Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Belnif® 50 mg/15 mg Hartkapseln, retardiert

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Retardkapsel enthält 50 mg Metoprololtartrat und 15 mg Nifedipin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
1 Retardkapsel enthält 15,00 mg Lactose-Monohydrat, 101,34 mg Sucrose und 0,38 mg Gelborange S (E 110).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel, retardiert.
Belnif sind orangefarbene Hartgelatinekapseln.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- essentielle Hypertonie, wenn eine Therapie mit Metoprololtartrat und retardiertem Nifedipin alleine nicht zu einer ausreichenden Blutdrucksenkung geführt hat und sich der Blutdruck nach Dosistitration mit Metoprololtartrat und retardiertem Nifedipin stabilisiert hat.
- chronisch stabile Angina pectoris, wenn eine vorangegangene Therapie mit einem der Einzelwirkstoffe unzureichend wirkt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Grundsätzlich sollte die blutdrucksenkende und/oder antianginöse Behandlung mit der jeweils vorgesehenen niedrigsten Dosis eines Einzelwirkstoffes begonnen und bei Bedarf langsam gesteigert werden.
Die fixe Kombination Belnif sollte erst nach vorangegangener Therapie mit entweder retardiertem Nifedipin oder Metoprololtartrat angewendet werden, falls durch den entsprechenden Einzelwirkstoff kein ausreichender Therapieerfolg erzielt werden konnte.

Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

Essentielle Hypertonie
Morgens 1 - 2 Retardkapseln Belnif.
Die Dosistitration sollte individuell nach dem Schweregrad der Erkrankung und dem Ansprechen des Patienten mit den Einzelsubstanzen durchgeführt werden.

Chronisch stabile Angina pectoris
2 x 1 Retardkapsel Belnif (1 Retardkapsel morgens und 1 Retardkapsel abends).
Bei stark eingeschränkter Leberfunktion ist die Elimination von Metoprolol vermindert, so dass unter Umständen eine Dosisreduktion erforderlich ist.

Kinder und Jugendliche
Sicherheit und Wirksamkeit einer Kombination aus Nifedipin und Metoprololtartrat bei Kindern und Jugendlichen sind nicht belegt. Eine Anwendung in diesen Altersgruppen wird daher nicht empfohlen.

Art und Dauer der Anwendung
Wird Belnif nach längerem Gebrauch abgesetzt, soll die Behandlung nicht abrupt, sondern ausschleichend beendet werden. Die Dosierung wird vom Arzt bestimmt und ist sorgfältig einzuhalten.
Die Retardkapseln sollen unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen werden. Die Einnahme kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Metoprolol oder andere Betarezeptorenblocker, Nifedipin, Gelborange S (E 110) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schock
- dekompensierte Herzinsuffizienz
- höhergradige Aortenstenose
- instabile Angina pectoris
- akuter Myokardinfarkt (innerhalb der ersten 4 Wochen)
- Azidose
- AV-Block II. und III. Grades
- Sinusknoten-Syndrom (Sick-Sinus-Syndrom)
- SA-Blockierungen
- Bradykardie mit weniger als 50 Schlägen pro Minute vor Behandlungsbeginn
- schwere Hypotonie mit weniger als 90 mmHg systolisch
- Spätstadien peripherer Durchblutungsstörungen
- bronchiale Hyperreagibilität (z. B. bei Asthma bronchiale)
- gleichzeitige Einnahme von Monoaminooxidasehemmern (MAO-Hemmstoffe, Ausnahme: MAO-B-Hemmstoffe)
- schwere Leberinsuffizienz
- Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance unterhalb von 30 ml/min und/oder Serumkreatininkonzentration über 1,8 mg/dl)
- gleichzeitige Anwendung mit Rifampicin
- Schwangerschaft und Stillzeit.

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei
- Dialysepatienten (GFR < 15 ml/min) sowie Patienten mit akutem Herzinfarkt (ein deutlicher Blutdruckabfall durch Vasodilatation kann entstehen)
- AV-Block I. Grades
- Diabetikern mit stark schwankenden Blutzuckerwerten (mögliche schwere hypoglykämische Zustände)
- längerem Fasten und bei schwerer körperlicher Belastung (mögliche schwere hypoglykämische Zustände)
- Patienten mit Phäochromocytom (Nebennierenmarktumor) (Belnif erst nach vorheriger α-Blockade verabreichen)
- Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2)
- Patienten mit peripheren Gefäßerkrankungen, da β-Blocker Symptome von arteriellen Durchblutungsstörungen auslösen oder verschlechtern können (bis hin zur Gangrän). Bei Patienten mit Claudicatio intermittens oder Raynaud-Syndrom kann es zu einer Verstärkung der Symptomatik kommen.

Die spektrophotometrische Bestimmung von Vanillinmandelsäure im Urin kann unter Nifedipin zu falsch erhöhten Werten führen; die Bestimmung mittels HPLC bleibt unbeeinflusst.

In Einzelfällen von *In-vitro*-Fertilisation wurden Calciumantagonisten wie Nifedipin mit reversiblen

biochemischen Veränderungen in der Kopfregion von Spermatozoen in Verbindung gebracht, die zu einer Beeinträchtigung der Spermienfunktion führen können. In Fällen, bei denen wiederholte *In-vitro*-Fertilisationen erfolglos blieben, ohne dass eine andere Erklärung dafür gefunden werden kann, sollten Calciumantagonisten wie Nifedipin als mögliche Ursache in Betracht gezogen werden.

Bei Patienten mit Psoriasis in der Eigen- oder Familienanamnese sollte die Verordnung von Arzneimitteln, die β-Rezeptorenblocker enthalten (z. B. Belnif), nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen werden.

β-Rezeptorenblocker können die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen und die Schwere anaphylaktischer Reaktionen erhöhen. Deshalb ist eine strenge Indikationsstellung bei Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen in der Vorgeschichte und bei Patienten unter Desensibilisierungstherapie (Vorsicht, überschießende anaphylaktische Reaktionen) geboten.

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

Bei Auftreten von allergischen Reaktionen (anaphylaktischer Schock), Angina pectoris-Anfällen oder Herzinfarkt, ist das Präparat abzusetzen.

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

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Belnif
Belnif enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Belnif nicht einnehmen.

Belnif enthält Sucrose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Sucrase-Isomaltase-Mangel sollten Belnif nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Beeinflussung von Arzneimitteln bzw. Präparategruppen durch Belnif
Bei gleichzeitiger Anwendung von Belnif und Insulin oder oralen Antidiabetika kann deren Wirkung verstärkt oder verlängert werden; die Symptome einer Hypoglykämie, besonders Tachykardie und Tremor, sind verschleiert oder abgemildert. Daher sind regelmäßige Blutzuckerkontrollen erforderlich.
Bei gleichzeitiger Anwendung von Calciumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazemtyp oder anderen Antiarrhythmika (wie Disopyramid) ist eine sorgfältige Überwachung des Patienten angezeigt, da es zu Hypotonie, Bradykardie oder anderen Herzrhythmusstörungen kommen kann. Während der Behandlung mit Belnif sollte deshalb die intravenöse Verabreichung dieser Calciumantagonisten oder Antiarrhythmika unterbleiben (siehe auch Abschnitt 4.3).
Die kardiodepressiven Wirkungen von Belnif und Antiarrhythmika können sich addieren.
Der Herzglykosidplasmaspiegel kann durch Belnif erhöht werden (auf Symptome einer Überdosierung achten, evtl. nach Bestimmung des Herzglykosidplasmaspiegels Reduktion der Glykosiddosis).
Der Chinidin-Plasmaspiegel kann durch Belnif erhöht werden bzw. nach Absetzen von Belnif deutlich ansteigen.
Der Tacrolimusplasmaspiegel kann durch Belnif erhöht werden.
Die Ausscheidung anderer Medikamente kann durch Belnif vermindert werden (z. B. Lidocain).
Belnif kann eine Erhöhung des Theophyllinplasmaspiegels bewirken, so dass die Kontrolle des Theophyllinplasmaspiegels empfohlen wird.
Belnif vermindert die Ausscheidung von Vincristin, wodurch die Nebenwirkungen von Vincristin zunehmen können. Eine Dosisverminderung von Vincristin sollte daher in Betracht gezogen werden.
Bei gleichzeitiger Gabe von Cephalosporinen (z. B. Cefixim) und Belnif wurden erhöhte Cephalospo-

rin-Plasmaspiegel beobachtet.

Beeinflussung der Wirkung von Belnif durch andere Arzneimittel
Der blutdrucksenkende Effekt von Belnif kann durch trizyklische Antidepressiva, Barbiturate, Phenothiazine sowie Diuretika, Vasodilatatoren und gleichzeitig verabreichte andere Antihypertensiva verstärkt werden (besondere Vorsicht bei Prazosin).
Bei Kombination mit Nitraten verstärken sich die Wirkungen auf Blutdruck und Herzfrequenz.
Bei gleichzeitiger Anwendung von Belnif und Reserpin, α-Methyldopa, Clonidin, Guanfacin und Herzglykosiden kann es zu einem stärkeren Absinken der Herzfrequenz bzw. zu einer Verzögerung der Erregungsleitung am Herzen kommen. Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit Clonidin darf Clonidin erst abgesetzt werden, wenn einige Tage zuvor die Verabreichung von Belnif beendet wurde.
Cimetidin erhöht die Plasmakonzentrationen von Metoprolol und Nifedipin.
Indometacin kann die blutdrucksenkende Wirkung von Belnif vermindern.
Die herzkraftschwächenden Wirkungen von Belnif und einem Narkotikum können sich addieren. Es kann eine verstärkte Blutdrucksenkung auftreten. Die neuromuskuläre Blockade durch periphere Muskelrelaxanzien (z. B. Suxamethonium, Tubocurarin) kann durch die β-Rezeptorenhemmung von Belnif verstärkt werden. Deshalb sollte der Narkosearzt über die Behandlung mit Belnif informiert werden.
Bei gleichzeitiger Anwendung von Belnif und Noradrenalin, Adrenalin oder anderen sympathomimetisch wirkenden Substanzen (z. B. enthalten in Hustenmitteln, Nasen- und Augentropfen) ist ein beträchtlicher Blutdruckanstieg möglich.
Unter Belnif-Therapie kann es zu einem verminderten Ansprechen auf die zur Behandlung einer allergischen Reaktion gewöhnlich eingesetzten Adrenalin-Dosen kommen.

Nifedipin wird über das Cytochrom P450 3A4-System metabolisiert. Daher kann die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die dieses System induzieren oder hemmen, grundsätzlich zu Wechselwirkungen dieser Arzneimittel mit Nifedipin führen.

Inhibitoren des Cytochrom P450 3A4-Systems wie Makrolide (z. B. Erythromycin), Fluoxetin, Nefazodon, Protease-Inhibitoren (z. B. Amprenavir, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir oder Saquinavir), Antimykotika (Ketoconazol, Itraconazol oder Fluconazol), Dilitiazem, Cimetidin und Streptogramine (Quinupristin, Dalfopristin) erhöhen den Nifedipin-Plasmaspiegel.

Induktoren des Cytochrom P450 3A4-Systems wie Rifampicin und Phenytoin führen zu einer Abnahme des Nifedipin-Plasmaspiegels.

Aufgrund seiner enzyminduzierenden Wirkung beschleunigt Rifampicin die Metabolisierung von Nifedipin. Es werden keine wirksamen Blutspiegel von Nifedipin erreicht. Daher ist die Anwendung von Belnif bei Patienten, die mit Rifampicin behandelt werden, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Bei gleichzeitiger Anwendung von Phenytoin muss ggf. die Nifedipindosis erhöht werden.
Metoprolol ist ein Substrat des Cytochrom-P450-Isoenzyms 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, H_2-Rezeptor-Antagonisten, Antidepressiva, Antipsychotika und COX-2-Inhibitoren.

Nach Erfahrungen mit dem Calciumantagonisten Nimodipin können folgende Wechselwirkungen nicht ausgeschlossen werden:
Carbamazepin und Phenobarbital senken die Plasmakonzentration von Nifedipin.
Valproinsäure erhöht den Plasmaspiegel von Nifedipin.

Wechselwirkungen mit Nahrungs- und Genussmitteln
Grapefruitsaft hemmt den oxidativen Abbau von Nifedipin, so dass erhöhte Nifedipin-Plasmaspiegel auftreten können.
Die dämpfende Wirkung von Belnif und Alkohol können sich gegenseitig verstärken.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Belnif darf in der gesamten Schwangerschaft nicht angewendet werden, da experimentelle Studien Hinweise auf Fruchtschädigungen (Missbildungen) ergeben haben. Erfahrungen beim Menschen liegen nicht vor. Wird unter der Behandlung mit Belnif eine Schwangerschaft festgestellt, muss unter ärztlicher Beratung eine Umstellung der Behandlung erfolgen.

Stillzeit
Belnif geht in die Muttermilch über. Über die Anwendung in der Stillzeit liegen ebenfalls keine Erfahrungen vor. Daher sollte abgestillt werden, wenn während der Stillzeit eine Behandlung mit Belnif notwendig ist.

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 die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Präparatewechsel und im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Organsystemklassen (MedDRA)	**Sehr häufig (≥ 1/10)**	**Häufig (≥1/100, <1/10)**	**Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)**	**Selten (≥1/10.000, <1/1.000)**	**Sehr selten (<1/10.000)**	**Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Blutbildveränderungen wie Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, auch eine thrombozytopenische Purpura wurden bei alleiniger Gabe von Nifedipin beobachtet	Agranulozytose	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				Hyperglykämie, ein latenter Diabetes mellitus kann in Erscheinung treten oder ein bereits bestehender sich verschlechtern, hypoglykämische Zustände [1], Störungen im Fettstoffwechsel [2]	Gewichtszunahme	

Erkrankungen des Nervensystems	*Kopfschmerzen	*zentralnervöse Störungen wie Müdigkeit, Schwindelgefühl, depressive Verstimmungszustände, Verwirrtheit, Schwitzen, Schlafstörungen, Albträume, verstärkte Traumaktivität und Halluzinationen [3]			Persönlichkeitsveränderungen (z. B. Gefühlsschwankungen und kurz dauernder Gedächtnisverlust)	
Augenerkrankungen			Konjunktivitis und verminderter Tränenfluss (dies ist beim Tragen von Kontaktlinsen zu beachten), geringfügige, vorübergehende Änderung der optischen Wahrnehmung	Schwachsichtigkeit	Sehstörungen und Flimmern vor den Augen	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					Hörstörungen, Ohrensausen	
Herzerkrankungen		Palpitationen	*Auftreten von Anginapectoris-Anfällen bzw. bei bestehender Angina pectoris Zunahme von Häufigkeit, Dauer und Schweregrad der Anfälle, Tachykardie, Bradykardie, atrioventrikuläre Überleitungsstörungen oder Verstärkung einer Herzinsuffizienz		Herzinfarkt	
Gefäßerkrankungen	*periphere Ödeme (aufgrund von Vasodilatation)		verstärkter Blutdruckabfall, orthostatische Hypotonie, gelegentlich mit			

			Synkopen			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe		Rhinitis allergica, Verengung der Atemwege und Atemnot [4]	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit	Dyspepsie, Erbrechen, Leibschmerzen, Obstipation, Blähungen, Diarrhö, Mundtrockenheit	Aufstoßen, Anorexie, Völlegefühl		
Leber- und Gallenerkrankungen			Leberfunktionsstörungen (intrahepatische Cholestase, Transaminasenanstieg) sowie allergische Hepatitis	Ikterus		
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		*Erythem, Erythromelalgien, Flush und allergische Hautreaktionen wie Rötung, Pruritus, Exantheme (z. B. dystrophische Hautläsionen) und Photodermatitis	Hautreaktionen wie Urtikaria, eine Schwellung von Haut und Schleimhaut (Angioödem, Gesichtsödem) und Schwitzen	Purpura, unter längerer Behandlung Gingivahyperplasie, die sich nach Absetzen völlig zurückbildet	Haarausfall, exfoliative Dermatitis, Neuauftreten einer Psoriasis, Verschlimmerung einer Psoriasis, psoriasisähnliche Hautveränderungen	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Parästhesien und Kälte-/Wärmegefühl in den Gliedmaßen, Myalgien, Arthralgien und Muskelkrämpfe	Muskelschwäche	Arthropathie (Mono- und Polyarthritis), Tremor	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			bei Niereninsuffizienz vorübergehende Verschlechterung der Nierenfunktion, vermehrter Harndrang sowie eine vermehrte tägliche Urinausscheidung			
Erkrankungen der				Gynäkomastie (nach Abset-	Libido- und Potenzstörun-	

Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				zen von Nifedipin reversibel)	gen, sowie Induratio penis plastica (Peyronie's disease)	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Müdigkeit, Unwohlsein	allergische Allgemeinreaktionen, wie z. B. Fieber, Schwellung des Kehlkopfes (Kehlkopfödem), Krampfzustand der Bronchialmuskulatur bis hin zu lebensbedrohlicher Atemnot [5]	anaphylaktische Reaktionen	Gelborange S (E 110) kann allergische Reaktionen hervorrufen.

* insbesondere zu Beginn der Behandlung

[1] Nach längerem strengem Fasten oder schwerer körperlicher Belastung und gleichzeitiger Gabe von Belnif (siehe auch Abschnitt 4.4). Zeichen des erniedrigten Blutzuckers (z. B. Tachykardie und Tremor) können verschleiert werden.
Belnif kann außerdem die Symptome einer Thyreotoxikose maskieren.

[2] Bei meist normalem Gesamtcholesterin wurde eine Verminderung des HDL-Cholesterins und eine Erhöhung der Triglyzeride im Plasma beobachtet.

[3] Diese Erscheinungen sind gewöhnlich leichterer Art und vorübergehend.

[4] Infolge einer möglichen Erhöhung des Atemwegswiderstandes bei entsprechend veranlagten Patienten (z. B. bei asthmoider Bronchitis).

[5] Nach Absetzen der Therapie reversibel.

Bei Patienten mit Bluthochdruck oder koronarer Herzkrankheit kann nach plötzlichem Absetzen von Belnif eine hypertensive Krise oder eine myokardiale Ischämie durch ein „Rebound-Phänomen“ ausgelöst werden.
Bei Dialysepatienten mit krankhaft erhöhtem Bluthochdruck und irreversiblem Nierenversagen mit Hypovolämie ist Vorsicht geboten, da ein deutlicher Blutdruckabfall durch Vasodilatation entstehen kann.
Verstärkung (bis zur Gangrän) bereits bestehender peripherer Durchblutungsstörungen.
Eine Verstärkung der Beschwerden bei Patienten mit Claudicatio intermittens oder mit Raynaud-Syndrom ist beobachtet worden.

<u>Besondere Hinweise</u>
Patienten, die β-Rezeptorenblocker einnehmen, zeigen eine schwerere Verlaufsform beim anaphylaktischen Schock (siehe Abschnitt 4.4).
Arzneimittel, die β-Rezeptorenblocker enthalten, können in Einzelfällen eine Psoriasis auslösen, die Symptome dieser Erkrankung verschlechtern oder zu psoriasiformen Hautausschlägen führen.
Bei schweren Nierenfunktionsstörungen wurde in Einzelfällen über eine Verschlechterung der Nierenfunktion unter Therapie mit β-Rezeptorenblockern berichtet. Eine Anwendung von Belnif sollte in diesen Fällen unter entsprechender Überwachung der Nierenfunktion erfolgen.

<u>Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen</u>

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
Folgende Symptome können auftreten:
Es kann zu schwerer Hypotonie, Bradykardie bis zum Herzstillstand, Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen und kardiogenem Schock mit Lungenödem kommen. Zusätzlich können Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma, Hyperglykämie, metabolische Azidose, Hypoxie, Atembeschwerden, Bronchospasmen, Erbrechen, gelegentlich auch generalisierte Krampfanfälle auftreten.
Bei Überdosierung oder bedrohlichem Abfall von Puls und/oder Blutdruck muss die Behandlung mit Belnif abgebrochen werden.

Therapie von Intoxikationen
Therapeutisch stehen die Giftelimination und die Wiederherstellung stabiler Herz-Kreislauf-Verhältnisse im Vordergrund.
Neben allgemeinen Maßnahmen der primären Giftelimination müssen unter intensivmedizinischen Bedingungen die vitalen Parameter überwacht und gegebenenfalls korrigiert werden.
Nach oraler Ingestion ist eine ausgiebige Magenspülung - evtl. in Kombination mit einer Darmspülung - indiziert.
Insbesondere bei einer Vergiftung mit Retard-Präparaten ist eine möglichst vollständige Elimination, auch aus dem Dünndarm, anzustreben, um die sonst unvermeidliche Nachresorption der Wirksubstanz zu verhindern.
Bei der Gabe von Laxanzien ist allerdings die Hemmung der Darmmuskulatur bis zur Darmatonie unter Calciumantagonisten zu beachten. Nifedipin ist nicht dialysierbar; eine Plasmapherese (hohe Plasmaeiweißbindung, relativ kleines Verteilungsvolumen) wird jedoch empfohlen.
Bradykarde Herzrhythmusstörungen werden symptomatisch mit Atropin und/oder β-Sympathikomimetika behandelt, bei bedrohlichen bradykarden Herzrhythmusstörungen ist eine temporäre Schrittmachertherapie erforderlich.
Die Hypotonie als Folge von kardiogenem Schock und arterieller Vasodilatation wird mit Calcium (1 - 2 g Calciumgluconat intravenös), Dopamin (bis 25 µg je kg KG je Minute), Dobutamin (bis 15 µg je kg KG je Minute) bzw. Epinephrin behandelt. Die Dosierung dieser Arzneimittel orientiert sich allein an der erzielten Wirkung. Der Serum-Calciumspiegel sollte hochnormal bis leicht erhöht sein.
Gegebenenfalls kann Glucagon (1 - 10 mg intravenös) gegeben werden, falls erforderlich gefolgt von einer Dauerinfusion von 2 - 5 mg/Stunde.
Die zusätzliche Flüssigkeits- und Volumenzufuhr sollte zurückhaltend und wegen der drohenden kardialen Überlastung unter hämodynamischer Kontrolle erfolgen.
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

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Beta-Adrenozeptor-antagonisten, selektiv und Calciumkanalblocker

ATC-Code: C07FB22

Metoprolol ist ein schwach lipophiler β-Rezeptorenblocker mit relativer β_1-Selektivität („Kardioselektivität“), ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität (ISA) und nur schwach ausgeprägter membranstabilisierender Wirkung.

Die Substanz senkt in Abhängigkeit von der Höhe des Sympathikotonus die Frequenz und 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.
Nifedipin ist ein Calciumantagonist vom 1,4-Dihydropyridintyp. Calciumantagonisten hemmen den Calciumionen-Einstrom durch den langsamen Calciumkanal in der Zelle. Nifedipin wirkt vor allem an den glatten Muskelzellen der Koronararterien und an den peripheren Widerstandsgefäßen. Dieser Effekt hat eine Vasodilation zur Folge. In therapeutischen Dosen hat Nifedipin praktisch keine direkte Wirkung auf das Myokard. Am Herzen erweitert Nifedipin vor allem die großen Koronararterien durch Erniedrigung des Muskeltonus, wodurch die Durchblutung verbessert werden kann. Der periphere Widerstand wird gesenkt.
Zu Beginn der Behandlung mit dem Calciumantagonisten kann es reflektorisch zu einer Zunahme der Herzfrequenz und des Herzminutenvolumens kommen. Diese Zunahme ist jedoch nicht ausgeprägt genug, um die Vasodilatation zu kompensieren.
Bei Langzeitbehandlung mit Nifedipin kehrt das anfangs erhöhte Herzminutenvolumen wieder auf den Ausgangswert zurück. Beim Hypertoniker ist eine besonders deutliche Blutdruckabnahme nach Nifedipin zu beobachten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Metoprolol wird schnell und fast vollständig resorbiert (die Resorptionshalbwertszeit beträgt ca. 10 min, die Resorptionsquote > 95 %), fast vollständig in der Leber metabolisiert und in Form seiner Metaboliten, die nicht an der klinischen Wirksamkeit beteiligt sind, renal ausgeschieden. Die Plasmahalbwertszeit beträgt ca. 3-5 Stunden, die Proteinbindung ca. 10-12 %.
Auch Nifedipin wird schnell und zu ca. 90 % resorbiert, nahezu vollständig im Organismus metabolisiert und zu 70-80 % renal ausgeschieden. Zwei Metaboliten, die zur Pyridinderivatgruppe zu zählen sind, pharmakodynamisch jedoch nicht aktiv sind, konnten im Urin nachgewiesen werden.
Die Plasmahalbwertszeit beträgt ca. 4-5 Stunden, die Proteinbindung ca. 95 %.
Die biologische Verfügbarkeit von Metoprolol beträgt aufgrund eines First-pass-Effektes ca. 50 %, die von Nifedipin, das ebenfalls einem First-pass-Effekt unterliegt, ca. 40-60 %.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

- *Akute Toxizität*

Metoprolol:

Ratte: i.v.	LD_{50}	70 mg/kg KG
oral	LD_{50}	2500 mg/kg KG

Nifedipin:

Ratte: i.v.	LD_{50}	15,5 mg/kg KG
oral	LD_{50}	2500 mg/kg KG

- *Chronische Toxizität*

Metoprolol:

Hund: oral 80 mg/kg KG
2-mal täglich über 6 Monate ohne toxische Schädigung

Nifedipin:

Hund: oral 100 mg/kg KG
über 1 Jahr ohne toxische Schädigung

- *Teratogenität*

Die Teratogenitätsprüfung für Metoprolol war negativ, bei Nifedipin traten nach Gabe hoher oraler Dosen (30 bzw. 100 mg/kg KG) Missbildungen auf.

Toxizität der Kombination

Die Kombination von Metoprolol und Nifedipin wurde in der Relation von 50:15 untersucht. Im Dosisbereich, der ca. um Faktor 1000 über dem therapeutischen Bereich liegt, ergibt sich ein Trend zur

Potenzierung der toxischen Zeichen.

- *Akute Toxizität*
  Ratte: oral LD_{50} 1300 mg/kg KG

- *Subchronische Toxizität*
  Hund: oral 52 mg/kg KG
  2-mal täglich über 6 Wochen

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sucrose
Gelatine
Maisstärke
Lactose-Monohydrat
Povidon K30
Talkum
Titandioxid (E 171)
Poly(methacrylsäure, methylmethacrylat)1:1
Gelborange S (E 110).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium-Blister in Faltschachtel.
Originalpackungen mit 30, 50 oder 100 Retardkapseln.
Klinikpackung mit 500 (10x50) Retardkapseln.

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

18067.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

29. Juni 1990 / 23. Dezember 2010

10. STAND DER INFORMATIONEN

06.2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.