mit bereits bestehenden schweren peripheren Durchblutungsstörungen

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Atemnot bei Belastung
Gelegentlich: Bronchospasmen
Selten: Rhinitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Bauchschmerzen, Diarrhoe, Obstipation
Gelegentlich: Erbrechen
Selten: Mundtrockenheit

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: veränderte Leberfunktionswerte
Sehr selten: Hepatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Gelegentlich: Hautausschlag (in Form von psoriasiformer Urtikaria und dystrophischen Hautläsionen), verstärktes Schwitzen
Selten: Haarausfall
Sehr selten: Photosensitivitätsreaktionen, Auslösung oder Verstärkung von Psoriasis

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich: Muskelkrämpfe
Sehr selten: Arthralgien

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten: Impotenz/sexuelle Funktionsstörungen, Störungen der Libido

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Müdigkeit
Gelegentlich: Ödeme

Mobloc kann aufgrund seines Betarezeptorenblockeranteils 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.

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

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

Symptome einer Überdosierung können Hypotonie, Herzinsuffizienz, Bradykardie, Bradyarrhythmie, Herzleitungsstörungen, veränderten Gefäßwiderstand, kardiogenen Schock, Herzstillstand, Bewusstseinsstörungen/Koma, Übelkeit, Erbrechen, Zyanosen und Bronchospasmen umfassen.

Zusätzlich können Atembeschwerden und gelegentlich auch generalisierte Krämpfe auftreten.

Die gleichzeitige Aufnahme von Alkohol, Antihypertensiva, Chinidin oder Barbituraten kann den Zustand des Patienten verschlechtern.

Maßnahmen

Die Versorgung sollte von einer Einrichtung übernommen werden, die unterstützende Maßnahmen, Monitoring und Überwachung leisten kann.

Bei Überdosierung oder bedrohlichem Abfall von Herzfrequenz und/oder Blutdruck muss die Behandlung mit Mobloc abgebrochen werden.

Neben allgemeinen Maßnahmen der primären Giftelimination (Magenspülung und/oder eine Behandlung mit Aktivkohle, wenn erforderlich) müssen unter intensivmedizinischen Bedingungen die vitalen Parameter überwacht und ggf. korrigiert werden (Flüssigkeitssubstitution).

Bei Bradykardie und Herzleitungsstörungen können Atropin, Sympathomimetika oder ein Herzschrittmacher eingesetzt werden. Hypotonie, akuter Herzinfarkt und Schock können mit geeigneten Volumenersatzmitteln, einer Glucagon-Injektion (falls erforderlich gefolgt von einer Glucagon-Infusion) und intravenöser Anwendung von Sympathomimetika wie Dobutamin (bei bestehender Vasodilatation zusammen mit einem Alpha-1-Adrenozeptoragonist) behandelt werden. Die Gabe von Calciumionen kann ebenfalls in Betracht gezogen werden.

Bei Bronchospasmen können Beta-2-Sympathomimetika inhalativ (bei ungenügender Wirkung auch intravenös) oder Aminophyllin intravenös gegeben werden.

Bei generalisierten Krampfanfällen empfiehlt sich die langsame intravenöse Gabe von Diazepam.

Es ist zu beachten, dass die Dosierungen von Antidota zur Behandlung der Überdosierung mit einem Beta-Blocker viel höher sind als die therapeutisch empfohlenen Dosierungen, da die Beta-Rezeptoren aufgrund der Beta-Blockade besetzt sind.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Betarezeptorenblocker, Calciumantagonist

ATC-Code: C07F B02

Metoprolol ist ein schwach lipophiler Betarezeptorenblocker mit relativer Selektivität zu den Beta-1-Rezeptoren („Kardioselektivität“), die vorwiegend am Herzmuskel lokalisiert sind. Metoprolol hat keine intrinsische sympathomimetische Aktivität (ISA). Die Substanz senkt in Abhängigkeit von der Höhe des Sympathikotonus die Frequenz und Kontraktionskraft des Herzens, die AV-Überleitungsgeschwindigkeit und die Plasma-Renin-Aktivität. Bei höheren Dosierungen hat Metoprolol allerdings auch einen Einfluss auf die Beta-2-Rezeptoren, z. B. der Bronchien und Blutgefäße.

Felodipin ist ein so genannter vaseselektiver Calciumantagonist aus der Stoffgruppe der Dihydropyridine und senkt dosisabhängig erhöhten Blutdruck aller Schweregrade durch Verringerung des peripheren Gefäßwiderstandes. Felodipin wirkt 100-mal stärker auf die isolierte, spontan aktive Pfortader als auf den elektrisch stimulierten Papillarmuskel des Herzens. Die vasodilatierende Wirkung von Felodipin beschränkt sich weitgehend auf die glatten Muskelzellen der peripheren präkapillaren Widerstandsgefäße und erstreckt sich nicht auf die venösen Kapazitätsgefäße. Felodipin hat auch einen natriuretischen und diuretischen Effekt, der durch eine Verringerung der Natriumrückresorption in der Niere zustande kommt. Dadurch verhindert Felodipin die Natrium- und Wasserrückresorption. Felodipin erniedrigt den renalen Gefäßwiderstand, die glomeruläre Filtration bleibt unverändert.

Die Kombination beider Wirkprinzipien lässt eine Addition der blutdrucksenkenden Wirkung erwarten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Metoprolol wird nach oraler Applikation nahezu vollständig (ca. 95 %) aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Aufgrund eines ausgeprägten First-pass-Metabolismus liegt die systemische Verfügbarkeit bei ca. 35 %. Die Proteinbindung beträgt 10 %, das Verteilungsvolumen 5,5 l/kg. Metoprolol wird fast vollständig in der Leber vorwiegend oxidativ durch das CYP2D6-Isoenzym metabolisiert. Zwei der drei Hauptmetaboliten zeigen schwach betarezeptorenblockierende Wirkungen.

Die Elimination erfolgt überwiegend renal (ca. 95 %). Unverändertes Metoprolol macht ca. 10 % der Gesamtausscheidung aus.

Felodipin wird nach oraler Gabe schnell und vollständig aus dem Gastrointestinal-

trakt resorbiert. Maximale Blutplasmaspiegel (t_{max}) werden mit der Retardformulierung nach 3–5 Stunden erreicht. Konstante Plasmaspiegel stellen sich im Allgemeinen ca. 3 Tage nach Behandlungsbeginn ein. Die therapeutisch wirksamen Plasmakonzentrationen liegen zwischen 2 und 30 nmol/l. Zwischen der blutdrucksenkenden Wirkung von Felodipin und seiner Plasmakonzentration besteht im therapeutischen Dosisbereich eine lineare Beziehung.

Felodipin wird zu ca. 99 % an Plasmaproteine, vorwiegend aus der Albuminfraktion, gebunden. Trotz der hohen Eiweißbindung beträgt das Verteilungsvolumen ca. 10 l/kg Körpergewicht, so dass sich Felodipin rasch im extravasculären Gewebe verteilt. Felodipin wird intensiv in der Leber über Cytochrom-P450-3A4 (CYP3A4) metabolisiert. Unveränderte Muttersubstanz ist im Urin nur in Spuren (< 0,5 %) nachweisbar. Die bei der hepatischen Biotransformation gebildeten inaktiven hydrophilen Metaboliten werden überwiegend (zu ca. 70 %) renal, der Rest wird über die Faeces ausgeschieden. Die Elimination von Felodipin verläuft in mehreren Phasen. Ungefähr 50 % der verabreichten Dosis wird mit einer Halbwertszeit von 4 Stunden ausgeschieden, die terminale Halbwertszeit beträgt im Mittel 24 Stunden. Die mittlere Plasmaclearance von Felodipin liegt bei 1200 ml/min und ist vom Leberblutfluss abhängig.

Infolge der hohen Metabolisierungsgeschwindigkeit und der hohen Clearance-Rate ist auch bei längerfristiger Anwendung für Felodipin und seine Metaboliten keine Kumulation zu erwarten.

Bei älteren Patienten und Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion werden erhöhte Plasmakonzentrationen gemessen. Dagegen ist die Kinetik von Felodipin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, einschließlich Hämodialysepatienten, gegenüber Gesunden unverändert.

Fixkombination versus freie Kombination

Zwischen freier und fixer Kombination zeigten sich hinsichtlich C_{max} und AUC_{0-24h} beider Wirksubstanzen nach single-dose keine signifikanten Unterschiede. Im Steady state waren für die Fixkombination gegenüber der freien Kombination jedoch signifikant ($p < 0,05$) größere AUC_{0-24h} beider Einzelkomponenten nachweisbar.

Die biologische Verfügbarkeit von Metoprolol beträgt aufgrund eines First-pass-Effektes ca. 35 %, die von Felodipin, das ebenfalls einem First-pass-Effekt unterliegt, ca. 15 %.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Metoprolol

Akute Toxizität

Maus: oral LD_{50} 870 mg/kg KG

Ratte: oral LD_{50} 2500–3750 mg/kg KG

Weitere Angaben: siehe 4.9.

Chronische Toxizität

Hund: oral 2×40 mg/kg KG über 3 Monate ohne toxische Schädigung.

Untersuchungen zur chronischen Toxizität an verschiedenen Tierspezies 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 Tierspezies (Ratte, Kaninchen) haben keine Hinweise auf teratogene Eigenschaften von Metoprolol ergeben.

Für den Menschen liegen keine Erkenntnisse über die Sicherheit einer Anwendung im 1. und 2. Trimester der Schwangerschaft vor.

Felodipin

Akute Toxizität

Nach oraler Applikation beträgt die LD_{50} bei der Maus ca. 250 mg/kg KG und bei der Ratte ca. 2300 mg/kg KG. Es wurden keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern gefunden.

Nach i.v.-Gabe lagen die Werte für die Maus bei 8,6 mg/kg KG (männlich) und bei 10,4 mg/kg KG (weiblich). Die entsprechenden Werte bei der Ratte werden mit 6,8 mg/kg KG (männlich) und 6,4 mg/kg KG (weiblich) bestimmt.

Chronische Toxizität

Die chronische Toxizität wurde bei Ratten (bis zu 12 Monaten) und bei Hunden (bis zu 12 Monaten) untersucht.

In beiden Tierarten wurde eine dosisabhängige Zunahme der Zona glomerulosa der Nebennieren, die als eine Reaktion auf den diuretischen Effekt von Felodipin angesehen wird, beobachtet. Weibliche Ratten, die 48 mg/kg KG Felodipin bekamen, zeigten ein dilatiertes und verdicktes Colon.

Bei Hunden trat nach sechsmonatiger Behandlung mit 1 und 2 mg/kg KG Felodipin (zweimal täglich verabreicht) eine Gingivahyperplasie auf, die bei einer niedrigeren Dosis von 0,3 mg/kg KG Felodipin (über 12 Monate zweimal täglich verabreicht) nicht auftrat.

Kanzerogenität

Es wurden Langzeituntersuchungen an Ratten und Mäusen durchgeführt.

Bei der Ratte traten benigne interstitielle Zelltumore (Leydig-Zelltumore) auf. Dieser speziesabhängige Effekt basiert auf der endokrinen Wirkung von Felodipin bei der Ratte.

Mutagenität

In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen zur Induktion von Gen- und Chromosomenmutationen ergaben keine für die In-vivo-Situation relevanten Hinweise auf eine mutagene Wirkung von Felodipin.

Reproduktionstoxikologie

Während es bei der Ratte durch eine Verabreichung während der Organogenese-phase nicht zu Schädigungen kam, löste Felodipin beim Kaninchen ab der niedrigsten untersuchten Dosis (1,15 mg/kg KG/Tag) Skelettanomalien (Zehendefekte) aus. Anomalien von Fingern und Zehen wurden auch bei Affen beobachtet. Ab ca. 4 mg/kg KG/Tag trat beim Kaninchen vermehrt

Embryoletalität auf, und es kam abhängig von der Dosis und vom Behandlungszeitraum zu Frühgeburten. Bei der Ratte wurden bei einer Verabreichung von 3,8 mg/kg KG/Tag während der Perinatalphase eine Verlängerung der Tragzeit, eine Erschwerung des Geburtsvorgangs und damit verbunden eine gesteigerte Totgeburtswahl bzw. Neugeborenensterblichkeit beobachtet. Störungen der Fertilität traten bei Dosen im therapeutischen Bereich nicht auf.

Felodipin geht in die Muttermilch über.

Toxizität der Kombination

Die Kombination von Metoprololsuccinat und Felodipin wurde in der Relation 9,5: 1 untersucht.

Akute Toxizität

Ratte: oral LD₅₀ 2400 mg/kg KG
Maus: oral LD₅₀ 280 mg/kg KG

Chronische Toxizität

Ratte: oral 20/100/500 mg/kg KG über 6 Monate
Hund: oral 8/24/48 mg/kg KG über 6 Monate

Das toxikologische Profil der Kombination von Felodipin und Metoprololsuccinat ist dem der beiden Einzelsubstanzen sehr ähnlich. Eine Potenzierung der Toxizität von Metoprololsuccinat oder Felodipin wurde in den durchgeführten Studien nicht gefunden. Ein leichter synergistischer Effekt in der akuten Toxizität bei der Maus (nicht jedoch bei der Ratte) wird für klinisch nicht relevant erachtet.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Siliciumdioxid, Ethylcellulose, Hypromellose, Aluminiumnatriumsilicat, Lactose, mikrokristalline Cellulose, Macrogolglycerolhydroxystearat (Ph. Eur.), Propylgallat (Ph. Eur.), Hypromellose, Natriumstearylfumarat (Ph. Eur.), Macrogol 6000, Paraffin, Titandioxid, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O, Eisen(III)-oxid

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit von Mobloc beträgt 3 Jahre.
Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium-Blister

Packungsgrößen:

28 Retardtabletten N 1

98 Retardtabletten N 3

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

RECORDATI Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A.
Via Matteo Civitali 1
20148 Mailand
Italien

Mitvertrieb:
Recordati Pharma GmbH
Eberhard-Finckh-Str. 55
89075 Ulm
Deutschland

Telefon: (0731) 7047-0
Fax: (0731) 7047-297

24-Stunden-Telefondienst für Notfälle:
(0731) 44011

8. Zulassungsnummer

29251.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
21. Januar 1994
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
23. September 2011

10. Stand der Information

Oktober 2020

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt