KENTERA

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kentera 3,9 mg / 24 heures, patch transdermique

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque patch transdermique contient 36 mg d'oxybutynine. La surface du patch transdermique est de 39 cm^2, libérant une quantité nominale de 3,9 mg d'oxybutynine par 24 heures.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Patch transdermique

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

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

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

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

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

Mode d'administration

Le patch transdermique doit être appliqué sur peau sèche et non irritée au niveau de l'abdomen, des hanches ou des fesses immédiatement après retrait du sachet protecteur. Un nouveau site d'application doit être choisi pour chaque nouveau patch transdermique afin d'éviter une nouvelle application au même endroit pendant une période de 7 jours. Le patch transdermique ne doit pas être divisé ou découpé. Les patchs transdermiques qui sont endommagés ne doivent pas être utilisés.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Les patients doivent être informés qu'un coup de chaleur (fièvre et insolation due à la diminution de la sudation) peut survenir lorsque les anticholinergiques, tels que l'oxybutynine, sont utilisés dans un environnement où la température est élevée.
L'oxybutynine peut aggraver les symptômes d'une hyperthyroïdie, d'une insuffisance coronarienne, d'une insuffisance cardiaque congestive, d'une arythmie cardiaque, d'une tachycardie, d'une hypertension et d'une hypertrophie prostatique.

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

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

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

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

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

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

L'oxybutynine peut antagoniser les thérapies procinétiques.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

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

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

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

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

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

4.8 Effets indésirables

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

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

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

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

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

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

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté

- **en Belgique** via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé – www.afmps.be- Division Vigilance - Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail : adr@fagg-afmps.be,

- **au Luxembourg** via le Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou la Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé – Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

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

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

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

Effets pharmacodynamiques
Chez les patients atteints d'hyperactivité vésicale, caractérisée par une instabilité du détrusor ou une hyperréflexie, les études cystométriques ont démontré que l'oxybutynine augmente la capacité vésicale maximale et augmente le volume requis pour la première contraction du détrusor. L'oxybutynine diminue ainsi l'impériosité urinaire et la fréquence des épisodes à la fois d'incontinence et de miction volontaire.
L'oxybutynine est un mélange racémique (50:50) des isomères R et S. L'activité antimuscarinique est principalement à charge de l'isomère R. L'isomère R de l'oxybutynine présente une plus grande sélectivité vis-à-vis des sous types muscariniques M_1 et M_3 (prédominants dans le détrusor et la glande parotide) par rapport au sous-type M_2 (prédominant dans le tissu cardiaque). Le métabolite actif, N-déséthyloxybutynine, a une activité pharmacologique sur le détrusor humain similaire à celle de l'oxybutynine selon les études *in vitro*, mais présente une plus grande affinité pour le tissu de la parotide que l'oxybutynine. La forme de base libre de l'oxybutynine est pharmacologiquement équivalente au chlorhydrate d'oxybutynine.

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

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

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

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques issues des études de toxicologie aiguë, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse et de toxicité locale n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. À une concentration de 0,4 mg/kg/jour d'oxybutynine administrée par voie sous-cutanée, l'apparition d'anomalies d'organes est significativement augmentée, mais n'est observée qu'en présence de toxicité maternelle. Kentera délivre environ 0,08 mg/kg/jour. Toutefois, étant donné l'absence d'arguments concernant le lien entre la toxicité maternelle et l'effet sur le développement, il n'est pas possible d'établir la pertinence de ces données chez l'homme. Au cours de l'étude de fertilité chez le rat après administration par voie sous-cutanée, alors qu'aucun effet n'a été rapporté chez les mâles, une altération de la fertilité a été observée chez la femelle et une NOAEL (dose sans effet indésirable) de 5 mg/kg a été identifiée.

Évaluation du risque environnemental
La substance active, l'oxybutynine, est persistante dans l'environnement.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Membrane de support
Polyester transparent / éthylène vinyle acétate (PET/EVA)

Membrane médiane
Triacétine
Solution adhésive de copolymère acrylique contenant du 2-éthylhexyl acrylate, du N-vinylpyrrolidone et du hexaméthylèneglycol diméthacrylate

Film de protection
Polyester siliconé

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les patchs transdermiques sont contenus dans des sachets individuels tapissés de polyamide/polyéthylène/ aluminium/polyéthylène téréphtalate/papier et délivrés dans des boîtes de 2, 8 ou 24 patchs transdermiques avec calendrier destiné au patient.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Appliquer immédiatement après ouverture du sachet protecteur. Après utilisation, le patch transdermique contient toujours des quantités non négligeables de substances actives. Les substances actives restantes du patch transdermique peuvent avoir des effets nocifs s'ils entrent en contact avec l'eau. C'est pourquoi, une fois utilisé, le patch transdermique doit être plié en deux, face adhésive vers l'intérieur, de telle sorte que la membrane de libération ne soit pas exposée à l'air libre. Il sera ensuite replacé dans le sachet d'origine et jeté tout en prenant garde de le tenir hors de portée des enfants. Tout patch transdermique, utilisé ou non, doit être jeté conformément à la réglementation en vigueur ou rapporté en pharmacie. Les patchs transdermiques utilisés ne doivent pas être jetés dans les toilettes, ni placés dans des containers spéciaux pour liquides usagés.

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

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

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

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

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

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

Date de première autorisation : 15 juin 2004
Date du dernier renouvellement : 30 avril 2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

12/2024

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu/.