KENTERA

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kentera 3,9 mg / 24 uur, pleister voor transdermaal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke pleister voor transdermaal gebruik bevat 36 mg oxybutynine. De pleister heeft een oppervlakte van 39 cm² en een nominale afgifte van 3,9 mg oxybutynine per 24 uur.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Pleister voor transdermaal gebruik

De pleister is van doorzichtig plastic met een hechtende achterzijde, beschermd door een beschermlaag die vóór het aanbrengen dient te worden verwijderd.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van urge-incontinentie en/of verhoogde plasfrequentie en aandrang tot plassen bij volwassen patiënten met een onstabiele blaas.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering is tweemaal per week één pleister voor transdermaal gebruik van 3,9 mg (die ééns per 3 of 4 dagen wordt aangebracht).

Ouderen
Op grond van ervaring in klinisch onderzoek wordt bij deze patiënten geen dosisaanpassing nodig geacht. Desalniettemin dient Kentera voorzichtig te worden gebruikt bij oudere patiënten, die gevoeliger kunnen zijn voor de effecten van centraal werkende anticholinergica en verschillen in farmacokinetiek kunnen vertonen (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van Kentera bij pediatrische patiënten zijn niet vastgesteld. Kentera wordt niet aanbevolen voor gebruik bij pediatrische patiënten. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

Onmiddellijk nadat deze uit het beschermende sachet is genomen, moet de pleister worden aangebracht op een stukje droge, intacte huid op de buik, de heupen of het zitvlak. Voor elke nieuwe pleister dient de patiënt een nieuwe plek op de huid te kiezen om te voorkomen dat een pleister binnen 7 dagen tweemaal op dezelfde plek wordt aangebracht. De pleister mag niet worden gesplitst of in stukken geknipt. Pleisters die beschadigd zijn, mogen niet worden gebruikt.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Het gebruik van Kentera is gecontra-indiceerd bij patiënten met urineretentie, ernstige maag-darmaandoeningen, myasthenia gravis of nauwehoekglaucoom en bij patiënten met een verhoogd risico op deze aandoeningen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie is bij het gebruik van Kentera voorzichtigheid geboden. Bij patiënten met een leverfunctiestoornis moet het gebruik van Kentera zorgvuldig worden gecontroleerd. Voordat met de behandeling met Kentera wordt begonnen, moet worden onderzocht of er eventuele andere oorzaken zijn voor het veelvuldig urineren (hartfalen of nierziekte). Als er sprake is van een urineweginfectie, moet met een geschikte antibacteriële behandeling worden gestart.

Urineretentie: Bij patiënten met een klinisch significante urinewegobstructie moet het gebruik van anticholinergica met de nodige voorzichtigheid plaatsvinden.

Kentera dient voorzichtig te worden gebruikt bij oudere patiënten, die gevoeliger kunnen zijn voor de effecten van centraal werkende anticholinergica en verschillen in farmacokinetiek kunnen vertonen.

In totaal werden 496 patiënten blootgesteld aan Kentera in het 12 weken durende gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoek en het 14 weken durende uitbreidingsonderzoek naar de veiligheid. Van deze patiënten waren er 188 (38%) 65 jaar of ouder; over het algemeen lieten zij geen verschillen in veiligheid of werkzaamheid zien vergeleken met jongere patiënten. Daarom wordt op basis van huidige klinische bewijzen een dosisaanpassing voor oudere patiënten niet nodig geacht.

Psychiatrische en CZS-anticholinerge voorvallen zoals slaapstoornissen (bijv. insomnie) en cognitieve stoornissen zijn in verband gebracht met het gebruik van oxybutynine, vooral bij oudere patiënten. Er dient voorzichtigheid te worden betracht wanneer oxybutynine gelijktijdig met andere anticholinerge geneesmiddelen wordt toegediend (zie ook rubriek 4.5). Als een patiënt dergelijke voorvallen ondervindt, moet stopzetting van het geneesmiddel worden overwogen.

Er zijn tijdens het gebruik na het in de handel brengen andere psychiatrische voorvallen gemeld die duiden op een anticholinerg mechanisme (zie rubriek 4.8).

Voor het oraal gebruik van oxybutynine gelden mogelijk de volgende waarschuwingen, hoewel deze bijwerkingen tijdens klinisch onderzoek naar Kentera niet werden waargenomen:

Maagdarmstelselaandoeningen: Anticholinergica verminderen mogelijk de maag-darmmotiliteit en moeten vanwege het risico van maagretentie met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met obstructieve stoornissen van het maag-darmkanaal. Dit is ook van toepassing bij aandoeningen als colitis ulcerosa en darmatonie. Anticholinergica moeten met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met hiatus hernia/gastro-oesofageale reflux en/of bij patiënten die tegelijkertijd geneesmiddelen gebruiken (zoals bisfosfonaten) die oesofagitis kunnen veroorzaken of verergeren.

Anticholinergica moeten met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een autonome neuropathie, een cognitieve stoornis of de ziekte van Parkinson.

Patiënten moeten worden geïnformeerd over het risico van hitteprostratie (koorts en hitteberoerte veroorzaakt door een verminderde transpiratie) bij het gebruik van anticholinergica, zoals oxybutynine, in een warme omgeving.

Oxybutynine kan de symptomen van hyperthyreoïdie, coronaire hartziekten, congestief hartfalen, hartaritmie, tachycardie, hypertensie en prostaathypertrofie verergeren.

Oxybutynine kan tot verminderde speekselvorming leiden, hetgeen cariës, parodontose of orale candidiasis tot gevolg kan hebben.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik van oxybutynine met andere anticholinergica of andere middelen die eveneens door het CYP3A4-enzym worden gemetaboliseerd, kan de frequentie of de ernst van een droge mond, constipatie en sufheid doen toenemen.

Als gevolg van anticholinerge effecten op de maag-darmmotiliteit is het mogelijk dat anticholinergica de absorptie van andere gelijktijdig toegediende geneesmiddelen beïnvloedt. Omdat oxybutynine door het cytochroom P450 iso-enzym CYP3A4 wordt gemetaboliseerd, kunnen interacties met geneesmiddelen die dit iso-enzym remmen niet worden uitgesloten. Hiermee moet rekening worden gehouden wanneer antifungale azoolderivaten (zoals ketoconazol) of macrolide-antibiotica (zoals erytromycine) gelijktijdig met oxybutynine worden toegediend.

De anticholinerge werking van oxybutynine neemt toe bij gelijktijdig gebruik van andere anticholinergica of geneesmiddelen met een anticholinerge werking, zoals amantadine en andere anticholinerge antiparkinsongeneesmiddelen (zoals biperideen, levodopa), antihistaminica, antipsychotica (zoals fenothiazinen, butyrofenonen, clozapine), kinidine, tricyclische antidepressiva, atropine en daaraan gerelateerde middelen als atropineachtige antispasmodica en dipyridamol.

Patiënten moeten worden geïnformeerd dat alcohol de sufheid, die door anticholinergica als oxybutynine wordt veroorzaakt, kan verergeren (zie rubriek 4.7).

Oxybutynine kan de werking van bepaalde prokinetische behandelingen neutraliseren.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van de oxybutynine pleister voor transdermaal gebruik bij zwangere vrouwen.
Uit dieronderzoek is een geringe reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Kentera mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk.

Borstvoeding
Bij gebruik van oxybutynine tijdens de borstvoedingsperiode wordt een klein deel hiervan via de moedermelk uitgescheiden. Daarom wordt het gebruik van oxybutynine tijdens de borstvoedingsperiode afgeraden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek uitgevoerd met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Omdat Kentera sufheid, slaperigheid, of wazig zien kan veroorzaken, moet aan patiënten worden aanbevolen om voorzichtig te zijn bij het besturen van een voertuig of het bedienen van machines (zie rubriek 4.5).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
De meest voorkomende gemelde bijwerkingen van het geneesmiddel waren reacties op de toepassingsplaats, die bij 23,1% van de patiënten optraden. Andere gemelde bijwerkingen die vaak voorkwamen, waren: droge mond (8,6%), constipatie (3,9%), diarree (3,2%), hoofdpijn (3,0%), duizeligheid (2,3%) en wazig zien (2,3%).

Tabel met de lijst van bijwerkingen
Bijwerkingen uit klinische onderzoeken in fase 3 en 4 worden hieronder vermeld per systeem/orgaanklasse en per frequentiegroep. Frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1.000, < 1/100); zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gepresenteerd in afnemende mate van ernst. Bijwerkingen na het in de handel brengen die niet zijn waargenomen in klinische onderzoeken, zijn ook opgenomen.

MedDRA-systeem/orgaanklasse (MedDRA)	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Urineweginfectie
	Soms	Bovensteluchtweginfectie, schimmelinfectie
Psychische stoornissen	Soms	Angst, verwardheid, nervositeit, agitatie, insomnie
	Zelden	Paniekreactie#, delirium#, hallucinaties#, desoriëntatie#
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn, slaperigheid
	Zelden	Geheugenverslechtering#, amnesie#, lethargie#, aandachtsstoornis#
Oogaandoeningen	Vaak	Gezichtsvermogen wazig
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vaak	Duizeligheid
Hartaandoeningen	Soms	Hartkloppingen
Bloedvataandoeningen	Soms	Urticaria, opvliegers
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms	Rinitis
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Droge mond, constipatie, diarree, nausea, abdominale pijn
	Soms	Abdominaal ongemak, dyspepsie
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Soms	Rugpijn
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	Urineretentie, dysurie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Pruritus op de toepassingsplaats
	Vaak	Erytheem op de toepassingsplaats, reactie op de toepassingsplaats, rash op de toepassingsplaats
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Soms	Letsel veroorzaakt door trauma

alleen bijwerkingen na het in de handel brengen op basis van meldingen na het in de handel brengen (niet waargenomen in klinische onderzoeken), met de frequentiecategorie geschat op basis van veiligheidsgegevens uit klinisch onderzoek, en gemeld in verband met topisch gebruik van oxybutynine (anticholinerge klasse-effecten).

Bijwerkingen waarvan wordt aangenomen dat ze verband houden met anticholinerge therapie in het algemeen of waargenomen bij orale toediening van oxybutynine, maar nog niet bij Kentera tijdens klinische onderzoeken of na het in de handel brengen, zijn anorexie, braken, refluxoesofagitis, verminderde transpiratie, bevanging door warmte, verminderde lacrimatie, mydriase, tachycardie, aritmie, nachtmerries, rusteloosheid, convulsie, intraoculaire hypertensie en inductie van glaucoom, paranoia, lichtgevoeligheid, erectiele disfunctie.

Pediatrische patiënten
Tijdens gebruik na het in de handel brengen bij deze leeftijdsgroep zijn gevallen van hallucinaties (geassocieerd met angstmanifestaties) en slaapstoornissen gemeld die gecorreleerd waren met oxybutynine. Kinderen kunnen gevoeliger zijn voor de effecten van het product, in het bijzonder CZS- en psychiatrische bijwerkingen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via
het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - www.fagg.be - Afdeling Vigilantie - Website: www.eenbijwerkingmelden.be - e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Binnen 1 tot 2 uur na het verwijderen van het (de) systeem (systemen) voor transdermaal gebruik daalt de plasmaconcentratie van oxybutynine. Totdat de symptomen zijn verdwenen, moeten patiënten worden bewaakt. Overdosering met oxybutynine is in verband gebracht met anticholinerge effecten, zoals excitatie van het CZS, blozen, koorts, dehydratie, hartaritmie, braken en urineretentie. Er is melding gemaakt van de orale inname van 100 mg oxybutyninechloride in combinatie met alcohol door een 13-jarige jongen, met als gevolg geheugenverlies, en door een 34-jarige vrouw, met als gevolg een verminderd bewustzijn, met daarna desoriëntatie en agitatie bij het ontwaken, verwijde pupillen, een droge huid, cardiale aritmie en urineretentie. Beide patiënten herstelden volledig na een symptomatische behandeling.

Er zijn geen gevallen van overdosering met Kentera gemeld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: urinair antispasmodicum, ATC-code: G04B D04.

Werkingsmechanisme
Oxybutynine werkt als een competitieve antagonist van acetylcholine op postganglionaire muscarinereceptoren, hetgeen leidt tot ontspanning van de gladde spier van de urineblaas.

Farmacodynamische effecten
Bij patiënten met een overactieve blaas, gekenmerkt door instabiliteit of hyperreflexie van de detrusorspier, heeft cystometrisch onderzoek aangetoond dat de maximale capaciteit van de urineblaas door oxybutynine toeneemt, net als het volume tot aan de eerste samentrekking van de detrusor. Oxybutynine vermindert daardoor niet alleen de aandrang tot plassen, maar ook de frequentie van zowel incontinentie-episodes als vrijwillig plassen.
Oxybutynine is een racemisch (50:50) mengsel van R- en S-isomeren. Vooral de R-isomeer heeft een antimuscarine werking. De R-isomeer van oxybutynine vertoont een grotere selectiviteit voor de M_1 en M_3 muscarine subtypes (voornamelijk in de detrusorspier van de urineblaas en in de oorspeekselklier) dan voor het M_2-subtype (voornamelijk in het hartweefsel). Uit *in-vitro*-onderzoek blijkt dat de actieve metaboliet, N-desethyloxybutynine, een farmacologische werking op de humane detrusorspier heeft die vergelijkbaar is met die van oxybutynine, maar in vergelijking met oxybutynine een grotere bindingsaffiniteit voor oorspeekselklierweefsel heeft. De vrije base van oxybutynine is farmacologisch gelijkwaardig aan oxybutyninehydrochloride.

Klinische werkzaamheid
In totaal werden 957 patiënten met urge-incontinentie geëvalueerd in drie gecontroleerde studies waarbij Kentera werd vergeleken met placebo, oraal oxybutynine en/of langwerkende tolterodinecapsules. De afname van de wekelijkse incontinentieperiodes, de plasfrequentie en het volume van de urinelozing werden geëvalueerd. In vergelijking met een placebo veroorzaakte Kentera een constante verbetering van de symptomen van een overactieve urineblaas.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Kentera bevat een oxybutynineconcentratie die voldoende is om een continu transport te behouden tijdens de doseringsperiode van 3 tot 4 dagen. Oxybutynine wordt van de intacte huid naar de grote bloedsomloop gevoerd door middel van passieve diffusie door het stratum corneum. Na het aanbrengen van Kentera stijgt de plasmaspiegel van oxybutynine gedurende ongeveer 24 tot 48 uur om een gemiddelde maximale concentratie van 3 tot 4 ng/ml te bereiken. Tijdens de tweede toepassing van de pleister voor transdermaal gebruik wordt de steady state bereikt. Daarna blijft de steady state gedurende een periode van maximaal 96 uur gehandhaafd. Het verschil in AUC en C_{max} van oxybutynine en de actieve metaboliet N-desethyloxybutynine na transdermale toediening van Kentera op de buik, het zitvlak of de heupen, is niet klinisch relevant.

Distributie
Na de systemische absorptie wordt oxybutynine wijd verspreid door het lichaamsweefsel. Na een intraveneuze toediening van 5 mg oxybutyninehydrochloride werd het distributievolume op 193 l geraamd.

Biotransformatie
Oraal toegediend oxybutynine wordt voornamelijk door de cytochroom-P450-enzymsystemen gemetaboliseerd, in het bijzonder door CYP3A4, dat hoofdzakelijk in de lever en de darmwand voorkomt. Tot de metabolieten behoren fenylcyclohexylglycolzuur, dat farmacologisch inactief is, en N-desethyloxybutynine, dat farmacologisch actief is. De transdermale toediening van oxybutynine ontloopt het first-pass metabolisme van het maag-darmkanaal en de lever, waardoor er minder N-desethyl-metaboliet gevormd wordt.

Eliminatie
Oxybutynine wordt uitgebreid gemetaboliseerd door de lever, zie boven, waarbij minder dan 0,1 % van de toegediende dosis onveranderd via de urine wordt uitgescheiden. Daarnaast wordt minder dan 0,1 % van de toegediende dosis uitgescheiden in de vorm van de metaboliet N-desethyloxybutynine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal gevaar voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van onderzoek op het gebied van acute toxiciteit, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en locale toxiciteit. Bij een subcutaan toegediende concentratie van 0,4 mg/kg/dag oxybutynine is er een significant hogere incidentie van orgaanafwijkingen, maar dit wordt enkel waargenomen bij maternale toxiciteit. Kentera geeft ongeveer 0,08 mg/kg/dag af. Maar door het ontbreken van inzicht in de samenhang tussen maternale toxiciteit en het effect op de ontwikkeling kunnen er geen conclusies worden getrokken over de relevantie voor de veiligheid voor de mens. In het subcutaan vruchtbaarheidsonderzoek bij ratten werden er geen effecten bij de mannetjes gerapporteerd, maar bij de vrouwtjes was de vruchtbaarheid verminderd en werd er een NOAEL (no observed adverse effect level = niveau waarop geen bijwerkingen worden waargenomen) van 5 mg/kg vastgesteld.

Environmental Risk Assessment (ERA)
De werkzame stof oxybutynine is persistent in het milieu.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Deklaag
Doorzichtig polyester/ethyleenvinylacetaat (PET/EVA)

Middenlaag
triacetine
Acrylcopolymeer-hechtmiddel met blokken 2-ethylhexylacrylaat, N-vinylpyrrolidon en hexamethyleenglycoldimethacrylaat polymeer

Beschermlaag
Polyester met siliconen

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De pleisters voor transdermaal gebruik zijn individueel verpakt in sachets van polyamide/polyethyleen/ aluminium/polyethyleentereftalaat/papierlaminaat en worden geleverd in dozen met 2, 8 of 24 pleisters, voorzien van een patiëntenkalender.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Breng de pleister onmiddellijk aan nadat deze uit het beschermende sachet is genomen. Na gebruik bevat de pleister nog steeds een aanzienlijke hoeveelheid actieve bestanddelen. De resterende actieve bestanddelen van de pleister kunnen schadelijk zijn bij contact met het watermilieu. Daarom moet de pleister na het verwijderen dubbel worden gevouwen met de hechtende vlakken naar binnen, zodat het afgiftemembraan is afgeschermd, waarna de pleister in het originele sachet buiten het bereik van kinderen moet worden weggegooid. Alle gebruikte of niet-gebruikte pleisters dienen overeenkomstig de lokale voorschriften te worden vernietigd of bij de apotheek worden ingeleverd. Gebruikte pleisters mogen niet in het toilet worden doorgespoeld noch in afvoersystemen voor vloeibaar afval worden geworpen.

Door activiteiten die overmatig zweten tot gevolg hebben, door blootstelling aan water of door extreme temperaturen kunnen hechtingsproblemen ontstaan. Stel de pleister niet aan zonlicht bloot.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/03/270/001	8 pleisters voor transdermaal gebruik
EU/1/03/270/002	24 pleisters voor transdermaal gebruik
EU/1/03/270/003	2 pleisters voor transdermaal gebruik

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 juni 2004
Datum van laatste verlenging: 30 april 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

12/2024

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau https://www.ema.europa.eu.