

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kentera 3,9 mg/24 Stunden transdermales Pflaster

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jedes transdermale Pflaster enthält 36 mg Oxybutynin. Das Pflaster ist 39 cm² groß und gibt pro 24 Stunden nominal 3,9 mg Oxybutynin ab.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Transdermales Pflaster. Das Pflaster besteht aus einem durchsichtigen Kunststoff mit einer Klebeschicht, die durch eine Schutzfolie geschützt wird. Vor der Anwendung muss die Schutzfolie abgezogen werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Behandlung von Dranginkontinenz und/oder Pollakisurie und (imperativem) Harndrang, wie sie bei erwachsenen Patienten mit instabiler Blase auftreten können.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Das Pflaster muss unmittelbar, nachdem es aus dem Schutzbeutel genommen wurde, auf trockene, intakte Haut auf Bauch, Hüfte oder Gesäß aufgeklebt werden. Für jedes neue Pflaster muss eine neue Applikationsstelle verwendet werden, um zu vermeiden, dass ein Pflaster innerhalb von 7 Tagen auf dieselbe Stelle geklebt wird.

Die empfohlene Dosis ist ein 3,9 mg transdermales Pflaster, zweimal wöchentlich (alle 3 bis 4 Tage).

Es gibt keine Erfahrungen bei Kindern.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Kentera ist kontraindiziert bei Patienten mit Harnverhaltung, schweren Störungen des Gastrointestinaltrakts, Myasthenia gravis oder Engwinkelglaukom und bei Patienten, die ein Risiko für diese Erkrankungen aufweisen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kentera muss bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen mit Vorsicht angewendet werden. Die Anwendung von Kentera bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen muss sorgfältig überwacht werden. Andere Ursachen für häufiges Wasserlassen (Herzinsuffizienz oder Nierenerkrankung) sollten vor der Behandlung mit Kentera abgeklärt werden. Wenn eine Harnwegsinfektion vorliegt, ist eine geeignete antibakterielle Therapie einzuleiten.

Harnverhaltung: Anticholinergika müssen bei Patienten mit klinisch signifikanter Obstruktion bei der Blasenentleerung wegen

des Risikos der Harnverhaltung mit Vorsicht angewendet werden.

Kentera ist bei älteren Patienten, die gegen die Wirkungen zentral wirksamer Anticholinergika empfindlicher sein können und Unterschiede bei der Pharmakokinetik aufweisen können, mit Vorsicht anzuwenden.

Die orale Gabe von Oxybutynin kann die folgenden Vorsichtsangaben rechtfertigen, wenngleich diese Ereignisse während der klinischen Studien mit Kentera nicht beobachtet wurden:

Störungen des Gastrointestinaltrakts: Anticholinergika können die gastrointestinale Motilität senken und müssen bei Patienten mit obstruktiven Störungen des Gastrointestinaltrakts wegen des Risikos einer verzögerten Magenentleerung mit Vorsicht angewendet werden. Dies gilt auch bei Erkrankungen wie ulzerative Kolitis und intestinale Atonie. Bei Patienten, die Hiatushernien/gastroösophagealen Reflux aufweisen und/oder gleichzeitig Arzneimittel (wie zum Beispiel Bisphosphonate) einnehmen, die eine Ösophagitis verursachen oder verschlimmern können, müssen Anticholinergika mit Vorsicht angewendet werden.

Bei Patienten, die an autonomer Neuropathie, kognitiver Beeinträchtigung oder dem Parkinson-Syndrom leiden, sind Anticholinergika mit Vorsicht anzuwenden.

Patienten müssen darüber informiert werden, dass bei der Verwendung von Anticholinergika wie Oxybutynin in einer besonders warmen Umgebung akute Erschöpfungszustände durch Überhitzung (Fieber und Hitzschlag wegen verminderter Schweißproduktion) auftreten können.

Oxybutynin kann die Symptome von Hyperthyreose, koronarer Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, Tachykardie, Hypertonie und Prostatahypertrophie verschlimmern.

Oxybutynin kann zu verminderter Speichelbildung führen, was Zahnkaries, Parodontose oder orale Candidiasis zur Folge haben kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Oxybutynin mit anderen Anticholinergika oder mit anderen Wirkstoffen, die ebenfalls durch das CYP3A4-Enzym metabolisiert werden, kann die Häufigkeit oder Intensität von Mundtrockenheit, Obstipation und Schläfrigkeit steigern.

Anticholinergika können wegen ihrer Wirkung auf die gastrointestinale Motilität möglicherweise die Resorption einiger gleichzeitig angewandeter Arzneimittel ändern. Da Oxybutynin durch das Cytochrom-P 450 Isoenzym CYP 3A4 metabolisiert wird, können Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die dieses Isoenzym hemmen, nicht ausgeschlossen werden. Dies sollte bedacht werden, wenn Azol-Antimykotika (z. B. Ketokonazol) oder Makrolid-Antibiotika (z. B. Erythromycin) gleichzeitig mit Oxybutynin angewendet werden.

Die anticholinergene Aktivität von Oxybutynin wird durch die gleichzeitige Anwendung anderer Anticholinergika oder Arzneimittel mit anticholinergener Aktivität, wie Aman-tadin und andere anticholinergene Arzneimittel gegen Parkinson (z. B. Biperiden, Levodopa), Antihistaminika, Antipsychotika (z. B. Phenothiazin, Butyrophenone, Clozapin), Chinidin, trizyklische Antidepressiva, Atropin und verwandte Verbindungen wie atropine Spasmolytika und Diprydamol verstärkt.

Die Patienten müssen darüber informiert werden, dass Alkohol die durch Anticholinergika wie Oxybutynin verursachte Schläfrigkeit noch verstärken kann (siehe Abschnitt 4.7).

Oxybutynin kann prokinetischen Therapien entgegenwirken.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Über die Verwendung des transdermalen Oxybutynin-Pflasters bei schwangeren Frauen liegen keine adäquaten Daten vor. Tierexperimentelle Studien haben geringfügige Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Kentera darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Bei einer Anwendung von Oxybutynin während der Stillzeit wird eine kleine Menge in die Muttermilch abgegeben. Deshalb wird die Anwendung von Oxybutynin bei stillenden Frauen nicht empfohlen.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Da Kentera Schläfrigkeit, Somnolenz oder verschwommenes Sehen verursachen kann, müssen die Patienten angewiesen werden, beim Führen von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein (siehe Abschnitt 4.5).

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten mit dem Arzneimittel berichteten unerwünschten Ereignisse waren Reaktionen an der Applikationsstelle, die bei 23,1 % der Patienten auftraten. Andere häufig auftretende Nebenwirkungen waren Mundtrockenheit (8,6 %), Obstipation (3,9 %), Diarrhö (3,2 %), Kopfschmerzen (3,0 %), Schwindelgefühl (2,3 %) und verschwommenes Sehen (2,3 %).

Nebenwirkungen, die mit einer anticholinergen Therapie in Verbindung gebracht werden, jedoch bei klinischen Studien mit Kentera nicht beobachtet wurden, sind Anorexie, Erbrechen, Refluxösophagitis, vermindertes Schwitzen, Hitzschlag, verminderter Tränenfluss, Mydriasis, Tachykardie, Arrhythmie, Desorientierung, schwache Konzentrationsfähigkeit, Müdigkeit, Alpträume, Ruhelosigkeit, Konvulsion, erhöhter Augeninnendruck und Glaukominduktion, Verwirrung, Angstgefühl, Paranoia,

Halluzinationen, Photosensibilität, Erektionsstörungen.

Die unten angegebenen berichteten Nebenwirkungen sind wie folgt nach der Häufigkeit ihres Auftretens klassifiziert:

- Sehr häufig ($\geq 1/10$)
- Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Harnwegsinfektion

Gelegentlich: Infektion der oberen Atemwege, Pilzbefall

Augenerkrankungen

Häufig: Verschwommenes Sehen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Häufig: Schwindelgefühl

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Palpitationen

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Urtikaria, Hitzewallungen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Mundtrockenheit, Obstipation, Diarrhö, Übelkeit, Bauchschmerzen

Gelegentlich: Abdominales Unwohlsein, Dyspepsie

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich: Rückenschmerzen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Harnverhaltung, Dysurie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Pruritus an der Applikationsstelle

Häufig: Erythem an der Applikationsstelle, Reaktion an der Applikationsstelle, Ausschlag an der Applikationsstelle, Kopfschmerz, Somnolenz

Gelegentlich: Rhinitis

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Gelegentlich: Zugefügte Verletzung

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: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Plasmakonzentration von Oxybutynin nimmt innerhalb von 1 bis 2 Stunden nach dem Entfernen des/der transdermalen Systems/Systeme ab. Die Patienten müssen bis zum Abklingen der Symptome überwacht werden. Eine Überdosierung mit Oxybutynin wurde mit anticholinergen Wirkungen in Verbindung gebracht, darunter zentralnervöse (ZNS-) Erregung, Flush, Fieber, Dehydratation, Herzrhythmusstö-

rungen, Erbrechen und Harnverhaltung. Es wurde von der oralen Einnahme von 100 mg Oxybutyninchlorid in Verbindung mit Alkohol bei einem 13jährigen Jungen berichtet, der einen Gedächtnisverlust erlitt, und bei einer 34jährigen Frau, die Stupor entwickelte, mit darauf folgender Desorientierung und Erregung beim Erwachen, erweiterten Pupillen, trockener Haut, Herzrhythmusstörungen und Harnverhaltung. Beide Patienten erholten sich bei symptomatischer Behandlung vollständig.

Es wurden keine Fälle von Überdosierung mit Kentera berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Urologische Spasmolytika, ATC-Code: G04B D04.

Wirkungsmechanismus: Oxybutynin wirkt auf postganglionäre Muscarinrezeptoren als kompetitiver Antagonist von Acetylcholin, was zu einer Entspannung der glatten Blasenmuskulatur führt.

Pharmakodynamische Wirkungen:

Bei Patienten mit überaktiver Blase, die durch eine Instabilität oder Hyperreflexie des Detrusormuskels gekennzeichnet ist, haben zystometrische Studien gezeigt, dass Oxybutynin das maximale Fassungsvermögen der Harnblase steigert und das Volumen bis zur ersten Detrusorkontraktion erhöht. Oxybutynin senkt daher den Harnrang und die Frequenz von Inkontinenzepisoden und willkürlicher Blasenentleerung.

Oxybutynin ist eine racemische (50:50) Mischung von R- und S-Isomeren. Die antimuscarinische Aktivität ist vor allem im R-Isomer zu finden. Das R-Isomer von Oxybutynin weist eine höhere Selektivität für die Muscarin-Subtypen M_1 und M_3 auf (vorwiegend im Detrusormuskel der Blase und in der Ohrspeicheldrüse), verglichen mit dem Subtyp M_2 (vorwiegend im Herzmuskel). Der aktive Metabolit, N-Desethyl-Oxybutynin, wirkt pharmakologisch ähnlich auf den menschlichen Detrusormuskel wie Oxybutynin in *in vitro*-Studien, hat aber eine stärkere Bindungsaffinität für Parotisgewebe als Oxybutynin. Die freie Base von Oxybutynin ist pharmakologisch äquivalent zu Oxybutyninhydrochlorid.

Klinische Wirksamkeit:

Insgesamt wurden 957 Patienten mit Dranginkontinenz in drei kontrollierten Studien ausgewertet, wobei Kentera entweder mit Placebo, oralem Oxybutynin und/oder Tolerodin-Kapseln mit Langzeitwirkung verglichen wurde. Der Rückgang an Inkontinenzepisoden pro Woche, die Frequenz des Wasserlassens und das Miktionsvolumen wurden bewertet. Kentera führte bei den Symptomen einer überaktiven Blase im Vergleich zum Placebo zu beständigen Verbesserungen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Kentera hat eine Oxybutyninkonzentration, die ausreicht, um über das 3- bis 4-tägige Dosierungsintervall einen kontinuierlichen

Transport aufrecht zu erhalten. Oxybutynin wird über die intakte Haut durch passive Diffusion über das Stratum corneum in den systemischen Kreislauf transportiert. Nach der Anwendung von Kentera steigt die Oxybutyninkonzentration im Plasma etwa 24 bis 48 Stunden lang an und erreicht durchschnittliche Spitzenkonzentrationen von 3 bis 4 ng/ml. Während der zweiten Anwendung eines transdermalen Pflasters werden Steady-State-Bedingungen erreicht. Danach bleiben Steady-State-Konzentrationen für bis zu 96 Stunden erhalten. Der Unterschied von AUC und C_{max} von Oxybutynin und dem aktiven Metaboliten N-Desethyl-Oxybutynin nach der transdermalen Anwendung von Kentera auf entweder Bauch, Gesäß oder Hüfte ist klinisch nicht relevant.

Verteilung

Oxybutynin wird nach systemischer Resorption weit im Körpergewebe verteilt. Das Verteilungsvolumen wurde nach intravenöser Gabe von 5 mg Oxybutyninhydrochlorid auf 193 l geschätzt.

Metabolismus

Oral gegebenes Oxybutynin wird primär durch die Cytochrom-P450-Enzymsysteme metabolisiert, insbesondere durch CYP3A4, das vor allem in der Leber und Darmwand gefunden wird. Unter den Metaboliten finden sich Phenylcyclohexylglykolsäure, die pharmakologisch inaktiv ist, sowie N-Desethyl-Oxybutynin, das pharmakologisch aktiv ist. Die transdermale Anwendung von Oxybutynin umgeht die First-Pass-Metabolisierung im Gastrointestinaltrakt und in der Leber, wodurch die Bildung des N-Desethyl-Metaboliten eingeschränkt wird.

Elimination

Oxybutynin wird umfassend durch die Leber metabolisiert, siehe oben, wobei weniger als 0,1 % der gegebenen Dosis unverändert im Urin ausgeschieden wird. Ebenso werden weniger als 0,1 % der gegebenen Dosis als Metabolit N-Desethyl-Oxybutynin ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten lassen aufgrund von Studien zur akuten Toxizität, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, karzinogenem Potenzial und lokaler Toxizität keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Bei einer Konzentration von 0,4 mg/kg/Tag von subkutan gegebenem Oxybutynin erhöht sich zwar das Auftreten von Organanomalien signifikant, wird aber nur bei Anwesenheit von maternaler Toxizität beobachtet. Kentera gibt etwa 0,08 mg/kg/Tag ab. Da jedoch der Zusammenhang zwischen maternaler Toxizität und deren Einfluss auf die Entwicklung unbekannt ist, kann die Relevanz für die Sicherheit beim Menschen nicht beurteilt werden. In Fertilitätsstudien mit subkutaner Anwendung bei Ratten wurden bei männlichen Tieren keine Auswirkungen festgestellt, während bei weiblichen Tieren die Fruchtbarkeit beeinträchtigt war, und der NOAEL (no observed adverse effect level = Niveau, bei dem keine Nebenwirkungen beobachtet wurden) lag bei 5 mg/kg.

Beurteilung der Risiken für die Umwelt
Der Wirkstoff Oxybutynin persistiert in der Umwelt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Deckfolie
Durchsichtiges Poly(ethylenterephthalat)/
Poly (ethylen-co-vinylacetat) (PET/EVA)

Mittelschicht

Triacetin
Acrylcopolymer-Klebelösung, enthält Poly
[(2-ethylhexyl)acrylat-co-(hexan-1,6-diyl)
bis(methacrylat)-co-1-vinyl-2-pyrrolidon]

Schutzfolie

Polyester (silikonisiert)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die transdermalen Pflaster sind einzeln in Verbundbeuteln aus LDPE/Papier verpackt und werden in Patienten-Kalender-Schachteln zu 2, 8 oder 24 Pflastern angeboten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nach Entnahme aus dem Schutzbeutel sofort aufkleben. Nach dem Gebrauch enthält das Pflaster noch bedeutende Mengen des Wirkstoffs. Der restliche Wirkstoff im Pflaster kann sich schädlich auf die Umwelt auswirken, wenn er ins Wasser gelangt. Deshalb sollte das gebrauchte Pflaster in der Mitte gefaltet werden (klebrige Seiten aufeinander), so dass die den Wirkstoff abgebende Membran nicht nach außen gewandt ist, anschließend in den Originalbeutel gegeben und dann für Kinder unzugänglich entsorgt werden. Alle gebrauchten oder nicht benutzten Pflaster sind gemäß den örtlichen Anforderungen zu entsorgen oder der Apotheke zurückzugeben. Gebrauchte Pflaster nicht in die Toilette werfen oder in Entsorgungssysteme für flüssige Abfälle gelangen lassen.

Durch Aktivitäten, die zu übermäßigem Schwitzen führen können, oder durch Einwirkung von Wasser oder extremen Temperaturen kann es zu Haftproblemen kommen. Das Pflaster nicht der Sonne aussetzen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Nicobrand Limited
189 Castleroe Road
Coleraine
Nordirland
BT51 3RP

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/03/270/001 8 transdermale Pflaster
EU/1/03/270/002 24 transdermale Pflaster
EU/1/03/270/003 2 transdermale Pflaster

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
15/06/2004
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15/06/2009

10. STAND DER INFORMATION

12/2014

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

Kalenderpackung
mit 8 transdermalen Pflastern **N 1**
Kalenderpackung
mit 24 transdermalen Pflastern **N 3**

13. VERTREIBER IN DEUTSCHLAND

Recordati Pharma GmbH
Eberhard-Finckh-Str. 55
89075 Ulm
Telefon: (0731) 7047-0
Telefax: (0731) 7047-298
24-Stunden-Telefondienst für Notfälle:
(0731) 44011

Versionsnummer F03

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt