ARISTO Pharma GmbH

Dibenzyran 10

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dibenzyran 10, 10 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 10 mg Phenoxybenzaminhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Hartkapsel enthält 193,7 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Hartkapseln mit rubinrot transparentem Oberteil und Unterteil

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 10 muss individuell ermittelt werden.

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

Blutdruckkontrolle bei Phäochromozytom:
Ein bis drei Wochen vor dem geplanten Eingriff muss die Therapie mit Dibenzyran 10 beginnen. Erwachsene erhalten initial 10 mg/Tag Phenoxybenzaminhydrochlorid, eine Dosissteigerung kann bis auf 100 mg/Tag vorgenommen werden.

Inoperables Phäochromozytom:
Die Dosierung orientiert sich an obigen Dosisrichtlinien. Die Dosis sollte so lange 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 Phenoxybenzaminhydrochlorid 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 10 sollte zu einer Mahlzeit aufrecht sitzend mit reichlich Flüssigkeit eingenommen werden. Die Hartkapseln sind unzerkaut zu schlucken.

4.3 Gegenanzeigen

Dibenzyran 10 soll nicht eingenommen werden bei
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder bei:
- koronarer Herzkrankheit;
- Myokardinfarkt;
- manifester Herzinsuffizienz;
- zerebrovaskulärer Insuffizienz;
- Niereninsuffizienz.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei primär vorhandener oder unter Dibenzyran 10 sich einstellender Arrhythmie und/oder Tachykardie (100 – 120 Schläge/min) muss zusätzlich mit einem β-Rezeptorenblocker behandelt werden.

Die Aufnahme größerer Nahrungsmengen, körperliche Belastung, Alkohol, Narkotika und Medikamente, die eine direkte relaxierende Wirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur haben, können die blutdrucksenkende Wirkung von Dibenzyran 10 verstärken.

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.

Dibenzyran 10 enthält Lactose
Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Dibenzyran 10 nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Antihypertensiva und Vasodilatantien mit Dibenzyran 10 kann es zu einem verstärkten Blutdruckabfall kommen.

Dibenzyran 10 kann die blutdrucksteigernde Wirkung von α-Sympathomimetika abschwächen.

Adrenalin verstärkt die blutdrucksenkende Wirkung von Dibenzyran 10, da es bei vorhandener α-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 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 Abschnitt 4.8).

Stillzeit

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

Dibenzyran 10 sollte daher nicht während der Stillzeit eingenommen werden. Bei zwingender Indikation sollte abgestillt werden.

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Frauen und Männern
Da eine genotoxische Wirkung dieses Arzneimittels nicht ausgeschlossen werden kann (siehe Abschnitt 5.3), wird bei Frauen im gebärfähigen Alter empfohlen, während der Behandlung mit Dibenzyran 10 und bis 6 Monate nach Absetzen des Arzneimittels eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden.
Männern im zeugungsfähigen Alter wird ebenfalls empfohlen, während der Behandlung mit Dibenzyran 10 und bis 93 Tage nach Absetzen des Arzneimittels eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden.

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

Durch individuell unterschiedliche Reaktionen kann Dibenzyran 10 auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird.
Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

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

Die folgenden Nebenwirkungen können besonders zu Beginn der Behandlung auftreten:

Psychiatrische Erkrankungen
Nicht bekannt: motorische Unruhe (insbesondere bei höherer Dosierung)

Erkrankungen des Nervensystems
Sehr häufig: Schwindel, Benommenheit

Nicht bekannt: Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Krampfanfälle (insbesondere bei höherer Dosierung)

Augenerkrankungen
Sehr häufig: Miosis

Herzerkrankungen
Sehr häufig: Reflextachykardie

Gefäßerkrankungen
Sehr häufig: orthostatische Hypotension
Häufig: ausgeprägte Hypotension

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Sehr häufig: Schwellung der Nasenschleimhaut
Nicht bekannt: Hyperventilation (insbesondere bei höherer Dosierung)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Nicht bekannt: Mundtrockenheit, Appetitlosigkeit, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes
Nicht bekannt: unspezifische Hautreaktionen

Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen
Sehr selten: Hypotonie und respiratorische Probleme bei Neugeborenen, deren Mütter vor der Entbindung mit dem Wirkstoff von Dibenzyran 10 behandelt wurden

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
Nicht bekannt: Verlust der Ejakulationsfähigkeit (unter Erhalt der *Potentia coeundi*), unregelmäßige Menstruationsblutungen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Nicht bekannt: Müdigkeit, Antriebsarmut

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 der Intoxikation
Klinische Zeichen einer Phenoxybenzamin-Überdosierung 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
Hypotension bzw. Schock werden mit intravenöser Infusion von Noradrenalin behandelt, die Dosierung orientiert sich an der erzielten Wirkung.
Adrenalin ist kontraindiziert, da es bei vorhandener α-Rezeptorblockade über eine β-Stimulation weitere Vasodilatation und Blutdrucksenkung hervorruft.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Periphere Vasodilatatoren, Urologika, ATC-Code: C04AX02, G04BD20

Phenoxybenzamin gehört zur Gruppe der Haloalkylamine und ist ein irreversibel wirkender α_1- und α_2-Rezeptorenblocker.

Durch spontane Abspaltung des Halogen-Substituenten bildet sich ein hochreaktives Carbenium-Ion, das unter Ausbildung einer kovalenten Bindung α-Rezeptoren alkyliert.

Die Blockade der α-Rezeptoren kann nicht kompetitiv durch α-Sympathomimetika aufgehoben werden. Die Wirkung wird erst nach 2 – 3 Tagen durch Neusynthese von Proteinstrukturen an den α-Rezeptoren beendet.

Aufgrund der α-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 (α_2-Blockade) noch verstärkt wird.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

Angaben zur absoluten und relativen Bioverfügbarkeit von Dibenzyran 10 liegen nicht vor.

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität
LD_{50}-Werte (in mg/kg Körpergewicht)
Meerschweinchen p.o. 500
Ratte p.o. 2 500

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 (Ph. Eur.)

Kapsel:
Gelatine
Erythrosin (E 127)
Indigocarmin (E 132)
Chinolingelb (E 104)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen (PVC/PVdC//Aluminium) mit 18, 20, 30, 45, 50, 60, 90, 100 und 120 Hartkapseln

Unverkäufliches Muster mit 18 Hartkapseln

Klinikpackungen mit 450, 480 und 500 Hartkapseln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

ARISTO Pharma GmbH

Dibenzyran 10

8. ZULASSUNGSNUMMER

6337975.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

14. Dezember 2005

10. STAND DER INFORMATION

10/2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin