

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dibenzyran 10 mg Kapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Hartkapsel enthält 10 mg Phenoxybenzamin - HCl.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 203,93 mg Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapseln

Aussehen:

Dibenzyran 10 mg Kapseln:

Rubinrot/transparente Hartkapsel mit weißem Pulver; Größe 3

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- kurzzeitige Behandlung urodynamisch gesicherter neurogener Blasenentleerungsstörungen mit erhöhtem Blasensphinktertonus, wenn andere therapeutische Maßnahmen nicht ausreichend wirksam oder nicht möglich sind“.
- Phäochromozytom vor operativen oder diagnostischen Eingriffen
- inoperables Phäochromozytom

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung:

Die Dosierung von Dibenzyran® muss individuell ermittelt werden.

Zur Ermittlung der jeweils günstigsten Dosierung wird mit niedrigen Dosen begonnen und in Abständen von 4 bis 7 Tagen die Dosis gesteigert.

Kurzzeitbehandlung neurogener Blasenentleerungsstörung:

Erwachsene erhalten initial 10 mg/Tag, die Dosierung kann langsam und in Abständen von 4 bis 7 Tagen jeweils um 10 mg Phenoxybenzamin bis auf maximal 60 mg/Tag, verteilt auf 2 – 3 Einzeldosen, gesteigert werden.

Blutdruckkontrolle bei Phäochromozytom:

Bis zu drei Wochen vor dem geplanten Eingriff muss die Therapie mit Dibenzyran® beginnen. Erwachsene erhalten initial 10 mg/Tag Phenoxybenzamin, eine Dosissteigerung kann bis zu 100 mg/Tag vorgenommen werden.

Die Dosierung bei *inoperablen Phäochromozytom* orientiert sich an obigen Dosisrichtlinien. Die Dosis sollte solange langsam und in Intervallen gesteigert werden, bis eine Besserung der Symptome und/oder eine messbare Blutdrucksenkung ohne starke Nebenwirkungen infolge der

Rezeptorenblockade erreicht ist. Im Allgemeinen werden 20 – 40 mg Phenoxybenzamin - HCl 2 – 3mal täglich ausreichen.

Kinder und Jugendliche:

Bei Kindern wird die Behandlung mit 0,2 – 0,4 mg/kg Körpergewicht pro Tag, orientiert am Blutdruck- und Kreislaufverhalten, begonnen.

Art der Anwendung

Dibenzyran® sollte zu einer Mahlzeit aufrecht sitzend mit reichlich Flüssigkeit eingenommen werden. Die Kapseln sind unzerkaut zu schlucken.

4.3 Gegenanzeigen

Dibenzyran® darf nicht eingenommen werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- koronarer Herzkrankheit
- Myokardinfarkt
- manifester Herzinsuffizienz
- zerebrovaskulärer Insuffizienz
- Niereninsuffizienz

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei primär vorhandener oder unter Dibenzyran® sich einstellender Arrhythmie und/oder Tachykardie (100 bis 120/min) muss zusätzlich mit einem Beta-Rezeptorenblocker behandelt werden.

Die Aufnahme größerer Nahrungsmengen, körperliche Belastung, Alkohol, Narkotika und Medikamenten, die eine direkte relaxierende Wirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur haben, können die blutdrucksenkende Wirkung von Dibenzyran verstärken.

Die beobachteten Nebenwirkungen sind Folge der Hemmung des adrenergen Systems, und ihre Ausprägung hängt daher ab vom Ausmaß der Rezeptorblockade. Eine einschleichende Dosierung, langsame Dosissteigerung in Intervallen und Aufteilung der Tagesdosis in mehrere Einzeldosen können dazu beitragen, diese Effekte zu verringern. Bei Fortdauer der Behandlung ist häufig ebenfalls mit einem Rückgang dieser Nebenwirkungen zu rechnen.

Kinder und Jugendliche

Aufgrund der Mutagenitäts-/Kanzerogenitätsdaten sollte eine Langzeitbehandlung bei jüngeren Patienten nicht erfolgen.

Ältere Patienten

Das Risiko einer Phenoxybenzamin-induzierten Hypothermie nimmt bei älteren Patienten zu.

Laktose-Warnhinweis

Jede Kapsel enthält geringe Mengen an Lactose-Monohydrat (Milchzucker). Patienten mit seltenen angeborenen Stoffwechselstörungen, wie Galaktoseintoleranz, Laktasemangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption dürfen diese Medikamente nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Antihypertensiva und Vasodilatoren mit Dibenzyran® kann es zu einem verstärkten Blutdruckabfall kommen.

Dibenzyran® kann die blutdrucksteigernde Wirkung von Alpha - Sympathomimetika abschwächen.

Adrenalin verstärkt die blutdrucksenkende Wirkung von Dibenzyran®, da es bei vorhandener Alpha-Rezeptorenblockade über die verbleibende β -sympathomimetische Stimulation selbst blutdrucksenkend wirkt (“Wirkungsumkehr”).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Aus Serien von Einzelfallberichten über die Anwendung von Phenoxybenzamin bei Schwangeren ergeben sich keine Hinweise auf embryotoxische/fetotoxische Schädigungen durch das Arzneimittel. Hypotonie und Atemdepression des Neugeborenen können in den ersten Lebenstagen auftreten (siehe auch Abschnitt 4.8).

Die Entscheidung über eine Anwendung von Phenoxybenzamin in der Schwangerschaft sollte nur nach strenger Nutzen/Risiko-Abwägung getroffen werden.

Patientinnen im gebärfähigen Alter sollten daher vom behandelnden Arzt aufgefordert werden, eine während der Behandlung auftretende Schwangerschaft sofort mitzuteilen.

Im Fall einer Anwendung von Dibenzyran® 10 in der Schwangerschaft bis zur Entbindung ist eine intensive Überwachung des Neugeborenen bezüglich Hypotonie und respiratorischer Probleme in den ersten Lebenstagen erforderlich (siehe auch Abschnitt 4.8).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Phenoxybenzamin in die Muttermilch übergeht.

Dibenzyran® sollte daher nicht während der Stillzeit eingenommen werden. Bei zwingender Indikation sollte abgestillt werden.

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

Durch individuell unterschiedliche Reaktionen kann Dibenzyran® auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen soweit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird.

Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn sowie in Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Wie alle Arzneimittel kann Dibenzyran® Nebenwirkungen haben.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	mehr als 1 von 10 Behandelten
Häufig:	weniger als 1 von 10 , aber mehr als 1 von 100 Behandelten
Gelegentlich:	weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1000 Behandelten
Selten:	weniger als 1 von 1000, aber mehr als 1 von 10.000 Behandelten
Sehr selten:	weniger als 1 von 10.000 Behandelten, einschließlich Einzelfälle

Mit folgenden Nebenwirkungen ist besonders zu Beginn der Behandlung zu rechnen:

Psychiatrische Erkrankungen

Ohne Häufigkeitsangabe: motorische Unruhe (insbesondere bei höherer Dosierung)

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Schwindel, Benommenheit

Ohne Häufigkeitsangabe: Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Krampfanfälle (insbesondere bei höherer Dosierung)

Augenerkrankungen

Sehr häufig: Miosis

Herz-Kreislaufferkrankungen

Sehr häufig: Reflextachykardie

Gefäßerkrankungen

Sehr häufig: orthostatische Hypotension

Häufig: ausgeprägte Hypotension

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr häufig: Schwellung der Nasenschleimhaut

Ohne Häufigkeitsangabe: Hyperventilation (insbesondere bei höherer Dosierung)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Ohne Häufigkeitsangabe: Mundtrockenheit, Appetitlosigkeit, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Ohne Häufigkeitsangabe: unspezifische Hautreaktionen

Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Nebenwirkungen:

Sehr selten: Hypotonie und respiratorische Probleme bei Neugeborenen, deren Mütter vor der Entbindung mit dem Wirkstoff von Dibenzyran behandelt wurden

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Ohne Häufigkeitsangabe: Verlust der Ejakulationsfähigkeit (unter Erhalt der Potentia coeundi)

Ohne Häufigkeitsangabe: unregelmäßige Menstruationsblutungen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Ohne Häufigkeitsangabe: Müdigkeit, Antriebsarmut

Die beobachteten Nebenwirkungen sind Folge der Hemmung des adrenergen Systems, und ihre Ausprägung hängt daher ab vom Ausmaß der Rezeptorblockade. Eine einschleichende Dosierung, langsame Dosissteigerung in Intervallen und Aufteilung der Tagesdosis in mehrere Einzeldosen können dazu beitragen, diese Effekte zu verringern. Bei Fortdauer der Behandlung ist häufig ebenfalls mit einem Rückgang dieser Nebenwirkungen zu rechnen.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome der Intoxikation:

Klinische Zeichen einer Phenoxybenzaminüberdosierung sind Erregungszustände, Kopfschmerzen, Schweißausbrüche, Sehstörungen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Hypoglykämie sowie Tachykardie, Blutdruckabfall bis zum Schock, Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, Miosis, Oligurie bis Anurie.

Therapie der Intoxikation:

Hypotonie bzw. Schock werden mit intravenöser Infusion von Noradrenalin behandelt, die Dosierung orientiert sich an der erzielten Wirkung.

Adrenalin ist kontraindiziert, da es bei vorhandener Alpha-Rezeptorenblockade über eine β -Stimulation weitere Vasodilatation und Blutdrucksenkung hervorruft.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihypertonikum
ATC-Code: C04AX02

Phenoxybenzamin gehört zur Gruppe der Haloalkylamine und ist ein irreversibel wirkender Alpha₁- und Alpha₂-Rezeptorenblocker. Durch spontane Abspaltung des Halogen - Substituenten bildet sich ein hochreaktives Carbenium-Ion, das unter Ausbildung einer kovalenten Bindung Alpha-Rezeptoren alkyliert.

Die Blockade der Alpha-Rezeptoren kann nicht kompetitiv durch Alpha-Sympathomimetika aufgehoben werden. Die Wirkung wird erst nach 2 – 3 Tagen durch Neusynthese von Proteinstrukturen an den Alpha-Rezeptoren beendet. Aufgrund der Alpha-Rezeptorenblockade hemmt Phenoxybenzamin die Wirkung nerval freigesetzten Noradrenalins und führt zu einer Vasodilatation und Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes. Die Senkung des arteriellen Mitteldruckes geht mit einer Barorezeptor-vermittelten Reflextachykardie einher, die durch präsynaptische Noradrenalin - Freisetzung (Alpha₂-Blockade) noch verstärkt wird.

Bei erhöhtem alpha-adrenergen Tonus des Sphinkters der Harnblase kann durch Phenoxybenzamin eine Verminderung des Blasenauslasswiderstandes erzielt werden.

Aus Serien von Einzelfallberichten über die Anwendung von Phenoxybenzamin bei Schwangeren ergeben sich keine Hinweise auf embryotoxische/fetotoxische Schädigungen durch das Arzneimittel. Hypotonie und Atemdepression des Neugeborenen können in den ersten Lebenstagen auftreten (siehe Abschnitt 4.8.).

Im Fall einer Anwendung von Dibenzylan in der Schwangerschaft bis zur Entbindung ist eine intensive Überwachung des Neugeborenen bezüglich Hypotonie und respiratorischer Probleme in den ersten Lebenstagen erforderlich (siehe Abschnitt 4.8.).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Phenoxybenzamin wird enteral nur zu 20 – 30% resorbiert. Aufgrund starker Lipidlöslichkeit bei Körper - pH kommt es zu Kumulation erheblicher Mengen von Phenoxybenzamin im Neutralfett.

Bei zwei Patienten, die oral 10 mg Phenoxybenzamin pro Tag erhielten, wurde im Urin N-Benzyl-N-(P-hydroxyphenoxyisopropyl)-amin als hauptsächlicher Metabolit identifiziert.

Nach intravenöser Applikation von radioaktiv markiertem Phenoxybenzamin werden mehr als 50% der Radioaktivität innerhalb von 12 Stunden und mehr als 80% innerhalb von 24 Stunden renal ausgeschieden.

Das Wirkungsmaximum nach oraler Applikation ist nach 1 bis 2 Stunden erreicht, die Wirkungsdauer beträgt ca. 12 Stunden nach einmaliger Gabe bzw. 3 – 4 Tage nach wiederholter Gabe.

Angaben zur absoluten und relativen Bioverfügbarkeit von Dibenzyran® liegen nicht vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität:

Bei Ratten, Meerschweinchen und Hunden, die Phenoxybenzamin in Dosen von 10 - 50 mg/kg Körpergewicht pro Tag über 5 bzw. 6 Monate oral verabreicht bekamen, wurden keine Anzeichen für toxische Effekte festgestellt.

Mutagenität/Kanzerogenität:

Phenoxybenzaminhydrochlorid zeigt in vitro im AMES - Test und im Maus-Lymphom-Test eine mutagene Wirkung; es hat fragliche mutagene Wirkung im Micronucleus-Test an der Maus gezeigt. Bei Ratten und Mäusen führte wiederholte intraperitoneale Applikation von Phenoxybenzaminhydrochlorid zu peritonealen Sarkomen. Die chronische orale Gabe hat bei Ratten maligne Tumoren im Gastrointestinaltrakt erzeugt.

Reproduktionstoxizität:

Adäquate Reproduktionsstudien am Tier liegen nicht vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat
Gelatine
Chinolingelb (E 104)
Erythrosin (E 127)
Indigocarmin (E 132)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen zu 20 und 100 Stück.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Str. 8-10
13435 Berlin
Deutschland
Tel.: +49 30 71094 4200
Fax: +49 30 71094 4250

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Dibenzylan 10 mg Kapseln: 14.842

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Dibenzylan 10 mg Kapseln: 26.07.1971/29.01.2016

10. STAND DER INFORMATION

April 2019

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.