

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Kentera 3,9 mg / 24 horas, parche transdérmico

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada parche transdérmico contiene 36 mg de oxibutinina. El área del parche es de 39 cm<sup>2</sup> y libera una cantidad nominal de 3,9 mg de oxibutinina en un período de 24 horas.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Parche transdérmico. El parche es un plástico transparente con una película adhesiva, protegido por un recubrimiento de liberación que se debe retirar antes de su aplicación.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Tratamiento sintomático de la incontinencia de urgencia y/o del aumento de la frecuencia y urgencia miccionales que pueden observarse en pacientes adultos con vejiga inestable.

### **4.2 Posología y forma de administración**

El parche debe aplicarse sobre la piel seca y sana, en el abdomen, la cadera o las nalgas, inmediatamente después de retirarlo del sobre protector. Cada parche debe aplicarse en un lugar diferente: no se aplicarán dos parches en el mismo lugar en un período de 7 días.

Se recomienda aplicar un parche transdérmico de 3,9 mg dos veces por semana (cada 3 o 4 días).

#### *Población de edad avanzada*

Teniendo en cuenta la experiencia en ensayos clínicos, no se considera necesario un ajuste de dosis en esta población. No obstante, Kentera se debe usar con precaución en pacientes de edad avanzada, que pueden ser más sensibles a los efectos de los anticolinérgicos de acción central y mostrar diferencias en la farmacocinética (ver sección 4.4).

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Kentera en población pediátrica. No se recomienda el uso de Kentera en población pediátrica. Los datos disponibles actualmente están descritos en la sección 4.8, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Kentera está contraindicado en personas que sufran de retención urinaria, trastornos gastrointestinales graves, miastenia grave o glaucoma de ángulo cerrado, o que presenten un riesgo de padecer estas afecciones.

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Kentera se debe utilizar con precaución en pacientes que presenten insuficiencia hepática o renal. El uso de Kentera en pacientes con insuficiencia hepática se debe controlar rigurosamente. Se deben evaluar otras causas de micción frecuente (insuficiencia cardíaca o nefropatía) antes de iniciar el tratamiento con Kentera. Si hay infección de las vías urinarias, se deberá instaurar un tratamiento antibiótico adecuado.

*Retención urinaria:* debido al riesgo de retención urinaria, los anticolinérgicos deben utilizarse con precaución en pacientes que presenten una obstrucción clínicamente significativa del flujo urinario.

Kentera se debe usar con precaución en pacientes de edad avanzada, que pueden ser más sensibles a los efectos de los anticolinérgicos de acción central y mostrar diferencias en la farmacocinética.

En total, se expuso a Kentera a 496 pacientes en el estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 12 semanas y en el estudio de extensión de seguridad de 14 semanas. De ellos, 188 pacientes (38%) tenían 65 años de edad o más y no presentaban diferencias globales en la seguridad ni en la eficacia en comparación con los pacientes de menor edad. Por lo tanto, basándose en datos clínicos actuales, no se considera necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Se ha relacionado el uso de oxibutinina con acontecimientos anticolinérgicos psiquiátricos y del SNC como trastornos del sueño (p. ej., insomnio) y trastornos cognitivos, especialmente en pacientes de edad avanzada. Se debe tener precaución cuando se administra oxibutinina junto con otros medicamentos anticolinérgicos (ver también la sección 4.5). Si un paciente experimenta acontecimientos de este tipo, se debe considerar la interrupción del fármaco.

Se han notificado otros acontecimientos psiquiátricos que implican un mecanismo anticolinérgico, durante el uso pos-comercialización (ver sección 4.8).

La administración oral de oxibutinina justifica las indicaciones de precaución que aparecen a continuación, si bien estos acontecimientos no se observaron durante los ensayos clínicos con Kentera:

*Trastornos gastrointestinales:* los fármacos anticolinérgicos pueden reducir la motilidad gastrointestinal y se deben utilizar con precaución en pacientes con trastornos gastrointestinales obstructivos debido al riesgo de retención gástrica, y en trastornos como la colitis ulcerosa y la atonía intestinal. Los anticolinérgicos deben utilizarse con precaución en pacientes que tengan hernia de hiato o que padezcan reflujo gastroesofágico, así como en las personas que tomen simultáneamente medicamentos (como los bisfosfonatos) que pueden causar esofagitis o empeorarla.

Los anticolinérgicos se deben utilizar con precaución en pacientes que padezcan una neuropatía autónoma, trastornos cognitivos o la enfermedad de Parkinson.

Se debe informar a los pacientes de que puede haber postración por el calor (fiebre y golpe de calor debido a una disminución de la sudoración) cuando se utilizan anticolinérgicos como la oxibutinina en un ambiente cálido.

La oxibutinina puede agravar los síntomas de hipertiroidismo, cardiopatía coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias cardíacas, taquicardia, hipertensión e hipertrofia prostática.

La oxibutinina puede provocar una disminución de las secreciones salivares, que puede causar caries, parodontosis o candidiasis bucal.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

La utilización simultánea de oxibutinina y otros medicamentos anticolinérgicos u otros principios activos que compitan por el metabolismo de la enzima CYP3A4 puede aumentar la frecuencia o la gravedad de la sequedad de boca, el estreñimiento y la somnolencia.

Los medicamentos anticolinérgicos podrían alterar la absorción de otros fármacos administrados simultáneamente debido a su efecto sobre la motilidad gastrointestinal. Puesto que la oxibutinina es metabolizada por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450, no pueden descartarse las interacciones con los fármacos que inhiben esta isoenzima. Esto se debe tener en cuenta al administrar antifúngicos azólicos (p. ej., ketoconazol) o antibióticos macrólidos (p. ej., eritromicina) simultáneamente con oxibutinina.

La actividad anticolinérgica de la oxibutinina aumenta con el uso simultáneo de otros anticolinérgicos o fármacos con actividad anticolinérgica, como la amantadina u otros antiparkinsonianos anticolinérgicos (p. ej., biperideno, levodopa), los antihistamínicos, los antipsicóticos, (p. ej., fenotiazinas, butirofenonas, clozapina), la quinidina, los antidepresivos tricíclicos, la atropina y compuestos relacionados, como los antiespasmódicos atropínicos, y el dipiridamol.

Se debe informar a los pacientes de que el alcohol puede potenciar la somnolencia causada por los anticolinérgicos como la oxibutinina (ver sección 4.7).

La oxibutinina puede antagonizar los efectos de los estimulantes de la motilidad gastrointestinal.

#### **4.6 Embarazo y lactancia**

No existen datos suficientes sobre la utilización del parche transdérmico de oxibutinina en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad mínima para la reproducción (ver sección 5.3). Kentera no debe utilizarse durante el embarazo excepto que sea claramente necesario.

Una pequeña cantidad de oxibutinina se excreta en la leche materna durante la lactancia. Por tanto, no se recomienda utilizar oxibutinina durante la lactancia.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Como Kentera puede causar sopor, somnolencia o visión borrosa, se debe recomendar a los pacientes que tengan precaución a la hora de conducir y utilizar maquinaria (ver sección 4.5).

#### **4.8 Reacciones adversas**

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron las reacciones en el lugar de aplicación, produciéndose en el 23,1% de los pacientes. Otras reacciones adversas frecuentes notificadas fueron sequedad de boca (8,6%), estreñimiento (3,9%), diarrea (3,2%), dolor de cabeza (3,0%), mareos (2,3%) y visión borrosa (2,3%).

##### Tabla de reacciones adversas

A continuación se muestran las reacciones adversas de estudios clínicos en fase 3 y 4, de acuerdo al sistema de clasificación de órganos y agrupados según la frecuencia. Los intervalos de frecuencia son: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. También se incluyen reacciones adversas de pos-comercialización que no se han observado en los ensayos clínicos.

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Incidencia</b>	<b>Reacciones adversas</b>
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infección del tracto urinario
	Poco frecuentes	Infección del tracto respiratorio superior, infección fúngica
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Ansiedad, confusión, nerviosismo, agitación, insomnio
	Raras	Reacción de pánico#, delirio#, alucinaciones#, desorientación#
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea, somnolencia
	Raras	Deterioro de la memoria#, amnesia#, letargo#, trastorno de atención#
Trastornos oculares	Frecuentes	Visión borrosa
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Mareos
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Palpitaciones
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Urticaria, sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Rinitis
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Sequedad de boca, estreñimiento, diarrea, náuseas, dolor abdominal
	Poco frecuentes	Molestias abdominales, dispepsia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Dolor de espalda
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Retención urinaria, disuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Prurito en la zona de aplicación
	Frecuentes	Eritema en la zona de aplicación, reacción en la zona de aplicación, erupción en la zona de aplicación
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Poco frecuentes	Lesión provocada

# reacciones adversas de pos-comercialización solo de notificación espontánea (no observadas en los ensayos clínicos), con la categoría de frecuencia estimada a partir de datos de seguridad de ensayos clínicos, y notificadas en relación con el uso tópico de oxibutinina (efecto de clase de los anticolinérgicos).

Las reacciones adversas que se consideran asociadas con el tratamiento anticolinérgico, en general u observadas con la administración oral de oxibutinina, pero no observadas todavía con Kentera en los ensayos clínicos ni tras la comercialización son: anorexia, vómitos, esofagitis por reflujo, disminución de la sudoración, golpe de calor, lagrimeo disminuido, midriasis, taquicardia, arritmia, pesadillas, agitación, convulsiones, hipertensión intraocular e inducción de glaucoma, paranoia, fotosensibilidad y disfunción eréctil.

#### *Población pediátrica*

Durante el uso pos-comercialización, en este grupo de edad se han notificado casos de alucinaciones (asociados a manifestaciones de ansiedad) y trastornos del sueño relacionados con oxibutinina. Los

niños pueden ser más sensibles a los efectos del medicamento, especialmente a las reacciones adversas psiquiátricas y del SNC.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#).

### **4.9 Sobredosis**

La concentración plasmática de oxibutinina disminuye una o dos horas después de retirar el parche o parches transdérmicos. Los pacientes deben ser controlados hasta la resolución de los síntomas. La sobredosis de oxibutinina se ha asociado a efectos anticolinérgicos, incluida la excitación del SNC, rubefacción, fiebre, deshidratación, arritmia cardíaca, vómitos y retención urinaria. Se ha notificado un caso de ingestión de 100 mg de cloruro de oxibutinina por vía oral junto con alcohol en un niño de 13 años que experimentó pérdida de la memoria, y en una mujer de 34 años que presentó estupor, seguido de desorientación y agitación al despertar, pupilas dilatadas, piel seca, arritmia cardíaca y retención de orina. Ambos pacientes se recuperaron completamente con un tratamiento sintomático.

No se han descrito casos de sobredosis con Kentera.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: antiespasmódicos urinarios, código ATC: G04B D04.

Mecanismo de acción: la oxibutinina actúa como antagonista competitivo de la acetilcolina en los receptores muscarínicos postgangliónicos, que tiene como resultado una relajación del músculo liso de la vejiga.

Efectos farmacodinámicos:

Los estudios cistométricos realizados en pacientes con vejiga hiperactiva, que se caracteriza por la inestabilidad o la hiperreflexia del músculo detrusor, indican que la oxibutinina aumenta la capacidad urinaria máxima de la vejiga y el volumen hasta la primera contracción del detrusor. Por tanto, la oxibutinina reduce la urgencia miccional y la frecuencia tanto de los episodios de incontinencia como de la micción voluntaria.

La oxibutinina es una mezcla racémica (50:50) de los isómeros R y S. La actividad antimuscarínica reside principalmente en el isómero R. El isómero R de la oxibutinina presenta una mayor afinidad por los subtipos muscarínicos M<sub>1</sub> y M<sub>3</sub> (predominantes en el músculo detrusor de la vejiga y la glándula parótida) que por el subtipo M<sub>2</sub> (predominante en el tejido cardíaco). El metabolito activo (N-desetiloxibutinina) presenta una actividad farmacológica sobre el músculo detrusor humano similar a la observada en estudios de la oxibutinina *in vitro*, pero tiene mayor afinidad de fijación por el tejido parotídeo que la oxibutinina. La forma libre básica de la oxibutinina y el clorhidrato de oxibutinina son equivalentes desde el punto de vista farmacológico.

*Eficacia clínica:*

Se hizo una evaluación de 957 pacientes con incontinencia urinaria de urgencia en tres estudios controlados para comparar Kentera con un placebo, con la oxibutinina oral y/o con cápsulas de tolterodina de acción prolongada. Se evaluaron la disminución del número de episodios de incontinencia por semana, la frecuencia urinaria y el volumen de vaciado vesical. Kentera mejoró invariablemente los síntomas de vejiga hiperactiva comparado con placebo.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### *Absorción*

Kentera tiene una concentración de oxibutinina suficiente para mantener un transporte continuo durante el intervalo entre administraciones de 3 o 4 días. La oxibutinina atraviesa la piel sana y es transportada a la circulación sistémica mediante difusión pasiva a través del estrato córneo. Tras la aplicación de Kentera, la concentración plasmática de oxibutinina va en aumento durante 24 a 48 horas aproximadamente, alcanzando valores de concentración máxima promedio de entre 3 y 4 ng/ml. La situación de equilibrio dinámico se consigue durante la segunda aplicación de un parche transdérmico. Después se mantienen concentraciones estables durante un período de hasta 96 horas. Las diferencias en la AUC y la  $C_{max}$  entre la oxibutinina y el metabolito activo N-desetiloxibutinina tras la administración transdérmica de Kentera en el abdomen, las nalgas o la cadera no tienen trascendencia clínica.

### *Distribución*

La oxibutinina se distribuye ampliamente en los tejidos del organismo tras la absorción sistémica. Las estimaciones indican un volumen de distribución de 193 l tras la administración intravenosa de 5 mg de clorhidrato de oxibutinina.

### *Metabolismo*

La oxibutinina administrada por vía oral es metabolizada fundamentalmente por los sistemas enzimáticos del citocromo P450, en particular el CYP3A4, que se encuentran principalmente en el hígado y la pared intestinal. Los metabolitos son el ácido fenilciclohexilglicólico, que es inerte desde el punto de vista farmacológico, y la N-desetiloxibutinina, que presenta actividad farmacológica. La administración transdérmica de la oxibutinina evita el metabolismo gastrointestinal y hepático de primer paso, con lo que se reduce la formación del metabolito N-desetilo.

### *Excreción*

La mayor parte de la oxibutinina es metabolizada por el hígado (ver los anteriores apartados) y la excreción de la dosis administrada intacta en la orina es inferior al 0,1%. Por otra parte, la excreción de la dosis administrada en forma de metabolito N-desetiloxibutinina es inferior al 0,1%.

## 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de toxicidad aguda, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad local. A una concentración de 0,4 mg/kg al día de oxibutinina administrada por vía subcutánea, la aparición de anomalías de los órganos aumenta significativamente, pero solo se observa en presencia de toxicidad materna. Aunque con Kentera se administran aproximadamente 0,08 mg/kg al día, al desconocerse la asociación entre la toxicidad materna y el efecto sobre el desarrollo no es posible abordar adecuadamente las repercusiones para la seguridad en los seres humanos. En el estudio de fertilidad en ratas con administración subcutánea, si bien no se observaron efectos en los machos, en las hembras la fertilidad se vio alterada, identificándose un NOAEL (nivel sin efecto adverso observable) de 5 mg/kg.

### Evaluación del riesgo medioambiental

El principio activo oxibutinina persiste en el medio ambiente.

## 6 DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

#### Película de refuerzo

Poliéster / acetato de etilenvinilo (PET/EVA), transparente.

### Capa intermedia

Triacetina

Solución adhesiva de copolímero acrílico que contiene dominios de 2-etilhexil acrilato, N-vinilo pirrolidona y polímero de hexametilenglicol dimetacrilato.

### Recubrimiento de liberación

Poliéster siliconado

## **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3 Periodo de validez**

3 años.

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No refrigerar o congelar.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Los parches transdérmicos se suministran en sobres de LDPE/papel laminado individuales, que se presentan en cajas de 2, 8 o 24 parches con calendario para el paciente.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Aplicar inmediatamente al retirar del sobre protector. Después de usarlo, el parche todavía contiene cantidades importantes de principios activos, que pueden resultar nocivos para el medio acuático. Por tanto, después de retirarlo, el parche usado debe doblarse por la mitad, con la cara adhesiva hacia dentro para que la membrana de liberación no quede expuesta, colocarse en su sobre original y luego desecharse de forma segura fuera del alcance de los niños. Todos los parches, tanto usados como sin utilizar, deben eliminarse de acuerdo con la normativa local o devolverse a la farmacia. Los parches usados no deben tirarse al inodoro, ni desecharse en sistemas de eliminación de residuos líquidos.

Las actividades que puedan producir una transpiración excesiva o la exposición al agua o a temperaturas extremas pueden causar problemas de adherencia. No exponer el parche al sol.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Países Bajos

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/03/270/001 8 parches transdérmicos  
EU/1/03/270/002 24 parches transdérmicos  
EU/1/03/270/003 2 parches transdérmicos

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 15/06/2004

Fecha de la última renovación: 30/04/2009

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.