

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kentera 3,9 mg / 24 heures, dispositif transdermique

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque dispositif transdermique contient 36 mg d'oxybutynine. La surface du dispositif transdermique est de 39 cm², libérant une quantité nominale de 3,9 mg d'oxybutynine par 24 heures.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispositif transdermique. Dispositif plastifié et transparent constitué d'une membrane support adhésive avec film protecteur à retirer avant application.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique de l'incontinence urinaire par impériosité et/ou pollakiurie et impériosité urinaire pouvant s'observer chez des patients adultes souffrant d'instabilité vésicale.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le dispositif transdermique doit être appliqué sur peau sèche et non irritée au niveau de l'abdomen, des hanches ou des fesses immédiatement après retrait du sachet-dose protecteur. Un nouveau site d'application doit être choisi pour chaque nouveau dispositif transdermique afin d'éviter une nouvelle application au même endroit pendant une période de 7 jours.

La dose recommandée est d'un dispositif transdermique de 3,9 mg appliqué deux fois par semaine (tous les 3 à 4 jours).

Population âgée

D'après l'expérience acquise au cours des essais cliniques, aucun ajustement posologique n'est jugé nécessaire dans cette population. Kentera doit toutefois être utilisé avec prudence chez les sujets âgés, ceux-ci pouvant se révéler plus sensibles aux effets des substances à action anticholinergique centrale et chez qui la cinétique du produit peut être modifiée (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Kentera dans la population pédiatrique n'a pas été établie. L'utilisation de Kentera n'est pas recommandée dans la population pédiatrique. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 4.8 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Kentera est contre-indiqué chez les patients souffrant de rétention urinaire, d'une affection gastro-intestinale sévère, de myasthénie gravis ou d'un glaucome à angle fermé, ainsi que chez les patients à risque vis-à-vis de ces affections.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Kentera doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale. L'utilisation de Kentera chez les patients présentant une insuffisance hépatique doit être étroitement surveillée. Les autres causes de mictions fréquentes (insuffisance cardiaque ou pathologie rénale) doivent être évaluées avant traitement par Kentera. En cas d'infection des voies urinaires, un traitement antibactérien approprié doit être instauré.

Rétention urinaire : Les médicaments anticholinergiques doivent être administrés avec précaution chez les patients présentant une obstruction des voies urinaires cliniquement significative, étant donné le risque de rétention urinaire.

Kentera doit être utilisé avec prudence chez les sujets âgés, ceux-ci pouvant se révéler plus sensibles aux effets des substances à action anticholinergique centrale et chez qui la cinétique du produit peut être modifiée.

Au total, 496 patients ont été exposés à Kentera au cours des études d'extension randomisées, en double aveugle, contrôlées par placebo, évaluant la sécurité sur 12 semaines et 14 semaines. Parmi eux, 188 patients (38 %) étaient âgés de 65 ans et plus et, globalement, aucune différence au niveau de la sécurité ou de l'efficacité n'a été constatée par rapport aux patients plus jeunes. Par conséquent, d'après les données cliniques actuellement disponibles, aucun ajustement posologique n'est jugé nécessaire chez les patients âgés.

Des effets psychiatriques et des effets anticholinergiques sur le SNC, tels que des troubles du sommeil (par exemple insomnie), et des troubles cognitifs ont été associés à l'utilisation de l'oxybutynine, notamment chez les sujets âgés. Il faut être prudent lors de l'administration concomitante de l'oxybutynine et d'autres médicaments anticholinergiques (voir également rubrique 4.5). Si un patient présente de tels effets, l'arrêt de la prise du médicament doit être envisagé.

D'autres effets psychiatriques impliquant un mécanisme anticholinergique ont été signalés pendant l'utilisation de ce médicament après sa mise sur le marché (voir rubrique 4.8).

L'administration orale d'oxybutynine peut justifier les mises en garde suivantes, bien que ces événements n'aient pas été observés au cours des essais cliniques avec Kentera :

Affections gastro-intestinales : Les médicaments anticholinergiques sont susceptibles de diminuer la motilité gastro-intestinale et doivent être utilisés avec précaution chez les patients souffrant de troubles gastro-intestinaux obstructifs, étant donné le risque de rétention gastrique, de même qu'en cas d'affections telles que la colite ulcéreuse et l'atonie intestinale. Les médicaments anticholinergiques doivent être utilisés avec précaution chez les patients présentant une hernie hiatale/un reflux gastro-œsophagien et/ou chez les patients qui prennent d'autres médicaments de manière concomitante (tels que les bisphosphonates) pouvant causer ou aggraver une œsophagite.

Les médicaments anticholinergiques doivent être utilisés avec précaution chez les patients présentant une neuropathie végétative, des troubles cognitifs ou atteints de la maladie de Parkinson.

Les patients doivent être informés qu'un coup de chaleur (fièvre et insolation due à la diminution de la sudation) peut survenir lorsque les anticholinergiques, tels que l'oxybutynine, sont utilisés dans un environnement où la température est élevée.

L'oxybutynine peut aggraver les symptômes d'une hyperthyroïdie, d'une insuffisance coronarienne, d'une insuffisance cardiaque congestive, d'une arythmie cardiaque, d'une tachycardie, d'une hypertension et d'une hypertrophie prostatique.

L'oxybutynine peut entraîner une diminution du débit salivaire ce qui peut favoriser l'apparition de caries dentaires, de parodontites et de candidoses buccales.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'utilisation concomitante d'oxybutynine et d'autres médicaments anticholinergiques ou d'autres agents qui entrent en compétition au niveau du métabolisme par l'enzyme CYP3A4 peut augmenter la fréquence et la gravité d'effets tels que bouche sèche, constipation et somnolence.

Les agents anticholinergiques peuvent potentiellement modifier l'absorption de certains médicaments administrés de façon concomitante en raison des effets anticholinergiques sur la motilité gastro-intestinale. L'oxybutynine étant métabolisée par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P 450, il n'est pas possible d'exclure de possibles interactions avec les médicaments qui inhibent cette isoenzyme. Ceci doit être pris en considération lors de l'utilisation d'antifongiques azolés (ex : le kétoconazole) ou d'antibiotiques macrolides (ex : l'érythromycine) en concomitance avec l'oxybutynine.

L'activité anticholinergique de l'oxybutynine est augmentée par l'utilisation concomitante d'autres anticholinergiques ou médicaments à activité anticholinergique, tels que l'amantadine et d'autres médicaments antiparkinsoniens anticholinergiques (ex : le bipéridène, la lévodopa), les antihistaminiques, les antipsychotiques (ex : les phénothiazines, les butyrophénones, la clozapine), la quinidine, les antidépresseurs tricycliques, l'atropine et les substances apparentées, telles que les antispasmodiques atropiniques ou le dipyridamole.

Les patients doivent être informés que l'alcool augmente la somnolence entraînée par les substances anticholinergiques comme l'oxybutynine (voir rubrique 4.7).

L'oxybutynine peut antagoniser les thérapies procinétiques.

4.6 Grossesse et allaitement

Il n'existe pas de données adéquates sur l'utilisation d'oxybutynine sous forme de dispositif transdermique chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité mineure sur la reproduction (voir rubrique 5.3.). Kentera ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue.

Lorsque l'oxybutynine est utilisée au cours de l'allaitement, une petite quantité est excrétée dans le lait maternel. Il n'est donc pas recommandé d'allaiter en cas de traitement par l'oxybutynine.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Kentera pouvant entraîner un assoupissement, une somnolence ou une vision trouble, les patients doivent être encouragés à la prudence lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines (voir rubrique 4.5).

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été une réaction au niveau du site d'application observée chez 23,1 % des patients. Les autres effets indésirables fréquemment rapportés ont été : bouche sèche (8,6 %), constipation (3,9 %), diarrhée (3,2 %), céphalées (3,0 %), sensations vertigineuses (2,3 %) et vision trouble (2,3 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables observés au cours d'essais cliniques de phase 3 et 4 sont énumérés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et groupe de fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ou très rare ($< 1/10\ 000$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. Les effets indésirables signalés après mise sur le marché, mais non observés au cours des essais cliniques, sont également inclus.

MedDRA Classe de systèmes d'organes	Incidence	Effets indésirables
Infections et infestations	Fréquent	Infection des voies urinaires
	Peu fréquent	Infection des voies respiratoires supérieures, infection fongique
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Anxiété, confusion, nervosité, agitation, insomnie
	Rare	Réaction de panique#, délire#, hallucinations#, désorientation#
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées, somnolence
	Rare	Altération de la mémoire#, amnésie#, léthargie#, trouble de l'attention#
Affections oculaires	Fréquent	Vision trouble
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Fréquent	Sensations vertigineuses
Affections cardiaques	Peu fréquent	Palpitations
Affections vasculaires	Peu fréquent	Urticaire, bouffées de chaleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Rhinite
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Bouche sèche, constipation, diarrhée, nausées, douleurs abdominales
	Peu fréquent	Gêne abdominale, dyspepsie
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	Douleurs dorsales
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	Rétention urinaire, dysurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Prurit au site d'application
	Fréquent	Érythème au site d'application, réaction au site d'application, exanthème (rash) au site d'application
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Peu fréquent	Provocation de lésions

uniquement les effets indésirables après mise sur le marché figurant dans les rapports de pharmacovigilance (non observés au cours des essais cliniques), avec la catégorie de fréquence estimée d'après les données de sécurité des essais cliniques, et signalés en association avec l'utilisation topique de l'oxybutynine (effets de classe anticholinergiques).

Les effets indésirables considérés comme associés à un traitement anticholinergique, en général ou observés lors de l'administration orale d'oxybutynine, mais non observés jusqu'à présent avec Kentera au cours des essais cliniques ou de la pharmacovigilance sont les suivants : anorexie, vomissements, œsophagite par reflux, diminution de la sudation, coup de chaleur, diminution des larmoiements, mydriase, tachycardie, arythmie, cauchemars, agitation, convulsions, hypertension intraoculaire et survenue d'un glaucome, paranoïa, photosensibilité, dysfonctionnement érectile.

Population pédiatrique

Lors de l'utilisation dans ce groupe d'âge après mise sur le marché, des cas d'hallucinations (associés à des manifestations d'anxiété) et de troubles du sommeil corrélés à l'oxybutynine ont été rapportés. Les enfants peuvent se révéler plus sensibles aux effets du produit, notamment sur le SNC et concernant les effets indésirables d'ordre psychiatrique.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Les concentrations plasmatiques d'oxybutynine diminuent en 1 à 2 heure(s) après le retrait du (des) dispositif (s) transdermique(s). Les patients doivent être surveillés jusqu'à disparition des symptômes. Le surdosage d'oxybutynine a été associé à des effets anticholinergiques incluant stimulation du SNC, bouffée congestive, fièvre, déshydratation, arythmie cardiaque, vomissement et rétention urinaire. Des cas d'ingestion de 100 mg de chlorhydrate d'oxybutynine par voie orale combinée de l'alcool ont été rapportés chez un jeune garçon de 13 ans qui a présenté une perte de mémoire et chez une femme de 34 ans qui a présenté une stupeur, suivie de désorientation et d'agitation au réveil, de dilatation des pupilles, de sécheresse de la peau, d'arythmie cardiaque et de rétention urinaire. Les deux patients se sont rétablis après un traitement symptomatique.

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté avec Kentera.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antispasmodique urinaire, code ATC : G04B D04.

Mécanisme d'action : l'oxybutynine agit comme antagoniste compétitif de l'acétylcholine au niveau des récepteurs muscariniques postganglionnaires, entraînant la relaxation du muscle lisse de la vessie.

Effets pharmacodynamiques :

Chez les patients atteints d'hyperactivité vésicale, caractérisée par une instabilité du détrusor ou une hyperréflexie, les études cystométriques ont démontré que l'oxybutynine augmente la capacité vésicale maximale et augmente le volume requis pour la première contraction du détrusor. L'oxybutynine diminue ainsi l'impériosité urinaire et la fréquence des épisodes à la fois d'incontinence et de miction volontaire.

L'oxybutynine est un mélange racémique (50:50) des isomères R et S. L'activité antimuscarinique est principalement à charge de l'isomère R. L'isomère R de l'oxybutynine présente une plus grande sélectivité vis-à-vis des sous types muscariniques M₁ et M₃ (prédominants dans le détroiseur et la glande parotide) par rapport au sous-type M₂ (prédominant dans le tissu cardiaque). Le métabolite actif, N-déséthoxybutynine, a une activité pharmacologique sur le détroiseur humain similaire à celle de l'oxybutynine selon les études *in vitro*, mais présente une plus grande affinité pour le tissu de la parotide que l'oxybutynine. La forme de base libre de l'oxybutynine est pharmacologiquement équivalente au chlorhydrate d'oxybutynine.

Efficacité clinique :

Un total de 957 patients souffrant d'incontinence urinaire par impériosité ont été évalués au cours de trois études contrôlées comparant Kentera au placebo, à l'oxybutynine per os et/ou à des gélules à action prolongée de toltérodine. La réduction du nombre d'épisodes d'incontinence urinaire par semaine et de la fréquence des mictions a été évaluée ainsi que le volume mictionnel. Kentera a conduit à une amélioration constante des symptômes de l'instabilité vésicale par rapport au placebo.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Kentera contient une concentration en oxybutynine suffisante pour maintenir une libération continue pendant un intervalle de 3 à 4 jours entre deux applications. L'oxybutynine se diffuse passivement à travers la couche cornée de la peau saine et se retrouve dans la circulation systémique. Suite à l'application de Kentera, les concentrations plasmatiques en oxybutynine augmentent pendant environ 24 à 48 heures, atteignant des concentrations maximales moyennes de 3 à 4 ng/ml. Les conditions d'équilibre sont atteintes au cours de la deuxième application du dispositif transdermique. Les concentrations d'équilibre sont ensuite maintenues jusqu'à 96 heures. Les différences d'ASC et de C_{max} d'oxybutynine et de métabolite actif N-déséthoxybutynine suite à l'administration transdermique de Kentera appliqué sur l'abdomen, les fesses ou les hanches n'ont aucune pertinence clinique.

Distribution

L'oxybutynine est largement distribuée dans les tissus après absorption systémique. Le volume de distribution a été estimé à 193 l après administration intraveineuse de 5 mg de chlorhydrate d'oxybutynine.

Métabolisme

L'oxybutynine administrée par voie orale est métabolisée principalement par le système enzymatique du cytochrome P450, en particulier par le CYP3A4, que l'on trouve essentiellement dans le foie et la paroi intestinale. Les métabolites incluent l'acide phénylcyclohexylglycolique, qui est pharmacologiquement inactif, et la N-déséthoxybutynine qui est pharmacologiquement active. L'application transdermique d'oxybutynine évite le premier passage gastro-intestinal et hépatique, réduisant ainsi la formation du métabolite N-déséthoxybutynine.

Élimination

L'oxybutynine est essentiellement métabolisée par le foie, voir ci-dessus, avec moins de 0,1 % de la dose administrée éliminée sous forme inchangée dans les urines. De même, moins de 0,1 % de la dose administrée est éliminée sous la forme du métabolite N-déséthoxybutynine.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques issues des études de toxicologie aiguë, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse et de toxicité locale n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. À une concentration de 0,4 mg/kg/jour d'oxybutynine administrée par voie sous-cutanée, l'apparition

d'anomalies d'organes est significativement augmentée, mais n'est observée qu'en présence de toxicité maternelle. Kentera délivre environ 0,08 mg/kg/jour. Toutefois, étant donné l'absence d'arguments concernant le lien entre la toxicité maternelle et l'effet sur le développement, il n'est pas possible d'établir la pertinence de ces données chez l'homme. Au cours de l'étude de fertilité chez le rat après administration par voie sous-cutanée, alors qu'aucun effet n'a été rapporté chez les mâles, une altération de la fertilité a été observée chez la femelle et une NOAEL (dose sans effet indésirable) de 5 mg/kg a été identifiée.

Évaluation du risque environnemental

Le principe actif, l'oxybutynine, est persistant dans l'environnement.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Membrane de support

Polyester transparent / éthylène vinyle acétate (PET/EVA)

Membrane médiane

Triacétine

Solution adhésive de copolymère acrylique contenant du 2-éthylhexyl acrylate, du N-vinylpyrrolidone et du hexaméthylène glycol diméthacrylate

Film de protection

Polyester siliconé

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les dispositifs transdermiques sont contenus dans des sachets-dose individuels tapissés de PEBD/papier et délivrés dans des boîtes de 2, 8 ou 24 dispositifs transdermiques avec calendrier destiné au patient.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Appliquer immédiatement après ouverture du sachet-dose protecteur. Après utilisation, le dispositif transdermique contient toujours des quantités non négligeables de substances actives. Les substances actives restantes du dispositif transdermique peuvent avoir des effets nocifs s'ils entrent en contact avec l'eau. C'est pourquoi, une fois utilisé, le dispositif transdermique doit être plié en deux, face adhésive vers l'intérieur, de telle sorte que la membrane de libération ne soit pas exposée à l'air libre. Il sera

ensuite replacé dans le sachet-dose d'origine et jeté tout en prenant garde de le tenir hors de portée des enfants. Tout dispositif transdermique, utilisé ou non, doit être jeté conformément à la réglementation en vigueur ou rapporté en pharmacie. Les dispositifs transdermiques utilisés ne doivent pas être jetés dans les toilettes, ni placés dans des containers spéciaux pour liquides usagés.

Les activités pouvant provoquer une sudation excessive, ou exposer à l'eau ou à des températures extrêmes peuvent favoriser des problèmes d'adhésion. Ne pas exposer le dispositif transdermique au soleil.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/03/270/001	8 dispositifs transdermiques
EU/1/03/270/002	24 dispositifs transdermiques
EU/1/03/270/003	2 dispositifs transdermiques

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 15/06/2004
Date du dernier renouvellement : 30/04/2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kentera 90,7 mg/g gel en sachet

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque sachet de 1 gramme de gel contient 90,7 mg d'oxybutynine (soit 100 mg de chlorhydrate d'oxybutynine) permettant une administration individuelle d'environ 4 mg/jour.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gel en sachet

Gel hydro-alcoolique à séchage rapide, clair, doux, sans odeur et sans couleur.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique de l'incontinence urinaire par impériosité et/ou pollakiurie et impériosité urinaire pouvant s'observer chez des patients adultes souffrant d'instabilité vésicale.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée est d'un sachet une fois par jour correspondant à l'administration d'une dose approximative de 4 mg.

Population âgée

D'après l'expérience acquise au cours des essais cliniques, aucun ajustement posologique n'est jugé nécessaire dans cette population. Kentera doit toutefois être utilisé avec prudence chez les sujets âgés, ceux-ci pouvant se révéler plus sensibles aux effets des substances à action anticholinergique centrale et chez qui la cinétique du produit peut être modifiée (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Il n'y a pas d'expérience concernant l'utilisation de Kentera chez les patients souffrant d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

Il n'y a pas d'expérience concernant l'utilisation de Kentera chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Kentera dans la population pédiatrique n'a pas été établie. L'utilisation de Kentera n'est pas recommandée dans la population pédiatrique. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 4.8 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

Kentera doit être appliqué sur la peau sèche et saine de l'abdomen, des parties supérieures du bras/épaule ou des cuisses. Les sites d'application doivent être alternés. L'application ne doit pas être effectuée sur le même site de manière consécutive à chaque administration.

Éviter de prendre des bains, des douches, de nager, de faire des exercices ou de mouiller le site d'application dans l'eau durant l'heure qui suit l'application (voir rubrique 4.4).

Il est recommandé de couvrir le site d'application d'un linge lorsque le gel est sec.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Kentera est contre-indiqué chez les patients souffrant de rétention urinaire, d'une affection gastro-intestinale grave, de myasthénie gravis ou d'un glaucome à angle fermé, ainsi que chez les patients à risque vis-à-vis de ces affections.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Comme le stratum corneum est le facteur limitant la vitesse d'administration transdermique, toute brèche qui peut offrir un accès à l'épiderme augmente potentiellement la pénétration et facilite la migration du médicament vers le flux sanguin. Par conséquent, Kentera ne doit pas être appliqué sur une peau récemment rasée ou sur une peau endommagée.

Éviter de prendre des bains, des douches, de nager, de faire des exercices ou de mouiller le site d'application dans l'eau durant l'heure qui suit l'application.

Il est recommandé de couvrir le site d'application d'un linge lorsque Kentera est sec.

Les effets de la fièvre, de l'exposition aux sources externes de chaleur, des bains de soleil et du sauna sur l'absorption de Kentera n'ont pas été étudiés.

Insuffisance métabolique

Kentera doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale. L'utilisation de Kentera chez les patients présentant une insuffisance hépatique doit être étroitement surveillée, car l'oxybutynine est largement métabolisée au niveau hépatique. Les autres causes de mictions fréquentes (insuffisance cardiaque ou pathologie rénale) doivent être évaluées avant traitement par Kentera. En cas d'infection des voies urinaires, un traitement antibactérien approprié doit être instauré.

Rétention urinaire

Les médicaments anticholinergiques doivent être administrés avec précaution chez les patients présentant une obstruction des voies urinaires cliniquement significative, étant donné le risque de rétention urinaire.

L'administration orale d'oxybutynine peut justifier les mises en garde suivantes, bien que ces effets n'aient pas été observés au cours des essais cliniques avec Kentera :

Affections gastro-intestinales

Les médicaments anticholinergiques sont susceptibles de diminuer la motilité gastro-intestinale et doivent être administrés avec précaution chez les patients souffrant de troubles gastro-intestinaux obstructifs, étant donné le risque de rétention gastrique et en cas de colite ulcéreuse et d'atonie intestinale. Les médicaments anticholinergiques doivent être utilisés avec précaution chez les patients présentant une hernie hiatale/un reflux gastro-œsophagien et/ou chez les patients qui prennent d'autres médicaments de manière concomitante (tels que les bisphosphonates) pouvant causer ou aggraver une œsophagite.

Kentera doit être utilisé avec prudence chez les sujets âgés, ceux-ci pouvant se révéler plus sensibles aux effets des substances à action anticholinergique centrale et chez qui la cinétique du produit peut être modifiée.

Au total, 496 patients ont été exposés à Kentera au cours des études d'extension randomisées, en double aveugle, contrôlées par placebo, évaluant la sécurité sur 12 semaines et 14 semaines. Parmi eux, 188 patients (38 %) étaient âgés de 65 ans et plus et, globalement, aucune différence n'a été constatée par rapport aux patients plus jeunes au niveau de la sécurité ou de l'efficacité. Par conséquent, d'après les données cliniques actuellement disponibles, aucun ajustement posologique n'est jugé nécessaire chez les patients âgés.

Des effets psychiatriques et des effets anticholinergiques sur le SNC, tels que des troubles du sommeil (par exemple insomnie), et des troubles cognitifs ont été associés à l'utilisation de l'oxybutynine, notamment chez les sujets âgés. Il faut être prudent lors de l'administration concomitante de l'oxybutynine et d'autres médicaments anticholinergiques (voir également rubrique 4.5). Si un patient présente de tels effets, l'arrêt de la prise du médicament doit être envisagé.

D'autres effets psychiatriques impliquant un mécanisme anticholinergique ont été signalés pendant l'utilisation de ce médicament après sa mise sur le marché (voir rubrique 4.8).

Les médicaments anticholinergiques doivent être utilisés avec précaution chez les patients présentant une neuropathie végétative, des troubles cognitifs ou atteints de la maladie de Parkinson.

Les patients doivent être informés qu'un coup de chaleur (fièvre et insolation due à la diminution de la sudation) peut survenir lorsque les anticholinergiques, tels que l'oxybutynine, sont utilisés dans un environnement où la température est élevée.

L'oxybutynine peut aggraver les symptômes d'une hyperthyroïdie, d'une insuffisance coronarienne, d'une insuffisance cardiaque congestive, d'une arythmie cardiaque, d'une tachycardie, d'une hypertension et d'une hypertrophie prostatique.

L'oxybutynine peut entraîner une diminution du débit salivaire, ce qui peut favoriser l'apparition de caries dentaires, de parodontites et de candidoses buccales.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'utilisation concomitante d'oxybutynine et d'autres médicaments anticholinergiques ou d'autres substances actives qui entrent en compétition au niveau du métabolisme par l'enzyme CYP3A4 peut augmenter la fréquence et la gravité d'effets tels que bouche sèche, constipation et somnolence. L'oxybutynine étant métabolisée par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P 450, il n'est pas possible d'exclure de possibles interactions avec les médicaments qui inhibent cette isoenzyme, ou avec les

inducteurs du CYP3A4. Ceci doit être pris en considération lors de l'administration d'antifongiques azolés (ex : le kétoconazole) ou d'antibiotiques macrolides (ex : l'érythromycine) en concomitance avec l'oxybutynine. La consommation de jus de pamplemousse peut aussi influencer le métabolisme de l'oxybutynine.

Les substances anticholinergiques peuvent potentiellement modifier l'absorption de certains médicaments administrés de façon concomitante en raison des effets anticholinergiques sur la motilité gastro-intestinale.

L'activité anticholinergique de l'oxybutynine est augmentée par l'utilisation concomitante d'autres anticholinergiques ou médicaments à activité anticholinergique, tels que l'amantadine et d'autres médicaments antiparkinsoniens anticholinergiques (ex : le bipéridène, la lévodopa), les antihistaminiques, les antipsychotiques (ex : les phénothiazines, les butyrophénones, la clozapine), la quinidine, les antidépresseurs tricycliques, l'atropine et les substances apparentées, telles que les antispasmodiques atropiniques et la dipyrindamole.

L'oxybutynine peut provoquer une somnolence ou une vision trouble. Il est possible que la somnolence augmente avec la consommation d'alcool. Kentera peut entraîner assoupissement, somnolence ou vision trouble ; en conséquence, les patients doivent être prudents lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines (voir rubrique 4.7).

L'oxybutynine peut antagoniser les thérapies procinétiques, comme le cisapride et le métoclopramide, et doit être évitée en présence d'une motilité gastro-intestinale réduite.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/contraception chez l'homme et la femme

Les femmes en âge de procréer doivent subir un test de grossesse avant de commencer la thérapie ; durant la thérapie, elles doivent utiliser une méthode contraceptive.

Grossesse

Il n'existe pas de données adéquates sur l'utilisation d'oxybutynine sous forme de gel topique chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité mineure sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Kentera ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue.

Allaitement

Les informations disponibles montrent que l'oxybutynine passe dans le lait maternel chez le rat, mais on ne sait pas si l'oxybutynine est excrétée dans le lait maternel chez la femme. L'utilisation d'oxybutynine n'est pas recommandée pendant l'allaitement.

Fécondité

Il n'existe pas de données sur les possibles effets de l'utilisation d'oxybutynine sur la fertilité masculine et féminine. Chez les rats mâles reproducteurs comme chez les femelles, les études de fertilité réalisées suggèrent une marge de sécurité égale à 6 fois la dose lorsque Kentera est administré conformément à la prescription (voir rubrique 5.3).

Les patients sous thérapie par Kentera doivent maintenir le site d'application couvert d'un linge lorsqu'ils entrent en contact avec une femme qui allaite ou un enfant allaité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Kentera a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Kentera pouvant entraîner un assoupissement, une somnolence ou une vision trouble, les patients doivent être encouragés à la prudence lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines (voir rubrique 4.5).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité de Kentera a été évaluée chez les patients atteints d'incontinence urinaire par impériosité lors d'une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo et en groupes parallèles de phase 3, qui a inclus 789 patients (dont 389 patients recevaient Kentera et 400 patients recevaient le placebo).

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été la bouche sèche (Kentera 6,9 %, placebo 2,8 %). Les autres effets indésirables rapportés ont été un prurit au site d'application (Kentera 2,1 %, placebo 0,8 %), une dermatite au site d'application (Kentera 1,8 %, placebo 0,3 %), des sensations vertigineuses (Kentera 1,5 %, placebo 0,5 %), des céphalées (Kentera 1,5 %, placebo 2,8 %), une constipation (Kentera 1,3 %, placebo 1,0 %) et un prurit (Kentera 1,3 %, placebo 1,3 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables observés au cours d'essais cliniques de phase 3 et 4 sont énumérés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et groupe de fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$) ou très rare ($< 1/10\ 000$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. Les effets indésirables signalés après mise sur le marché, mais non observés au cours des essais cliniques, sont également inclus.

MedDRA Classe de systèmes d'organes	Incidence	Effets indésirables
Infections et infestations	Peu fréquent	Infections des voies urinaires
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent	Hypokaliémie
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Anxiété, confusion, nervosité, agitation, insomnie
	Rare	Réaction de panique#, délire#, hallucinations#, désorientation#
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées, sensations vertigineuses
	Peu fréquent	Somnolence, dysgueusie, sommeil de mauvaise qualité, tremblement
	Rare	Altération de la mémoire#, amnésie#, léthargie#, trouble de l'attention#
Affections oculaires	Peu fréquent	Sécheresse oculaire
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent	Vertige
Affections cardiaques	Peu fréquent	Fibrillation auriculaire, flutter auriculaire, arythmie sinusale
Affections vasculaires	Peu fréquent	Bouffée congestive
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Toux, augmentation de la sécrétion des voies respiratoires supérieures
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Bouche sèche, constipation
	Peu fréquent	Diarrhée, nausées, dyspepsie, vomissement, hémorroïdes
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Prurit
	Peu fréquent	Rash, sécheresse cutanée, rash prurigineux
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	Dysurie, hématurie, douleur rénale, rétention urinaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Prurit au site d'application, dermatite au site d'application
	Peu fréquent	Fatigue, œdèmes périphériques, papules au site d'application, anesthésie au site d'application, érythème au site d'application, irritation au site d'application, douleur au site d'application, pustules au site d'application
Investigations	Peu fréquent	Électrocardiogramme anormal, modification de l'électrocardiogramme, augmentation de la chlorémie

uniquement les effets indésirables après mise sur le marché figurant dans les rapports de pharmacovigilance (non observés au cours des essais cliniques), avec la catégorie de fréquence estimée d'après les données de sécurité des essais cliniques, et signalés en association avec l'utilisation topique de l'oxybutynine (effets de classe anticholinergiques).

Les effets indésirables considérés comme associés à un traitement anticholinergique, en général ou observés lors de l'administration orale d'oxybutynine, mais non observés jusqu'à présent avec Kentera au cours des essais cliniques ou de la pharmacovigilance sont les suivants : anorexie, vomissements, œsophagite par reflux, diminution de la sudation, coup de chaleur, diminution des larmoiements, mydriase, tachycardie, arythmie, cauchemars, agitation, convulsions, hypertension intraoculaire et survenue d'un glaucome, paranoïa, photosensibilité, dysfonctionnement érectile.

Population pédiatrique

Lors de l'utilisation dans ce groupe d'âge après mise sur le marché, des cas d'hallucinations (associés à des manifestations d'anxiété) et de troubles du sommeil corrélés à l'oxybutynine ont été rapportés. Les enfants peuvent se révéler plus sensibles aux effets du produit, notamment sur le SNC et concernant les effets indésirables d'ordre psychiatrique.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Le surdosage d'oxybutynine a été associé à des effets anticholinergiques incluant stimulation du SNC, bouffée congestive, fièvre, déshydratation, arythmie cardiaque, vomissement et rétention urinaire. Les patients doivent être surveillés jusqu'à disparition des symptômes. Les concentrations plasmatiques d'oxybutynine commencent à décliner 24 heures après l'application de Kentera. Des cas d'ingestion de 100 mg de chlorhydrate d'oxybutynine par voie orale combinée à de l'alcool ont été rapportés chez un jeune garçon de 13 ans qui a présenté une perte de mémoire et chez une femme de 34 ans qui a présenté une stupeur, suivie de désorientation et d'agitation au réveil, de dilatation des pupilles, de sécheresse de la peau, d'arythmie cardiaque et de rétention urinaire. Les deux patients se sont rétablis après un traitement symptomatique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments urologiques, antispasmodiques urinaires, code ATC : G04B D04.

Mécanisme d'action

L'oxybutynine agit comme antagoniste compétitif de l'acétylcholine au niveau des récepteurs muscariniques postganglionnaires, entraînant la relaxation du muscle lisse de la vessie.

Effets pharmacodynamiques

Chez les patients atteints d'hyperactivité vésicale, caractérisée par une instabilité du détrusor ou une hyperréflexie, les études cystométriques ont démontré que l'oxybutynine augmente la capacité vésicale maximale et augmente le volume requis pour la première contraction du détrusor. L'oxybutynine diminue ainsi l'impériosité urinaire et la fréquence des épisodes à la fois d'incontinence et de miction volontaire.

L'oxybutynine est un mélange racémique (50:50) des isomères R et S. L'activité antimuscarinique est principalement à charge de l'isomère R. L'isomère R de l'oxybutynine présente une plus grande sélectivité vis-à-vis des sous types muscariniques M₁ et M₃ (prédominants dans le détrusor et la glande parotide) par rapport au sous-type M₂ (prédominant dans le tissu cardiaque). Le métabolite actif, N-déséthoxybutynine, a une activité pharmacologique sur le détrusor humain similaire à celle de l'oxybutynine selon les études *in vitro*, mais présente une plus grande affinité pour le tissu de la parotide que l'oxybutynine. La forme de base libre de l'oxybutynine est pharmacologiquement équivalente au chlorhydrate d'oxybutynine.

Efficacité clinique

L'efficacité et la sécurité clinique de Kentera ont été évaluées chez des patients atteints d'impériosité urinaire lors d'une seule étude de phase 3.

L'étude de phase 3 était une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, en groupes parallèles, qui incluait 789 patients. Le traitement de 12 semaines en double-aveugle incluait des applications quotidiennes de Kentera ou du placebo correspondant. Un traitement de 14 semaines, en ouvert, était disponible pour un sous-groupe de patients qui avaient terminé la période en double-aveugle. La majorité des patients étaient caucasiens (86,3 %) et de sexe féminin (89,2 %), avec un âge moyen de 59,4 ans (intervalle : 18 à 88 ans). Environ 75 % des patients n'avaient eu aucun traitement pharmacologique antérieur pour incontinence.

Les patients traités avec Kentera ont présenté une diminution statistiquement fortement significative du nombre d'épisodes d'incontinence urinaire par jour entre le début d'étude et l'évaluation finale (critère d'évaluation primaire d'efficacité) comparé au placebo ($p < 0,0001$), ainsi que pour les critères d'évaluation secondaires : une diminution de la fréquence urinaire moyenne par jour ($p = 0,0017$) et une augmentation du volume urinaire moyen par vidange ($p = 0,0018$). Des améliorations significatives des évaluations de la qualité de la vie ont également été observées durant l'étude avec Kentera.

Le changement moyen et médian par rapport au début d'étude pour les épisodes d'incontinence urinaire quotidiens (critère d'évaluation primaire), la fréquence urinaire et le volume de vidange entre les groupes placebo et traitement actif est résumé dans le tableau suivant.

Changement moyen et médian par rapport au début d'étude pour les épisodes d'incontinence, la fréquence urinaire et le volume urinaire de vidange à la semaine 12 (LOCF)

Paramètre	Kentera (N = 389)		Placebo (N = 400)	
	Moyen (DS)	Médian	Moyen (DS)	Médian
Épisodes quotidiens d'incontinence urinaire				
Début d'étude	5,4 (3,26)	4,7	5,4 (3,28)	4,7
Changement par rapport au début d'étude	-3,0 (2,73)	-2,7	-2,5 (3,06)	-2,0
Valeur P vs placebo	< 0,0001		--	
Fréquence urinaire quotidienne				
Début d'étude	12,4 (3,34)	11,7	12,2 (3,32)	11,3
Changement par rapport au début d'étude	-2,7 (3,21)	-2,7	-2,0 (2,82)	-1,7
Valeur P vs placebo	0,0017		--	
Volume de vidange urinaire (ml)				
Début d'étude	163,4 (65,85)	160,1	167,9 (68,40)	160,6
Changement par rapport au début d'étude	21,0 (65,33)	11,5	3,8 (53,79)	0,0
Valeur P vs placebo	0,0018		--	
Épisodes quotidiens de nycturie				
Début d'étude	2,5 (1,61)	2,3	2,5 (1,71)	2,3
Changement par rapport au début d'étude	-0,7 (1,40)	-0,7	-0,7 (1,32)	-0,7
Valeur P vs placebo	0,1372		--	

Lors du traitement en double-aveugle, un effet significatif sur la qualité de vie a été observé avec Kentera sur la base du questionnaire sur l'impact de l'incontinence (IIQ, Incontinence Impact Questionnaire). Les résultats étaient évidents après le premier mois de traitement et se maintenaient durant toute la durée du traitement en double-aveugle comme présenté dans le tableau ci-dessous.

Changement moyen (DS) par rapport au début d'étude pour le score total IIQ et les sous-échelles à la semaine 12 (LOCF)

Score	Kentera (N = 389)	Placebo (N = 400)	Valeur p (Kentera vs Placebo)
Score total	-72,1 (80,01)	-49,5 (76,59)	0,0005
Sous-échelle voyage	-20,9 (25,55)	-15,1 (24,82)	0,0068
Sous-échelle activité physique	-18,0 (23,23)	-13,0 (21,68)	0,0078
Sous-échelle relations sociales	-15,2 (20,07)	-9,7 (19,27)	0,0019
Sous-échelle santé émotionnelle	-18,1 (21,96)	-11,8 (20,64)	0,0002

Des effets significativement positifs ont également été notés pour chaque sous-échelle pour le IIQ et pour 6 des 10 domaines de qualité de vie, incluant le domaine concernant l'impact de l'incontinence, du questionnaire d'évaluation de santé KHQ (King's Health Questionnaire) comme présenté dans le tableau ci-dessous.

Changement moyen (DS) par rapport au début d'étude pour le score KHQ par domaine à la semaine 12 (LOCF)

Domaine	Kentera (N = 389)	Placebo (N = 400)	Valeur p (Kentera vs Placebo)
Perception générale de l'état de santé	0,4 (12,23)	0,1 (11,94)	0,6528
Impact de l'incontinence	-27,9 (30,02)	-21,3 (27,05)	0,0023
Gravité des symptômes	-20,6 (22,90)	-15,8 (21,84)	0,0024
Limitations du rôle	-27,1 (29,24)	-21,3 (27,16)	0,0133
Limitations physiques	-20,2 (30,04)	-16,8 (28,12)	0,1064
Limitations sociales	-11,5 (24,40)	-10,3 (23,46)	0,4468
Relations personnelles	-11,2 (24,96)	-6,2 (19,77)	0,0489
Émotions	-11,7 (24,59)	-8,4 (24,89)	0,0649
Sommeil et énergie	-15,6 (24,18)	-10,3 (22,42)	0,0061
Mesures visant à réduire la gravité (adaptation)	-15,3 (21,40)	-11,1 (19,16)	0,0058

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Kentera est formulé pour application quotidienne et est en mesure de maintenir des niveaux hématiques thérapeutiques d'oxybutynine. L'oxybutynine se diffuse passivement à travers la couche cornée de la peau saine et se retrouve dans la circulation systémique. Suite à l'application de Kentera, les concentrations plasmatiques en oxybutynine augmentent pendant environ 7 jours, atteignant des concentrations maximales moyennes de 4 à 5 ng/ml. Les conditions d'équilibre sont atteintes après le septième jour d'administration. Les différences d'ASC et de C_{max} d'oxybutynine et de métabolite actif N-déséthoxybutynine suite à l'administration transdermique de Kentera appliqué sur l'abdomen, la partie haute du bras/épaule ou la cuisse n'ont aucune pertinence clinique.

Distribution

L'oxybutynine est largement distribuée dans les tissus après absorption systémique. Le volume de distribution a été estimé à 193 l après administration intraveineuse de 5 mg de chlorhydrate d'oxybutynine.

Biotransformation

L'oxybutynine administrée par voie orale est métabolisée principalement par le système enzymatique du cytochrome P450, en particulier par le CYP3A4, que l'on trouve essentiellement dans le foie et la paroi

intestinale. L'expression de CYP3A et de CYP3A4 peut varier de plus de 40 fois en raison du polymorphisme génétique. Les métabolites incluent l'acide phénylcyclohexylglycolique, qui est pharmacologiquement inactif, et la N-déséthoxybutynine qui est pharmacologiquement active. L'application transdermique d'oxybutynine évite le premier passage gastro-intestinal et hépatique, réduisant ainsi la formation du métabolite N-déséthoxybutynine.

Élimination

L'oxybutynine est essentiellement métabolisée par le foie, voir ci-dessus, avec moins de 0,1 % de la dose administrée éliminée sous forme inchangée dans les urines. De même, moins de 0,1 % de la dose administrée est éliminée sous la forme du métabolite N-déséthoxybutynine.

Transfert de personne à personne

Le potentiel de transfert dermique d'oxybutynine d'une personne traitée à une personne non traitée a été évalué dans une étude en dose unique lors de laquelle les patients traités avec Kentera ont eu de vigoureux contacts avec un partenaire non traité pendant 15 minutes, soit avec (N = 14 couples) soit sans (N = 12 couples) linge couvrant la zone d'application. Les partenaires non traités non protégés par un linge ont présenté des concentrations plasmatiques d'oxybutynine détectables (C_{max} moyenne = 0,94 ng/ml). Deux des 14 sujets non traités participant à l'étude de contact linge-peau avaient des taux mesurables de concentration plasmatique d'oxybutynine ($C_{max} \leq 0,1$ ng/ml) lors des 48 heures suivant le contact avec le patient traité ; l'oxybutynine n'était pas détectable chez les autres 12 patients non traités.

Effets d'une douche

L'effet d'une douche sur l'absorption d'oxybutynine a été évalué lors d'une étude croisée, randomisée, à l'équilibre, sous condition d'absence de douche, ou de douche 1, 2 ou 6 heures après l'application de Kentera (N = 20). Les résultats de l'étude indiquent que la douche prise après une heure n'affecte pas l'exposition systémique globale à l'oxybutynine.

Utilisation d'un écran solaire

L'effet d'un écran solaire sur l'absorption d'oxybutynine, lorsque appliqué 30 minutes avant ou 30 minutes après l'application de Kentera a été évalué lors d'une étude croisée, randomisée, en dose unique (N = 16). L'application concomitante d'écran solaire, avant ou après l'application de Kentera n'a eu aucun effet sur l'exposition systémique à l'oxybutynine.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études de toxicité aiguë, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse et de toxicité locale n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Des effets indésirables ont été observés lors des études d'embryotoxicité chez le lapin. À une concentration de 0,4 mg/kg/jour d'oxybutynine administrée par voie sous-cutanée, l'apparition d'anomalies d'organes est significativement augmentée, mais n'est observée qu'en présence de toxicité maternelle. Toutefois, étant donné l'absence d'arguments concernant le lien entre la toxicité maternelle et l'effet sur le développement, il n'est pas possible d'établir la pertinence de ces données chez l'homme. Au cours de l'étude de fertilité chez le rat après administration par voie sous-cutanée, alors qu'aucun effet n'a été rapporté chez les mâles, une altération de la fertilité a été observée chez les femelles et une NOAEL (dose sans effet indésirable) de 5 mg/kg a été identifiée.

Évaluation du risque environnemental

Le principe actif, l'oxybutynine, est persistant dans l'environnement.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Éthanol (96 pour cent)
Glycérol
Hydroxypropylcellulose
Hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH)
Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Kentera contient de l'alcool ; il est considéré comme inflammable et ne doit pas entrer en contact avec une flamme.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Le sachet est construit à partir d'une poche en matériel laminé multicouche (copolymère de polyméthacrylate/acrylonitrile/adhésif/aluminium/polyéthylène à basse densité/papier).

Chaque sachet contient 1 g de gel.
Boîtes de 30 sachets.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Après ouverture et expulsion du contenu du sachet, le gel doit être utilisé immédiatement.

Après application du gel, bien laver immédiatement les mains à l'eau avec du savon. Il est recommandé de couvrir le site d'application d'un linge lorsque le gel est sec. Éviter de prendre des bains, des douches, de nager, de faire des exercices ou de mouiller le site d'application dans l'eau durant l'heure qui suit l'application.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/03/270/004 30 sachets

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 15/06/2004

Date du dernier renouvellement : 30/04/2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kentera 90,7 mg/g gel

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque dose calibrée de 1 gramme de gel contient 90,7 mg d'oxybutynine (soit 100 mg de chlorhydrate d'oxybutynine) permettant une administration individuelle d'environ 4 mg/jour.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gel

Gel hydro-alcoolique à séchage rapide, clair, doux, sans odeur et sans couleur.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique de l'incontinence urinaire par impériosité et/ou pollakiurie et impériosité urinaire pouvant s'observer chez des patients adultes souffrant d'instabilité vésicale.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée est d'une dose calibrée du récipient multidose avec pompe doseuse une fois par jour correspondant à l'administration d'une dose approximative de 4 mg.

Population âgée

D'après l'expérience acquise au cours des essais cliniques, aucun ajustement posologique n'est jugé nécessaire dans cette population. Kentera doit toutefois être utilisé avec prudence chez les sujets âgés, ceux-ci pouvant se révéler plus sensibles aux effets des substances à action anticholinergique centrale et chez qui la cinétique du produit peut être modifiée (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Il n'y a pas d'expérience concernant l'utilisation de Kentera chez les patients souffrant d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

Il n'y a pas d'expérience concernant l'utilisation de Kentera chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Kentera dans la population pédiatrique n'a pas été établie. L'utilisation de Kentera n'est pas recommandée dans la population pédiatrique. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 4.8 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

Kentera doit être appliqué sur la peau sèche et saine de l'abdomen, des parties supérieures du bras/épaule ou des cuisses. Les sites d'application doivent être alternés. L'application ne doit pas être effectuée sur le même site de manière consécutive à chaque administration.

Éviter de prendre des bains, des douches, de nager, de faire des exercices ou de mouiller le site d'application dans l'eau durant l'heure qui suit l'application (voir rubrique 4.4).

Il est recommandé de couvrir le site d'application d'un linge lorsque le gel est sec.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Kentera est contre-indiqué chez les patients souffrant de rétention urinaire, d'une affection gastro-intestinale grave, de myasthénie gravis ou d'un glaucome à angle fermé, ainsi que chez les patients à risque vis-à-vis de ces affections.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Comme le stratum corneum est le facteur limitant la vitesse d'administration transdermique, toute brèche qui peut offrir un accès à l'épiderme augmente potentiellement la pénétration et facilite la migration du médicament vers le flux sanguin. Par conséquent, Kentera ne doit pas être appliqué sur une peau récemment rasée ou sur une peau endommagée.

Éviter de prendre des bains, des douches, de nager, de faire des exercices ou de mouiller le site d'application dans l'eau durant l'heure qui suit l'application.

Il est recommandé de couvrir le site d'application d'un linge lorsque Kentera est sec.

Les effets de la fièvre, de l'exposition aux sources externes de chaleur, des bains de soleil et du sauna sur l'absorption de Kentera n'ont pas été étudiés.

Insuffisance métabolique

Kentera doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale. L'utilisation de Kentera chez les patients présentant une insuffisance hépatique doit être étroitement surveillée, car l'oxybutynine est largement métabolisée au niveau hépatique. Les autres causes de mictions fréquentes (insuffisance cardiaque ou pathologie rénale) doivent être évaluées avant traitement par Kentera. En cas d'infection des voies urinaires, un traitement antibactérien approprié doit être instauré.

Rétention urinaire

Les médicaments anticholinergiques doivent être administrés avec précaution chez les patients présentant une obstruction des voies urinaires cliniquement significative, étant donné le risque de rétention urinaire.

L'administration orale d'oxybutynine peut justifier les mises en garde suivantes, bien que ces effets n'aient pas été observés au cours des essais cliniques avec Kentera :

Affections gastro-intestinales

Les médicaments anticholinergiques sont susceptibles de diminuer la motilité gastro-intestinale et doivent être administrés avec précaution chez les patients souffrant de troubles gastro-intestinaux obstructifs, étant donné le risque de rétention gastrique et en cas de colite ulcéreuse et d'atonie intestinale. Les médicaments anticholinergiques doivent être utilisés avec précaution chez les patients présentant une hernie hiatale/un reflux gastro-œsophagien et/ou chez les patients qui prennent d'autres médicaments de manière concomitante (tels que les bisphosphonates) pouvant causer ou aggraver une œsophagite.

Kentera doit être utilisé avec prudence chez les sujets âgés, ceux-ci pouvant se révéler plus sensibles aux effets des substances à action anticholinergique centrale et chez qui la cinétique du produit peut être modifiée.

Au total, 496 patients ont été exposés à Kentera au cours des études d'extension randomisées, en double aveugle, contrôlées par placebo, évaluant la sécurité sur 12 semaines et 14 semaines. Parmi eux, 188 patients (38 %) étaient âgés de 65 ans et plus et, globalement, aucune différence n'a été constatée par rapport aux patients plus jeunes au niveau de la sécurité ou de l'efficacité. Par conséquent, d'après les données cliniques actuellement disponibles, aucun ajustement posologique n'est jugé nécessaire chez les patients âgés.

Des effets psychiatriques et des effets anticholinergiques sur le SNC, tels que des troubles du sommeil (par exemple insomnie), et des troubles cognitifs ont été associés à l'utilisation de l'oxybutynine, notamment chez les sujets âgés. Il faut être prudent lors de l'administration concomitante de l'oxybutynine et d'autres médicaments anticholinergiques (voir également rubrique 4.5). Si un patient présente de tels effets, l'arrêt de la prise du médicament doit être envisagé.

D'autres effets psychiatriques impliquant un mécanisme anticholinergique ont été signalés pendant l'utilisation de ce médicament après sa mise sur le marché (voir rubrique 4.8).

Les médicaments anticholinergiques doivent être utilisés avec précaution chez les patients présentant une neuropathie végétative, des troubles cognitifs ou atteints de la maladie de Parkinson.

Les patients doivent être informés qu'un coup de chaleur (fièvre et insolation due à la diminution de la sudation) peut survenir lorsque les anticholinergiques, tels que l'oxybutynine, sont utilisés dans un environnement où la température est élevée.

L'oxybutynine peut aggraver les symptômes d'une hyperthyroïdie, d'une insuffisance coronarienne, d'une insuffisance cardiaque congestive, d'une arythmie cardiaque, d'une tachycardie, d'une hypertension et d'une hypertrophie prostatique.

L'oxybutynine peut entraîner une diminution du débit salivaire, ce qui peut favoriser l'apparition de caries dentaires, de parodontites et de candidoses buccales.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'utilisation concomitante d'oxybutynine et d'autres médicaments anticholinergiques ou d'autres substances actives qui entrent en compétition au niveau du métabolisme par l'enzyme CYP3A4 peut augmenter la fréquence et la gravité d'effets tels que bouche sèche, constipation et somnolence. L'oxybutynine étant métabolisée par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P 450, il n'est pas possible d'exclure de possibles interactions avec les médicaments qui inhibent cette isoenzyme, ou avec les

inducteurs du CYP3A4. Ceci doit être pris en considération lors de l'administration d'antifongiques azolés (ex : le kétoconazole) ou d'antibiotiques macrolides (ex : l'érythromycine) en concomitance avec l'oxybutynine. La consommation de jus de pamplemousse peut aussi influencer le métabolisme de l'oxybutynine.

Les substances anticholinergiques peuvent potentiellement modifier l'absorption de certains médicaments administrés de façon concomitante en raison des effets anticholinergiques sur la motilité gastro-intestinale.

L'activité anticholinergique de l'oxybutynine est augmentée par l'utilisation concomitante d'autres anticholinergiques ou médicaments à activité anticholinergique, tels que l'amantadine et d'autres médicaments antiparkinsoniens anticholinergiques (ex : le bipéridène, la lévodopa), les antihistaminiques, les antipsychotiques (ex : les phénothiazines, les butyrophénones, la clozapine), la quinidine, les antidépresseurs tricycliques, l'atropine et les substances apparentées, telles que les antispasmodiques atropiniques et la dipyrindamole.

L'oxybutynine peut provoquer une somnolence ou une vision trouble. Il est possible que la somnolence augmente avec la consommation d'alcool. Kentera peut entraîner assoupissement, somnolence ou vision trouble ; en conséquence, les patients doivent être prudents lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines (voir rubrique 4.7).

L'oxybutynine peut antagoniser les thérapies procinétiques, comme le cisapride et le métoclopramide, et doit être évitée en présence d'une motilité gastro-intestinale réduite.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/contraception chez l'homme et la femme

Les femmes en âge de procréer doivent subir un test de grossesse avant de commencer la thérapie ; durant la thérapie, elles doivent utiliser une méthode contraceptive.

Grossesse

Il n'existe pas de données adéquates sur l'utilisation d'oxybutynine sous forme de gel topique chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité mineure sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Kentera ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue.

Allaitement

Les informations disponibles montrent que l'oxybutynine passe dans le lait maternel chez le rat, mais on ne sait pas si l'oxybutynine est excrétée dans le lait maternel chez la femme. L'utilisation d'oxybutynine n'est pas recommandée pendant l'allaitement.

Fécondité

Il n'existe pas de données sur les possibles effets de l'utilisation d'oxybutynine sur la fertilité masculine et féminine. Chez les rats mâles reproducteurs comme chez les femelles, les études de fertilité réalisées suggèrent une marge de sécurité égale à 6 fois la dose lorsque Kentera est administré conformément à la prescription (voir rubrique 5.3).

Les patients sous thérapie par Kentera doivent maintenir le site d'application couvert d'un linge lorsqu'ils entrent en contact avec une femme qui allaite ou un enfant allaité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Kentera a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Kentera pouvant entraîner un assoupissement, une somnolence ou une vision trouble, les patients doivent être encouragés à la prudence lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines (voir rubrique 4.5).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité de Kentera a été évaluée chez les patients atteints d'incontinence urinaire par impériosité lors d'une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo et en groupes parallèles de phase 3, qui a inclus 789 patients (dont 389 patients recevaient Kentera et 400 patients recevaient le placebo).

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été la bouche sèche (Kentera 6,9 %, placebo 2,8 %). Les autres effets indésirables rapportés ont été un prurit au site d'application (Kentera 2,1 %, placebo 0,8 %), une dermatite au site d'application (Kentera 1,8 %, placebo 0,3 %), des sensations vertigineuses (Kentera 1,5 %, placebo 0,5 %), des céphalées (Kentera 1,5 %, placebo 2,8 %), une constipation (Kentera 1,3 %, placebo 1,0 %) et un prurit (Kentera 1,3 %, placebo 1,3 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables observés au cours d'essais cliniques de phase 3 et 4 sont énumérés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et groupe de fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$) ou très rare ($< 1/10\ 000$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. Les effets indésirables signalés après mise sur le marché, mais non observés au cours des essais cliniques, sont également inclus.

MedDRA Classe de systèmes d'organes	Incidence	Effets indésirables
Infections et infestations	Peu fréquent	Infections des voies urinaires
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent	Hypokaliémie
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Anxiété, confusion, nervosité, agitation, insomnie
	Rare	Réaction de panique#, délire#, hallucinations#, désorientation#
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées, sensations vertigineuses
	Peu fréquent	Somnolence, dysgueusie, sommeil de mauvaise qualité, tremblement
	Rare	Altération de la mémoire#, amnésie#, léthargie#, trouble de l'attention#
Affections oculaires	Peu fréquent	Sécheresse oculaire
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent	Vertige
Affections cardiaques	Peu fréquent	Fibrillation auriculaire, flutter auriculaire, arythmie sinusale
Affections vasculaires	Peu fréquent	Bouffée congestive
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Toux, augmentation de la sécrétion des voies respiratoires supérieures
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Bouche sèche, constipation
	Peu fréquent	Diarrhée, nausées, dyspepsie, vomissement, hémorroïdes
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Prurit
	Peu fréquent	Rash, sécheresse cutanée, rash prurigineux
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	Dysurie, hématurie, douleur rénale, rétention urinaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Prurit au site d'application, dermatite au site d'application
	Peu fréquent	Fatigue, œdèmes périphériques, papules au site d'application, anesthésie au site d'application, érythème au site d'application, irritation au site d'application, douleur au site d'application, pustules au site d'application
Investigations	Peu fréquent	Électrocardiogramme anormal, modification de l'électrocardiogramme, augmentation de la chlorémie

uniquement les effets indésirables après mise sur le marché figurant dans les rapports de pharmacovigilance (non observés au cours des essais cliniques), avec la catégorie de fréquence estimée d'après les données de sécurité des essais cliniques, et signalés en association avec l'utilisation topique de l'oxybutynine (effets de classe anticholinergiques).

Les effets indésirables considérés comme associés à un traitement anticholinergique, en général ou lors de l'administration orale d'oxybutynine, mais non observés jusqu'à présent avec Kentera au cours des essais cliniques ou de la pharmacovigilance sont les suivants : anorexie, vomissements, œsophagite par reflux, diminution de la sudation, coup de chaleur, diminution des larmoiements, mydriase, tachycardie, arythmie, cauchemars, agitation, convulsions, hypertension intraoculaire et survenue d'un glaucome, paranoïa, photosensibilité, dysfonctionnement érectile.

Population pédiatrique

Lors de l'utilisation dans ce groupe d'âge après mise sur le marché, des cas d'hallucinations (associés à des manifestations d'anxiété) et de troubles du sommeil corrélés à l'oxybutynine ont été rapportés. Les enfants peuvent se révéler plus sensibles aux effets du produit, notamment sur le SNC et concernant les effets indésirables d'ordre psychiatrique.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Le surdosage d'oxybutynine a été associé à des effets anticholinergiques incluant stimulation du SNC, bouffée congestive, fièvre, déshydratation, arythmie cardiaque, vomissement et rétention urinaire. Les patients doivent être surveillés jusqu'à disparition des symptômes. Les concentrations plasmatiques d'oxybutynine commencent à décliner 24 heures après l'application de Kentera. Des cas d'ingestion de 100 mg de chlorhydrate d'oxybutynine par voie orale combinée à de l'alcool ont été rapportés chez un jeune garçon de 13 ans qui a présenté une perte de mémoire et chez une femme de 34 ans qui a présenté une stupeur, suivie de désorientation et d'agitation au réveil, de dilatation des pupilles, de sécheresse de la peau, d'arythmie cardiaque et de rétention urinaire. Les deux patients se sont rétablis après un traitement symptomatique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments urologiques, antispasmodiques urinaires, code ATC : G04B D04.

Mécanisme d'action

L'oxybutynine agit comme antagoniste compétitif de l'acétylcholine au niveau des récepteurs muscariniques postganglionnaires, entraînant la relaxation du muscle lisse de la vessie.

Effets pharmacodynamiques

Chez les patients atteints d'hyperactivité vésicale, caractérisée par une instabilité du détrusor ou une hyperréflexie, les études cystométriques ont démontré que l'oxybutynine augmente la capacité vésicale maximale et augmente le volume requis pour la première contraction du détrusor. L'oxybutynine diminue ainsi l'impériosité urinaire et la fréquence des épisodes à la fois d'incontinence et de miction volontaire.

L'oxybutynine est un mélange racémique (50:50) des isomères R et S. L'activité antimuscarinique est principalement à charge de l'isomère R. L'isomère R de l'oxybutynine présente une plus grande sélectivité vis-à-vis des sous-types muscariniques M₁ et M₃ (prédominants dans le détrusor et la glande parotide) par rapport au sous-type M₂ (prédominant dans le tissu cardiaque). Le métabolite actif, N-déséthoxybutynine, a une activité pharmacologique sur le détrusor humain similaire à celle de l'oxybutynine selon les études *in vitro*, mais présente une plus grande affinité pour le tissu de la parotide.

que l'oxybutynine. La forme de base libre de l'oxybutynine est pharmacologiquement équivalente au chlorhydrate d'oxybutynine.

Efficacité clinique

L'efficacité et la sécurité clinique de Kentera ont été évaluées chez des patients atteints d'impériosité urinaire lors d'une seule étude de phase 3.

L'étude de phase 3 était une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, en groupes parallèles, qui incluait 789 patients. Le traitement de 12 semaines en double-aveugle incluait des applications quotidiennes de Kentera ou du placebo correspondant. Un traitement de 14 semaines, en ouvert, était disponible pour un sous-groupe de patients qui avaient terminé la période en double-aveugle. La majorité des patients étaient caucasiens (86,3 %) et de sexe féminin (89,2 %), avec un âge moyen de 59,4 ans (intervalle : 18 à 88 ans). Environ 75 % des patients n'avaient eu aucun traitement pharmacologique antérieur pour incontinence.

Les patients traités avec Kentera ont présenté une diminution statistiquement fortement significative du nombre d'épisodes d'incontinence urinaire par jour entre le début d'étude et l'évaluation finale (critère d'évaluation primaire d'efficacité) comparé au placebo ($p < 0,0001$), ainsi que pour les critères d'évaluation secondaires : une diminution de la fréquence urinaire moyenne par jour ($p = 0,0017$) et une augmentation du volume urinaire moyen par vidange ($p = 0,0018$). Des améliorations significatives des évaluations de la qualité de la vie ont également été observées durant l'étude avec Kentera.

Le changement moyen et médian par rapport au début d'étude pour les épisodes d'incontinence urinaire quotidiens (critère d'évaluation primaire), la fréquence urinaire et le volume de vidange entre les groupes placebo et traitement actif est résumé dans le tableau suivant.

Changement moyen et médian par rapport au début d'étude pour les épisodes d'incontinence, la fréquence urinaire et le volume urinaire de vidange à la semaine 12 (LOCF)

Paramètre	Kentera (N = 389)		Placebo (N = 400)	
	Moyen (DS)	Médian	Moyen (DS)	Médian
Épisodes quotidiens d'incontinence urinaire				
Début d'étude	5,4 (3,26)	4,7	5,4 (3,28)	4,7
Changement par rapport au début d'étude	-3,0 (2,73)	-2,7	-2,5 (3,06)	-2,0
Valeur P vs placebo	$< 0,0001$		--	
Fréquence urinaire quotidienne				
Début d'étude	12,4 (3,34)	11,7	12,2 (3,32)	11,3
Changement par rapport au début d'étude	-2,7 (3,21)	-2,7	-2,0 (2,82)	-1,7
Valeur P vs placebo	0,0017		--	
Volume de vidange urinaire (ml)				
Début d'étude	163,4 (65,85)	160,1	167,9 (68,40)	160,6
Changement par rapport au début d'étude	21,0 (65,33)	11,5	3,8 (53,79)	0,0
Valeur P vs placebo	0,0018		--	

Changement moyen et médian par rapport au début d'étude pour les épisodes d'incontinence, la fréquence urinaire et le volume urinaire de vidange à la semaine 12 (LOCF)

Paramètre	Kentera (N = 389)		Placebo (N = 400)	
	Moyen (DS)	Médian	Moyen (DS)	Médian
Épisodes quotidiens de nycturie				
Début d'étude	2,5 (1,61)	2,3	2,5 (1,71)	2,3
Changement par rapport au début d'étude	-0,7 (1,40)	-0,7	-0,7 (1,32)	-0,7
Valeur P vs placebo	0,1372		--	

Lors du traitement en double-aveugle, un effet significatif sur la qualité de vie a été observé avec Kentera sur la base du questionnaire sur l'impact de l'incontinence (IIQ, Incontinence Impact Questionnaire). Les résultats étaient évidents après le premier mois de traitement et se maintenaient durant toute la durée du traitement en double-aveugle comme présenté dans le tableau ci-dessous.

Changement moyen (DS) par rapport au début d'étude pour le score total IIQ et les sous-échelles à la semaine 12 (LOCF)

Score	Kentera (N = 389)	Placebo (N = 400)	Valeur p (Kentera vs Placebo)
Score total	-72,1 (80,01)	-49,5 (76,59)	0,0005
Sous-échelle voyage	-20,9 (25,55)	-15,1 (24,82)	0,0068
Sous-échelle activité physique	-18,0 (23,23)	-13,0 (21,68)	0,0078
Sous-échelle relations sociales	-15,2 (20,07)	-9,7 (19,27)	0,0019
Sous-échelle santé émotionnelle	-18,1 (21,96)	-11,8 (20,64)	0,0002

Des effets significativement positifs ont également été notés pour chaque sous-échelle pour le IIQ et pour 6 des 10 domaines de qualité de vie, incluant le domaine concernant l'impact de l'incontinence, du questionnaire d'évaluation de santé KHQ (King's Health Questionnaire) comme présenté dans le tableau ci-dessous.

**Changement moyen (DS) par rapport au début d'étude pour le score KHQ par domaine
à la semaine 12 (LOCF)**

Domaine	Kentera (N = 389)	Placebo (N = 400)	Valeur p (Kentera vs Placebo)
Perception générale de l'état de santé	0,4 (12,23)	0,1 (11,94)	0,6528
Impact de l'incontinence	-27,9 (30,02)	-21,3 (27,05)	0,0023
Gravité des symptômes	-20,6 (22,90)	-15,8 (21,84)	0,0024
Limitations du rôle	-27,1 (29,24)	-21,3 (27,16)	0,0133
Limitations physiques	-20,2 (30,04)	-16,8 (28,12)	0,1064
Limitations sociales	-11,5 (24,40)	-10,3 (23,46)	0,4468
Relations personnelles	-11,2 (24,96)	-6,2 (19,77)	0,0489
Émotions	-11,7 (24,59)	-8,4 (24,89)	0,0649
Sommeil et énergie	-15,6 (24,18)	-10,3 (22,42)	0,0061
Mesures visant à réduire la gravité (adaptation)	-15,3 (21,40)	-11,1 (19,16)	0,0058

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Kentera est formulé pour application quotidienne et est en mesure de maintenir des niveaux hématiques thérapeutiques d'oxybutynine. L'oxybutynine se diffuse passivement à travers la couche cornée de la peau saine et se retrouve dans la circulation systémique. Suite à l'application de Kentera, les concentrations plasmatiques en oxybutynine augmentent pendant environ 7 jours, atteignant des concentrations maximales moyennes de 4 à 5 ng/ml. Les conditions d'équilibre sont atteintes après le septième jour d'administration. Les différences d'ASC et de C_{max} d'oxybutynine et de métabolite actif N-déséthoxybutynine suite à l'administration transdermique de Kentera appliqué sur l'abdomen, la partie haute du bras/épaule ou la cuisse n'ont aucune pertinence clinique.

Distribution

L'oxybutynine est largement distribuée dans les tissus après absorption systémique. Le volume de distribution a été estimé à 193 l après administration intraveineuse de 5 mg de chlorhydrate d'oxybutynine.

Biotransformation

L'oxybutynine administrée par voie orale est métabolisée principalement par le système enzymatique du cytochrome P450, en particulier par le CYP3A4, que l'on trouve essentiellement dans le foie et la paroi

intestinale. L'expression de CYP3A et de CYP3A4 peut varier de plus de 40 fois en raison du polymorphisme génétique. Les métabolites incluent l'acide phénylcyclohexylglycolique, qui est pharmacologiquement inactif, et la N-déséthoxybutynine qui est pharmacologiquement active. L'application transdermique d'oxybutynine évite le premier passage gastro-intestinal et hépatique, réduisant ainsi la formation du métabolite N-déséthoxybutynine.

Élimination

L'oxybutynine est essentiellement métabolisée par le foie, voir ci-dessus, avec moins de 0,1 % de la dose administrée éliminée sous forme inchangée dans les urines. De même, moins de 0,1 % de la dose administrée est éliminée sous la forme du métabolite N-déséthoxybutynine.

Transfert de personne à personne

Le potentiel de transfert dermique d'oxybutynine d'une personne traitée à une personne non traitée a été évalué dans une étude en dose unique lors de laquelle les patients traités avec Kentera ont eu de vigoureux contacts avec un partenaire non traité pendant 15 minutes, soit avec (N = 14 couples) soit sans (N = 12 couples) linge couvrant la zone d'application. Les partenaires non traités non protégés par un linge ont présenté des concentrations plasmatiques d'oxybutynine détectables (C_{max} moyenne = 0,94 ng/ml). Deux des 14 sujets non traités participant à l'étude de contact linge-peau avaient des taux mesurables de concentration plasmatique d'oxybutynine ($C_{max} \leq 0,1$ ng/ml) lors des 48 heures suivant le contact avec le patient traité ; l'oxybutynine n'était pas détectable chez les autres 12 patients non traités.

Effets d'une douche

L'effet d'une douche sur l'absorption d'oxybutynine a été évalué lors d'une étude croisée, randomisée, à l'équilibre, sous condition d'absence de douche, ou de douche 1, 2 ou 6 heures après l'application de Kentera (N = 20). Les résultats de l'étude indiquent que la douche prise après une heure n'affecte pas l'exposition systémique globale à l'oxybutynine.

Utilisation d'un écran solaire

L'effet d'un écran solaire sur l'absorption d'oxybutynine, lorsque appliqué 30 minutes avant ou 30 minutes après l'application de Kentera a été évalué lors d'une étude croisée, randomisée, en dose unique (N = 16). L'application concomitante d'écran solaire, avant ou après l'application de Kentera n'a eu aucun effet sur l'exposition systémique à l'oxybutynine.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études de toxicité aiguë, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse et de toxicité locale n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Des effets indésirables ont été observés lors des études d'embryotoxicité chez le lapin. À une concentration de 0,4 mg/kg/jour d'oxybutynine administrée par voie sous-cutanée, l'apparition d'anomalies d'organes est significativement augmentée, mais n'est observée qu'en présence de toxicité maternelle. Toutefois, étant donné l'absence d'arguments concernant le lien entre la toxicité maternelle et l'effet sur le développement, il n'est pas possible d'établir la pertinence de ces données chez l'homme. Au cours de l'étude de fertilité chez le rat après administration par voie sous-cutanée, alors qu'aucun effet n'a été rapporté chez les mâles, une altération de la fertilité a été observée chez les femelles et une NOAEL (dose sans effet indésirable) de 5 mg/kg a été identifiée.

Évaluation du risque environnemental

Le principe actif, l'oxybutynine, est persistant dans l'environnement.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Éthanol (96 pour cent)
Glycérol
Hydroxypropylcellulose
Hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH)
Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler. Stocker la pompe en position verticale.

Kentera contient de l'alcool ; il est considéré comme inflammable et ne doit pas entrer en contact avec une flamme.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Le récipient multidose est constitué d'une bouteille en polypropylène recouverte à l'intérieur d'une pellicule de polyéthylène à basse densité (PEBD), d'une pompe doseuse en polypropylène pourvue de joints en éthylène-propylène-diène (EPDM) et d'un bouchon en polypropylène.

Chaque récipient multidose contient au moins 30 grammes de Kentera et permet de dispenser 30 doses calibrées de 1 gramme.

Kentera est emballé dans une boîte contenant un récipient multidose avec pompe doseuse.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Avant d'utiliser la pompe pour la première fois, le récipient multidose doit être amorcé. Pour amorcer la pompe, appuyer de manière répétée sur le mécanisme de pompage jusqu'à ce que le gel apparaisse ; appuyer alors sur la pompe une fois encore et éliminer cette dose de produit pour assurer un dosage précis. La pompe est alors amorcée et prête à l'emploi. Après avoir terminé l'étape d'amorçage, 30 doses restent dans la pompe. La dose calibrée doit être appliquée immédiatement.

Toujours repositionner fermement le petit bouchon de protection sur la pointe de l'embout de la pompe et le gros bouchon sur le dessus de la pompe après chaque utilisation. Si l'amorçage doit être répété durant l'utilisation (aucun gel n'est expulsé lors de la pression sur la pompe), répéter les instructions précédentes.

Après application du gel, bien laver immédiatement les mains à l'eau avec du savon. Il est recommandé de couvrir le site d'application d'un linge lorsque le gel est sec. Éviter de prendre des bains, des douches, de

nager, de faire des exercices ou de mouiller le site d'application dans l'eau durant l'heure qui suit l'application.

Le récipient multidose vide doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/03/270/005 1 récipient multidose avec pompe doseuse

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 15/06/2004
Date du dernier renouvellement : 30/04/2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

- B. CONDITIONS RELATIVES À L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Kentera gel et gel en sachet :

Nicobrand Limited
189 Castleroe Road
Coleraine
BT51 3RP
Irlande du Nord

Teva Pharmaceuticals Europe B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Pays-Bas

Kentera dispositif transdermique :

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Allemagne

Teva Pharmaceuticals Europe B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Pays-Bas

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS RELATIVES À L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSÉES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Médicament soumis à prescription médicale.

- **CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

Sans objet.

- **AUTRES CONDITIONS**

Systeme de pharmacovigilance :

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que le système de pharmacovigilance, tel que décrit dans le Module 1.8.1 de l'autorisation de mise sur le marché, est mis en place et est opérationnel avant et pendant la commercialisation du médicament.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
BOÎTE (contenant 2, 8 et 24 dispositifs transdermiques)**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kentera 3,9 mg / 24 heures, dispositif transdermique
oxybutynine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque dispositif transdermique libère 3,9 mg d'oxybutynine par 24 heures. Chaque dispositif transdermique de 39 cm² contient 36 mg d'oxybutynine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : triacétine ; adhésif acrylique (contenant un polymère d'acrylate de 2-ethylhexyl ; de N-vinyl pyrrolidone et de hexaméthylène glycol diméthacrylate)
Support : film d'acétate de polyester éthylène-vinyl ; film de polyester siliconé.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

2 dispositifs transdermiques
8 dispositifs transdermiques
24 dispositifs transdermiques

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour usage transdermique uniquement.
Ne pas utiliser si le sachet-dose est ouvert.

Appliquer immédiatement après ouverture du sachet-dose.
Lire la notice avant utilisation.

Dim/Mer
Lun/Jeu
Mar/Ven
Mer/Sam
Jeu/Dim
Ven/Lun
Sam/Mar

Appliquez un nouveau dispositif Kentera deux fois par semaine (tous les 3 ou 4 jours).

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/3/270/001 < 8 dispositifs transdermiques>
EU/1/03/270/002 <24 dispositifs transdermiques>
EU/1/03/270/003 <2 dispositifs transdermiques>

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Kentera

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRE**

SACHET-DOSE (Contient 1 dispositif transdermique)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Kentera 3,9 mg / 24 heures, dispositif transdermique
oxybutynine
Pour usage transdermique uniquement.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Appliquer immédiatement après ouverture du sachet-dose.
Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DE LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

Contient 1 dispositif transdermique.

6. AUTRES

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
BOÎTE (contenant 30 sachets)**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kentera 90,7 mg/g gel en sachet
Oxybutynine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque sachet de 1 gramme de gel contient 90,7 mg d'oxybutynine (comme chlorhydrate d'oxybutynine) permettant une administration individuelle d'environ 4 mg/jour.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : éthanol (96 %), glycérol, hydroxypropylcellulose, hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH) et eau purifiée.

Voir la notice pour des informations supplémentaires.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gel

30 sachets de 1 gramme.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Appliquer immédiatement après ouverture.

Lire la notice avant utilisation.

Voie cutanée seulement.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/3/270/004 < 30 sachets >

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

kentera gel

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETAGE DU SACHET

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Kentera 90,7 mg/g gel en sachet
Oxybutynine
Voie cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 gramme

6. AUTRES

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE
RÉCIPIENT MULTIDOSE AVEC POMPE DOSEUSE**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kentera 90,7 mg/g gel
oxybutynine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque dose calibrée de 1 gramme de gel contient 90,7 mg d'oxybutynine (comme chlorhydrate d'oxybutynine) permettant une administration individuelle d'environ 4 mg/jour.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : éthanol (96 %), glycérol, hydroxypropylcellulose, hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH) et eau purifiée.

Voir la notice pour des informations supplémentaires.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gel

1 récipient multidose avec pompe doseuse de 30 grammes

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Appliquer immédiatement après que le gel ait été délivré par la pompe.

Lire la notice avant utilisation.

Voie cutanée seulement.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler. Stocker la pompe en position verticale.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/3/270/005 < 1 récipient multidose avec pompe doseuse >

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

kentera gel

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:

SN:

NN:

B. NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Kentera 3,9 mg / 24 heures, dispositif transdermique Oxybutynine

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser Kentera.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez tout effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Voir rubrique 4.

Dans cette notice :

1. Qu'est ce que Kentera et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Kentera
3. Comment utiliser Kentera
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Kentera
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST CE QUE KENTERA ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Kentera est utilisé chez l'adulte pour contrôler les symptômes de l'incontinence urinaire par impériosité (émission involontaire d'urine) et/ou de l'augmentation de la fréquence des mictions et de l'impériosité urinaire (besoin immédiat d'uriner).

Kentera permet à la vessie de se dilater et de contenir ainsi un volume plus important d'urine.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT D'UTILISER KENTERA

N'utilisez jamais Kentera :

- Si vous êtes hypersensible (allergique) à l'oxybutynine ou à l'un des autres composants contenus dans Kentera.
- Si vous présentez une maladie rare appelée myasthénie gravis, qui se caractérise par une faiblesse et une fatigue musculaire excessive.
- Si, pendant que vous urinez, vous notez que votre vessie ne se vide pas complètement, l'utilisation de l'oxybutynine peut accroître ce problème. Vous devez en parler à votre médecin avant d'utiliser Kentera.
- Si, après un repas, vous avez des problèmes de digestion dus à une réduction de la vidange de l'estomac, vous devez consulter votre médecin avant d'utiliser Kentera.
- Si vous souffrez d'un glaucome ou si vous avez des antécédents familiaux de glaucome, informez-en votre médecin.

Faites attention avec Kentera :

Si vous présentez l'une des situations suivantes :

- Problèmes hépatiques
- Problèmes rénaux
- Difficultés à uriner
- Blocage intestinal
- Sang dans les selles
- Faiblesse musculaire généralisée
- Douleur à la déglutition

Comme le traitement avec l'oxybutynine peut provoquer une diminution de la transpiration, il y a une augmentation du risque de fièvre et de coup de chaleur en cas d'exposition à de hautes températures.

L'utilisation de Kentera n'est recommandée ni chez les enfants ni chez les adolescents.

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

L'application du dispositif transdermique Kentera en même temps qu'un autre médicament ayant des effets indésirables similaires, comme sécheresse de la bouche, constipation ou somnolence, peut augmenter la fréquence et l'intensité de ces effets.

L'oxybutynine peut ralentir la motilité digestive et avoir un impact sur l'absorption des médicaments pris par voie orale et l'utilisation de ce médicament en même temps que d'autres médicaments peut augmenter l'effet de l'oxybutynine. En particulier :

- Le kétoconazole, l'itraconazole ou le fluconazole (utilisés pour le traitement des infections fongiques).
- L'érythromycine, un antibiotique macrolide (utilisé dans le traitement des infections bactériennes).
- Le bipéridène, la lévodopa ou l'amantadine (utilisés dans le traitement de la maladie de Parkinson).
- Les antihistaminiques (utilisés dans le traitement des allergies comme le rhume des foins).
- Les phénothiazines ou la clozapine (utilisés dans le traitement des maladies mentales).
- Les antidépresseurs tricycliques (utilisés dans le traitement de la dépression).
- Le dipyridamole (utilisé dans le traitement des problèmes de coagulation du sang).
- L'atropine et d'autres médicaments anticholinergiques (utilisés dans le traitement des troubles gastriques, comme le syndrome de l'intestin irritable).

Aliments et boissons

L'oxybutynine peut provoquer une somnolence ou une vision trouble. Il est possible que la somnolence augmente avec la consommation d'alcool.

Grossesse et allaitement

Demandez conseil à votre médecin avant de prendre tout médicament.

Kentera ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité clairement établie.

Lorsque l'oxybutynine est utilisée au cours de l'allaitement, une faible quantité est excrétée dans le lait maternel. En conséquence, l'utilisation d'oxybutynine n'est pas recommandée pendant l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Kentera peut entraîner assoupissement, somnolence ou vision trouble. En conséquence, vous devez être prudent lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines.

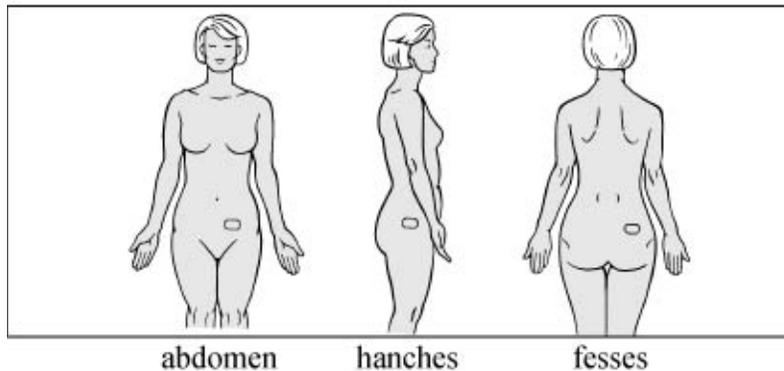
3. COMMENT UTILISER KENTERA

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Appliquez un nouveau dispositif Kentera deux fois par semaine (tous les 3 ou 4 jours) selon le mode d'emploi. Changez le dispositif les mêmes jours chaque semaine, par exemple : chaque dimanche et mercredi ou chaque lundi et jeudi. Un calendrier imprimé sur la languette intérieure de la boîte de Kentera vous aidera à vous rappeler quand changer votre dispositif. Indiquez sur ce calendrier l'emploi du temps à suivre et rappelez-vous de toujours changer le dispositif Kentera les mêmes jours de la semaine, comme indiqué sur ce calendrier. Vérifiez bien que vous ne portez qu'un seul dispositif Kentera à la fois et que vous le portez en continu jusqu'au moment de le remplacer par un nouveau.

Où l'appliquer

Appliquez le dispositif sur une partie propre, sèche et lisse de la peau de l'abdomen, des hanches ou des fesses. Ne placez pas Kentera au niveau de la taille afin d'éviter le frottement des habits sur le dispositif. N'exposez pas le dispositif au soleil. Gardez le dispositif sous vos vêtements. Changez l'endroit où vous l'appliquez à chaque nouvelle application. Il est important de ne pas réappliquer un dispositif au même endroit pendant au moins 1 semaine.



Comment l'appliquer

Chaque dispositif Kentera est présenté dans un sachet-dose protecteur individuel. Veuillez lire les informations suivantes avant de commencer à appliquer Kentera.

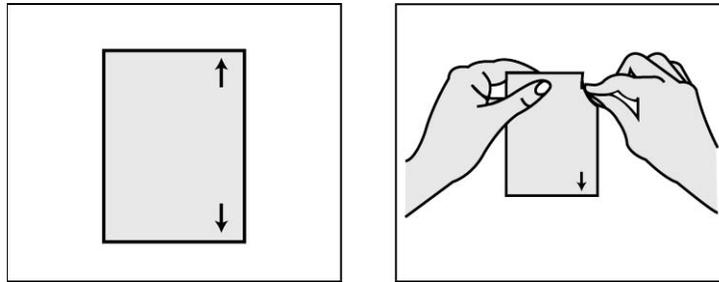
Pour appliquer Kentera :

Étape 1 : Choisissez un endroit où placer le dispositif. Cet endroit doit être :

- Tout juste lavé, mais sec et froid (attendre quelques minutes après avoir pris un bain chaud ou une douche chaude).
- Sans aucun talc (poudre), lotion ou huile.
- Sans coupure, rougeur ou tout autre type d'irritation de la peau.

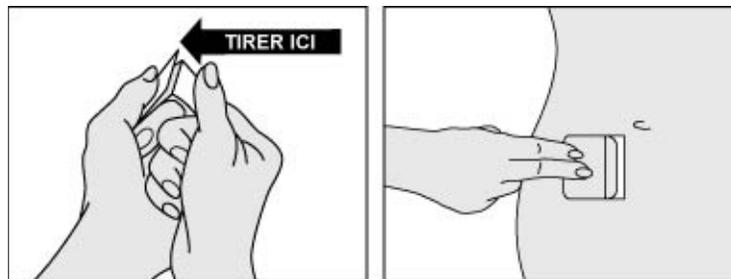
Étape 2 : Ouvrez le sachet-dose qui contient le dispositif.

- Pour ouvrir, déchirez le sachet-dose suivant les flèches sur le côté droit du sachet-dose, comme indiqué sur le dessin ci-dessous.
- Ne découpez pas le sachet-dose avec des ciseaux pour ne pas abîmer le dispositif qui se trouve à l'intérieur.
- Sortez le dispositif de son sachet-dose.
- Appliquez-le immédiatement sur votre peau. Ne jamais laisser le dispositif à l'air libre et toujours le conserver dans son sachet-dose fermé.



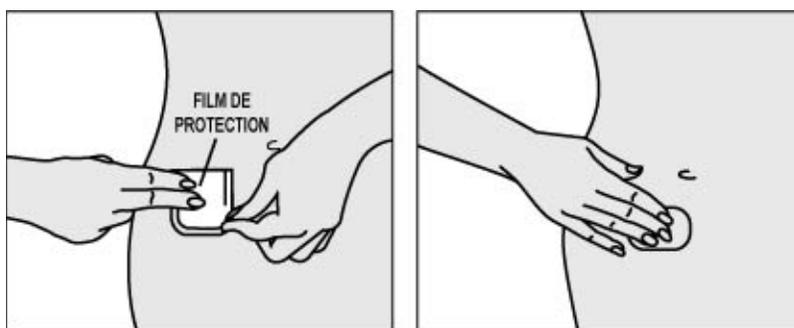
Étape 3 : Appliquez la première moitié du dispositif sur votre peau.

- Pliez légèrement le dispositif et ôtez la première partie du film de protection qui recouvre la surface collante du dispositif.
- Sans toucher la surface collante, pressez fermement le dispositif, face collante vers la peau, pour l'appliquer sur la partie choisie de l'abdomen, des hanches ou des fesses.



Étape 4 : Appliquez la seconde moitié du dispositif sur votre peau.

- Repliez le dispositif sur lui-même. Pressez fermement sur le film de protection.
- Repoussez doucement le film de protection pour en décoller le bord.
- Saisissez le bord décollé par l'un des coins et retirez la 2^{ème} partie du film de protection. Ne touchez pas la surface collante du dispositif.
- Du bout des doigts, appuyez fermement sur l'ensemble du dispositif sur votre peau. Exercez une pression pendant au moins 10 secondes pour être sûr que le dispositif restera bien collé. Assurez-vous qu'il adhère bien à votre peau, même au niveau des bords.
- Jetez les films de protection.



Bain, douches, natation et sport :

Vous devez toujours garder votre dispositif jusqu'au moment d'en changer. Le dispositif ne sera pas abîmé par les bains, les douches, la piscine, le sport, si vous faites attention de ne pas le frotter quand vous vous lavez. Évitez de rester trop longtemps dans un bain chaud pour ne pas décoller le dispositif.

Si le dispositif se décolle :

Si le dispositif commence à se décoller, exercez une petite pression du bout des doigts. Le dispositif est conçu pour se recoller. Il est possible, mais dans des cas très rares, que le dispositif se décolle complètement. Si c'est le cas, essayez de replacer le dispositif exactement au même endroit. Si vous arrivez à bien le recoller, vous pouvez le laisser à cet endroit. Sinon, ôtez-le de votre peau et appliquez un nouveau dispositif sur un autre endroit de votre corps. Ne prêtez pas attention au jour où le dispositif s'est décollé et continuez à suivre votre emploi du temps habituel de deux applications par semaine que vous aurez noté sur la boîte du dispositif.

Si vous oubliez de changer de dispositif après 3-4 jours :

Dès que vous vous en apercevez, enlevez l'ancien dispositif et appliquez-en un nouveau à un nouvel endroit de votre abdomen, de vos hanches ou de vos fesses. Peu importe le jour où cela arrive, continuez avec le même rythme (deux applications par semaine aux mêmes jours) avec le nouveau dispositif, même si cela signifie que vous devrez changer de dispositif avant que les 3 ou 4 jours ne se soient écoulés.

Comment enlever le dispositif

Pour changer de dispositif, enlevez doucement l'ancien dispositif. Pliez-le en deux (surface adhésive pliée sur elle-même) et jetez-le en prenant garde de le tenir hors de la portée des enfants ou des animaux. Une légère rougeur peut apparaître à l'endroit de l'application. Cette rougeur devrait disparaître dans les heures suivant le retrait du dispositif. Si l'irritation persiste, contactez votre médecin.

Nettoyez doucement le site d'application avec de l'eau tiède et du savon doux afin de retirer tout résidu de colle resté sur votre peau après le retrait du dispositif. Une petite quantité d'huile pour bébé peut également être utilisée s'il reste un peu de colle. Si les traces de colle noircissent, vous pouvez utiliser une lingette spécifique pour décoller les sparadraps disponible chez votre pharmacien. L'alcool ou tout autre solvant fort peut causer une irritation de la peau et ne doit pas être utilisé.

Après utilisation, le dispositif contient toujours des quantités non négligeables de substances actives. Les substances actives restantes du dispositif peuvent avoir des effets nocifs s'ils entrent en contact avec l'eau. C'est pourquoi, après utilisation, le dispositif doit être plié en deux, face adhésive vers l'intérieur, de telle sorte que la membrane de libération des substances actives ne reste pas à l'air libre. Il sera ensuite replacé dans son sachet-dose d'origine et jeté tout en prenant garde de le tenir hors de portée des enfants. Un dispositif, utilisé ou non, doit être jeté conformément à la réglementation en vigueur ou rapporté en

pharmacie. Les dispositifs utilisés ne doivent pas être jetés dans les toilettes, ni placés dans des containers spéciaux pour liquides usagés.

Si vous avez utilisé plus de Kentera que vous n'auriez dû

Ne jamais appliquer plusieurs dispositifs en même temps.

Si vous oubliez d'utiliser Kentera

Appliquer un nouveau dispositif transdermique Kentera dès que vous réalisez que vous avez oublié de le mettre ou si vous avez sauté le jour indiqué sur votre calendrier.

Si vous arrêtez d'utiliser Kentera

Si vous décidez de ne plus utiliser le dispositif transdermique, vos problèmes d'incontinence risquent de réapparaître et la fréquence de vos besoins d'uriner risque d'augmenter. Continuez à utiliser Kentera aussi longtemps qu'indiqué par votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS

Comme tous les médicaments, Kentera peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

La fréquence des effets indésirables mentionnés ci-dessous est définie selon la convention suivante :

- Très fréquent (affecte plus d'une personne sur 10)
- Fréquent (affecte 1 à 10 personne[s] sur 100)
- Peu fréquent (affecte 1 à 10 personne[s] sur 1 000)
- Rare (affecte 1 à 10 personne[s] sur 10 000)
- Très rare (affecte moins de 1 personne sur 10 000)
- Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Effet indésirable très fréquent

- démangeaisons autour de la zone d'application

Effets indésirables fréquents

- rougeur ou éruption cutanée au site d'application du dispositif
- bouche sèche
- constipation
- diarrhée
- indigestion
- douleurs au niveau de l'estomac
- maux de tête ou envie de dormir
- infections urinaires
- vision trouble
- étourdissements

Effets indésirables peu fréquents

- infection des voies respiratoires supérieures ou infections fongiques
- anxiété

- confusion
- nervosité
- agitation
- difficulté à dormir
- palpitations
- bouffées de chaleur
- mal de dos
- rétention urinaire
- difficultés à uriner
- rhume
- blessures accidentelles

Effets indésirables rares :

- réaction de panique
- confusion mentale
- hallucinations
- désorientation
- altération de la mémoire
- perte de mémoire
- fatigue anormale
- difficultés de concentration

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER KENTERA

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Kentera après la date mentionnée sur le sachet-dose et la boîte.

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Les dispositifs utilisés doivent être pliés en deux, face adhésive vers l'intérieur, de telle sorte que la membrane de libération ne soit pas exposée à l'air libre. Placez-les ensuite dans leurs sachets-dose d'origine et jetez-les en prenant bien garde de les tenir hors de portée des enfants. Tout dispositif transdermique, utilisé ou non, doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur ou rapporté en pharmacie. Les dispositifs transdermiques utilisés ne doivent pas être jetés dans les toilettes, ni placés dans des containers spéciaux pour liquides usagés.

6. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

Que contient Kentera

La substance active est l'oxybutynine. Chaque dispositif transdermique libère 3,9 mg d'oxybutynine par 24 heures. Chaque dispositif transdermique de 39 cm² contient 36 mg d'oxybutynine.

Les autres composants sont : chaque dispositif transdermique contient de la triacétine et une solution adhésive de copolymère acrylique. L'oxybutynine, la triacétine et l'adhésif de copolymère acrylique sont disponibles sur une membrane support en PET/EVA recouverte d'un film protecteur en polyester siliconé.

Qu'est-ce que Kentera et contenu de l'emballage extérieur

Kentera est un dispositif transdermique disponible en boîtes de 2, 8 et 24 dispositifs transdermiques. Chaque dispositif porte sur l'une de ses faces (celle contenant les substances pharmaceutiques) un film protecteur transparent à retirer avant toute application.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Pays-Bas

Fabricant

Teva Pharmaceuticals Europe B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Pays-Bas

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG Tél/Tel: +32 38207373	Lietuva UAB Teva Baltics Tel: +370 52660203
България Тева Фарма ЕАД Тел: +359 24899585	Luxembourg/Luxemburg Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG Belgique/Belgien Tél/Tel: +32 38207373
Česká republika Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o. Tel: +420 251007111	Magyarország Teva Gyógyszergyár Zrt. Tel: +36 12886400
Danmark Teva Denmark A/S Tlf: +45 44985511	Malta Teva Pharmaceuticals Ireland L-Irlanda Tel: +44 2075407117

Deutschland ratiopharm GmbH Tel: +49 73140202	Nederland Teva Nederland B.V. Tel: +31 8000228400
Eesti UAB Teva Baltics Eesti filiaal Tel: +372 6610801	Norge Teva Norway AS Tlf: +47 66775590
Ελλάδα Specifar A.B.E.E. Τηλ: +30 2118805000	Österreich ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH Tel: +43 1970070
España Laboratorios Gebro Pharma, S.A. Tel: +34 932058686	Polska Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. Tel: +48 223459300
France Teva Santé Tél: +33 155917800	Portugal Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda. Tel: +351 214767550
Hrvatska Pliva Hrvatska d.o.o. Tel: +385 13720000	România Teva Pharmaceuticals S.R.L. Tel: +40 212306524
Ireland Teva Pharmaceuticals Ireland Tel: +44 2075407117	Slovenija Pliva Ljubljana d.o.o. Tel: +386 15890390
Ísland Teva Pharma Iceland ehf. Sími: +354 5503300	Slovenská republika TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o. Tel: +421 257267911
Italia Teva Italia S.r.l. Tel: +39 028917981	Suomi/Finland Teva Finland Oy Puh/Tel: +358 201805900
Κύπρος Specifar A.B.E.E. Ελλάδα Τηλ: +30 2118805000	Sverige Teva Sweden AB Tel: +46 42121100
Latvija UAB Teva Baltics filiāle Latvijā Tel: +371 67323666	United Kingdom (Northern Ireland) Accord Healthcare Ireland Ltd. Ireland Tel: +353 214619040

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) : <http://www.ema.europa.eu>.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Kentera 90,7 mg/g gel en sachet Oxybutynine

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser Kentera.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez tout effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Voir rubrique 4.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Kentera et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Kentera
3. Comment utiliser Kentera
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Kentera
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE KENTERA ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Kentera contient la substance active oxybutynine et est utilisé chez l'adulte pour contrôler les symptômes de l'incontinence urinaire par impériosité (émission involontaire d'urine) et/ou de l'augmentation de la fréquence des mictions et de l'impériosité urinaire (besoin immédiat d'uriner).

Kentera permet à la vessie de se dilater et de contenir ainsi un volume plus important d'urine.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT D'UTILISER KENTERA

N'utilisez jamais Kentera

- Si vous êtes hypersensible (allergique) à l'oxybutynine ou à l'un des autres composants contenus dans Kentera.
- Si vous présentez une maladie rare appelée myasthénie gravis, qui se caractérise par une faiblesse et une fatigue musculaire excessive.
- Si vous souffrez d'un glaucome ou si vous avez des antécédents familiaux de glaucome, informez-en votre médecin.
- Si vous avez des difficultés pour vider votre vessie.
- Si vous ne parvenez pas à avoir une défécation complète.

Faites attention avec Kentera

Si vous présentez l'une des situations suivantes :

- Problèmes hépatiques,
- Problèmes rénaux,

- Difficultés à uriner,
- Blocage intestinal,
- Sang dans les selles,
- Faiblesse musculaire généralisée,
- Douleur à la déglutition,
- Incapacité à vider la vessie pendant la miction,
- Rétention d'aliments dans l'estomac après les repas,
- Si vous avez plus de 65 ans,
- Sécheresse buccale chronique compliquée d'une maladie parodontale ou d'une infection fongique,
- Trouble nerveux affectant les fonctions autonomes (involontaires) suivantes de l'organisme : fréquence cardiaque, pression artérielle, transpiration ou digestion,
- Troubles de la mémoire, du langage ou des capacités intellectuelles,
- Une maladie neurologique progressive caractérisée par un tremblement des muscles au repos, une rigidité, une lenteur des mouvements, un déséquilibre et une démarche trainante,
- Une hyperactivité de la thyroïde entraînant une augmentation de l'appétit, une perte de poids ou une sudation excessive,
- Un rétrécissement des vaisseaux sanguins qui portent le sang et l'oxygène au cœur,
- Des problèmes cardiaques qui peuvent provoquer un souffle court ou un gonflement des chevilles,
- Des battements cardiaques irréguliers,
- Des battements cardiaques accélérés,
- Pression sanguine élevée (hypertension),
- Un grossissement de la prostate.

Comme le traitement avec l'oxybutynine peut provoquer une diminution de la transpiration, il y a une augmentation du risque de fièvre et de coup de chaleur en cas d'exposition à de hautes températures.

Enfants et adolescents

L'utilisation de Kentera n'est recommandée ni chez les enfants ni chez les adolescents de moins de 18 ans.

Utilisation d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

L'utilisation de Kentera en même temps qu'un autre médicament ayant des effets indésirables similaires, comme sécheresse de la bouche, constipation ou somnolence, peut augmenter la fréquence et l'intensité de ces effets.

L'oxybutynine peut ralentir la motilité digestive et avoir un impact sur l'absorption des médicaments pris par voie orale, interférer avec les thérapies pour le transit intestinal et l'utilisation de ce médicament en même temps que d'autres médicaments peut augmenter l'effet de l'oxybutynine. En particulier :

- Le kétoconazole, l'itraconazole ou le fluconazole (utilisés pour le traitement des infections fongiques).
- L'érythromycine, un antibiotique macrolide (utilisé dans le traitement des infections bactériennes).
- Le bipéridène, la lévodopa ou l'amantadine (utilisés dans le traitement de la maladie de Parkinson).
- Les antihistaminiques (utilisés dans le traitement des allergies comme le rhume des foies).
- Les phénothiazines, les butyrophénones ou la clozapine (utilisés dans le traitement des maladies mentales).
- Les antidépresseurs tricycliques (utilisés dans le traitement de la dépression).
- La quinine (utilisée pour traiter les anomalies du rythme cardiaque).
- Le dipyridamole (utilisé dans le traitement des problèmes de coagulation du sang).

- L'atropine et d'autres médicaments anticholinergiques (utilisés dans le traitement des troubles gastriques, comme le syndrome de l'intestin irritable).

Aliments et boissons

L'oxybutynine peut provoquer une somnolence ou une vision trouble. Il est possible que la somnolence augmente avec la consommation d'alcool.

Grossesse et allaitement

Demandez conseil à votre médecin avant de prendre tout médicament.

Consultez votre médecin avant d'utiliser Kentera si vous êtes enceinte, si vous pensez pouvoir l'être ou si vous désirez le devenir. N'utilisez pas Kentera si vous êtes enceinte à moins que le médecin ne vous le prescrive.

Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez effectuer un test de grossesse avant d'utiliser Kentera. Vous devez utiliser un contraceptif lorsque vous utilisez Kentera.

Une faible quantité d'oxybutynine administrée par voie orale est excrétée dans le lait maternel. En conséquence, l'utilisation d'oxybutynine n'est pas recommandée pendant l'allaitement.

Maintenez le site d'application couvert avec un linge lorsque vous entrez en contact avec des femmes qui allaitent ou des enfants allaités.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Kentera peut provoquer une somnolence, une torpeur ou une vision trouble. Prenez des précautions spéciales lorsque vous conduisez des véhicules ou utilisez des machines.

3. COMMENT UTILISER KENTERA

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

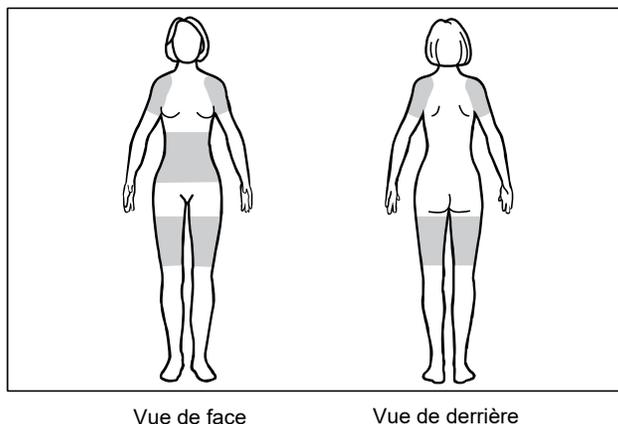
La dose habituelle est d'un sachet appliqué une fois par jour sur la peau sèche et saine de l'abdomen, de la partie supérieure du bras/épaule ou des cuisses, ce qui permet d'administrer 4 mg d'oxybutynine en 24 heures.

Important : Kentera est destiné seulement à l'administration par voie cutanée. Kentera ne doit pas être administré par voie orale. Évitez le contact avec les yeux, le nez, les plaies ouvertes, la peau récemment rasée et les éruptions cutanées ou toute autre zone non indiquée pour l'application de Kentera.

Étape 1 : Les sites d'application indiqués pour Kentera sont les zones grisées montrées sur la figure A. Il s'agit de l'abdomen (région de l'estomac), de la partie supérieure du bras/épaule et de la cuisse. Choisissez un site approuvé pour l'application de Kentera. Appliquez Kentera seulement sur une peau saine.

Les sites d'application doivent être alternés. L'application de Kentera ne doit pas être effectuée sur le même site de manière consécutive. L'alternance des sites d'application à chaque dose peut aider à réduire le risque de développer une irritation cutanée. Ne jamais appliquer Kentera sur les zones non approuvées.

Figure A :

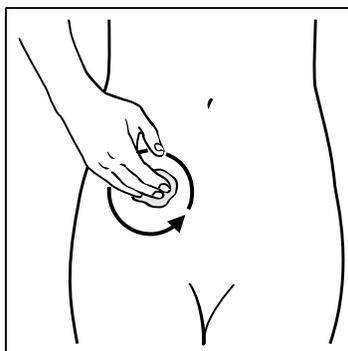


Étape 2 : Lavez vos mains avec de l'eau et du savon avant d'appliquer Kentera.

Étape 3 : Lavez la zone du corps où Kentera sera appliqué avec de l'eau et un savon doux.
Laissez sécher complètement la zone d'application.

Étape 4 : Étalez Kentera sur votre peau et massez doucement jusqu'à ce qu'il soit sec.
Arrêtez de masser lorsque Kentera est sec. Si vous appliquez Kentera sur le ventre, prenez soin d'éviter la zone autour du nombril. Voir figure B.

Figure B :

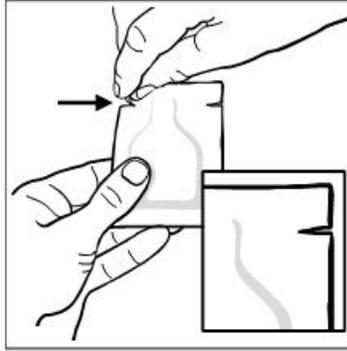


Étape 5 : Après l'application de Kentera, lavez-vous immédiatement et soigneusement les mains avec de l'eau et du savon.
Évitez de prendre des bains, des douches, de nager, de faire des exercices ou de mouiller le site d'application dans l'eau durant l'heure qui suit l'application.
Le site d'application doit être couvert avec un vêtement lorsque Kentera est sec.

Comment utiliser les sachets :

Étape 1 : Déchirez le sachet au niveau prédécoupé juste avant l'emploi. Voir figure C.

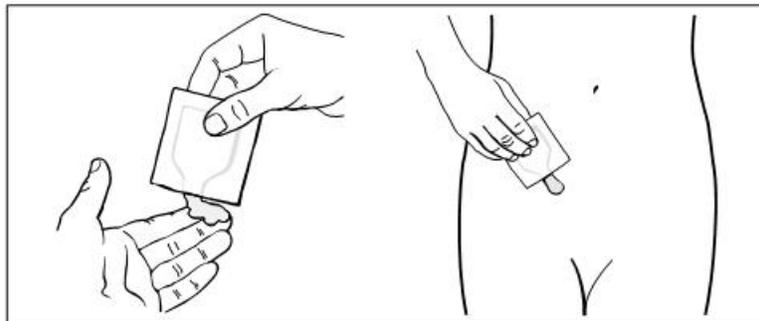
Figure C :



Expulsez tout le contenu par pression sur le sachet sur votre main (paume ou bout des doigts) ou expulsez le contenu directement sur le site d'application (voir figure D).

Expulsez le contenu en faisant pression à partir du bas du sachet vers l'extrémité ouverte. Répétez l'opération jusqu'à ce que le sachet soit vide. La quantité de gel contenue dans chaque sachet sera équivalente à une petite pièce de monnaie (20 mm de diamètre) sur votre peau.

Figure D :



Étape 2 : Jetez soigneusement le sachet afin d'éviter que les enfants ou les animaux ne puissent y être exposés.

Si vous avez utilisé plus de Kentera que vous n'auriez dû

Vous ne devez pas appliquer plus d'un sachet sur une période de 24 heures.

Si vous oubliez d'utiliser Kentera

Appliquez une dose unique dès que vous réalisez que vous avez oublié une application.

Si vous arrêtez d'utiliser Kentera

Si vous décidez de ne plus utiliser le gel, vos problèmes d'incontinence risquent de réapparaître et la fréquence de vos besoins d'uriner risque d'augmenter. Continuez à utiliser Kentera aussi longtemps qu'indiqué par votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS

Comme tous les médicaments, Kentera peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

La fréquence des effets indésirables mentionnés ci-dessous est définie selon la convention suivante :

- Très fréquent (affecte plus d'une personne sur 10)
- Fréquent (affecte 1 à 10 personne[s] sur 100)
- Peu fréquent (affecte 1 à 10 personne[s] sur 1 000)
- Rare (affecte 1 à 10 personne[s] sur 10 000)
- Très rare (affecte moins de 1 personne sur 10 000)
- Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Effets indésirables fréquents

- maux de tête
- étourdissements
- bouche sèche
- constipation
- démangeaisons
- démangeaisons, inflammation ou douleur au niveau du site d'application

Effets indésirables peu fréquents

- infection de la vessie
- anxiété
- confusion
- nervosité
- agitation
- difficulté à dormir
- diminution du niveau de potassium dans le sang, ce qui peut provoquer une faiblesse musculaire, palpitations ou une anomalie du rythme cardiaque
- se sentir soucieux
- envie de dormir, somnolence
- arrière-goût, altération du goût, sensation anormale du goût (ex. goût métallique dans la bouche)
- mauvais sommeil
- tremblement
- sensation d'yeux collants, de sable dans les yeux
- sensation d'étourdissement ou de vertige
- battements cardiaques irréguliers
- battements cardiaques irréguliers et rapides
- rougeur prononcée de la peau
- toux
- augmentation du mucus, glaires
- selles molles ou liquides
- sensation de mal-être, nausées
- indigestion, brûlures d'estomac
- vomissements
- gonflement des vaisseaux sanguins autour de l'anus
- éruption cutanée
- sécheresse de la peau
- démangeaisons cutanées
- miction douloureuse ou difficultés à uriner
- présence de sang dans les urines
- douleurs rénales

- début lent ou retardé de la miction urinaire
- fatigue, épuisement
- gonflement des chevilles, des pieds ou des doigts
- légers renflements de la peau au niveau du site d'application
- engourdissement au niveau du site d'application
- rougeur au niveau du site d'application
- irritation au niveau du site d'application
- douleur au niveau du site d'application
- survenue de bulles de pus au niveau du site d'application
- électrocardiogramme anormal (ECG ; test cardiaque)
- modifications de l'ECG
- augmentation du taux sanguin de chlore

Effets indésirables rares

- réaction de panique
- confusion mentale
- hallucinations
- désorientation
- altération de la mémoire
- perte de mémoire
- fatigue anormale
- difficultés de concentration

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER KENTERA

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Kentera après la date de péremption mentionnée sur le sachet et la boîte après « EXP ». La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Kentera contient de l'alcool et est considéré comme inflammable. Le produit ne doit pas entrer en contact avec une flamme.

Appliquer le produit immédiatement après l'ouverture du sachet. Les sachets vides et le produit non utilisé doivent être éliminés conformément à la réglementation en vigueur.

6. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

Que contient Kentera

- La substance active est l'oxybutynine. Chaque sachet de 1 gramme de gel contient 90,7 mg d'oxybutynine, permettant une administration individuelle d'environ 4 mg/jour.

- Les autres composants sont : éthanol (96 %), glycérol, hydroxypropylcellulose, hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH) et eau purifiée.

Qu'est-ce que Kentera et contenu de l'emballage extérieur

Kentera est un gel hydro-alcoolique à séchage rapide, clair, lisse, sans odeur ni couleur, emballé dans des sachets unidoses. Chaque sachet contient 1 g de gel. Chaque boîte contient 30 sachets.

Le sachet est construit à partir d'une poche en matériel laminé multicouche.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Pays-Bas

Fabricant

Nicobrand Limited
189 Castleroe Road
Coleraine
Irlande du Nord
BT51 3RP

Teva Pharmaceuticals Europe B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Pays-Bas

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Kentera 90,7 mg/g gel Oxybutynine

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser Kentera.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez tout effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Voir rubrique 4.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Kentera et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Kentera
3. Comment utiliser Kentera
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Kentera
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE KENTERA ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Kentera contient la substance active oxybutynine et est utilisé chez l'adulte pour contrôler les symptômes de l'incontinence urinaire par impériosité (émission involontaire d'urine) et/ou de l'augmentation de la fréquence des mictions et de l'impériosité urinaire (besoin immédiat d'uriner).

Kentera permet à la vessie de se dilater et de contenir ainsi un volume plus important d'urine.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT D'UTILISER KENTERA

N'utilisez jamais Kentera

- Si vous êtes hypersensible (allergique) à l'oxybutynine ou à l'un des autres composants contenus dans Kentera.
- Si vous présentez une maladie rare appelée myasthénie gravis, qui se caractérise par une faiblesse et une fatigue musculaire excessive.
- Si vous souffrez d'un glaucome ou si vous avez des antécédents familiaux de glaucome, informez-en votre médecin.
- Si vous avez des difficultés pour vider votre vessie.
- Si vous ne parvenez pas à avoir une défécation complète.

Faites attention avec Kentera

Si vous présentez l'une des situations suivantes :

- Problèmes hépatiques,
- Problèmes rénaux,

- Difficultés à uriner,
- Blocage intestinal,
- Sang dans les selles,
- Faiblesse musculaire généralisée,
- Douleur à la déglutition,
- Incapacité à vider la vessie pendant la miction,
- Rétention d'aliments dans l'estomac après les repas,
- Si vous avez plus de 65 ans,
- Sécheresse buccale chronique compliquée d'une maladie parodontale ou d'une infection fongique,
- Trouble nerveux affectant les fonctions autonomes (involontaires) suivantes de l'organisme : fréquence cardiaque, pression artérielle, transpiration ou digestion,
- Troubles de la mémoire, du langage ou des capacités intellectuelles,
- Une maladie neurologique progressive caractérisée par un tremblement des muscles au repos, une rigidité, une lenteur des mouvements, un déséquilibre et une démarche trainante,
- Une hyperactivité de la thyroïde entraînant une augmentation de l'appétit, une perte de poids ou une sudation excessive,
- Un rétrécissement des vaisseaux sanguins qui portent le sang et l'oxygène au cœur,
- Des problèmes cardiaques qui peuvent provoquer un souffle court ou un gonflement des chevilles,
- Des battements cardiaques irréguliers,
- Des battements cardiaques accélérés,
- Pression sanguine élevée (hypertension),
- Un grossissement de la prostate.

Comme le traitement avec l'oxybutynine peut provoquer une diminution de la transpiration, il y a une augmentation du risque de fièvre et de coup de chaleur en cas d'exposition à de hautes températures.

Enfants et adolescents

L'utilisation de Kentera n'est recommandée ni chez les enfants ni chez les adolescents de moins de 18 ans.

Utilisation d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

L'utilisation de Kentera en même temps qu'un autre médicament ayant des effets indésirables similaires, comme sécheresse de la bouche, constipation ou somnolence, peut augmenter la fréquence et l'intensité de ces effets.

L'oxybutynine peut ralentir la motilité digestive et avoir un impact sur l'absorption des médicaments pris par voie orale, interférer avec les thérapies pour le transit intestinal et l'utilisation de ce médicament en même temps que d'autres médicaments peut augmenter l'effet de l'oxybutynine. En particulier :

- Le kétoconazole, l'itraconazole ou le fluconazole (utilisés pour le traitement des infections fongiques).
- L'érythromycine, un antibiotique macrolide (utilisé dans le traitement des infections bactériennes).
- Le bipéridène, la lévodopa ou l'amantadine (utilisés dans le traitement de la maladie de Parkinson).
- Les antihistaminiques (utilisés dans le traitement des allergies comme le rhume des foies).
- Les phénothiazines, les butyrophénones ou la clozapine (utilisés dans le traitement des maladies mentales).
- Les antidépresseurs tricycliques (utilisés dans le traitement de la dépression).
- La quinine (utilisée pour traiter les anomalies du rythme cardiaque).
- Le dipyridamole (utilisé dans le traitement des problèmes de coagulation du sang).

- L'atropine et d'autres médicaments anticholinergiques (utilisés dans le traitement des troubles gastriques, comme le syndrome de l'intestin irritable).

Aliments et boissons

L'oxybutynine peut provoquer une somnolence ou une vision trouble. Il est possible que la somnolence augmente avec la consommation d'alcool.

Grossesse et allaitement

Demandez conseil à votre médecin avant de prendre tout médicament.

Consultez votre médecin avant d'utiliser Kentera si vous êtes enceinte, si vous pensez pouvoir l'être ou si vous désirez le devenir. N'utilisez pas Kentera si vous êtes enceinte à moins que le médecin ne vous le prescrive.

Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez effectuer un test de grossesse avant d'utiliser Kentera. Vous devez utiliser un contraceptif lorsque vous utilisez Kentera.

Une faible quantité d'oxybutynine administrée par voie orale est excrétée dans le lait maternel. En conséquence, l'utilisation d'oxybutynine n'est pas recommandée pendant l'allaitement.

Maintenez le site d'application couvert avec un linge lorsque vous entrez en contact avec des femmes qui allaitent ou des enfants allaités.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Kentera peut provoquer une somnolence, une torpeur ou une vision trouble. Prenez des précautions spéciales lorsque vous conduisez des véhicules ou utilisez des machines.

3. COMMENT UTILISER KENTERA

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

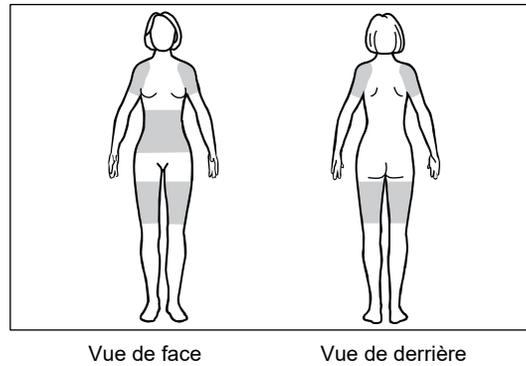
La dose habituelle est d'une dose fournie par le récipient multidose avec pompe doseuse appliquée une fois par jour sur la peau sèche et saine de l'abdomen, de la partie supérieure du bras/épaule ou des cuisses, ce qui permet d'administrer 4 mg d'oxybutynine en 24 heures.

Important : Kentera est destiné seulement à l'administration par voie cutanée. Kentera ne doit pas être administré par voie orale. Évitez le contact avec les yeux, le nez, les plaies ouvertes, la peau récemment rasée et les éruptions cutanées ou toute autre zone non indiquée pour l'application de Kentera.

Étape 1 : Les sites d'application indiqués pour Kentera sont les zones grisées montrées sur la figure A. Il s'agit de l'abdomen (région de l'estomac), de la partie supérieure du bras/épaule et de la cuisse. Choisissez un site approuvé pour l'application de Kentera. Appliquez Kentera seulement sur une peau saine.

Les sites d'application doivent être alternés. L'application de Kentera ne doit pas être effectuée sur le même site de manière consécutive. L'alternance des sites d'application à chaque dose peut aider à réduire le risque de développer une irritation cutanée. Ne jamais appliquer Kentera sur les zones non approuvées.

Figure A :

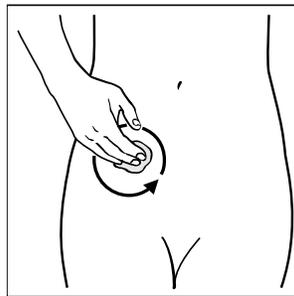


Étape 2 : Lavez vos mains avec de l'eau et du savon avant d'appliquer Kentera.

Étape 3 : Lavez la zone du corps où Kentera sera appliqué avec de l'eau et un savon doux.
Laissez sécher complètement la zone d'application.

Étape 4 : Étalez Kentera sur votre peau et massez doucement jusqu'à ce qu'il soit sec.
Arrêtez de masser lorsque Kentera est sec. Si vous appliquez Kentera sur le ventre, prenez soin d'éviter la zone autour du nombril. Voir figure B.

Figure B :



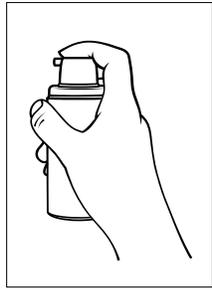
Étape 5 : Après l'application de Kentera, lavez-vous immédiatement et soigneusement les mains avec de l'eau et du savon.
Évitez de prendre des bains, des douches, de nager, de faire des exercices ou de mouiller le site d'application dans l'eau durant l'heure qui suit l'application.
Le site d'application doit être couvert avec un vêtement lorsque Kentera est sec.

Comment utiliser le récipient multidose avec pompe doseuse :

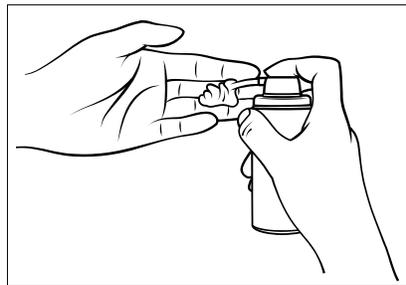
Il est important de lire et de suivre ces instructions sur le mode d'utilisation de la pompe Kentera avec attention.

Étape 1 : Avant d'utiliser la pompe doseuse pour la première fois, celle-ci doit être amorcée. Pour amorcer la pompe, appuyez de manière répétée sur le mécanisme de pompage jusqu'à ce que le gel apparaisse ; appuyez alors sur la pompe une fois encore et éliminez cette dose de produit pour assurer un dosage précis. La pompe est alors amorcée et prête à l'emploi. Après avoir terminé l'étape d'amorçage, 30 doses restent dans la pompe.

Figure C :



Étape 2 : Appuyez sur la pompe pour expulser la dose sur votre main (paume ou bout des doigts) ou directement sur le site d'application. La quantité de gel expulsé par la pompe sera équivalente à une petite pièce de monnaie (20 mm de diamètre) sur votre peau. Appliquez comme indiqué ci-dessus. Repositionnez toujours fermement le petit bouchon de protection sur la pointe de l'embout de la pompe et le gros bouchon sur le dessus de la pompe après chaque utilisation. Si l'amorçage doit être répété durant l'utilisation (aucun gel n'est expulsé lors de la pression sur la pompe), répétez les instructions précédentes. Après 30 doses, jetez la pompe Kentera. La pompe Kentera doit être jetée soigneusement dans les ordures ménagères afin de prévenir une application ou une ingestion accidentelle par les membres de la famille ou les animaux.



Si vous avez utilisé plus de Kentera que vous n'auriez dû

Vous ne devez pas appliquer plus d'une dose calibrée sur une période de 24 heures.

Si vous oubliez d'utiliser Kentera

Appliquez une dose unique dès que vous réalisez que vous avez oublié une application.

Si vous arrêtez d'utiliser Kentera

Si vous décidez de ne plus utiliser le gel, vos problèmes d'incontinence risquent de réapparaître et la fréquence de vos besoins d'uriner risque d'augmenter. Continuez à utiliser Kentera aussi longtemps qu'indiqué par votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS

Comme tous les médicaments, Kentera peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

La fréquence des effets indésirables mentionnés ci-dessous est définie selon la convention suivante :

- Très fréquent (affecte plus d'une personne sur 10)
- Fréquent (affecte 1 à 10 personne[s] sur 100)
- Peu fréquent (affecte 1 à 10 personne[s] sur 1 000)

- Rare (affecte 1 à 10 personne[s] sur 10 000)
- Très rare (affecte moins de 1 personne sur 10 000)
- Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Effets indésirables fréquents

- maux de tête
- étourdissements
- bouche sèche
- constipation
- démangeaisons
- démangeaisons, inflammation ou douleur au niveau du site d'application

Effets indésirables peu fréquents

- infection de la vessie
- anxiété
- confusion
- nervosité
- agitation
- difficulté à dormir
- diminution du niveau de potassium dans le sang, ce qui peut provoquer une faiblesse musculaire, palpitations ou une anomalie du rythme cardiaque
- se sentir soucieux
- envie de dormir, somnolence
- arrière-goût, altération du goût, sensation anormale du goût (ex. goût métallique dans la bouche)
- mauvais sommeil
- tremblement
- sensation d'yeux collants, de sable dans les yeux
- sensation d'étourdissement ou de vertige
- battements cardiaques irréguliers
- battements cardiaques irréguliers et rapides
- rougeur prononcée de la peau
- toux
- augmentation du mucus, glaires
- selles molles ou liquides
- sensation de mal-être, nausées
- indigestion, brûlures d'estomac
- vomissements
- gonflement des vaisseaux sanguins autour de l'anus
- éruption cutanée
- sécheresse de la peau
- démangeaisons cutanées
- miction douloureuse ou difficultés à uriner
- présence de sang dans les urines
- douleurs rénales
- début lent ou retardé de la miction urinaire
- fatigue, épuisement
- gonflement des chevilles, des pieds ou des doigts
- légers renflements de la peau au niveau du site d'application
- engourdissement au niveau du site d'application
- rougeur au niveau du site d'application
- irritation au niveau du site d'application
- douleur au niveau du site d'application
- survenue de bulles de pus au niveau du site d'application

- électrocardiogramme anormal (ECG ; test cardiaque)
- modifications de l'ECG
- augmentation du taux sanguin de chlore

Effets indésirables rares

- réaction de panique
- confusion mentale
- hallucinations
- désorientation
- altération de la mémoire
- perte de mémoire
- fatigue anormale
- difficultés de concentration

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER KENTERA

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Kentera après la date de péremption qui est indiquée sur le récipient multidose avec pompe doseuse et la boîte après « EXP ». La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler. Stocker la pompe en position verticale.

Kentera contient de l'alcool et est considéré comme inflammable. Le produit ne doit pas entrer en contact avec une flamme.

Appliquer le produit immédiatement après que la dose calibrée a été expulsée du récipient multidose avec pompe doseuse. Les récipients multidose vides doivent être éliminés conformément à la réglementation en vigueur.

6. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

Que contient Kentera

- La substance active est l'oxybutynine. Chaque dose calibrée de 1 gramme de gel contient 90,7 mg d'oxybutynine, permettant une administration individuelle d'environ 4 mg/jour.
- Les autres composants sont : éthanol (96 %), glycérol, hydroxypropylcellulose, hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH) et eau purifiée.

Qu'est-ce que Kentera et contenu de la pompe

Kentera est un gel hydro-alcoolique à séchage rapide, clair, lisse, sans odeur ni couleur, emballé dans un récipient multidose avec pompe doseuse. Chaque récipient multidose contient au moins 30 grammes de

Kentera et permet de dispenser 30 doses calibrées de 1 gramme. Chaque boîte contient 1 récipient multidose avec pompe doseuse.

Le récipient multidose est constitué d'une bouteille recouverte à l'intérieur d'une pellicule, d'une pompe doseuse et d'un bouchon.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Pays-Bas

Fabricant

Nicobrand Limited
189 Castleroe Road
Coleraine
Irlande du Nord
BT51 3RP

Teva Pharmaceuticals Europe B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Pays-Bas

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>.