Kentera 90,7 mg/g Gel in einem Beutel

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jeder Beutel mit 1 Gramm Gel enthält 90,7 mg Oxybutynin (als 100 mg Oxybutyninhydrochlorid). Dies ergibt eine nominale Abgabe von etwa 4 mg/Tag.
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Gel in einem Beutel.
Schnell trocknendes, klares, weiches, geruchloses und farbloses hydroalkoholisches Gel.

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

Dosierung

Die empfohlene Dosis ist ein Beutel, einmal täglich angewendet, was einer abgegebenen Dosis von etwa 4 mg entspricht.

Ältere Personen

Kentera ist bei älteren Patienten mit Vorsicht anzuwenden, da diese auf die Wirkungen zentral wirksamer Anticholinergika empfindlicher reagieren können und Unterschiede bei der Pharmakokinetik aufweisen können.
Von den 496 Patienten mit Kentera-Exposition in der randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie über 12 Wochen und der 14-wöchigen Erweiterungsstudie zur Sicherheit waren 188 Patienten (38%) 65 Jahre alt oder älter. Zwischen diesen Patienten und jüngeren Patienten wurden insgesamt keine Unterschiede hinsichtlich der Sicherheit oder Wirksamkeit beobachtet. Eine Anpassung der Dosis ist daher bei älteren Patienten nicht erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

Es gibt keine Erfahrungen mit der Anwendung von Kentera bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen.

Leberfunktionsstörung

Es gibt keine Erfahrungen mit der Anwendung von Kentera bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Kentera bei Kindern oder Jugendlichen bis 18 Jahre.

Art der Anwendung

Kentera muss auf trockener, intakter Haut des Bauchs, der Oberarme/Schultern oder Oberschenkel angewendet werden. Die Anwendungsstelle sollte gewechselt werden. Die Anwendung soll an aufeinander folgenden Tagen nicht an der gleichen Stelle erfolgen.
Baden, Schwimmen, Duschen, Sport treiben oder Eintauchen der Anwendungsstelle in Wasser sollen für eine Stunde nach der Anwendung vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).
Es wird empfohlen, die Anwendungsstelle mit Kleidung zu bedecken, nachdem das Gel getrocknet ist.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
Kentera ist kontraindiziert bei Patienten mit Harnretention, schweren Erkrankungen 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

Da bei der transdermalen Anwendung die Abgaberate durch das Stratum corneum begrenzt wird, würde im Fall einer Verletzung ein direkter Zugang zur Epidermis möglich. So könnte das Arzneimittel die Haut stärker durchdringen und potenziell in den Blutstrom gelangen. Daher darf Kentera nicht auf kurz zuvor rasierten oder auf verletzten Hautoberflächen angewendet werden.
Baden, Schwimmen, Duschen, Sport treiben oder Eintauchen der Anwendungsstelle in Wasser sollen für eine Stunde nach der Anwendung vermieden werden.
Es wird empfohlen, die Anwendungsstelle mit Kleidung zu bedecken, nachdem Kentera getrocknet ist.
Es ist nicht untersucht worden, wie sich Fieber, externe Wärmequellen, Sonnenbaden und Sauna auf die Absorptionseigenschaften von Kentera auswirken.

Eingeschränkter Stoffwechsel

Kentera muss bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen mit Vorsicht angewendet werden. Die Anwendung von Kentera bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen muss sorgfältig überwacht werden, da Oxybutynin umfassend durch die Leber metabolisiert wird. 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.

Harnretention

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

des Risikos der Harnretention mit Vorsicht angewendet werden.
Die orale Gabe von Oxybutynin kann die folgenden Vorsichtsangaben rechtfertigen, wenngleich diese Ereignisse während der klinischen Studien mit Kentera nicht beobachtet wurden:

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Anticholinergika können die gastrointestinale Motilität senken und müssen wegen des Risikos einer verzögerten Magenentleerung bei Patienten mit obstruktiven Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sowie bei Beschwerden wie ulzerative Kolitis und intestinale Atonie mit Vorsicht angewendet werden. 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, kongestiver 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 und anderen Anticholinergika oder anderen Wirkstoffen, die ebenfalls durch das CYP3A4-Enzym metabolisiert werden, kann die Häufigkeit oder die Intensität von Mundtrockenheit, Obstipation und Schläfrigkeit steigern. Da Oxybutynin durch das Cytochrom-P450-Isoenzym CYP3A4 metabolisiert wird, können Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die dieses Isoenzym hemmen, oder mit bekannten CYP3A4-Induktoren nicht ausgeschlossen werden. Dies sollte bedacht werden, wenn Azol-Antimykotika (z.B. Ketokonazol) oder Makrolid-Antibiotika (z.B. Erythromycin) gleichzeitig mit Oxybutynin angewendet werden. Der Metabolismus von Oxybutynin kann auch durch den Genuss von Grapefruitsaft beeinflusst werden.
Anticholinergika können wegen ihrer Wirkung auf die gastrointestinale Motilität möglicherweise die Resorption einiger gleichzeitig angewendeter Arzneimittel ändern.
Die anticholinerge Aktivität von Oxybutynin wird durch die gleichzeitige Anwendung anderer Anticholinergika oder Arzneimittel mit anticholinerger Aktivität, wie Amantadin und andere anticholinerge Arzneimittel gegen Parkinson (z.B. Biperiden, Levodopa), Antihistaminika, Antipsychotika (z.B. Phenothiazin, Butyrophenone, Clozapin), Chinidin, trizyklische Antidepressiva, Atropin und verwandte Verbindungen wie atropinische Spasmolytika, und Dipyridamol verstärkt.
Oxybutynin kann Schläfrigkeit oder verschwommenes Sehen verursachen. Die Schläfrigkeit kann durch Alkoholkonsum verstärkt werden. 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 4.7).
Oxybutynin kann prokinetischen Therapien wie Cisaprid und Metoclopramid entgegenwirken. Seine Anwendung ist daher bei Erkrankungen mit verminderter gastrointestinaler Motilität zu vermeiden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen vor Beginn der Therapie einen Schwangerschaftstest durchführen und während der Therapie ein Verfahren zur Empfängnisverhütung anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von topisch angewendetem Oxybutynin-Gel bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine geringfügige Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Kentera darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

Die verfügbaren Informationen zeigen, dass Oxybutynin in die Milch von Ratten ausgeschieden wird, es ist jedoch nicht bekannt, ob Oxybutynin in die menschliche Muttermilch übergeht. Die Anwendung von Oxybutynin während der Stillzeit wird nicht empfohlen.

Fertilität

Es sind keine Daten über mögliche Auswirkungen der Anwendung von Oxybutynin auf die Fertilität von Männern und Frauen verfügbar. Die an Ratten durchgeführten Fertilitätsstudien lassen darauf schließen, dass sowohl für sich fortpflanzende erwachsene männliche als auch weibliche Tiere bei einer verordnungsgemäßen Anwendung von Kentera eine 6-fache Sicherheitsspanne gegeben ist (siehe Abschnitt 5.3).
Mit Kentera behandelte Patienten sollten die Anwendungsstellen mit Kleidung bedecken, wenn sie mit stillenden oder schwangeren Frauen oder gestillten Säuglingen in Kontakt kommen.

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

Kentera hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. 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

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Kentera wurde in einer randomisierten, doppelt verblindeten, placebokontrollierten Parallelgruppenstudie der Phase 3 an 789 Patienten mit Dranginkontinenz beurteilt. Dabei erhielten 389 Patienten Kentera und 400 Patienten Placebo.

Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung war Mundtrockenheit (Kentera 6,9%, Placebo 2,8%). Andere berichtete Nebenwirkungen waren Pruritus an der Anwendungsstelle (Kentera 2,1%, Placebo 0,8%), Dermatitis an der Anwendungsstelle (Kentera 1,8%, Placebo 0,3%), Schwindelgefühl (Kentera 1,5%, Placebo 0,5%), Kopfschmerz (Kentera 1,5%, Placebo 2,8%), Obstipation (Kentera 1,3%, Placebo 1,0%) und Pruritus (Kentera 1,3%, Placebo 1,3%).

Liste der Nebenwirkungen in Tabellenform

In der nachfolgenden Tabelle sind die im Doppelblindzeitraum der Phase-3-Studie berichteten Nebenwirkungen nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit geordnet angegeben: 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).

Im Doppelblindzeitraum der Phase-3-Studie berichtete Nebenwirkungen

Systemorganklasse	***Häufig (≥1/100 bis <1/10)***	***Gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100)***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Harnwegsinfektionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hypokaliämie
Psychiatrische Erkrankungen		Angst
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz Schwindelgefühl	Somnolenz Geschmacksstörung Schlechte Schlafqualität Tremor
Augenerkrankungen		Trockenes Auge
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo
Herzerkrankungen		Vorhofflimmern Vorhofflattern Sinusarrhythmie
Gefäßerkrankungen		Hitzegefühl
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten Erhöhte Sekretion der oberen Luftwege
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Mundtrockenheit Obstipation	Diarrhö Übelkeit Dyspepsie Erbrechen Hämorrhoiden
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus	Ausschlag Trockene Haut Ausschlag mit Juckreiz
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Dysurie Hämaturie Nierenschmerzen Harnretention
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Pruritus an der Applikationsstelle Dermatitis an der Applikationsstelle	Ermüdung Ödem peripher Papeln an der Applikationsstelle Applikationsstelle taub Erythem an der Applikationsstelle Reizung an der Applikationsstelle Schmerzen an der Applikationsstelle Pusteln an der Applikationsstelle
Untersuchungen		Elektrokardiogramm anomal Elektrokardiogramm-Veränderung Chlorid im Blut erhöht

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermög-

licht 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

Eine Überdosierung mit Oxybutynin wurde mit anticholinergen Wirkungen in Verbindung gebracht, darunter zentralnervöse Erregung, Hitzegefühl, Fieber, Dehydratation, Herzrhythmusstörungen, Erbrechen und Harnretention. Die Patienten müssen bis zum Abklingen der Symptome überwacht werden. 24 Stunden nach der Anwendung von Kentera beginnt die Abnahme der Plasmakonzentration von Oxybutynin. Es wurde von der oralen Einnahme von 100 mg Oxybutynin in Verbindung mit Alkohol bei einem 13-jährigen Jungen berichtet, der einen Gedächtnisverlust erlitt, und bei einer 34-jährigen Frau, die Stupor entwickelte, mit darauf folgender Desorientierung und Erregung beim Erwachen, erweiterten Pupillen, trockener Haut, Herzrhythmusstörungen und Harnretention. Beide Patienten erholten sich bei symptomatischer Behandlung vollständig.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Urologika, urologische Spasmolytika, ATC-Code: G04B D04.

Wirkmechanismus

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 Harndrang und die Frequenz von Inkontinenzepisoden und willkürlicher Blasenentleerung.
Oxybutynin ist eine razemische (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 Parotis), verglichen mit dem Subtyp M_2 (vorwiegend im Herzgewebe). 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

Die Wirksamkeit und die Sicherheit von Kentera wurden in einer einzelnen Phase-3-Studie an Patienten mit Dranginkontinenz beurteilt.
Es handelte sich dabei um eine randomisierte, doppelt verblindete, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie der Phase 3 mit 789 Patienten. Bei der 12-wöchigen doppelt verblindeten Behandlung wurde täglich entweder Kentera oder entsprechendes Placebo-Gel angewendet. Mit einem Teil der Patienten, die den Doppelblindzeitraum abgeschlossen hatten, wurde eine weitere 14-wöchige offene Behandlung durchgeführt. Die Mehrzahl der Patienten waren europid (86,3%) und weiblich (89,2%) bei einem Durchschnittsalter von 59,4 Jahren (Bereich: 18 bis 88 Jahre). Etwa 75% der Patienten hatten zuvor noch keine pharmakologische Behandlung wegen Inkontinenz erhalten.
Bei den mit Kentera behandelten Patienten war im Vergleich mit Placebo ($p<0,0001$) vom Therapiebeginn bis zum Endpunkt (dem primären Wirksamkeitsendpunkt) ein statistisch hoch signifikanter Rückgang bei der Anzahl von Inkontinenzepisoden pro Tag zu verzeichnen. Das Gleiche gilt auch für die sekundären Endpunkte: ein Rückgang bei der durchschnittlichen Häufigkeit des Wasserlassens pro Tag ($p=0,0017$) sowie eine Zunahme des durchschnittlichen Harnvolumen pro Entleerung ($p=0,0018$). Mit Kentera wurden außerdem signifikante Verbesserungen bei der während der Studie erfolgten Beurteilung der Lebensqualität beobachtet.
Durchschnitt und Mittelwert der seit Therapiebeginn beobachteten Veränderungen der Inkontinenzepisoden pro Tag (primärer Endpunkt), der Häufigkeit des Wasserlassens und des Harnvolumens pro Entleerung bei den Gruppen unter Placebo und aktiver Behandlung sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Durchschnitt und Mittelwert der seit Therapiebeginn beobachteten Veränderungen der Inkontinenzepisoden, der Häufigkeit des Wasserlassens und des Harnvolumens pro Entleerung in Woche 12 (LOCF)

	Kentera (N=389)		***Placebo (N=400)***	
Parameter	Durch-	Mittelwert	Durchschnitt	Mittelwert

	schnitt (Std.abw.)		(Std.abw.)	
Inkontinenzepisoden pro Tag				
Therapiebeginn	5,4 (3,26)	4,7	5,4 (3,28)	4,7
Veränderung seit Therapiebeginn	-3,0 (2,73)	-2,7	-2,5 (3,06)	-2,0
P-Wert vs. Placebo	<0,0001		--	
Häufigkeit des Wasserlassens pro Tag				
Therapiebeginn	12,4 (3,34)	11,7	12,2 (3,32)	11,3
Veränderung seit Therapie-beginn	-2,7 (3,21)	-2,7	-2,0 (2,82)	-1,7
P-Wert vs. Placebo	0,0017		--	
Harnvolumen pro Entleerung (ml)				
Therapiebeginn	163,4 (65,85)	160,1	167,9 (68,40)	160,6
Veränderung seit Therapiebeginn	21,0 (65,33)	11,5	3,8 (53,79)	0,0
P-Wert vs. Placebo	0,0018		--	
Nykturie-Episoden pro Tag				
Therapiebeginn	2,5 (1,61)	2,3	2,5 (1,71)	2,3
Veränderung seit Therapiebeginn	-0,7 (1,40)	-0,7	0,7 (1,32)	-0,7
P-Wert vs. Placebo	0,1372		--	

Nach den Ergebnissen des Fragebogens zu den Auswirkungen von Inkontinenz (IIQ: Incontinence Impact Questionnaire) ergab sich während der doppelt verblindeten Behandlung mit Kentera ein signifikant positiver Effekt auf die Lebensqualität. Diese Ergebnisse zeigten sich nach dem ersten Behandlungsmonat und blieben während der doppelt verblindeten Behandlung erhalten, wie in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Durchschnittliche (Std.abw.) Veränderungen seit Therapiebeginn beim IIQ-Gesamtergebnis und bei den Subskalen in Woche 12 (LOCF)

Ergebnis	***Kentera (N=389)***	***Placebo (n=400)***	***P-Wert (Kentera vs. Placebo)***
Gesamtergebnis	-72,1 (80,01)	-49,5 (76,59)	0,0005
Subskala „Reisen“	-20,9 (25,55)	-15,1 (24,82)	0,0068
Subskala „Körperliche Aktivität“	-18,0 (23,23)	-13,0 (21,68)	0,0078
Subskala „Soziale Beziehungen“	-15,2 (20,07)	-9,7 (19,27)	0,0019
Subskala „Emotionales Befinden“	-18,1 (21,96)	-11,8 (20,64)	0,0002

Signifikant positive Wirkungen wurden auch für die einzelnen Subskalenbereiche des IIQ sowie für sechs von zehn Lebensqualitäts-Bereiche – einschließlich des Bereichs „Auswirkungen der Inkontinenz" – des King’s Health Questionnaire (KHQ) festgestellt, wie in der folgenden Tabelle dargestellt.

Durchschnittliche (Std.abw.) Veränderungen seit Therapiebeginn bei den Bereichsergebnissen des KHQ in Woche 12 (LOCF)

Bereich	***Kentera (N=389)***	***Placebo (n=400)***	***P-Wert (Kentera vs. Placebo)***
Wahrnehmung des allgemeinen Gesundheitszustands	0,4 (12,23)	0,1 (11,94)	0,6528
Auswirkungen der Inkontinenz	-27,9 (30,02)	-21,3 (27,05)	0,0023
Schweregrad des Symptoms	-20,6 (22,90)	-15,8 (21,84)	0,0024
Funktionseinschränkungen	-27,1 (29,24)	-21,3 (27,16)	0,0133
Körperliche Einschränkungen	-20,2 (30,04)	-16,8 (28,12)	0,1064
Soziale Einschränkungen	-11,5 (24,40)	-10,3 (23,46)	0,4468
Persönliche Beziehungen	-11,2 (24,96)	-6,2 (19,77)	0,0489
Emotionen	-11,7 (24,59)	-8,4 (24,89)	0,0649
Schlaf und Energie	-15,6 (24,18)	-10,3 (22,42)	0,0061
Nützlichkeit der Maßnahmen (zur Krankheitsbewältigung)	-15,3 (21,40)	-11,1 (19,16)	0,0058

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Kentera ist für die tägliche Anwendung konzipiert und sorgt für die Aufrechterhaltung des therapeutischen Oxybutynin-Spiegels im Blut. Oxybutynin wird über die intakte Haut durch passive Diffusion über das Stratum corneum in den Systemkreislauf transportiert. Nach der Anwendung von Kentera steigt die Oxybutyninkonzentration im Plasma etwa 7 Tage lang an und erreicht durchschnittliche Spitzenkonzentrationen von 4 bis 5 ng/ml. Das Fließgleichgewicht wird nach dem siebenten Tag der Anwendung erreicht. Der Unterschied der AUC- und C_{max}-Werte von Oxybutynin und des aktiven Metaboliten N-Desethyl-Oxybutynin nach transdermaler Anwendung von Kentera auf Bauch, Oberarmen/ Schultern oder Oberschenkeln 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.

Biotransformation

Oral gegebenes Oxybutynin wird primär durch die Cytochrom-P450-Enzymsysteme metabolisiert, insbesondere durch CYP3A4, das vor allem in der Leber und Darmwand gefunden wird. Aufgrund des genetischen Polymorphismus kann die Expression von CYP3A und CYP3A4 um den Faktor 40 variieren. Unter den Metaboliten finden sich Phenylcyclohexylglykolsäure, die pharmakologisch inaktiv ist, sowie das pharmakologisch aktive N-Desethyl-Oxybutynin. Bei transdermaler Anwendung von Oxybutynin wird eine First-Pass-Metabolisierung im Gastrointestinaltrakt und in der Leber umgangen, wodurch die Bildung des Metaboliten N-Desethyl 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.

Interpersonelle Übertragung

Die Möglichkeit einer Übertragung von Oxybutynin von der Haut einer behandelten Person auf die Haut einer unbehandelten Person wurde in einer Einzeldosis-Studie beurteilt. Dabei hatten die mit Kentera behandelten Probanden 15 Minuten lang intensiven Körperkontakt mit einem unbehandelten Partner, wobei die Anwendungsstelle entweder durch Kleidung bedeckt (N=14 Paare) oder nicht bedeckt (N=12 Paare) war. Bei den nicht durch Kleidung geschützten unbehandelten Partnern wurden nachweisbare Oxybutynin-Konzentrationen im Plasma festgestellt (durchschnittlicher C_{max}-Wert = 0,94 ng/ml). Von den 14 unbehandelten Probanden in der Kleidung-auf-Haut-Kontaktgruppe hatten zwei Probanden in den 48 Stunden nach dem Kontakt mit behandelten Probanden messbare Oxybutynin-Konzentrationen im Plasma ($C_{max} \leq 0,1$ ng/ml). Bei den übrigen 12 unbehandelten Probanden war kein Oxybutynin nachweisbar.

Wirkungen des Duschens

Die Wirkungen des Duschens auf die Absorption von Oxybutynin wurde in einer randomisierten Crossover-Studie im Fließgleichgewicht beurteilt, wobei nach der Anwendung von Kentera entweder nicht oder 1, 2 oder 6 Stunden danach geduscht wurde (N=20). Die Ergebnisse der Studie weisen darauf hin, dass ein Duschbad nach Ablauf einer Stunde die systemische Oxybutynin-Exposition insgesamt nicht beeinträchtigt.

Anwendung mit Sonnenschutzmittel

Die Wirkung eines Sonnenschutzmittels auf die Absorption von Oxybutynin wurde in einer randomisierten Einzeldosis-Crossover-Studie beurteilt. Dabei wurde das Sonnenschutzmittel entweder 30 Minuten vor oder 30 Minuten nach der Anwendung von Kentera aufgetragen (N=16). Die begleitende Anwendung von Sonnenschutzmitteln vor oder nach der Anwendung von Kentera hatte keine Auswirkungen auf die systemische Oxybutynin-Exposition.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den Studien zur akuten Toxizität, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, Kanzerogenität und zur lokalen Toxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. In Studien zur Embryotoxizität an Kaninchen wurden schädigende Wirkungen beobachtet. 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. 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

Ethanol (96%),
Glycerol,
Hyprolose,
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung),
Gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Kentera enthält Alkohol und gilt als entflammbar; es darf nicht mit offenen Flammen in Kontakt kommen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Der Beutel besteht aus laminiertem Beutelmaterial, das auf einer mehrschichtigen Verbundfolie basiert (Polymethacrylat/ Acrylonitril-Copolymer/Klebstoff/Aluminum/Polyethylen niedriger Dichte/Papier).
Jeder Beutel enthält 1 g Gel. Umkartons mit 30 Beuteln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nach dem Öffnen des Beutels und Herausdrücken des Inhalts muss das Gel unverzüglich angewendet werden.
Unmittelbar nach der Anwendung des Gels müssen die Hände sorgfältig mit Wasser und Seife gewaschen werden. Es wird empfohlen, die Anwendungsstelle mit Kleidung zu bedecken, nachdem das Gel getrocknet ist. Baden, Schwimmen, Duschen, Sport treiben oder Eintauchen der Anwendungsstelle in Wasser sollen für eine Stunde nach der Anwendung vermieden werden.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung

Nicobrand Limited
189 Castleroe Road
Coleraine Nordirland
BT51 3RP

8. Zulassungsnummer

EU/1/03/270/004

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

24. August 2011

10. Stand der Information

Dezember 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:
Rezept- und apothekenpflichtig.