

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

Posologia

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

Anziani

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 può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Modo di somministrazione

Il cerotto deve essere applicato sulla cute asciutta e intatta dell'addome, del finaco 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. Il cerotto non deve essere diviso o tagliato a pezzi. I cerotti danneggiati non devono essere usati.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

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 d'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:

Patologie 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'atonía 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 autonómica, 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 d'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 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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.

Allattamento

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

Riassunto del profilo di sicurezza

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 (MedDRA)	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni ed 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 d'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.

Biotrasformazione

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.

Eliminazione

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 (*Environmental risk assessment, ERA*)

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 giugno 2004
Data del rinnovo più recente: 30 aprile 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

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

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 O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Non pertinente.