

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kentera 3,9 mg / 24 ore – cerotto transdermico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni cerotto transdermico contiene 36 mg di ossibutinina. La superficie del cerotto è di 39 cm² con un rilascio nominale di 3,9 mg di ossibutinina nell'arco di 24 ore.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Cerotto transdermico. Il cerotto è in plastica trasparente ed è dotato di un supporto adesivo, protetto da uno strato staccabile che deve essere rimosso prima dell'applicazione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico dell'incontinenza urinaria da urgenza e/o dell'aumentata frequenza e urgenza urinaria in pazienti adulti affetti da vescica instabile.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il cerotto deve essere applicato sulla cute asciutta e intatta dell'addome, del fianco o dei glutei, immediatamente dopo averlo estratto dalla bustina protettiva. Ad ogni nuovo cerotto si deve scegliere una nuova zona di applicazione, per evitare di applicarlo sulla stessa sede entro 7 giorni dall'applicazione precedente.

La dose raccomandata è un cerotto transdermico da 3,9 mg applicato due volte a settimana (ogni 3 - 4 giorni).

Popolazione anziana

In base all'esperienza degli studi clinici non si ritiene necessario un aggiustamento della dose in questa popolazione. Tuttavia, Kentera deve essere usato con cautela nei pazienti anziani, che possono essere più sensibili agli effetti degli anticolinergici ad azione centrale e presentare differenze nella farmacocinetica (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Kentera nella popolazione pediatrica non sono state stabilite. L'uso di Kentera nella popolazione pediatrica non è raccomandato. I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 4.8, ma non vengono fornite raccomandazioni sulla posologia.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Kentera è controindicato in pazienti con ritenzione urinaria, con patologia gastrointestinale grave, miastenia gravis o glaucoma ad angolo chiuso, nonché in pazienti a rischio di queste condizioni.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Kentera deve essere somministrato con prudenza a pazienti con compromissione epatica o renale. L'uso di Kentera in pazienti con compromissione epatica deve essere monitorato attentamente. Altre cause di minzione frequente (scompenso cardiaco o patologia renale) devono essere valutate prima del trattamento con Kentera. In caso di infezione delle vie urinarie si deve avviare un'adeguata terapia antibatterica.

Ritenzione urinaria: i prodotti anticolinergici devono essere somministrati con prudenza a pazienti affetti da un'ostruzione del flusso vescicale clinicamente significativa, per il rischio di ritenzione urinaria.

Kentera deve essere usato con cautela nei pazienti anziani, che possono essere più sensibili agli effetti degli anticolinergici ad azione centrale e presentare differenze nella farmacocinetica.

In totale, 496 pazienti sono stati esposti a Kentera nello studio di 12 settimane randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, e nello studio di estensione di 14 settimane sulla sicurezza. Di questi, 188 pazienti (38%) erano di età pari o superiore a 65 anni e non presentavano differenze complessive in termini di sicurezza o efficacia rispetto ai pazienti più giovani. Pertanto, in base all'attuale esperienza clinica, non si ritiene necessario un aggiustamento della dose nei pazienti anziani.

All'uso di ossibutinina sono stati associati eventi anticolinergici del SNC e psichiatrici, quali disturbi del sonno (ad es. insonnia) e disturbi cognitivi, specialmente nei pazienti anziani. Si deve usare cautela quando si somministra ossibutinina in concomitanza con altri medicinali anticolinergici (vedere anche paragrafo 4.5). Se un paziente presenta tali eventi, si deve sospendere il farmaco.

Durante l'utilizzo post-marketing sono stati segnalati altri eventi psichiatrici che implicano un meccanismo anticolinergico (vedere paragrafo 4.8).

La somministrazione orale di ossibutinina può giustificare le seguenti avvertenze, sebbene questi eventi non siano stati osservati durante gli studi clinici realizzati con Kentera:

Disturbi gastrointestinali: i medicinali anticolinergici possono ridurre la motilità gastrointestinale e devono essere somministrati con prudenza a pazienti affetti da disturbi ostruttivi gastrointestinali, per il rischio di ritenzione gastrica. Lo stesso vale per la colite ulcerosa e l'atonìa intestinale. I medicinali anticolinergici devono essere somministrati con prudenza a pazienti affetti da ernia iatale / reflusso gastroesofageo e/o che stanno assumendo contemporaneamente medicinali (ad es. bisfosfonati) che possono provocare o aggravare l'esofagite.

Gli anticolinergici devono essere somministrati con prudenza a pazienti affetti da neuropatia autonoma, deficit cognitivo o morbo di Parkinson.

I pazienti devono essere informati che lo stato di prostrazione da calore (febbre e colpo di calore dovuti ad una ridotta sudorazione) può verificarsi quando gli anticolinergici come l'ossibutinina vengono impiegati in un ambiente caldo. L'ossibutinina può aggravare i sintomi di ipertiroidismo, cardiopatia coronarica, scompenso cardiaco congestizio, aritmie cardiache, tachicardia, ipertensione ed ipertrofia prostatica.

L'ossibutinina può inibire le secrezioni salivari inducendo così carie, parodontosi o candidosi orale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'uso concomitante di ossibutinina con altri medicinali anticolinergici o con altri agenti che competono per il metabolismo dell'enzima CYP3A4, può aumentare la frequenza o la gravità della secchezza delle fauci, della stitichezza e della sonnolenza.

Gli agenti anticolinergici potrebbero alterare l'assorbimento di alcuni medicinali somministrati in concomitanza, per gli effetti anticolinergici sulla motilità gastrointestinale. Poiché l'ossibutinina viene metabolizzata dall'isoenzima CYP3A4 del citocromo P450, non si possono escludere interazioni con i medicinali che inibiscono questo isoenzima. Ciò è da tenere presente in caso di somministrazione di azoli antifungini (ad es. ketoconazolo) o antibiotici macrolidi (ad es. eritromicina) in concomitanza con l'ossibutinina.

L'attività anticolinergica dell'ossibutinina viene aumentata dalla somministrazione concomitante di altri anticolinergici o di medicinali con attività anticolinergica, come ad esempio l'amantadina ed altri medicinali anticolinergici antiparkinsoniani (ad es. biperidene, levodopa), gli antistaminici, gli antipsicotici (ad es. fenotiazine, butirrofenoni, clozapina), la chinidina, gli antidepressivi triciclici, l'atropina e i composti ad essa correlati come gli antispastici atropinici, il dipiridamolo.

I pazienti devono essere informati della possibilità che l'alcol aumenti la sonnolenza provocata da agenti anticolinergici come l'ossibutinina (vedere paragrafo 4.7).

L'ossibutinina può antagonizzare l'effetto delle terapie procinetiche.

4.6 Gravidanza e allattamento

Non vi sono dati adeguati provenienti dall'uso del cerotto transdermico di ossibutinina in donne in gravidanza.

Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva di lieve entità (vedere paragrafo 5.3). Kentera non deve essere usato durante la gravidanza se non in caso di assoluta necessità.

Quando l'ossibutinina viene somministrata durante l'allattamento, una piccola quantità viene escreta nel latte materno. Si sconsiglia pertanto l'uso dell'ossibutinina durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Poiché Kentera può provocare sonnolenza o vista offuscata, si deve raccomandare cautela ai pazienti durante la guida di veicoli o l'uso di macchinari (vedere paragrafo 4.5).

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse al farmaco riferite più comunemente sono state le reazioni nella sede di applicazione, verificatesi nel 23,1% dei pazienti. Altre reazioni avverse al farmaco riferite comunemente sono state secchezza delle fauci (8,6%), stipsi (3,9%), diarrea (3,2%), cefalea (3,0%), vertigini (2,3%) e vista offuscata (2,3%).

Tabella delle reazioni avverse

Di seguito sono elencate le reazioni avverse osservate negli studi clinici di fase 3 e 4, in base alla classificazione per sistemi e organi, e per frequenza. Le frequenze sono definite come segue: molto

comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine di gravità decrescente. Sono incluse anche le reazioni avverse post-marketing non riscontrate negli studi clinici.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Incidenza	Reazioni avverse
Infezioni e infestazioni	Comune	Infezione delle vie urinarie
	Non comune	Infezione delle alte vie respiratorie, infezione fungina
Disturbi psichiatrici	Non comune	Ansia, confusione, nervosismo, agitazione, insonnia
	Raro	Reazione di panico#, delirio#, allucinazioni#, disorientamento#
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea, sonnolenza
	Raro	Compromissione della memoria#, amnesia#, letargia#, disturbi dell'attenzione#
Patologie dell'occhio	Comune	Vista offuscata
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Comune	Vertigine
Patologie cardiache	Non comune	Palpitazioni
Patologie vascolari	Non comune	Orticaria, vampate di calore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Rinite
Patologie gastrointestinali	Comune	Secchezza delle fauci, stipsi, diarrea, nausea, dolore addominale
	Non comune	Disturbi addominali, dispepsia
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Dolore lombare
Patologie renali e urinarie	Non comune	Ritenzione urinaria, disuria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Prurito nella sede di applicazione
	Comune	Eritema nella sede di applicazione, reazione nella sede di applicazione, eruzione nella sede di applicazione
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Non comune	Lesione inflitta

reazioni avverse riferite esclusivamente a segnalazioni post-marketing (non riscontrate negli studi clinici), la cui categoria di frequenza è stata stimata dai dati sulla sicurezza degli studi clinici, e segnalate in associazione con l'uso topico di ossibutinina (effetti di classe degli anticolinergici).

Le reazioni avverse considerate associate alla terapia anticolinergica in generale o osservate con la somministrazione orale di ossibutinina, ma finora non osservate con Kentera negli studi clinici o dopo l'immissione in commercio, sono: anoressia, vomito, esofagite da reflusso, ridotta sudorazione, colpo di calore, ridotta lacrimazione, midriasi, tachicardia, aritmia, incubi, irrequietezza, convulsioni, ipertensione intraoculare e induzione di glaucoma, paranoia, fotosensibilità, disfunzione erettile.

Popolazione pediatrica

Durante l'utilizzo post-marketing in questa fascia di età sono stati segnalati casi di allucinazioni (associati a manifestazioni d'ansia) e disturbi del sonno legati all'ossibutinina. I bambini possono essere più sensibili agli effetti del prodotto, in particolare alle reazioni avverse che interessano il SNC e a quelle psichiatriche.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell' Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

La concentrazione di ossibutinina nel plasma diminuisce entro 1 - 2 ore dopo aver rimosso il(i) sistema(i) transdermico(i). I pazienti devono essere monitorati fino alla scomparsa dei sintomi. Il sovradosaggio con ossibutinina è stato associato agli effetti anticolinergici fra cui eccitazione a livello del SNC, vampate di calore, febbre, disidratazione, aritmia cardiaca, vomito e ritenzione urinaria. Sono stati riferiti due casi di ingestione di 100 mg di cloruro di ossibutinina per via orale, in associazione con alcool in un ragazzo di 13 anni che ha manifestato perdita di memoria e in una donna di 34 anni che ha manifestato stupor, seguito da disorientamento ed agitazione al risveglio, pupille dilatate, cute secca, aritmia cardiaca e ritenzione urinaria. Entrambi i pazienti si sono ripresi completamente dopo un trattamento sintomatico.

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio con Kentera.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antispastici delle vie urinarie, codice ATC: G04B D04.

Meccanismo di azione: l'ossibutinina agisce da antagonista competitivo dell'acetilcolina sui recettori muscarinici postgangliari, rilasciando la muscolatura liscia della vescica.

Effetti farmacodinamici:

In pazienti con vescica iperattiva, caratterizzata da instabilità o iperreflessia del muscolo detrusore, studi cistometrici hanno dimostrato che l'ossibutinina aumenta la capacità vescicale massima ed aumenta il volume alla prima contrazione del muscolo detrusore. L'ossibutinina, quindi, riduce l'urgenza minzionale e la frequenza sia degli episodi di incontinenza sia della minzione volontaria.

L'ossibutinina è una miscela racemica (50:50) degli isomeri R ed S. L'attività antimuscarinica risiede prevalentemente nell'isomero R. L'isomero R dell'ossibutinina mostra una maggiore selettività per i sottotipi muscarinici M₁ ed M₃ (prevalenti nel muscolo detrusore vescicale e nella ghiandola parotidea) rispetto al sottotipo M₂ (prevalente nel tessuto cardiaco). Il metabolita attivo, la N-desetil-ossibutinina, ha un'attività farmacologica sul muscolo detrusore umano simile a quella degli studi *in vitro* con l'ossibutinina, ma ha un'affinità di legame al tessuto parotideo maggiore dell'ossibutinina. L'ossibutinina sotto forma di base libera è farmacologicamente equivalente all'ossibutinina cloridrato.

Efficacia clinica:

Un totale di 957 pazienti affetti da incontinenza urinaria da urgenza sono stati valutati in tre studi controllati in cui si confrontava Kentera con placebo, ossibutinina orale e/o tolterodina in capsule ad azione prolungata. Sono state valutate le riduzioni degli episodi settimanali di incontinenza, della

frequenza urinaria e del volume di svuotamento vescicale. Kentera ha portato sensibili miglioramenti ai sintomi della vescica iperattiva rispetto al placebo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Kentera ha una concentrazione di ossibutinina sufficiente a mantenerne il trasporto continuo nell'arco dei 3 - 4 giorni dell'intervallo di somministrazione. L'ossibutinina viene trasportata attraverso la cute intatta e passa nella circolazione sistemica mediante diffusione passiva attraverso lo strato corneo dell'epidermide. Dopo l'applicazione di Kentera, la concentrazione di ossibutinina nel plasma aumenta per circa 24 - 48 ore, raggiungendo le concentrazioni massime medie di 3 - 4 ng/ml. Le condizioni di stato stazionario vengono raggiunte durante la seconda applicazione del cerotto transdermico. Successivamente, le concentrazioni si mantengono stazionarie per un periodo massimo di 96 ore. La differenza dell'AUC e della C_{max} dell'ossibutinina e del metabolita attivo, la N-desetil-ossibutinina, a seguito della somministrazione transdermica di Kentera sull'addome, sui glutei o sul fianco, non ha rilevanza clinica.

Distribuzione

L'ossibutinina viene distribuita ampiamente nei tessuti a seguito dell'assorbimento sistemico. È stato calcolato che il volume di distribuzione è di 193 l a seguito di somministrazione endovenosa di 5 mg di ossibutinina cloridrato.

Metabolismo

L'ossibutinina somministrata per via orale viene metabolizzata principalmente dai sistemi enzimatici del citocromo P450, in particolare dal CYP3A4, presente in prevalenza nel fegato e nella parete intestinale. I metaboliti comprendono l'acido fenilcicloesil glicolico, farmacologicamente inattivo, e la N-desetil-ossibutinina, che è farmacologicamente attiva. La somministrazione transdermica dell'ossibutinina evita il metabolismo gastrointestinale ed epatico di primo passaggio, riducendo la formazione del metabolita N-desetil.

Escrezione

L'ossibutinina viene ampiamente metabolizzata dal fegato, vedi sopra, con meno dello 0,1% della dose somministrata escreta immodificata nelle urine. Inoltre, meno dello 0,1% della dose somministrata viene escreta sotto forma del metabolita N-desetil-ossibutinina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici ottenuti da studi di tossicologia acuta, tossicità per somministrazioni ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità locale non evidenziano particolari rischi per l'uomo. Ad una concentrazione di 0,4 mg/kg/die di ossibutinina somministrata per via sottocutanea, la frequenza di anomalie organiche è aumentata significativamente, ma è stata osservata solo in presenza di tossicità materna. Kentera rilascia circa 0,08 mg/kg/die. Ad ogni modo, non essendo chiara l'associazione fra la tossicità materna e l'effetto sullo sviluppo, la rilevanza per la sicurezza dell'uomo non può essere definita. Nello studio sulla fertilità condotto sui ratti con somministrazione sottocutanea, se per i maschi non è stato riscontrato alcun effetto, nelle femmine la fertilità veniva compromessa ed è stato identificato un livello NOAEL (*no observed adverse effect level* = livello più alto di dose che non produce effetto tossico) di 5 mg/kg.

Valutazione del rischio ambientale

Il principio attivo ossibutinina persiste nell'ambiente.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Pellicola di rivestimento
Poliestere/etilenvinil acetato (PET/EVA) trasparente

Strato centrale
triacetina

Soluzione adesiva a base di copolimeri acrilici, contenente domini di 2-etilesil acrilato, N-vinilpirrolidone e polimero esametilen glicole dimetacrilato.

Pellicola da staccare
Poliestere siliconato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non refrigerare o congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

I cerotti transdermici sono contenuti singolarmente in bustine in laminato di LDPE/carta e forniti in scatole da 2, 8 o 24 cerotti con calendario per il paziente.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Applicare immediatamente dopo l'estrazione dalla bustina protettiva. Dopo l'uso, il cerotto contiene ancora significative quantità di principi attivi. I principi attivi residui del cerotto possono avere effetti dannosi se raggiungono l'ambiente acquoso. Di conseguenza, dopo aver rimosso il cerotto usato, questo deve essere piegato a metà, con il lato adesivo rivolto verso l'interno in modo che la membrana di rilascio non sia esposta, inserito nella bustina originale e smaltito in condizioni di sicurezza lontano dalla portata dei bambini. Sia i cerotti usati che quelli nuovi devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali o resi in farmacia. I cerotti usati non devono essere gettati nel water né smaltiti utilizzando sistemi di eliminazione dei residui liquidi.

Le attività che comportano un'eccessiva sudorazione o l'esposizione all'acqua o a temperature estreme possono causare problemi di aderenza del cerotto. Non si deve esporre il cerotto al sole.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/03/270/001	8 cerotti transdermici
EU/1/03/270/002	24 cerotti transdermici
EU/1/03/270/003	2 cerotti transdermici

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15/06/2004
Data dell'ultimo rinnovo: 30/04/2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA)<http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kentera 90,7 mg/g gel in bustina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni bustina da 1 grammo di gel contiene 90,7 mg di ossibutinina (come 100 mg di ossibutinina cloridrato) che corrispondono a un rilascio nominale di circa 4 mg/die.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Gel in bustina.

Gel idroalcolico incolore, inodore, uniforme, trasparente, a essiccamento rapido.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico dell'incontinenza urinaria da urgenza e/o dell'aumentata frequenza e urgenza urinaria in pazienti adulti affetti da vescica instabile.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è una bustina applicata una volta al giorno, che corrisponde a una dose rilasciata di circa 4 mg.

Popolazione anziana

In base all'esperienza degli studi clinici non si ritiene necessario un aggiustamento della dose in questa popolazione. Tuttavia, Kentera deve essere usato con cautela nei pazienti anziani, che possono essere più sensibili agli effetti degli anticolinergici ad azione centrale e presentare differenze nella farmacocinetica (vedere paragrafo 4.4)..

Compromissione renale

Non c'è esperienza sull'uso di Kentera in pazienti con compromissione renale.

Compromissione epatica

Non c'è esperienza sull'uso di Kentera in pazienti con compromissione epatica.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Kentera nella popolazione pediatrica non sono state stabilite. L'uso di Kentera nella popolazione pediatrica non è raccomandato. I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 4.8, ma non vengono fornite raccomandazioni sulla posologia.

Modo di somministrazione

Kentera deve essere applicato sulla cute asciutta e intatta dell'addome, sulla parte superiore delle braccia/spalle o sulle cosce, cambiando ciclicamente la sede di applicazione. Non si deve ripetere l'applicazione nella stessa sede per più giorni consecutivi.

Per un'ora dopo l'applicazione evitare di fare il bagno o la doccia, nuotare, svolgere attività fisica o immergere nell'acqua la sede di applicazione (vedere paragrafo 4.4).

Quando il gel è asciutto si consiglia di coprire con gli indumenti la sede di applicazione.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti.

Kentera è controindicato nei pazienti con ritenzione urinaria, con patologia gastrointestinale grave, miastenia gravis o glaucoma ad angolo chiuso, nonché nei pazienti a rischio per queste condizioni.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Lo strato corneo è l'elemento che limita la velocità del rilascio transdermico, per cui eventuali soluzioni di continuità consentirebbero un accesso diretto all'epidermide, aumentando potenzialmente la penetrazione del medicinale e facilitandone la migrazione nel torrente circolatorio. Pertanto Kentera non deve essere applicato su una superficie cutanea rasata di recente o lesionata.

Per un'ora dopo l'applicazione evitare di fare il bagno o la doccia, nuotare, svolgere attività fisica o immergere nell'acqua la sede di applicazione.

Quando Kentera è asciutto si consiglia di coprire con gli indumenti la sede di applicazione.

Non è stato studiato l'effetto della febbre, dell'esposizione a fonti di calore esterne, dell'esposizione al sole o della sauna, sulle caratteristiche dell'assorbimento di Kentera.

Compromissione del metabolismo

Kentera deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione epatica o renale. L'uso di Kentera nei pazienti con compromissione epatica deve essere attentamente monitorato, dal momento che l'ossibutinina è ampiamente metabolizzata nel fegato. Prima del trattamento con Kentera devono essere valutate altre cause di minzione frequente (insufficienza cardiaca o patologia renale). In presenza di infezione delle vie urinarie deve essere instaurata un'adeguata terapia antibatterica.

Ritenzione urinaria

Per il rischio di ritenzione urinaria, i medicinali anticolinergici devono essere somministrati con cautela nei pazienti con ostruzione clinicamente significativa del deflusso vescicale.

La somministrazione orale di ossibutinina potrebbe giustificare le seguenti avvertenze, sebbene questi eventi non siano stati osservati durante gli studi clinici con Kentera:

Disturbi gastrointestinali

I medicinali anticolinergici potrebbero ridurre la motilità gastrointestinale e devono essere somministrati con cautela nei pazienti affetti da disturbi ostruttivi gastrointestinali, per il rischio di ritenzione gastrica, e in condizioni quali la colite ulcerosa e l'atonía intestinale. I medicinali anticolinergici devono essere utilizzati con cautela nei pazienti affetti da ernia iatale/reflusso gastroesofageo e/o che stanno assumendo contemporaneamente medicinali (ad es. bisfosfonati) che possono provocare o peggiorare l'esofagite.

Kentera deve essere usato con cautela nei pazienti anziani, che possono essere più sensibili agli effetti degli anticolinergici ad azione centrale e presentare differenze nella farmacocinetica.

In totale, 496 pazienti sono stati esposti a Kentera nello studio di 12 settimane randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, e nello studio di estensione di 14 settimane sulla sicurezza. Di questi, 188 pazienti (38%) erano di età pari o superiore a 65 anni e non presentavano differenze complessive in termini di sicurezza o efficacia rispetto ai pazienti più giovani. Pertanto, in base all'attuale esperienza clinica, non si ritiene necessario un aggiustamento della dose nei pazienti anziani.

All'uso di ossibutinina sono stati associati eventi anticolinergici del SNC e psichiatrici, quali disturbi del sonno (ad es. insonnia) e disturbi cognitivi, specialmente nei pazienti anziani. Si deve usare cautela quando si somministra ossibutinina in concomitanza con altri medicinali anticolinergici (vedere anche paragrafo 4.5). Se un paziente presenta tali eventi, si deve sospendere il farmaco.

Durante l'utilizzo post-marketing sono stati segnalati altri eventi psichiatrici che implicano un meccanismo anticolinergico (vedere paragrafo 4.8).

I medicinali anticolinergici devono essere utilizzati con cautela nei pazienti affetti da neuropatia autonoma, deficit cognitivo o morbo di Parkinson.

I pazienti devono essere informati del fatto che può verificarsi uno stato di prostrazione da calore (febbre e colpo di calore dovuti alla ridotta sudorazione), quando gli anticolinergici come l'ossibutinina vengono impiegati in un ambiente caldo.

L'ossibutinina potrebbe peggiorare i sintomi di ipertiroidismo, cardiopatia coronarica, insufficienza cardiaca congestizia, aritmie cardiache, tachicardia, ipertensione ed ipertrofia prostatica.

L'ossibutinina potrebbe inibire le secrezioni salivari inducendo così carie, parodontosi o candidosi orale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'uso concomitante dell'ossibutinina con altri medicinali anticolinergici o con altri principi attivi che competono per il metabolismo ad opera dell'enzima CYP3A4 potrebbe aumentare la frequenza o la gravità della secchezza della bocca, della costipazione e della sonnolenza. Poiché l'ossibutinina è metabolizzata dall'isoenzima CYP3A4 del citocromo P450, non si possono escludere interazioni con i medicinali che inibiscono questo isoenzima o con induttori noti del CYP3A4. Ciò è da tenere presente in caso di somministrazione di antifungini azolici (es. ketoconazolo) o antibiotici macrolidi (es. eritromicina) in concomitanza con l'ossibutinina. Anche il consumo di succo di pompelmo potrebbe influenzare il metabolismo dell'ossibutinina.

A causa degli effetti anticolinergici sulla motilità gastrointestinale, i medicinali anticolinergici potrebbero alterare l'assorbimento di alcuni medicinali somministrati in concomitanza.

L'attività anticolinergica dell'ossibutinina viene aumentata dalla somministrazione concomitante di altri anticolinergici o di medicinali ad attività anticolinergica, come l'amantadina e altri medicinali anticolinergici antiparkinsoniani (es. biperidene, levodopa), antistaminici, antipsicotici (es. fenotiazine, butirrofenoni, clozapina), la chinidina, antidepressivi triciclici, l'atropina e i composti ad essa correlati come gli antispastici atropinici e il dipiridamolo.

L'ossibutinina può provocare sonnolenza o visione offuscata. La sonnolenza può essere aumentata dal consumo di alcool. Poiché Kentera può provocare sonnolenza o visione offuscata, si deve raccomandare cautela ai pazienti durante la guida o l'utilizzo di macchinari (vedere paragrafo 4.7).

L'ossibutinina potrebbe antagonizzare le terapie procinetiche, come la cisapride e la metoclopramide e non deve essere somministrata in presenza di ridotta motilità gastrointestinale.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili/Contracezione negli uomini e nelle donne

Le donne in età fertile devono essere sottoposte a un test di gravidanza prima di iniziare la terapia e devono utilizzare qualche forma di contraccezione durante la terapia.

Gravidanza

Non ci sono dati adeguati relativi all'uso del gel topico di ossibutinina in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva di lieve entità (vedere paragrafo 5.3). Kentera non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Allattamento

I dati disponibili mostrano che l'ossibutinina è escreta nel latte dei ratti, ma non è noto se sia escreta nel latte umano. L'uso dell'ossibutinina durante l'allattamento non è raccomandato.

Fertilità

Non sono disponibili dati sui possibili effetti dell'uso dell'ossibutinina sulla fertilità dell'uomo e della donna. Gli studi sulla fertilità nei ratti indicano un margine di sicurezza di 6 volte negli animali adulti che si riproducono, sia maschi che femmine, quando Kentera è somministrato come prescritto (vedere paragrafo 5.3).

I pazienti in trattamento con Kentera devono coprire con gli indumenti le sedi di applicazione, quando vengono a contatto con donne in gravidanza o che allattano, o con bambini allattati al seno.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Kentera altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Poiché Kentera può provocare sonnolenza o visione offuscata, si deve raccomandare cautela ai pazienti durante la guida o l'utilizzo di macchinari (vedere paragrafo 4.5).

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

La sicurezza di Kentera è stata valutata in pazienti con incontinenza urinaria da urgenza in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli, di fase 3 che ha incluso 789 pazienti (389 pazienti trattati con Kentera e 400 con placebo).

La reazione avversa riportata con maggiore frequenza è stata la secchezza della bocca (Kentera 6,9%; placebo 2,8%). Altre reazioni avverse riportate sono state: prurito nella sede di applicazione (Kentera 2,1%; placebo 0,8%), dermatite nella sede di applicazione (Kentera 1,8%; placebo 0,3%), capogiro (Kentera 1,5%; placebo 0,5%), cefalea (Kentera 1,5%; placebo 2,8%), costipazione (Kentera 1,3%; placebo 1,0%) e prurito (Kentera 1,3%, placebo 1,3%).

Tabella delle reazioni avverse

Di seguito sono elencate le reazioni avverse osservate negli studi clinici di fase 3 e 4, in base alla classificazione per sistemi e organi, e per frequenza. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine di gravità decrescente. Sono incluse anche le reazioni avverse post-marketing non riscontrate negli studi clinici.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Incidenza	Reazioni avverse
Infezioni e infestazioni	Non comune	Infezioni delle vie urinarie
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non comune	Ipokaliemia
Disturbi psichiatrici	Non comune	Ansia, confusione, nervosismo, agitazione, insonnia
	Raro	Reazione di panico#, delirio#, allucinazioni#, disorientamento#
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea, capogiro
	Non comune	Sonnolenza, disgeusia, sonno di cattiva qualità, tremore
	Raro	Compromissione della memoria#, amnesia#, letargia#, disturbi dell'attenzione#
Patologie dell'occhio	Non comune	Occhio secco
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Vertigine
Patologie cardiache	Non comune	Fibrillazione atriale, flutter atriale, aritmia sinusale
Patologie vascolari	Non comune	Rossore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Tosse, ipersecrezione delle vie aeree superiori
Patologie gastrointestinali	Comune	Bocca secca, costipazione
	Non comune	Diarrea, nausea, dispepsia, vomito, emorroidi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Prurito
	Non comune	Eruzione cutanea, cute secca, esantema pruriginoso
Patologie renali e urinarie	Non comune	Disuria, ematuria, dolore renale, ritenzione di urina
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Prurito in sede di applicazione, dermatite in sede di applicazione
	Non comune	Affaticamento, edema periferico, papule in sede di applicazione, anestesia in sede di applicazione, eritema in sede di applicazione, irritazione in sede di applicazione, dolore in sede di applicazione, pustole in sede di applicazione
Esami diagnostici	Non comune	Elettrocardiogramma anormale, modificazione dell'elettrocardiogramma, cloremia aumentata

reazioni avverse riferite esclusivamente a segnalazioni post-marketing (non riscontrate negli studi clinici), la cui categoria di frequenza è stata stimata dai dati sulla sicurezza degli studi clinici, e segnalate in associazione con l'uso topico di ossibutinina (effetti di classe degli anticolinergici).

Le reazioni avverse considerate associate alla terapia anticolinergica in generale o osservate con la somministrazione orale di ossibutinina, ma finora non osservate con Kentera negli studi clinici o dopo l'immissione in commercio, sono: anoressia, vomito, esofagite da reflusso, ridotta sudorazione, colpo di calore, ridotta lacrimazione, midriasi, tachicardia, aritmia, incubi, irrequietezza, convulsioni, ipertensione intraoculare e induzione di glaucoma, paranoia, fotosensibilità, disfunzione erettile.

Popolazione pediatrica

Durante l'utilizzo post-marketing in questa fascia di età sono stati segnalati casi di allucinazioni (associati a manifestazioni d'ansia) e disturbi del sonno legati all'ossibutinina. I bambini possono essere più sensibili agli effetti del prodotto, in particolare alle reazioni avverse che interessano il SNC e a quelle psichiatriche.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell' Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio di ossibutinina è stato associato ad effetti anticolinergici tra i quali eccitazione del SNC, rossore, febbre, disidratazione, aritmia cardiaca, vomito e ritenzione di urina. I pazienti devono essere tenuti sotto controllo fino alla scomparsa dei sintomi. Le concentrazioni plasmatiche dell'ossibutinina iniziano a ridursi 24 ore dopo l'applicazione di Kentera. Sono stati riferiti due casi di ingestione di 100 mg di ossibutinina orale insieme ad alcol, in un ragazzo di 13 anni che ha manifestato perdita di memoria e in una donna di 34 anni che ha sviluppato stupor, seguito da disorientamento e agitazione al risveglio, pupille dilatate, cute secca, aritmia cardiaca e ritenzione urinaria. Entrambi i pazienti si sono ristabiliti completamente in seguito a trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: urologici, antispastici delle vie urinarie, codice ATC: G04B D04.

Meccanismo d'azione

L'ossibutinina agisce da antagonista competitivo dell'acetilcolina a livello dei recettori muscarinici postgangliari, rilasciando la muscolatura liscia della vescica.

Effetti farmacodinamici

In pazienti con vescica iperattiva, caratterizzata da instabilità o iperreflessia del muscolo detrusore, studi cistometrici hanno dimostrato che l'ossibutinina aumenta la capacità vescicale massima e il volume alla prima contrazione del detrusore. In questo modo l'ossibutinina riduce l'urgenza minzionale e la frequenza degli episodi di incontinenza e della minzione volontaria.

L'ossibutinina è una miscela racemica (50:50) degli isomeri R ed S. L'attività antimuscarinica risiede prevalentemente nell'isomero R. L'isomero R dell'ossibutinina mostra una maggiore selettività per i sottotipi muscarinici M₁ ed M₃ (prevalenti nel muscolo detrusore della vescica e nella parotide) rispetto al sottotipo M₂ (prevalente nel tessuto cardiaco). Il metabolita attivo, la N-desetilossibutinina, ha un'attività farmacologica sul muscolo detrusore umano simile a quella degli studi *in vitro* con l'ossibutinina, ma ha un'affinità di legame per il tessuto parotideo maggiore dell'ossibutinina. L'ossibutinina sotto forma di base libera è farmacologicamente equivalente all'ossibutinina cloridrato.

Efficacia clinica

L'efficacia e la sicurezza di Kentera sono state valutate in pazienti con incontinenza urinaria da urgenza in un unico studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli, che ha incluso 789 pazienti. Il trattamento in doppio cieco di 12 settimane prevedeva applicazioni giornaliere di Kentera o del corrispondente gel di placebo. Per un sottogruppo di pazienti che terminava la fase in doppio cieco era disponibile un trattamento in aperto di 14 settimane. I pazienti erano per la maggior parte caucasici (86,3%) e di sesso femminile (89,2%), con un'età media di 59,4 anni (intervallo: 18 – 88 anni). Il 75% circa dei pazienti non aveva assunto alcun precedente trattamento farmacologico per l'incontinenza.

I pazienti trattati con Kentera hanno ottenuto una riduzione statisticamente molto significativa del numero di episodi di incontinenza urinaria al giorno dal basale all'endpoint (endpoint primario di efficacia) rispetto al placebo ($p < 0,0001$), così come per gli endpoint secondari: una riduzione della frequenza urinaria media giornaliera ($p = 0,0017$) e un aumento del volume urinario medio per minzione ($p = 0,0018$). Con Kentera sono stati osservati anche miglioramenti significativi nelle valutazioni della qualità della vita effettuate durante lo studio.

La tabella che segue riassume la variazione della media e della mediana, rispetto al basale, degli episodi giornalieri di incontinenza (endpoint primario), della frequenza urinaria e del volume urinario per minzione tra i gruppi trattati con placebo e con il trattamento attivo.

Variazione della media e della mediana, rispetto al basale, degli episodi di incontinenza, della frequenza urinaria e del volume urinario per minzione alla 12a settimana (LOCF)

Parametro	Kentera (N=389)		Placebo (n=400)	
	Media (DS)	Mediana	Media (DS)	Mediana
Episodi giornalieri di incontinenza				
Basale	5,4 (3,26)	4,7	5,4 (3,28)	4,7
Variazione rispetto al basale	-3,0 (2,73)	-2,7	-2,5 (3,06)	-2,0
Valore p vs placebo	<0,0001		--	
Frequenza urinaria giornaliera				
Basale	12,4 (3,34)	11,7	12,2 (3,32)	11,3
Variazione rispetto al basale	-2,7 (3,21)	-2,7	-2,0 (2,82)	-1,7
Valore p vs placebo	0,0017		--	
Volume urinario per minzione (ml)				
Basale	163,4 (65,85)	160,1	167,9 (68,40)	160,6
Variazione rispetto al basale	21,0 (65,33)	11,5	3,8 (53,79)	0,0
Valore p vs placebo	0,0018		--	
Episodi giornalieri di nicturia				
Basale	2,5 (1,61)	2,3	2,5 (1,71)	2,3
Variazione rispetto al basale	-0,7 (1,40)	-0,7	-0,7 (1,32)	-0,7
Valore p vs placebo	0,1372		--	

Sulla base dell'Incontinence Impact Questionnaire (IIQ), con Kentera è stato osservato un effetto positivo significativo sulla qualità della vita durante il trattamento in doppio cieco. L'evidenza di questi risultati è

emersa dopo il primo mese di trattamento e si è mantenuta durante tutto il trattamento in doppio cieco, come dimostra la tabella che segue.

Variazione media (DS) rispetto al basale per il punteggio totale e per le sottoscale dell'IIQ alla 12a settimana (LOCF)

Punteggio	Kentera (N=389)	Placebo (n=400)	Valore p (Kentera vs placebo)
Punteggio totale	-72,1 (80,01)	-49,5 (76,59)	0,0005
Sottoscala dei viaggi	-20,9 (25,55)	-15,1 (24,82)	0,0068
Sottoscala dell'attività fisica	-18,0 (23,23)	-13,0 (21,68)	0,0078
Sottoscala delle relazioni sociali	-15,2 (20,07)	-9,7 (19,27)	0,0019
Sottoscala del benessere emotivo	-18,1 (21,96)	-11,8 (20,64)	0,0002

Effetti positivi significativi sono stati osservati anche per ciascun dominio delle sottoscale dell'IIQ e per sei dei dieci domini della qualità della vita, compreso il dominio dell'impatto dell'incontinenza, del King's Health Questionnaire (KHQ), come riportato nella tabella che segue.

Variazione media (DS) rispetto al basale nei punteggi dei domini del KHQ alla 12a settimana (LOCF)

Dominio	Kentera (N=389)	Placebo (n=400)	Valore p (Kentera vs placebo)
Percezione dello stato di salute generale	0,4 (12,23)	0,1 (11,94)	0,6528
Impatto dell'incontinenza	-27,9 (30,02)	-21,3 (27,05)	0,0023
Gravità dei sintomi	-20,6 (22,90)	-15,8 (21,84)	0,0024
Limitazioni del ruolo	-27,1 (29,24)	-21,3 (27,16)	0,0133
Limitazioni fisiche	-20,2 (30,04)	-16,8 (28,12)	0,1064
Limitazioni sociali	-11,5 (24,40)	-10,3 (23,46)	0,4468
Rapporti interpersonali	-11,2 (24,96)	-6,2 (19,77)	0,0489
Emozioni	-11,7 (24,59)	-8,4 (24,89)	0,0649
Sonno ed energia	-15,6 (24,18)	-10,3 (22,42)	0,0061
Provvedimenti per la intensità	-15,3 (21,40)	-11,1 (19,16)	0,0058

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La formulazione di Kentera prevede l'applicazione giornaliera ed è in grado di mantenere livelli ematici terapeutici di ossibutinina. Attraverso la cute intatta, l'ossibutinina viene trasportata nella circolazione sistemica mediante diffusione passiva attraverso lo strato corneo. Dopo l'applicazione di Kentera la concentrazione di ossibutinina nel plasma aumenta per circa 7 giorni, raggiungendo concentrazioni massime mediamente di 4 – 5 ng/ml. Lo stato stazionario si raggiunge dopo il settimo giorno di somministrazione. In seguito alla somministrazione transdermica di Kentera sull'addome, sulla parte superiore delle braccia/spalle o sulle cosce non vi sono differenze clinicamente rilevanti nell'AUC e nella Cmax dell'ossibutinina e del metabolita attivo N-desetilossibutinina.

Distribuzione

In seguito all'assorbimento sistemico l'ossibutinina è ampiamente distribuita nei tessuti. Dopo somministrazione endovenosa di 5 mg di ossibutinina cloridrato è stato stimato un volume di distribuzione di 193 l.

Biotrasformazione

L'ossibutinina somministrata per via orale è metabolizzata principalmente dai sistemi enzimatici del citocromo P450, in particolare dal CYP3A4, presente soprattutto nel fegato e nella parete intestinale. A causa del polimorfismo genetico sono possibili variazioni anche di 40 volte nell'espressione del CYP3A e

del CYP3A4. Tra i metaboliti figurano l'acido fenilcicloesilglicolico, farmacologicamente inattivo, e la N-desetilossibutinina, che è farmacologicamente attiva. La somministrazione transdermica di ossibutinina evita il metabolismo di primo passaggio epatico e gastrointestinale, riducendo la formazione del metabolita N-desetile.

Escrezione

L'ossibutinina è ampiamente metabolizzata dal fegato (vedere sopra); meno dello 0,1% della dose somministrata è escreta immodificata nelle urine. Inoltre, meno dello 0,1% della dose somministrata è escreto sotto forma del metabolita N-desetilossibutinina.

Trasferimento da persona a persona

Il rischio di trasferimento dermico di ossibutinina da una persona trattata a una persona non trattata è stato valutato in uno studio su singola dose nel quale soggetti ai quali era stato somministrato Kentera hanno avuto un contatto intenso con un partner non trattato per 15 minuti, coprendo (N=14 coppie) o non coprendo (N=12 coppie) con gli indumenti la zona di applicazione. I partner non trattati non protetti dagli indumenti hanno riportato concentrazioni plasmatiche dosabili di ossibutinina (media della $C_{max} = 0,94$ ng/ml). Due dei 14 soggetti non trattati che hanno partecipato al regime che prevedeva il contatto tra la cute e l'indumento hanno riportato concentrazioni plasmatiche misurabili di ossibutinina ($C_{max} \leq 0,1$ ng/ml) nelle 48 ore successive al contatto con i soggetti trattati; l'ossibutinina è risultata non dosabile negli altri 12 soggetti non trattati.

Effetti della doccia

L'effetto della doccia sull'assorbimento dell'ossibutinina è stato valutato in uno studio randomizzato, in crossover allo stato stazionario, sottoponendo o meno i soggetti a una doccia 1, 2 o 6 ore dopo l'applicazione di Kentera (N=20). I risultati dello studio indicano che la doccia dopo un'ora non incide sull'esposizione sistemica complessiva all'ossibutinina.

Uso con filtro solare

L'effetto sull'assorbimento dell'ossibutinina di un filtro solare applicato 30 minuti prima o 30 minuti dopo l'applicazione di Kentera è stato valutato in uno studio randomizzato, di crossover a dose singola (N=16). L'applicazione concomitante di un filtro solare, prima o dopo l'applicazione di Kentera, non ha avuto alcun effetto sull'esposizione sistemica all'ossibutinina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di tossicità acuta, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità locale. Reazioni avverse sono state osservate negli studi di embriotossicità nel coniglio. A una concentrazione di 0,4 mg/kg/die di ossibutinina somministrata per via sottocutanea, la frequenza di anomalie a carico degli organi è aumentata significativamente, ma è stata osservata solo in presenza di tossicità materna. Tuttavia, non essendo chiara l'associazione fra la tossicità materna e l'effetto sullo sviluppo, non può essere definita la rilevanza per la sicurezza nell'uomo. Nello studio sulla fertilità nei ratti con somministrazione sottocutanea, se nei maschi non è stato riscontrato alcun effetto, nelle femmine la fertilità è risultata compromessa ed è stato identificato un NOAEL (no observed adverse effect level = livello di dose senza effetto avverso osservabile) di 5 mg/kg.

Valutazione del rischio ambientale

Il principio attivo ossibutinina persiste nell'ambiente.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Etanolo (96 per cento)
Glicerolo
Idrossipropilcellulosa
Idrossido di sodio (per l'aggiustamento del pH)
Acqua purificata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non refrigerare o congelare.

Kentera contiene alcol ed è considerato infiammabile; non deve quindi entrare in contatto con fiamme libere.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

La bustina è realizzata a partire da un materiale laminato costituito da fogli multistrato (copolimero di polimetacrilato/acrilonitrile/adesivo/alluminio/polietilene a bassa densità/carta).

Ogni bustina contiene 1 g di gel.
Scatole da 30 bustine.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Una volta aperte le bustine ed estratto il contenuto, il gel deve essere utilizzato immediatamente.

Dopo l'applicazione del gel, lavare subito accuratamente le mani con acqua e sapone. Quando il gel è asciutto si consiglia di coprire con gli indumenti la sede di applicazione. Per un'ora dopo l'applicazione evitare di fare il bagno o la doccia, nuotare, svolgere attività fisica o immergere nell'acqua la sede di applicazione.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/03/270/004 30 bustine

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15/06/2004

Data dell'ultimo rinnovo: 30/04/2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kentera 90,7 mg/g gel

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni dose erogata di 1 grammo di gel contiene 90,7 mg di ossibutinina (come 100 mg di ossibutinina cloridrato) che corrispondono a un rilascio nominale di circa 4 mg/die.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Gel

Gel idroalcolico incolore, inodore, uniforme, trasparente, a essiccamento rapido.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico dell'incontinenza urinaria da urgenza e/o dell'aumentata frequenza e urgenza urinaria in pazienti adulti affetti da vescica instabile.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è una dose erogata dal contenitore multidose con pompa dosatrice applicata una volta al giorno, che corrisponde a una dose rilasciata di circa 4 mg.

Popolazione anziana

In base all'esperienza degli studi clinici non si ritiene necessario un aggiustamento della dose in questa popolazione. Tuttavia, Kentera deve essere usato con cautela nei pazienti anziani, che possono essere più sensibili agli effetti degli anticolinergici ad azione centrale e presentare differenze nella farmacocinetica (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale

Non c'è esperienza sull'uso di Kentera in pazienti con compromissione renale.

Compromissione epatica

Non c'è esperienza sull'uso di Kentera in pazienti con compromissione epatica.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Kentera nella popolazione pediatrica non sono state stabilite. L'uso di Kentera nella popolazione pediatrica non è raccomandato. I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 4.8, ma non vengono fornite raccomandazioni sulla posologia.

Modo di somministrazione

Kentera deve essere applicato sulla cute asciutta e intatta dell'addome, sulla parte superiore delle braccia/spalle o sulle cosce, cambiando ciclicamente la sede di applicazione. Non si deve ripetere l'applicazione nella stessa sede per più giorni consecutivi.

Per un'ora dopo l'applicazione evitare di fare il bagno o la doccia, nuotare, svolgere attività fisica o immergere nell'acqua la sede di applicazione (vedere paragrafo 4.4).

Quando il gel è asciutto si consiglia di coprire con gli indumenti la sede di applicazione.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti.

Kentera è controindicato nei pazienti con ritenzione urinaria, con patologia gastrointestinale grave, miastenia gravis o glaucoma ad angolo chiuso, nonché nei pazienti a rischio per queste condizioni.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Lo strato corneo è l'elemento che limita la velocità del rilascio transdermico, per cui eventuali soluzioni di continuità consentirebbero un accesso diretto all'epidermide, aumentando potenzialmente la penetrazione del medicinale e facilitandone la migrazione nel torrente circolatorio. Pertanto Kentera non deve applicato su una superficie cutanea rasata di recente o lesionata.

Per un'ora dopo l'applicazione evitare di fare il bagno o la doccia, nuotare, svolgere attività fisica o immergere nell'acqua la sede di applicazione.

Quando Kentera è asciutto si consiglia di coprire con gli indumenti la sede di applicazione.

Non è stato studiato l'effetto della febbre, dell'esposizione a fonti di calore esterne, dell'esposizione al sole o della sauna, sulle caratteristiche dell'assorbimento di Kentera.

Compromissione del metabolismo

Kentera deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione epatica o renale. L'uso di Kentera nei pazienti con compromissione epatica deve essere attentamente monitorato, dal momento che l'ossibutinina è ampiamente metabolizzata nel fegato. Prima del trattamento con Kentera devono essere valutate altre cause di minzione frequente (insufficienza cardiaca o patologia renale). In presenza di infezione delle vie urinarie deve essere instaurata un'adeguata terapia antibatterica.

Ritenzione urinaria

Per il rischio di ritenzione urinaria, i medicinali anticolinergici devono essere somministrati con cautela nei pazienti con ostruzione clinicamente significativa del deflusso vescicale.

La somministrazione orale di ossibutinina potrebbe giustificare le seguenti avvertenze, sebbene questi eventi non siano stati osservati durante gli studi clinici con Kentera.

Disturbi gastrointestinali

I medicinali anticolinergici potrebbero ridurre la motilità gastrointestinale e devono essere somministrati con cautela nei pazienti affetti da disturbi ostruttivi gastrointestinali, per il rischio di ritenzione gastrica, e in condizioni quali la colite ulcerosa e l'atonía intestinale. I medicinali anticolinergici devono essere utilizzati con cautela nei pazienti affetti da ernia iatale/reflusso gastroesofageo e/o che stanno assumendo contemporaneamente medicinali (ad es. bisfosfonati) che possono provocare o peggiorare l'esofagite.

Kentera deve essere usato con cautela nei pazienti anziani, che possono essere più sensibili agli effetti degli anticolinergici ad azione centrale e presentare differenze nella farmacocinetica.

In totale, 496 pazienti sono stati esposti a Kentera nello studio di 12 settimane randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, e nello studio di estensione di 14 settimane sulla sicurezza. Di questi, 188 pazienti (38%) erano di età pari o superiore a 65 anni e non presentavano differenze complessive in termini di sicurezza o efficacia rispetto ai pazienti più giovani. Pertanto, in base all'attuale esperienza clinica, non si ritiene necessario un aggiustamento della dose nei pazienti anziani.

All'uso di ossibutinina sono stati associati eventi anticolinergici del SNC e psichiatrici, quali disturbi del sonno (ad es. insonnia) e disturbi cognitivi, specialmente nei pazienti anziani. Si deve usare cautela quando si somministra ossibutinina in concomitanza con altri medicinali anticolinergici (vedere anche paragrafo 4.5). Se un paziente presenta tali eventi, si deve sospendere il farmaco.

Durante l'utilizzo post-marketing sono stati segnalati altri eventi psichiatrici che implicano un meccanismo anticolinergico (vedere paragrafo 4.8).

I medicinali anticolinergici devono essere utilizzati con cautela nei pazienti affetti da neuropatia autonoma, deficit cognitivo o morbo di Parkinson.

I pazienti devono essere informati del fatto che può verificarsi uno stato di prostrazione da calore (febbre e colpo di calore dovuti a una ridotta sudorazione) quando gli anticolinergici come l'ossibutinina vengono impiegati in un ambiente caldo.

L'ossibutinina potrebbe peggiorare i sintomi di ipertiroidismo, cardiopatia coronarica, insufficienza cardiaca congestizia, aritmie cardiache, tachicardia, ipertensione ed ipertrofia prostatica.

L'ossibutinina potrebbe inibire le secrezioni salivari inducendo così carie, parodontosi o candidosi orale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'uso concomitante dell'ossibutinina con altri medicinali anticolinergici o con altri principi attivi che competono per il metabolismo ad opera dell'enzima CYP3A4 potrebbe aumentare la frequenza o la gravità della secchezza della bocca, della costipazione e della sonnolenza. Poiché l'ossibutinina è metabolizzata dall'isoenzima CYP3A4 del citocromo P450, non si possono escludere interazioni con i medicinali che inibiscono questo isoenzima o con induttori noti del CYP3A4. Ciò è da tenere presente in caso di somministrazione di antifungini azolici (es. ketoconazolo) o antibiotici macrolidi (es. eritromicina) in concomitanza con l'ossibutinina. Anche il consumo di succo di pompelmo potrebbe influenzare il metabolismo dell'ossibutinina.

A causa degli effetti anticolinergici sulla motilità gastrointestinale, i medicinali anticolinergici potrebbero alterare l'assorbimento di alcuni medicinali somministrati in concomitanza.

L'attività anticolinergica dell'ossibutinina viene aumentata dalla somministrazione concomitante di altri anticolinergici o di medicinali ad attività anticolinergica, come l'amantadina e altri medicinali anticolinergici antiparkinsoniani (es. biperidene, levodopa), antistaminici, antipsicotici (es. fenotiazine, butirrofenoni, clozapina), la chinidina, antidepressivi triciclici, l'atropina e i composti a essa correlati come gli antispastici atropinici, il dipiridamolo.

L'ossibutinina può provocare sonnolenza o visione offuscata. La sonnolenza può essere aumentata dal consumo di alcool. Poiché Kentera può provocare sonnolenza o visione offuscata, si deve raccomandare cautela ai pazienti durante la guida o l'utilizzo di macchinari (vedere paragrafo 4.7).

L'ossibutinina potrebbe antagonizzare le terapie procinetiche, come la cisapride e la metoclopramide e non deve essere somministrata in presenza di ridotta motilità gastrointestinale.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili/Contracezione negli uomini e nelle donne

Le donne in età fertile devono essere sottoposte a un test di gravidanza prima di iniziare la terapia e devono utilizzare qualche forma di contraccezione durante la terapia.

Gravidanza

Non ci sono dati adeguati relativi all'uso del gel topico di ossibutinina in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva di lieve entità (vedere paragrafo 5.3). Kentera non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Allattamento

I dati disponibili mostrano che l'ossibutinina è escreta nel latte dei ratti, ma non è noto se sia escreta nel latte umano. L'uso dell'ossibutinina durante l'allattamento non è raccomandato.

Fertilità

Non sono disponibili dati sui possibili effetti dell'uso dell'ossibutinina sulla fertilità dell'uomo e della donna. Gli studi sulla fertilità nei ratti indicano un margine di sicurezza di 6 volte negli animali adulti, che si riproducono, sia maschi che femmine, quando Kentera è somministrato come prescritto (vedere paragrafo 5.3).

I pazienti in trattamento con Kentera devono coprire con gli indumenti le sedi di applicazione, quando vengono a contatto con donne in gravidanza o che allattano, o con bambini allattati al seno.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Kentera altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Poiché Kentera può provocare sonnolenza o visione offuscata, si deve raccomandare cautela ai pazienti durante la guida o l'utilizzo di macchinari (vedere paragrafo 4.5).

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

La sicurezza di Kentera è stata valutata in pazienti con incontinenza urinaria da urgenza in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli, di fase 3 che ha incluso 789 pazienti (389 pazienti trattati con Kentera e 400 con placebo).

La reazione avversa riportata con maggiore frequenza è stata la secchezza della bocca (Kentera 6,9%, placebo 2,8%). Altre reazioni avverse riportate sono state: prurito nella sede di applicazione (Kentera 2,1%; placebo 0,8%), dermatite nella sede di applicazione (Kentera 1,8%; placebo 0,3%), capogiro (Kentera 1,5%; placebo 0,5%), cefalea (Kentera 1,5%; placebo 2,8%), costipazione (Kentera 1,3%; placebo 1,0%) e prurito (Kentera 1,3%; placebo 1,3%).

Tabella delle reazioni avverse

Di seguito sono elencate le reazioni avverse osservate negli studi clinici di fase 3 e 4, in base alla classificazione per sistemi e organi, e per frequenza. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine di gravità decrescente. Sono incluse anche le reazioni avverse post-marketing non riscontrate negli studi clinici.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Incidenza	Reazioni avverse
Infezioni e infestazioni	Non comune	Infezioni delle vie urinarie
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non comune	Ipokaliemia
Disturbi psichiatrici	Non comune	Ansia, confusione, nervosismo, agitazione, insonnia
	Raro	Reazione di panico#, delirio#, allucinazioni#, disorientamento#
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea, capogiro
	Non comune	Sonnolenza, disgeusia, sonno di cattiva qualità, tremore
	Raro	Compromissione della memoria#, amnesia#, letargia#, disturbi dell'attenzione#
Patologie dell'occhio	Non comune	Occhio secco
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Vertigine
Patologie cardiache	Non comune	Fibrillazione atriale, flutter atriale, aritmia sinusale
Patologie vascolari	Non comune	Rossore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Tosse, ipersecrezione delle vie aeree superiori
Patologie gastrointestinali	Comune	Bocca secca, costipazione
	Non comune	Diarrea, nausea, dispepsia, vomito, emorroidi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Prurito
	Non comune	Eruzione cutanea, cute secca, esantema pruriginoso
Patologie renali e urinarie	Non comune	Disuria, ematuria, dolore renale, ritenzione di urina
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Prurito in sede di applicazione, dermatite in sede di applicazione
	Non comune	Affaticamento, edema periferico, papule in sede di applicazione, anestesia in sede di applicazione, eritema in sede di applicazione, irritazione in sede di applicazione, dolore in sede di applicazione, pustole in sede di applicazione
Esami diagnostici	Non comune	Elettrocardiogramma anormale, modificazione dell'elettrocardiogramma, cloremia aumentata

reazioni avverse riferite esclusivamente a segnalazioni post-marketing (non riscontrate negli studi clinici), la cui categoria di frequenza è stata stimata dai dati sulla sicurezza degli studi clinici, e segnalate in associazione con l'uso topico di ossibutinina (effetti di classe degli anticolinergici).

Le reazioni avverse considerate associate alla terapia anticolinergica in generale o osservate con la somministrazione orale di ossibutinina, ma finora non osservate con Kentera negli studi clinici o dopo l'immissione in commercio, sono: anoressia, vomito, esofagite da reflusso, ridotta sudorazione, colpo di calore, ridotta lacrimazione, midriasi, tachicardia, aritmia, incubi, irrequietezza, convulsioni, ipertensione intraoculare e induzione di glaucoma, paranoia, fotosensibilità, disfunzione erettile.

Popolazione pediatrica

Durante l'utilizzo post-marketing in questa fascia di età sono stati segnalati casi di allucinazioni (associati a manifestazioni d'ansia) e disturbi del sonno legati all'ossibutinina. I bambini possono essere più sensibili agli effetti del prodotto, in particolare alle reazioni avverse che interessano il SNC e a quelle psichiatriche.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell' Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio di ossibutinina è stato associato ad effetti anticolinergici tra i quali eccitazione del SNC, rossore, febbre, disidratazione, aritmia cardiaca, vomito e ritenzione di urina. I pazienti devono essere tenuti sotto controllo fino alla scomparsa dei sintomi. Le concentrazioni plasmatiche dell'ossibutinina iniziano a ridursi 24 ore dopo l'applicazione di Kentera. Sono stati riferiti due casi di ingestione di 100 mg di ossibutinina orale insieme ad alcol, in un ragazzo di 13 anni che ha manifestato perdita di memoria e in una donna di 34 anni che ha sviluppato stupor, seguito da disorientamento e agitazione al risveglio, pupille dilatate, cute secca, aritmia cardiaca e ritenzione urinaria. Entrambi i pazienti si sono ristabiliti completamente in seguito a trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: urologici, antispastici delle vie urinarie, codice ATC: G04B D04.

Meccanismo d'azione

L'ossibutinina agisce da antagonista competitivo dell'acetilcolina a livello dei recettori muscarinici postgangliari, rilasciando la muscolatura liscia della vescica.

Effetti farmacodinamici

In pazienti con vescica iperattiva, caratterizzata da instabilità o iperreflessia del muscolo detrusore, studi cistometrici hanno dimostrato che l'ossibutinina aumenta la capacità vescicale massima e il volume alla prima contrazione del detrusore. In questo modo l'ossibutinina riduce l'urgenza minzionale e la frequenza degli episodi di incontinenza e della minzione volontaria.

L'ossibutinina è una miscela racemica (50:50) degli isomeri R ed S. L'attività antimuscarinica risiede prevalentemente nell'isomero R. L'isomero R dell'ossibutinina mostra una maggiore selettività per i sottotipi muscarinici M₁ ed M₃ (prevalenti nel muscolo detrusore della vescica e nella parotide) rispetto al sottotipo M₂ (prevalente nel tessuto cardiaco). Il metabolita attivo, la N-desetilossibutinina, ha un'attività farmacologica sul muscolo detrusore umano simile a quella degli studi *in vitro* con l'ossibutinina, ma ha un'affinità di legame per il tessuto parotideo maggiore dell'ossibutinina. L'ossibutinina sotto forma di base libera è farmacologicamente equivalente all'ossibutinina cloridrato.

Efficacia clinica

L'efficacia e la sicurezza di Kentera sono state valutate in pazienti con incontinenza urinaria da urgenza in un unico studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli, che ha incluso 789 pazienti. Il trattamento in doppio cieco di 12 settimane prevedeva applicazioni giornaliere di Kentera o del corrispondente gel di placebo. Per un sottogruppo di pazienti che terminava la fase in doppio cieco era disponibile un trattamento in aperto, di 14 settimane. I pazienti erano per la maggior parte caucasici (86,3%) e di sesso femminile (89,2%), con un'età media di 59,4 anni (intervallo: 18 - 88 anni). Il 75% circa dei pazienti non aveva assunto alcun precedente trattamento farmacologico per l'incontinenza.

I pazienti trattati con Kentera hanno ottenuto una riduzione statisticamente molto significativa del numero di episodi di incontinenza urinaria al giorno dal basale all'endpoint (endpoint primario di efficacia) rispetto al placebo ($p < 0,0001$), così come per gli endpoint secondari: una riduzione della frequenza urinaria media giornaliera ($p = 0,0017$) e un aumento del volume urinario medio per minzione ($p = 0,0018$). Con Kentera sono stati osservati anche miglioramenti significativi nelle valutazioni della qualità della vita effettuate durante lo studio.

La tabella che segue riassume la variazione della media e della mediana, rispetto al basale, degli episodi giornalieri di incontinenza (endpoint primario), della frequenza urinaria e del volume urinario per minzione tra i gruppi trattati con placebo e con il trattamento attivo.

Variazione della media e della mediana, rispetto al basale, degli episodi di incontinenza, della frequenza urinaria e del volume urinario per minzione alla 12a settimana (LOCF)

Parametro	Kentera (N=389)		Placebo (n=400)	
	Media (DS)	Mediana	Media (DS)	Mediana
Episodi giornalieri di incontinenza				
Basale	5,4 (3,26)	4,7	5,4 (3,28)	4,7
Variazione rispetto al basale	-3,0 (2,73)	-2,7	-2,5 (3,06)	-2,0
Valore p vs placebo	<0,0001		--	
Frequenza urinaria giornaliera				
Basale	12,4 (3,34)	11,7	12,2 (3,32)	11,3
Variazione rispetto al basale	-2,7 (3,21)	-2,7	-2,0 (2,82)	-1,7
Valore p vs placebo	0,0017		--	
Volume urinario per minzione (ml)				
Basale	163,4 (65,85)	160,1	167,9 (68,40)	160,6
Variazione rispetto al basale	21,0 (65,33)	11,5	3,8 (53,79)	0,0
Valore p vs placebo	0,0018		--	
Episodi giornalieri di nicturia				
Basale	2,5 (1,61)	2,3	2,5 (1,71)	2,3
Variazione rispetto al basale	-0,7 (1,40)	-0,7	-0,7 (1,32)	-0,7
Valore p vs placebo	0,1372		--	

Sulla base dell'Incontinence Impact Questionnaire (IIQ), con Kentera è stato osservato un effetto positivo significativo sulla qualità della vita durante il trattamento in doppio cieco. L'evidenza di questi risultati è

emersa dopo il primo mese di trattamento e si è mantenuta durante tutto il trattamento in doppio cieco, come dimostra la tabella che segue.

Variazione media (DS) rispetto al basale per il punteggio totale e per le sottoscale dell'IIQ alla 12a settimana (LOCF)

Punteggio	Kentera (N=389)	Placebo (n=400)	Valore p (Kentera vs placebo)
Punteggio totale	-72,1 (80,01)	-49,5 (76,59)	0,0005
Sottoscala dei viaggi	-20,9 (25,55)	-15,1 (24,82)	0,0068
Sottoscala dell'attività fisica	-18,0 (23,23)	-13,0 (21,68)	0,0078
Sottoscala delle relazioni sociali	-15,2 (20,07)	-9,7 (19,27)	0,0019
Sottoscala del benessere emotivo	-18,1 (21,96)	-11,8 (20,64)	0,0002

Effetti positivi significativi sono stati osservati anche per ciascun dominio delle sottoscale dell'IIQ e per sei dei dieci domini della qualità della vita, compreso il dominio dell'impatto dell'incontinenza, del King's Health Questionnaire (KHQ), come riportato nella tabella che segue.

Variazione media (DS) rispetto al basale nei punteggi dei domini del KHQ alla 12a settimana (LOCF)

Dominio	Kentera (N=389)	Placebo (n=400)	Valore p (Kentera vs placebo)
Percezione dello stato di salute generale	0,4 (12,23)	0,1 (11,94)	0,6528
Impatto dell'incontinenza	-27,9 (30,02)	-21,3 (27,05)	0,0023
Gravità dei sintomi	-20,6 (22,90)	-15,8 (21,84)	0,0024
Limitazioni del ruolo	-27,1 (29,24)	-21,3 (27,16)	0,0133
Limitazioni fisiche	-20,2 (30,04)	-16,8 (28,12)	0,1064
Limitazioni sociali	-11,5 (24,40)	-10,3 (23,46)	0,4468
Rapporti interpersonali	-11,2 (24,96)	-6,2 (19,77)	0,0489
Emozioni	-11,7 (24,59)	-8,4 (24,89)	0,0649
Sonno ed energia	-15,6 (24,18)	-10,3 (22,42)	0,0061
Provvedimenti per la intensità	-15,3 (21,40)	-11,1 (19,16)	0,0058

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La formulazione di Kentera prevede l'applicazione giornaliera ed è in grado di mantenere livelli ematici terapeutici di ossibutinina. Attraverso la cute intatta, l'ossibutinina viene trasportata nella circolazione sistemica mediante diffusione passiva attraverso lo strato corneo. Dopo l'applicazione di Kentera la concentrazione di ossibutinina nel plasma aumenta per circa 7 giorni, raggiungendo concentrazioni massime mediamente di 4 - 5 ng/ml. Lo stato stazionario si raggiunge dopo il settimo giorno di somministrazione. In seguito alla somministrazione transdermica di Kentera sull'addome, sulla parte superiore delle braccia/spalle o sulle cosce non vi sono differenze clinicamente rilevanti nell'AUC e nella Cmax dell'ossibutinina e del metabolita attivo N-desetilossibutinina.

Distribuzione

In seguito all'assorbimento sistemico l'ossibutinina è ampiamente distribuita nei tessuti. Dopo somministrazione endovenosa di 5 mg di ossibutinina cloridrato è stato stimato un volume di distribuzione di 193 l.

Biotrasformazione

L'ossibutinina somministrata per via orale è metabolizzata principalmente dai sistemi enzimatici del citocromo P450, in particolare dal CYP3A4, presente soprattutto nel fegato e nella parete intestinale. A causa del polimorfismo genetico sono possibili variazioni anche di 40 volte nell'espressione del CYP3A e

del CYP3A4. Tra i metaboliti figurano l'acido fenilcicloesilglicolico, farmacologicamente inattivo, e la N-desetilossibutinina, che è farmacologicamente attiva. La somministrazione transdermica di ossibutinina evita il metabolismo di primo passaggio epatico e gastrointestinale, riducendo la formazione del metabolita N-desetile.

Escrezione

L'ossibutinina è ampiamente metabolizzata dal fegato (vedere sopra); meno dello 0,1% della dose somministrata è escreta immodificata nelle urine. Inoltre, meno dello 0,1% della dose somministrata è escreto sotto forma del metabolita N-desetilossibutinina.

Trasferimento da persona a persona

Il rischio di trasferimento dermico di ossibutinina da una persona trattata a una persona non trattata è stato valutato in uno studio su singola dose nel quale soggetti ai quali era stato somministrato Kentera hanno avuto un intenso contatto con un partner non trattato per 15 minuti, coprendo (N=14 coppie) o non coprendo (N=12 coppie) con gli indumenti la zona di applicazione. I partner non trattati non protetti dagli indumenti hanno riportato concentrazioni plasmatiche dosabili di ossibutinina (media della $C_{max} = 0,94$ ng/ml). Due dei 14 soggetti non trattati che hanno partecipato al regime che prevedeva il contatto tra la cute e l'indumento hanno riportato concentrazioni plasmatiche misurabili di ossibutinina ($C_{max} \leq 0,1$ ng/ml) nelle 48 ore successive al contatto con i soggetti trattati; l'ossibutinina è risultata non dosabile negli altri 12 soggetti non trattati.

Effetti della doccia

L'effetto della doccia sull'assorbimento dell'ossibutinina è stato valutato in uno studio randomizzato, in crossover allo stato stazionario, sottoponendo o meno i soggetti a una doccia 1, 2 o 6 ore dopo l'applicazione di Kentera (N=20). I risultati dello studio indicano che la doccia dopo un'ora non incide sull'esposizione sistemica complessiva all'ossibutinina.

Uso con filtro solare

L'effetto sull'assorbimento dell'ossibutinina di un filtro solare applicato 30 minuti prima o 30 minuti dopo l'applicazione di Kentera è stato valutato in uno studio randomizzato, di crossover a dose singola (N=16). L'applicazione concomitante di un filtro solare, prima o dopo l'applicazione di Kentera, non ha avuto alcun effetto sull'esposizione sistemica all'ossibutinina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di tossicità acuta, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità locale. Reazioni avverse sono state osservate negli studi di embriotossicità nel coniglio. A una concentrazione di 0,4 mg/kg/die di ossibutinina somministrata per via sottocutanea, la frequenza di anomalie a carico degli organi è aumentata significativamente, ma è stata osservata solo in presenza di tossicità materna. Tuttavia non essendo chiara l'associazione fra la tossicità materna e l'effetto sullo sviluppo, non può essere definita la rilevanza per la sicurezza nell'uomo. Nello studio sulla fertilità nei ratti con somministrazione sottocutanea, se nei maschi non è stato riscontrato alcun effetto, nelle femmine la fertilità è risultata compromessa ed è stato identificato un NOAEL (no observed adverse effect level = livello di dose senza effetto avverso osservabile) di 5 mg/kg.

Valutazione del rischio ambientale

Il principio attivo ossibutinina persiste nell'ambiente.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Etanolo (96 per cento)
Glicerolo
Idrossipropilcellulosa
Idrossido di sodio (per l'aggiustamento del pH)
Acqua purificata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non refrigerare o congelare. Conservare la pompa in posizione verticale.

Kentera contiene alcol ed è considerato infiammabile; non deve quindi entrare in contatto con fiamme libere.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Il contenitore multidose è costituito da un flacone esterno in polipropilene rivestito internamente da un sacchetto in polietilene a bassa densità (LDPE), da una pompa dosatrice in polipropilene, con guarnizioni in monomero di etilene-propilene-diene (EPDM) e da un tappo in polipropilene.

Ogni contenitore multidose contiene almeno 30 grammi di Kentera ed eroga 30 dosi da 1 grammo.

Kentera è confezionato in una scatola che contiene 1 contenitore multidose con pompa dosatrice.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Prima di usare la pompa per la prima volta, è necessario innescare il contenitore multidose. Per innescare la pompa, premere a fondo e ripetutamente il meccanismo fino alla comparsa del gel, quindi premere un'altra volta la pompa ed eliminare questa porzione del medicinale per garantire il rilascio di una dose esatta. Ora la pompa è innescata e pronta all'uso. Completata la fase dell'innescamento, nella pompa rimangono 30 dosi piene. La dose erogata deve essere applicata immediatamente.

Dopo ogni utilizzo riposizionare sempre saldamente il tappino di protezione sull'estremità dell'ugello della pompa e il coperchio più grande sulla parte superiore della pompa. Se l'innescamento va perso durante l'uso (premendo la pompa non viene erogato alcun gel) ripetere l'operazione di innescamento come illustrato sopra.

Dopo l'applicazione del gel, lavare subito accuratamente le mani con acqua e sapone. Quando il gel è asciutto si consiglia di coprire con gli indumenti la sede di applicazione. Per un'ora dopo l'applicazione evitare di fare il bagno o la doccia, nuotare, svolgere attività fisica o immergere nell'acqua la sede di applicazione.

Il contenitore multidose vuoto deve essere smaltito in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/03/270/005 1 contenitore multidose con pompa dosatrice

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15/06/2004
Data dell'ultimo rinnovo: 30/04/2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Kentera gel e gel in bustina:

Nicobrand Limited
189 Castleroe Road
Coleraine
BT51 3RP
Irlanda del Nord

Teva Pharmaceuticals Europe B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Paesi Bassi

Kentera cerotto transdermico:

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Germania

Teva Pharmaceuticals Europe B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Paesi Bassi

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.

- **ALTRE CONDIZIONI**

Sistema di farmacovigilanza:

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza presentato nel Modulo 1.8.1. dell'autorizzazione all'immissione in commercio esista e sia operativo prima e durante la commercializzazione del medicinale.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA (Contenente 2, 8 e 24 cerotti transdermici)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kentera 3,9 mg / 24 ore – cerotto transdermico
ossibutinina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni cerotto transdermico rilascia 3,9 mg di ossibutinina nell'arco di 24 ore. Ogni cerotto da 39 cm² contiene 36 mg di ossibutinina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: triacetina; adesivo acrilico (contenente domini di 2-etilesil acrilato; N-vinilpirrolidone e polimero esametilene glicole dimetacrilato).

Rivestimento: pellicola in poliestere/etilenvinil acetato; pellicola in poliestere siliconato.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

2 cerotti transdermici

8 cerotti transdermici

24 cerotti transdermici

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solo per uso transdermico.

Non usare se il sigillo della bustina è rotto.

Applicare immediatamente dopo l'estrazione dalla bustina.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

dom/mer

lun/gio

mar/ven

mer/sab

gio/dom

ven/lun

sab/mar

Applichi un nuovo cerotto Kentera due volte a settimana (ogni 3 - 4 giorni).

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DELLA PORTATA E DELLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non refrigerare o congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/03/270/001 <8 cerotti transdermici>
EU/1/03/270/002 <24 cerotti transdermici>
EU/1/03/270/003 <2 cerotti transdermici>

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONI GENERALI DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

kentera

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:

SN:

NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

BUSTINA (Contiene 1 cerotto transdermico)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Kentera 3,9 mg / 24 ore – cerotto transdermico
ossibutinina
Solo per uso transdermico.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Applicare immediatamente dopo l'estrazione dalla bustina.
Consultare il foglio illustrativo per maggiori informazioni.

3. DATA DI SCADENZA

EXP:

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

Contiene 1 cerotto transdermico.

6. ALTRO

Non refrigerare o congelare.

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO
SCATOLA (contenente 30 bustine)**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kentera 90,7 mg/g gel in bustina
ossibutinina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI
PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni bustina da 1 grammo di gel contiene 90,7 mg di ossibutinina (come cloridrato) che corrispondono a un rilascio nominale di circa 4 mg/die.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: etanolo (96%), glicerolo, idrossipropilcellulosa, idrossido di sodio (per la correzione del pH) e acqua purificata.

Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Gel

30 bustine da 1 grammo.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Applicare immediatamente dopo l'apertura.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Solo per uso cutaneo.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non refrigerare o congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/03/270/004 < 30 bustine >

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

kentera gel

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTATURA DELLA BUSTINA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Kentera 90,7 mg/g gel in bustina
ossibutinina
Uso cutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 grammo

6. ALTRO

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO
CONTENITORE MULTIDOSE CON POMPA DOSATRICE**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kentera 90,7 mg/g gel
ossibutinina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI
PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni dose erogata da 1 grammo di gel contiene 90,7 mg di ossibutinina (come cloridrato) che corrispondono a un rilascio nominale di circa 4 mg/die.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: etanolo (96%), glicerolo, idrossipropilcellulosa, idrossido di sodio (per la correzione del pH) e acqua purificata.

Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Gel

1 contenitore multidose con pompa dosatrice da 30 grammi

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Applicare immediatamente il gel erogato dalla pompa.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Solo per uso cutaneo.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non refrigerare o congelare. Conservare la pompa in posizione verticale.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/03/270/005 < 1 contenitore multidose con pompa dosatrice>

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

kentera gel

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:

SN:

NN:

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Kentera 3,9 mg / 24 ore – cerotto transdermico Ossibutinina

Legga attentamente questo foglio prima di usare il medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe avere bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha dei dubbi, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Kentera e a che cosa serve
2. Prima di usare Kentera
3. Come usare Kentera
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Kentera
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È KENTERA E A CHE COSA SERVE

Kentera viene usato negli adulti per controllare i sintomi dell'incontinenza urinaria da urgenza e/o dell'aumentata frequenza e urgenza urinaria.

Kentera agisce consentendo alla vescica di espandersi e di accogliere una maggiore quantità di urina.

2. PRIMA DI USARE KENTERA

Non usi Kentera:

- In caso di ipersensibilità (allergia) all'ossibutinina o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Kentera.
- Se è affetto da una malattia rara chiamata miastenia grave, la quale indebolisce i muscoli rendendoli poco resistenti alla fatica.
- Se durante la minzione (l'atto di urinare) non riesce a svuotare completamente la vescica, l'uso di ossibutinina può aggravare questo problema, nel qual caso deve discuterne con il medico, prima di usare Kentera.
- Se ha problemi digestivi causati da un ridotto svuotamento dello stomaco dopo i pasti, deve consultare il medico prima di usare Kentera.
- Se soffre di glaucoma o ci sono casi di glaucoma in famiglia, lo riferisca al medico.

Faccia attenzione soprattutto:

Qualora soffra di una delle seguenti patologie:

- problemi al fegato
- problemi renali
- difficoltà a urinare

- blocco intestinale
- sangue nelle feci
- debolezza muscolare generalizzata
- deglutizione dolorosa.

Poiché il trattamento con ossibutinina può ridurre la sudorazione, il rischio di febbre o colpo di calore qualora lei si trovi esposto a temperature ambientali elevate è aumentato.

L'uso di Kentera non è consigliato nei bambini e negli adolescenti.

Assunzione di Kentera con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica.

L'applicazione del cerotto di Kentera contemporaneamente all'assunzione di altri medicinali con effetti indesiderati simili, come bocca asciutta, stitichezza e sonnolenza, potrebbe aumentare la frequenza e l'intensità di questi effetti indesiderati.

L'ossibutinina potrebbe rallentare la motilità del tratto digestivo e quindi influenzare l'assorbimento di altri medicinali assunti per bocca; in altri casi l'uso di questo medicinale insieme ad altri potrebbe aumentare l'effetto dell'ossibutinina. Soprattutto:

- chetoconazolo, itraconazolo o fluconazolo (usati nel trattamento delle infezioni da funghi)
- eritromicina, un antibiotico della famiglia dei macrolidi (usato nel trattamento delle infezioni batteriche)
- biperidene, levodopa o amantadina (usati nel trattamento del morbo di Parkinson)
- antistaminici (usati nel trattamento delle allergie, come la febbre da fieno)
- fenotiazine o clozapina (usate nel trattamento della malattia mentale)
- antidepressivi triciclici (usati nel trattamento della depressione)
- dipiridamolo (usato nel trattamento dei problemi della coagulazione del sangue)
- atropina e altri medicinali anticolinergici (usati nel trattamento dei disturbi gastrointestinali come la sindrome dell'intestino irritabile).

Uso di Kentera con cibi e bevande

L'ossibutinina può provocare sonnolenza o vista offuscata. La sonnolenza può essere aggravata dal consumo di alcool.

Gravidanza e allattamento

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Kentera non deve essere usato durante la gravidanza a meno che non sia assolutamente necessario.

Quando l'ossibutinina viene somministrata durante l'allattamento, una piccola quantità passa nel latte materno. Si sconsiglia pertanto l'uso dell'ossibutinina durante l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari:

Poiché Kentera può provocare sonnolenza, o vista offuscata, si deve raccomandare cautela ai pazienti durante la guida di veicoli o l'uso di macchinari.

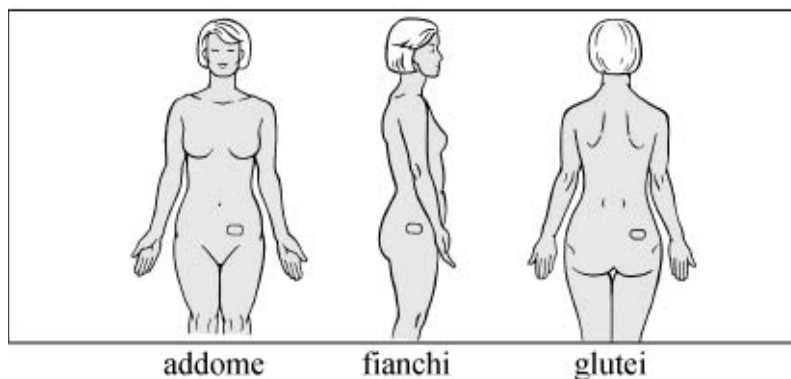
3. COME USARE KENTERA

Usi sempre Kentera seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se non è sicuro, deve consultare il medico o il farmacista.

Applichi un nuovo cerotto Kentera due volte a settimana (ogni 3 - 4 giorni) seguendo le istruzioni per l'uso. Cambi il cerotto negli stessi due giorni di ogni settimana, per esempio, ogni domenica e mercoledì, oppure ogni lunedì e giovedì. Stampato nella linguetta interna della confezione di Kentera si trova un calendario che la aiuterà a ricordare lo schema di dosaggio. Contrassegni lo schema che ha intenzione di seguire e ricordi di cambiare il cerotto sempre negli stessi due giorni della settimana che ha contrassegnato sul calendario. Si assicuri di indossare solo un cerotto alla volta e lo indossi ininterrottamente, fino a quando non è il momento di applicarne uno nuovo.

Dove applicarlo

Applichi il cerotto su una zona pulita, asciutta e liscia della pelle dell'addome, dei fianchi o dei glutei. Eviti di applicare il cerotto sul punto vita per evitare che un abbigliamento attillato sfreggi contro il cerotto. Non esponga il cerotto al sole. Applichi il cerotto sotto gli abiti. Alterni i siti di applicazione ad ogni nuova applicazione. Non applichi nessun cerotto nello stesso punto del corpo per almeno 1 settimana.



Come applicarlo

Ogni cerotto è sigillato individualmente in una bustina protettiva. Legga tutte le informazioni scritte di seguito prima di cominciare ad applicare Kentera.

Per applicare Kentera:

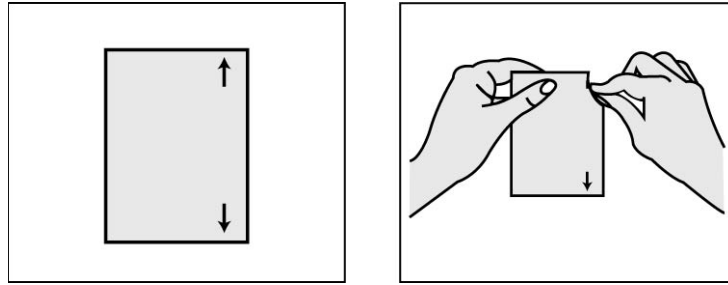
Fase 1: Scelga una sede dove applicare il cerotto che sia:

- Lavata da poco, ma asciutta e fresca (attenda qualche minuto dopo aver fatto un bagno o una doccia caldi).
- Priva di talco, lozione ed olio.
- Priva di tagli, di eruzioni o di qualsiasi altro tipo di irritazione cutanea.

Fase 2: Apra la bustina che contiene il cerotto.

- Strappi la bustina lungo le frecce apposte sul lato destro, come indicato nel disegno in basso.
- Non tagli la bustina con le forbici perché potrebbe danneggiare il cerotto all'interno.
- Estragga il cerotto.

- Lo applichi immediatamente sulla pelle come descritto nelle fasi successive; non tenga né conservi il cerotto fuori dalla bustina sigillata.



Fase 3: Applichi la prima metà del cerotto sulla pelle.

- Pieghi delicatamente il cerotto e rimuova il primo pezzo di pellicola protettiva che ne ricopre la superficie adesiva.
- Senza toccare la superficie adesiva, prema con decisione il cerotto con il lato adesivo verso il basso, sulla parte dell'addome, dei fianchi o dei glutei che ha scelto per l'applicazione.



Fase 4: Applichi la seconda metà del cerotto sulla pelle.

- Pieghi il cerotto su se stesso. Prema con decisione sulla pellicola.
- Spinga quest'ultima leggermente in avanti per staccare il bordo.
- Afferra il bordo staccato da un angolo qualsiasi e tolga il secondo pezzo della pellicola. Cerchi di non toccare la superficie adesiva del cerotto.
- Prema con decisione l'intero cerotto sulla pelle con la punta delle dita. Prema per almeno 10 secondi per assicurarsi che il cerotto non si muova. Si assicuri che tutto il cerotto aderisca alla pelle, anche intorno ai bordi.
- Getti via le pellicole protettive.



Bagno, doccia, piscina e sport:

Non si tolga mai il cerotto fino a che non è arrivato il momento di applicarne uno nuovo. Bagni, docce, piscina e sport non compromettono l'efficacia del cerotto a condizione che non lo sfreggi mentre si lava. Eviti di immergersi in un bagno caldo per un periodo di tempo prolungato, per evitare che il cerotto si stacchi.

Se il cerotto si stacca:

Se il cerotto comincia a staccarsi dalla pelle, preme leggermente con la punta delle dita. Il cerotto è fatto apposta per poterlo riattaccare. Molto raramente si staccherà del tutto. Se ciò accade, cerchi di rimetterlo nello stesso punto in cui lo ha applicato all'inizio. Se si attacca bene dappertutto, lo lasci così. In caso contrario, lo tolga ed applichi un nuovo cerotto in un altro punto della pelle. Indipendentemente dal giorno in cui questo accade, continui a seguire lo schema bisettimanale che ha segnato sulla scatola del cerotto.

Se si dimentica di cambiare il cerotto dopo 3 - 4 giorni:

Non appena si ricorda, tolga il cerotto usato e ne applichi uno nuovo in un altro punto dell'addome, dei fianchi o dei glutei. Indipendentemente dal giorno in cui questo accade, continui a seguire lo stesso schema bisettimanale per il cerotto successivo, anche se ciò significa cambiare il nuovo cerotto prima di 3 - 4 giorni.

Come rimuoverlo

Quando cambia il cerotto, lo rimuova lentamente. Lo pieghi a metà (congiungendo i lati adesivi) e lo getti via in modo da tenerlo lontano dalla portata dei bambini e degli animali domestici. La sede dell'applicazione può essere leggermente arrossata. Questo rossore deve scomparire entro diverse ore dopo aver tolto il cerotto. Qualora l'irritazione persista, si rivolga al suo medico.

Per rimuovere gli eventuali residui di adesivo che restano sulla pelle dopo aver tolto il cerotto, lavi delicatamente la sede di applicazione con acqua tiepida e un sapone delicato. A questo scopo si può anche usare una piccola quantità di olio per neonati. Per rimuovere eventuali cerchi di adesivo sporchi può essere necessario un tampone per la rimozione degli adesivi medicati, generalmente in commercio in farmacia. L'alcool o altri solventi forti possono irritare la pelle e non devono quindi essere usati.

Dopo l'uso, il cerotto contiene ancora significative quantità di principi attivi. I principi attivi residui del cerotto possono avere effetti dannosi se raggiungono l'ambiente acquoso. Di conseguenza, dopo la rimozione, deve piegarlo a metà, con il lato adesivo rivolto verso l'interno in modo che la membrana di rilascio non sia esposta, inserirlo nella bustina originale e smaltirlo in condizioni di sicurezza lontano dalla portata dei bambini. Sia i cerotti usati che quelli nuovi devono essere smaltiti nel rispetto delle leggi locali o resi in farmacia. I cerotti usati non devono essere gettati nel water né smaltiti utilizzando sistemi di eliminazione dei residui liquidi.

Se usa più Kentera di quanto deve

Non deve applicare più di un cerotto per volta.

Se dimentica di usare Kentera

Applichi un cerotto di Kentera appena si rende conto di non averlo addosso o di avere lasciato passare il giorno programmato per l'applicazione.

Se interrompe il trattamento con Kentera

Se decide di interrompere l'uso del cerotto potrebbe ripresentarsi l'incontinenza urinaria da urgenza e la frequenza della minzione potrebbe aumentare. Continui a usare Kentera finché il medico lo ritiene opportuno.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Kentera può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

La frequenza dei possibili effetti indesiderati elencati qui sotto è definita secondo la seguente convenzione:

- Molto comune (che colpisce più di 1 paziente su 10)
- Comune (che colpisce tra 1 e 10 pazienti su 100)
- Non comune (che colpisce tra 1 e 10 pazienti su 1.000)
- Raro (che colpisce tra 1 e 10 pazienti su 10.000)
- Molto raro (che colpisce meno di 1 paziente su 10.000)
- Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Effetti indesiderati molto comuni

- prurito attorno alla sede di applicazione del cerotto

Effetti indesiderati comuni

- arrossamento o eruzione nella sede di applicazione del cerotto
- bocca asciutta
- stitichezza
- diarrea
- stomaco in disordine
- dolore allo stomaco
- mal di testa o sonnolenza
- infezioni delle vie urinarie
- visione sfocata
- capogiri

Effetti indesiderati non comuni

- infezioni delle alte vie respiratorie o infezioni da funghi
- ansia
- confusione
- nervosismo
- agitazione
- disturbi del sonno
- palpitazioni
- vampate di calore
- mal di schiena
- ritenzione urinaria
- difficoltà a urinare
- raffreddore
- lesione accidentale

Effetti indesiderati rari

- reazione di panico
- confusione mentale
- allucinazioni
- disorientamento
- compromissione della memoria
- perdita di memoria
- stanchezza anormale
- scarsa concentrazione

Segnalazione di effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. COME CONSERVARE KENTERA

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Kentera dopo la data di scadenza che è riportata sulla bustina e sul cartone.

Non refrigerare o congelare.

I cerotti usati devono essere piegati a metà, con il lato adesivo rivolto verso l'interno in modo che la membrana di rilascio non sia esposta; inseriti nelle bustine originali devono essere smaltiti in condizioni di sicurezza lontano dalla portata dei bambini. Sia i cerotti usati che quelli nuovi devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali o resi in farmacia. I cerotti usati non devono essere gettati nel water né smaltiti utilizzando sistemi di eliminazione dei residui liquidi.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Kentera

Il principio attivo è l'ossibutinina. Ogni cerotto transdermico rilascia 3,9 mg di ossibutinina in 24 ore. Ogni cerotto da 39 cm² contiene 36 mg di ossibutinina.

Gli eccipienti sono: ogni cerotto contiene triacetina e soluzione adesiva acrilica. L'ossibutinina, la triacetina e l'adesivo acrilico sono ricoperti da una pellicola di rivestimento trasparente in PET/EVA e protetti da uno strato staccabile in poliestere siliconato

Descrizione dell'aspetto di Kentera e contenuto della confezione

Kentera è un cerotto transdermico ed è confezionato in cartoni contenenti 2, 8 e 24 cerotti. Ogni cerotto è ricoperto da una pellicola protettiva di rivestimento trasparente sul lato che contiene gli ingredienti farmaceutici. Prima di applicare il cerotto si deve rimuovere la pellicola protettiva.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Paesi Bassi

Produttore

Teva Pharmaceuticals Europe B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Paesi Bassi

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentate locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

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

Questo foglio è stato approvato nel

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu>

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Kentera 90,7 mg/g gel in bustina Ossibutinina

Legga attentamente questo foglio prima di usare Kentera

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Kentera e a che cosa serve
2. Prima di usare Kentera
3. Come usare Kentera
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Kentera
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È KENTERA E A CHE COSA SERVE

Kentera contiene il principio attivo ossibutinina e viene usato negli adulti per tenere sotto controllo i sintomi dell'incontinenza da urgenza e/o dell'aumento della frequenza e urgenza urinaria. Kentera agisce consentendo alla vescica di espandersi e di accogliere una maggiore quantità di urina.

2. PRIMA DI USARE KENTERA

Non usi Kentera

- Se è allergico (ipersensibile) all'ossibutinina o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Kentera.
- Se è affetto da una malattia rara chiamata miastenia grave, la quale indebolisce i muscoli rendendoli poco resistenti alla fatica.
- Se soffre di glaucoma o ci sono casi di glaucoma in famiglia, lo riferisca al medico.
- Se ha difficoltà a svuotare la vescica.
- Se non è in grado di evacuare completamente.

Faccia particolare attenzione con Kentera

Se presenta una delle seguenti condizioni:

- Problemi al fegato
- Problemi renali
- Difficoltà a urinare
- Blocco intestinale
- Sangue nelle feci
- Debolezza muscolare generalizzata
- Deglutizione dolorosa

- Incapacità di svuotare la vescica quando urina
- Permanenza del cibo nello stomaco dopo i pasti
- Ha più di 65 anni di età
- Cronica secchezza della bocca che ha causato una malattia parodontale o infezioni da funghi nella bocca
- Disturbi neurologici a carico delle funzioni involontarie dell'organismo, tra le quali la frequenza cardiaca, la pressione del sangue, la sudorazione e la digestione
- Problemi con la memoria, il linguaggio o la capacità di ragionare
- Una malattia neurologica progressiva caratterizzata da tremore dei muscoli a riposo, rigidità, lentezza dei movimenti, compromissione dell'equilibrio e andatura trascinata
- Eccessiva attività della tiroide che può comportare aumento dell'appetito, perdita di peso o sudorazione
- Restringimento dei vasi sanguigni che portano il sangue e l'ossigeno al cuore
- Problemi cardiaci che possono causare affanno o gonfiore alle caviglie
- Battito cardiaco irregolare
- Battito cardiaco accelerato
- Pressione sanguigna elevata
- Ingrossamento della prostata

Poiché il trattamento con ossibutinina potrebbe ridurre la sudorazione, aumenta il rischio di febbre o di un colpo di calore qualora si trovi esposto a temperature ambientali elevate.

Bambini e adolescenti

L'uso di Kentera non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti con meno di 18 anni.

Uso di Kentera con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica.

L'applicazione di Kentera contemporaneamente all'assunzione di altri medicinali con effetti indesiderati simili, come bocca asciutta, stitichezza e sonnolenza, potrebbe aumentare la frequenza e l'intensità di questi effetti indesiderati.

L'ossibutinina potrebbe rallentare la motilità del tratto digestivo e quindi influenzare l'assorbimento di altri medicinali assunti per bocca o interferire con terapie che agiscono sulla motilità intestinale; l'uso di questo medicinale insieme ad altri potrebbe aumentare l'effetto dell'ossibutinina. Soprattutto con:

- Ketoconazolo, itraconazolo o fluconazolo (usati nel trattamento delle infezioni da funghi).
- Eritromicina, un antibiotico della famiglia dei macrolidi (usato nel trattamento delle infezioni batteriche)
- Biperidene, levodopa o amantadina (usati nel trattamento del morbo di Parkinson)
- Antistaminici (usati nel trattamento delle allergie, come la febbre da fieno)
- Fenotiazine, butirrofenone o clozapina (usati nel trattamento della malattia mentale)
- Antidepressivi triciclici (usati nel trattamento della depressione)
- Chinidina (utilizzata per trattare anomalie del ritmo cardiaco)
- Dipiridamolo (usato nel trattamento dei problemi della coagulazione del sangue)
- Atropina e altri medicinali anticolinergici (usati nel trattamento dei disturbi gastrointestinali come la sindrome dell'intestino irritabile).

Uso di Kentera con cibi e bevande

L'ossibutinina può provocare sonnolenza o visione offuscata. La sonnolenza può essere aumentata dal consumo di alcool.

Gravidanza e allattamento

Chieda consiglio al medico prima di prendere qualsiasi medicinale.

Parli con il medico prima di usare Kentera se è in stato di gravidanza, se potrebbe esserlo o se sta programmando una gravidanza. Se è in stato di gravidanza non deve usare Kentera a meno che non sia stato il medico a indicarglielo.

Se è una donna in età fertile, prima di usare Kentera deve sottoporsi a un test di gravidanza. Durante l'uso di Kentera deve utilizzare qualche forma di contraccezione.

Una piccola quantità dell'ossibutinina somministrata per bocca viene escreta nel latte materno. L'uso dell'ossibutinina durante l'allattamento non è raccomandato.

Copra con gli indumenti le sedi di applicazione qualora venisse a contatto con donne che allattano o con bambini allattati al seno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Kentera potrebbe indurre sonnolenza o visione offuscata. Faccia particolare attenzione nella guida di veicoli o nell'utilizzo di macchinari.

3. COME USARE KENTERA

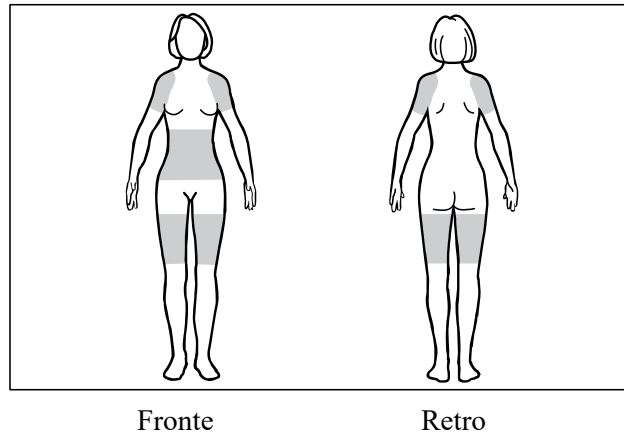
Usi Kentera seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose abituale è una bustina applicata una volta al giorno sulla pelle asciutta e intatta dell'addome, sulla parte superiore delle braccia/spalle o sulle cosce; ciò comporta il rilascio di 4 mg di ossibutinina in 24 ore.

Importante: Kentera è solo per uso cutaneo. Kentera non deve essere preso per bocca. Eviti il contatto con occhi, naso, ulcerazioni aperte, pelle rasata di recente, o sede di eruzioni; eviti zone diverse da quelle approvate per l'applicazione di Kentera.

Fase 1. Le sedi di applicazione approvate per Kentera sono le zone grigie indicate nella Figura A. Si tratta dell'addome (la pancia), della parte superiore del braccio/spalla e della coscia. Scelga una sede approvata per l'applicazione di Kentera. Applichi Kentera solo sulla pelle intatta. La sede di applicazione deve essere cambiata ciclicamente. Non deve ripetere l'applicazione nella stessa sede per più giorni consecutivi. Cambiando a ogni somministrazione la sede di applicazione approvata si può contribuire a ridurre il rischio di sviluppare irritazioni della pelle. Non applichi Kentera al di fuori delle zone approvate.

Figura A:

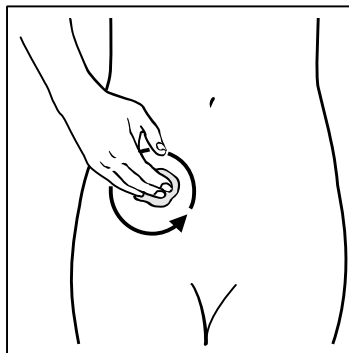


Fase 2. Si lavi le mani con acqua e sapone prima di applicare Kentera.

Fase 3. Lavi la zona in cui applicherà Kentera con acqua e un sapone delicato. Lasci asciugare completamente la zona.

Fase 4. Massaggi delicatamente Kentera sulla pelle fino a quando non si asciuga. Una volta asciugato, non continui a massaggiare. Se applica Kentera sull'addome, faccia attenzione a evitare la zona intorno all'ombelico. Vedere la Figura B.

Figura B:

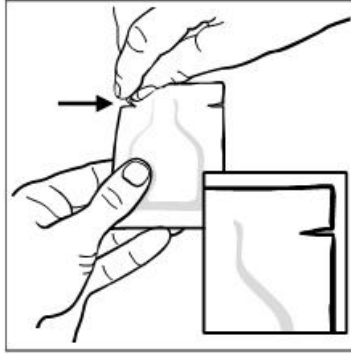


Fase 5. Dopo l'applicazione di Kentera si lavi subito accuratamente le mani con acqua e sapone. Per un'ora dopo l'applicazione eviti di fare il bagno o la doccia, nuotare, svolgere attività fisica o immergere nell'acqua la sede dell'applicazione. Quando Kentera è asciutto può coprire con gli indumenti la sede di applicazione.

Come utilizzare le bustine:

Fase 1. Apra la bustina in corrispondenza della dentellatura subito prima dell'uso. Vedere la Figura C.

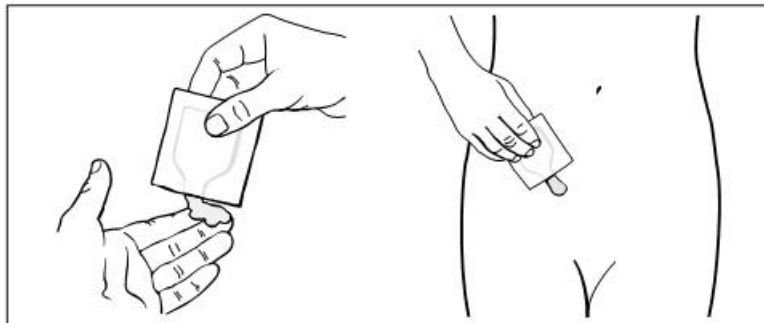
Figura C:



Sprema l'intero contenuto della bustina sulla mano (sul palmo o sulla punta delle dita), oppure direttamente sulla sede di applicazione. (Vedere la Figura D).

Sprema procedendo dal fondo della bustina verso l'estremità aperta. Ripeta l'operazione fino al completo svuotamento della bustina. La quantità di gel contenuta in ogni bustina coprirà una zona della pelle grande più o meno come una piccola moneta (20 mm di diametro).

Figura D:



Fase 2. Getti via la bustina aperta facendo attenzione a evitare il contatto con i bambini e gli animali domestici.

Se usa più Kentera di quanto deve

Non applichi più di una bustina nell'arco delle 24 ore.

Se dimentica di usare Kentera

Applichi una singola dose appena si accorge di avere saltato un'applicazione.

Se interrompe il trattamento con Kentera

Se decide di interrompere l'uso del gel potrebbe ripresentarsi l'incontinenza da urgenza e la frequenza della minzione potrebbe aumentare. Continui a usare Kentera finché il medico lo ritiene opportuno.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali Kentera può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

La frequenza dei possibili effetti indesiderati elencati qui sotto è definita secondo la seguente convenzione:

- Molto comune (che colpisce più di 1 paziente su 10)
- Comune (che colpisce tra 1 e 10 pazienti su 100)
- Non comune (che colpisce tra 1 e 10 pazienti su 1.000)
- Raro (che colpisce tra 1 e 10 pazienti su 10.000)
- Molto raro (che colpisce meno di 1 paziente su 10.000)
- Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Effetti indesiderati comuni

- mal di testa
- capogiro
- bocca asciutta
- stitichezza
- prurito
- prurito, infiammazione, o dolore nella sede di applicazione.

Effetti indesiderati non comuni

- infezione della vescica
- ansia
- confusione
- nervosismo
- agitazione
- disturbi del sonno
- bassi livelli di potassio nel sangue che possono causare debolezza muscolare, spasmi o alterazioni del ritmo del cuore
- umore preoccupato
- sonnolenza
- retrogusto, cambiamento o alterazione del gusto (gusto metallico in bocca)
- sonno disturbato
- tremore
- sensazione di avere gli occhi appiccicosi, granulosi
- sensazione di capogiro, o vertigine
- battito cardiaco irregolare
- battito cardiaco irregolarmente rapido
- pelle notevolmente arrossata
- tosse
- aumento della secrezione di muco, catarro
- feci molli o liquide
- sensazione di malessere, nausea
- difficoltà a digerire, bruciore di stomaco
- vomito
- emorroidi
- eruzione
- secchezza della pelle
- eruzione con prurito
- dolore o difficoltà a urinare
- sangue nelle urine
- dolore ai reni
- avvio ritardato o rallentato del flusso dell'urina
- stanchezza, spossatezza
- gonfiore alle caviglie, ai piedi o alle dita

- piccole protuberanze nella sede di applicazione
- intorpidimento nella sede di applicazione
- arrossamento nella sede di applicazione
- irritazione nella sede di applicazione
- dolore nella sede di applicazione
- protuberanze ripiene di pus nella sede di applicazione
- anomalie nell'elettrocardiogramma (ECG o EKG, esame del cuore)
- variazione dell'ECG o EKG
- livelli elevati dei cloruri nel sangue.

Effetti indesiderati rari

- reazione di panico
- confusione mentale
- allucinazioni
- disorientamento
- compromissione della memoria
- perdita di memoria
- stanchezza anormale
- scarsa concentrazione

Segnalazione di effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. COME CONSERVARE KENTERA

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Kentera dopo la data di scadenza che è riportata sulla bustina e sul cartone dopo EXP o Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Non refrigerare o congelare.

Kentera contiene alcol ed è considerato infiammabile. Il prodotto non deve entrare in contatto con fiamme libere.

Lo applichi immediatamente dopo l'apertura della bustina. Elimini le bustine vuote e il prodotto non utilizzato in conformità alla normativa locale vigente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Kentera

- Il principio attivo è l'ossibutinina. Ogni bustina da 1 grammo di gel contiene 90,7 mg di ossibutinina che corrispondono a un rilascio nominale di circa 4 mg/die.
- Gli eccipienti sono: etanolo (96%), glicerolo, idrossipropilcellulosa, idrossido di sodio (per la correzione del pH) e acqua purificata.

Descrizione dell'aspetto di Kentera e contenuto della confezione

Kentera è un gel idroalcolico incolore, inodore, uniforme, trasparente a essiccamento rapido, confezionato in bustine monodose. Ogni bustina contiene 1 g di gel. Ogni scatola contiene 30 bustine.

La bustina è realizzata a partire da un materiale laminato costituito da fogli multistrato.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Paesi Bassi

Produttore

Nicobrand Limited
189 Castleroe Road
Coleraine
Irlanda del Nord
BT51 3RP

Teva Pharmaceuticals Europe B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Paesi Bassi

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Kentera 90,7 mg/g gel
Ossibutinina

Legga attentamente questo foglio prima di usare Kentera

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Kentera e a che cosa serve
2. Prima di usare Kentera
3. Come usare Kentera
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Kentera
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È KENTERA E A CHE COSA SERVE

Kentera contiene il principio attivo ossibutinina e viene usato negli adulti per tenere sotto controllo i sintomi dell'incontinenza da urgenza e/o dell'aumento della frequenza e urgenza urinaria.

Kentera agisce consentendo alla vescica di espandersi e di accogliere una maggiore quantità di urina.

2. PRIMA DI USARE KENTERA

Non usi Kentera

- Se è allergico (ipersensibile) all'ossibutinina o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Kentera.
- Se è affetto da una malattia rara chiamata miastenia grave, la quale indebolisce i muscoli rendendoli poco resistenti alla fatica.
- Se soffre di glaucoma o ci sono casi di glaucoma in famiglia, lo riferisca al medico.
- Se ha difficoltà a svuotare la vescica.
- Se non è in grado di evacuare completamente.

Faccia particolare attenzione con Kentera

Se presenta una delle seguenti condizioni:

- Problemi al fegato
- Problemi renali
- Difficoltà a urinare
- Blocco intestinale
- Sangue nelle feci
- Debolezza muscolare generalizzata

- Deglutizione dolorosa
- Incapacità di svuotare la vescica quando urina
- Permanenza del cibo nello stomaco dopo i pasti
- Ha più di 65 anni di età
- Cronica secchezza della bocca che ha causato una malattia parodontale o infezioni da funghi nella bocca
- Disturbi neurologici a carico delle funzioni involontarie dell'organismo, tra le quali la frequenza cardiaca, la pressione del sangue, la sudorazione e la digestione
- Problemi con la memoria, il linguaggio o la capacità di ragionare
- Una malattia neurologica progressiva caratterizzata da tremore dei muscoli a riposo, rigidità, lentezza dei movimenti, compromissione dell'equilibrio e andatura trascinata
- Eccessiva attività della tiroide che può comportare aumento dell'appetito, perdita di peso o sudorazione
- Restringimento dei vasi sanguigni che portano il sangue e l'ossigeno al cuore
- Problemi cardiaci che possono causare affanno o gonfiore alle caviglie
- Battito cardiaco irregolare
- Battito cardiaco accelerato
- Pressione sanguigna elevata
- Ingrossamento della prostata

Poiché il trattamento con ossibutinina potrebbe ridurre la sudorazione, aumenta il rischio di febbre o di un colpo di calore qualora Lei si trovi esposto a temperature ambientali elevate.

Bambini e adolescenti

L'uso di Kentera non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti con meno di 18 anni.

Uso di Kentera con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica.

L'applicazione di Kentera contemporaneamente all'assunzione di altri medicinali con effetti indesiderati simili, come bocca asciutta, stitichezza e sonnolenza, potrebbe aumentare la frequenza e l'intensità di questi effetti indesiderati.

L'ossibutinina potrebbe rallentare la motilità del tratto digestivo e quindi influenzare l'assorbimento di altri medicinali assunti per bocca o interferire con terapie che agiscono sulla motilità intestinale; l'uso di questo medicinale insieme ad altri potrebbe aumentare l'effetto dell'ossibutinina. Soprattutto:

- Ketoconazolo, itraconazolo o fluconazolo (usati nel trattamento delle infezioni da funghi).
- Eritromicina, un antibiotico della famiglia dei macrolidi (usato nel trattamento delle infezioni batteriche)
- Biperidene, levodopa o amantadina (usati nel trattamento del morbo di Parkinson)
- Antistaminici (usati nel trattamento delle allergie, come la febbre da fieno)
- Fenotiazine, butirrofenone o clozapina (usati nel trattamento della malattia mentale)
- Antidepressivi triciclici (usati nel trattamento della depressione)
- Chinidina (utilizzata per trattare anomalie del ritmo cardiaco)
- Dipiridamolo (usato nel trattamento dei problemi della coagulazione del sangue)
- Atropina e altri medicinali anticolinergici (usati nel trattamento dei disturbi gastrointestinali come la sindrome dell'intestino irritabile).

Uso di Kentera con cibi e bevande

L'ossibutinina può provocare sonnolenza o visione offuscata. La sonnolenza può essere aumentata dal consumo di alcool.

Gravidanza e allattamento

Chieda consiglio al medico prima di prendere qualsiasi medicinale.

Parli con il medico prima di usare Kentera se è in stato di gravidanza, se potrebbe esserlo o se sta programmando una gravidanza. Se è in stato di gravidanza non deve usare Kentera a meno che non sia stato il medico a indicarglielo.

Se è una donna in età fertile, prima di usare Kentera deve sottoporsi a un test di gravidanza. Durante l'uso di Kentera deve utilizzare qualche forma di contraccezione.

Una piccola quantità dell'ossibutinina somministrata per bocca viene escreta nel latte materno. L'uso dell'ossibutinina durante l'allattamento non è raccomandato.

Copra con gli indumenti le sedi di applicazione qualora venisse a contatto con donne che allattano o con bambini allattati al seno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Kentera potrebbe indurre sonnolenza o visione offuscata. Faccia particolare attenzione nella guida di veicoli o nell'utilizzo di macchinari.

3. COME USARE KENTERA

Usi Kentera seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

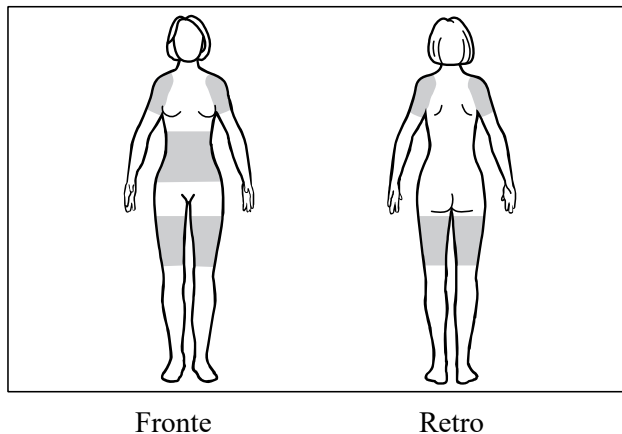
La dose abituale è il contenuto di una dose erogata dal contenitore multidose con pompa dosatrice applicata una volta al giorno sulla pelle asciutta e intatta dell'addome, sulla parte superiore delle braccia/spalle o sulle cosce; ciò comporta il rilascio di 4 mg di ossibutinina in 24 ore.

Importante: Kentera è solo per uso cutaneo. Kentera non deve essere preso per bocca. Eviti il contatto con occhi, naso, ulcerazioni aperte, pelle rasata di recente, o sede di eruzioni; eviti zone diverse da quelle approvate per l'applicazione di Kentera.

Fase 1. Le sedi di applicazione approvate per Kentera sono le zone grigie indicate nella Figura A. Si tratta dell'addome (la pancia), della parte superiore del braccio/spalla e della coscia.

Scelga una sede approvata per l'applicazione di Kentera. Applichi Kentera solo sulla pelle intatta. La sede di applicazione deve essere cambiata ciclicamente. Non deve ripetere l'applicazione nella stessa sede per più giorni consecutivi. Cambiando a ogni somministrazione la sede di applicazione approvata si può contribuire a ridurre il rischio di sviluppare irritazioni della pelle. Non applichi Kentera al di fuori delle zone approvate.

Figura A:

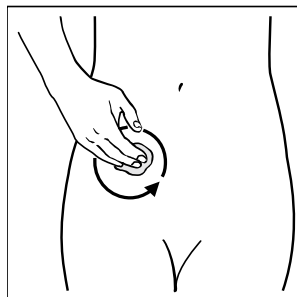


Fase 2. Si lavi le mani con acqua e sapone prima di applicare Kentera.

Fase 3. Lavi la zona in cui applicherà Kentera con acqua e un sapone delicato.
Lasci asciugare completamente la zona.

Fase 4. Massaggi delicatamente Kentera sulla pelle fino a quando non si asciuga.
Una volta asciugato, non continui a massaggiare. Se applica Kentera sull'addome, faccia attenzione a evitare la zona intorno all'ombelico. Vedere la Figura B.

Figura B:

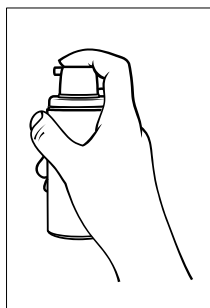


Fase 5. Dopo l'applicazione di Kentera si lavi subito accuratamente le mani con acqua e sapone.
Per un'ora dopo l'applicazione eviti di fare il bagno o la doccia, nuotare, svolgere attività fisica o immergere nell'acqua la sede dell'applicazione.
Quando Kentera è asciutto può coprire con gli indumenti la sede di applicazione.

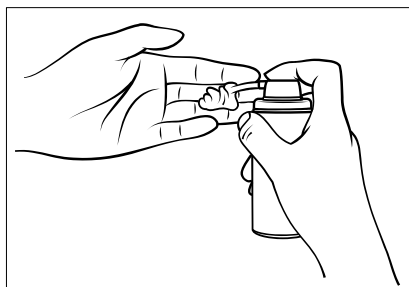
Come utilizzare il contenitore multidose con pompa dosatrice:

È importante che legga e segua queste istruzioni sull'uso corretto della pompa di Kentera.

Fase 1. Prima di iniziare a usarla, deve innescare la pompa dosatrice. Per innescare la pompa, prema a fondo e ripetutamente il meccanismo fino alla comparsa del gel, quindi prema un'altra volta la pompa ed elimini questa porzione del medicinale per garantire il rilascio di una dose esatta. Ora la pompa è innescata e pronta all'uso. Completata la fase dell'innescamento, nella pompa rimangono 30 dosi pieni.



Fase 2. Prema una volta la pompa sulla mano (sul palmo o sulla punta delle dita), oppure direttamente sulla sede di applicazione. La quantità di gel ottenuta premendo una volta la pompa coprirà una zona della pelle grande più o meno come una piccola moneta (20 mm di diametro). Lo applichi seguendo le istruzioni fornite sopra. Dopo ogni utilizzo riposizioni sempre saldamente il tappino di protezione sull'estremità dell'ugello della pompa e il coperchio più grande sulla parte superiore della pompa. Se l'innescamento va perso durante l'uso (premendo la pompa non viene erogato alcun gel) ripeta l'operazione di innescamento come illustrato sopra. Dopo 30 somministrazioni, getti via la pompa di Kentera. La pompa di Kentera deve essere smaltita con i rifiuti solidi urbani con modalità tali da evitare l'applicazione o l'ingestione accidentale da parte di membri della famiglia o di animali domestici.



Se usa più Kentera di quanto deve

Non applichi più di una dose erogata nell'arco delle 24 ore.

Se dimentica di usare Kentera

Applichi una singola dose appena si accorge di avere saltato un'applicazione.

Se interrompe il trattamento con Kentera

Se decide di interrompere l'uso del gel potrebbe ripresentarsi l'incontinenza da urgenza e la frequenza della minzione potrebbe aumentare. Continui a usare Kentera finché il medico lo ritiene opportuno.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali Kentera può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

La frequenza dei possibili effetti indesiderati elencati qui sotto è definita secondo la seguente convenzione:

- Molto comune (che colpisce più di 1 paziente su 10)
- Comune (che colpisce tra 1 e 10 pazienti su 100)
- Non comune (che colpisce tra 1 e 10 pazienti su 1.000)
- Raro (che colpisce tra 1 e 10 pazienti su 10.000)
- Molto raro (che colpisce meno di 1 paziente su 10.000)
- Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Effetti indesiderati comuni

- mal di testa
- capogiro
- bocca asciutta
- stitichezza
- prurito
- prurito, infiammazione, o dolore nella sede di applicazione.

Effetti indesiderati non comuni

- infezione della vescica
- ansia
- confusione
- nervosismo
- agitazione
- disturbi del sonno
- bassi livelli di potassio nel sangue che possono causare debolezza muscolare, spasmi o alterazioni del ritmo del cuore
- umore preoccupato
- sonnolenza
- retrogusto, cambiamento o alterazione del gusto (gusto metallico in bocca)
- sonno disturbato
- tremore
- sensazione di avere gli occhi appiccicosi, granulosi
- sensazione di capogiro, o vertigine
- battito cardiaco irregolare
- battito cardiaco irregolarmente rapido
- pelle notevolmente arrossata
- tosse
- aumento della secrezione di muco, catarro
- feci molli o liquide
- sensazione di malessere, nausea
- difficoltà a digerire, bruciore di stomaco
- vomito
- emorroidi
- eruzione
- secchezza della pelle
- eruzione con prurito
- dolore o difficoltà a urinare
- sangue nelle urine
- dolore ai reni
- avvio ritardato o rallentato del flusso dell'urina
- stanchezza, spossatezza
- gonfiore alle caviglie, ai piedi o alle dita
- piccole protuberanze nella sede di applicazione

- intorpidimento nella sede di applicazione
- arrossamento nella sede di applicazione
- irritazione nella sede di applicazione
- dolore nella sede di applicazione
- protuberanze ripiene di pus nella sede di applicazione
- anomalie nell'elettrocardiogramma (ECG o EKG, esame del cuore)
- variazione dell'ECG o EKG
- livelli elevati dei cloruri nel sangue.

Effetti indesiderati rari

- reazione di panico
- confusione mentale
- allucinazioni
- disorientamento
- compromissione della memoria
- perdita di memoria
- stanchezza anormale
- scarsa concentrazione

Segnalazione di effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. COME CONSERVARE KENTERA

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Kentera dopo la data di scadenza che è riportata sul contenitore multidose con pompa dosatrice e sul cartone dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Non refrigerare o congelare. Conservare la pompa in posizione verticale.

Kentera contiene alcol ed è considerato infiammabile. Il prodotto non deve entrare in contatto con fiamme libere.

Applicare subito dopo il rilascio della dose dal contenitore multidose con pompa dosatrice. I contenitori multidose vuoti devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Kentera

- Il principio attivo è l'ossibutinina. Ogni dose erogata da 1 grammo di gel contiene 90,7 mg di ossibutinina che corrispondono a un rilascio nominale di circa 4 mg/die.
- Gli eccipienti sono: etanolo (96%), glicerolo, idrossipropilcellulosa, idrossido di sodio (per la correzione del pH) e acqua purificata.

Descrizione dell'aspetto di Kentera e contenuto della pompa

Kentera è un gel idroalcolico incolore, inodore, uniforme, trasparente a essiccamento rapido, confezionato in un contenitore multidose con pompa dosatrice. Ogni contenitore multidose contiene almeno 30 grammi di Kentera ed eroga 30 dosi da 1 grammo. Ogni scatola contiene 1 contenitore multidose con pompa dosatrice.

Il contenitore multidose è costituito da un flacone esterno rivestito internamente da un sacchetto, una pompa dosatrice e un tappo.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Paesi Bassi

Produttore

Nicobrand Limited
189 Castleroe Road
Coleraine
Irlanda del Nord
BT51 3RP

Teva Pharmaceuticals Europe B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Paesi Bassi

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>