

<p><b>Industria Argentina</b></p>
<p><b>TANSILOPROST SEC</b>  <b>SOLIFENACINA SUCCINATO 6 mg</b>  <b>TAMSULOSINA CLORHIDRATO 0,4 mg</b></p>
<p>Comprimidos recubiertos de liberación prolongada</p>
<p>Uso vía oral</p>
<p>VENTA BAJO RECETA</p>

### FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:

Solifenacina succinato 6 mg
Tamsulosina clorhidrato 0,4mg
Excipientes: lactosa monohidrato, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa, croscarmelosa sódica, alcohol polivinílico, estearato de magnesio, povidona, crospovidona, talco, dióxido de silicio coloidal, polietilenglicol, polisorbato, óxido de hierro rojo.

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

La tamsulosina es un agente bloqueante adrenorreceptor alfa-1, que exhibe selectividad por los receptores alfa-1 de la próstata humana, particularmente por los subtipos alfa-1A y alfa-1D, y en los tejidos del tracto urinario inferior. La solifenacina es un antagonista competitivo específico del receptor colinérgico (receptor muscarínico subtipo M3).

Código ATC: G04CA53.

### INDICACIONES

Tratamiento de los síntomas de almacenamiento moderados a graves (urgencia miccional, aumento de la frecuencia miccional) y los síntomas de incontinencia asociados con la hiperplasia prostática benigna (HPB).

### ACCIÓN FARMACOLÓGICA

**Propiedades farmacodinámicas**

**Mecanismo de acción.** TANSILOPROST SEC es un comprimido que contiene una combinación de dosis fijas de dos principios activos, solifenacina y tamsulosina. Estos fármacos tienen mecanismos de acción independientes y complementarios en el tratamiento de los síntomas de las vías urinarias inferiores (LUTS) asociados a HPB, con síntomas de almacenamiento.

La solifenacina es un antagonista competitivo y selectivo de los receptores muscarínicos y no tiene ninguna afinidad importante por varios otros receptores, enzimas y canales iónicos evaluados. La solifenacina tiene la mayor afinidad por los receptores muscarínicos M<sub>3</sub>, seguido de los receptores muscarínicos M<sub>1</sub> y M<sub>2</sub>. La tamsulosina es un antagonista del receptor adrenérgico (RA) alfa-1. Se une selectiva y competitivamente a los RA alfa-1 postsinápticos, especialmente a los subtipos alfa-1A y alfa-1D, y es un potente antagonista en los tejidos de las vías urinarias inferiores.

### Efectos farmacodinámicos

Los comprimidos de TANSILOPROST SEC están compuestos de dos principios activos con efectos independientes y complementarios en los síntomas de las vías urinarias inferiores (LUTS) asociados a HPB,

con síntomas de almacenamiento.

La solifenacina corrige los problemas de la función de almacenamiento relacionados con la acetilcolina secretada a nivel no neuronal al activar los receptores M<sub>3</sub> en la vejiga. La acetilcolina secretada a nivel no neuronal causa la sensibilización de la función sensorial del urotelio y se manifiesta como urgencia y frecuencia urinarias.

La tamsulosina mejora los síntomas de incontinencia (aumenta la tasa máxima de flujo urinario) al aliviar la obstrucción mediante la relajación de los músculos lisos en la próstata, el cuello de la vejiga y la uretra. También mejora los síntomas de almacenamiento.

### Eficacia clínica y seguridad

La eficacia se demostró en un estudio esencial de fase III realizado en pacientes con LUTS asociados a HPB con síntomas (obstructivos) de incontinencia y, al menos, el siguiente nivel de síntomas (irritativos) de almacenamiento: ≥8 micciones/24 horas y ≥2 episodios de urgencia miccional/24 horas. La combinación solifenacina-tamsulosina demostró mejoras estadísticamente significativas desde el inicio hasta el final del estudio respecto del placebo en los dos criterios principales de valoración, el puntaje internacional de síntomas prostáticos (IPSS) total y el puntaje total de urgencia y frecuencia miccionales, y en los criterios secundarios de valoración de urgencia y frecuencia miccionales, media del volumen evacuado por micción, nicturia, subescala de incontinencia del IPSS, subescala de almacenamiento del IPSS, escala de calidad de vida (QoL) del IPSS, escala de molestias según el cuestionario sobre vejiga hiperactiva (OAB-q) y escala de calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) según el OAB-q incluidas todas las subescalas (de afrontamiento, preocupación, sueño y social). TANSILOPROST SEC mostró una mejoría superior en comparación con tamsulosina comprimidos 0,4 mg en cuanto al puntaje total de urgencia y frecuencia, así como en las subescalas de frecuencia miccional, media del volumen evacuado por micción y almace­namiento del IPSS. Esto estuvo acompañado de mejoras significativas en el puntaje total de las escalas de QoL del IPSS y de HRQoL del OAB-Q, incluidas todas las subescalas.

Además, la combinación solifenacina-tamsulosina mostró ser no inferior a la tamsulosina comprimidos 0,4 mg en el IPSS total (p <0,001), según lo previsto.

### Propiedades farmacocinéticas

La siguiente información presenta los valores farmacocinéticos tras dosis múltiples de la combinación solifenacina-tamsulosina. Un estudio de biodisponibilidad relativa con dosis múltiples demostró que la administración de la combinación solifenacina-tamsulosina genera una exposición equiparable a la coadministración de los comprimidos de solifenacina y tamsulosina en comprimidos de 0,4 mg por separado en la misma dosis.

**Absorción:** tras múltiples dosis de la combinación solifenacina-tamsulosina, el t<sub>max</sub> de la solifenacina varió entre 4,27 y 4,76 horas en distintos estudios; el t<sub>max</sub> de la tamsulosina varió entre 3,47 y 5,65 horas. Los valores correspondientes de la C<sub>max</sub> de la solifenacina variaron entre 26,5 ng/ml y 32,0 ng/ml, mientras que la C<sub>max</sub> de la tamsulosina varió entre 6,56 ng/ml y 13,3 ng/ml. Los valores del AUC (área bajo la curva) de la solifenacina variaron entre 528 ng.h/ml y 601 ng.h/ml y los de la tamsulosina entre 97,1 ng.h/ml y 222 ng.h/ml. La biodisponibilidad absoluta de la solifenacina es de alrededor del 90% mientras que se calcula una absorción de la tamsulosina del 70% al 79%. Se realizó un estudio sobre el efecto de los alimentos con una sola dosis de la combinación solifenacina-tamsulosina

administrada en ayunas, tras un desayuno hipocalórico con bajo contenido de grasas y tras un desayuno hipercalórico con alto contenido de grasas. Después de un desayuno hipercalórico con alto contenido de grasas, se observó un aumento del 54% en la C<sub>max</sub> del componente de tamsulosina de la combinación solifenacina-tamsulosina en comparación con valores en ayunas, y el AUC aumentó en un 33%. Un desayuno hipocalórico con bajo contenido de grasas no afectó la farmacocinética de la tamsulosina.

La farmacocinética de la solifenacina no se vio afectada por un desayuno hipocalórico con bajo contenido de grasas ni por un desayuno hipercalórico con alto contenido de grasas. La administración concomitante de solifenacina y tamsulosina en comprimidos de 0,4 mg aumentó la C<sub>max</sub> y el AUC de la tamsulosina 1,19 y 1,24 veces, respectivamente, en comparación con el AUC de los comprimidos de tamsulosina 0,4 mg administrados solos. No se observó ningún efecto de la tamsulosina sobre la farmacocinética de la solifenacina.

**Excreción:** tras una única administración de la combinación solifenacina-tamsulosina, la t<sub>1/2</sub> de la solifenacina varió de 49,5 horas a 53,0 horas y la de la tamsulosina de 12,8 horas a 14 horas. La administración concomitante de dosis múltiples de verapamilo (240 mg/día) con la combinación solifenacina-tamsulosina aumentó la C<sub>max</sub> y el AUC de la solifenacina en un 60% y un 63%, respectivamente; mientras que la C<sub>max</sub> y el AUC de la tamsulosina demostraron un aumento del 115% y 122%, respectivamente. Los cambios en la C<sub>max</sub> y el AUC no se consideran clínicamente importantes. El análisis farmacocinético poblacional de los datos de la fase III mostró que la variabilidad intrasujeto en la farmacocinética de la tamsulosina estaba relacionada con diferencias en cuanto a la edad, estatura y concentraciones plasmáticas de la Alfa-1 glucoproteína ácida. Se asoció el aumento de la edad y de la Alfa-1 glucoproteína ácida con un aumento del AUC, mientras que el aumento de estatura se asoció con una disminución del AUC. Se observaron cambios similares en la farmacocinética de la solifenacina a causa de los mismos factores. Asimismo, se asociaron aumentos en la gamma glutamil transeptidasa con valores de AUC más elevados. Estos cambios en el AUC no se consideran clínicamente importantes.

Las propiedades farmacocinéticas de TANSILOPROST SEC se completan con información de cada principio activo administrado como agente único:
**Solifenacina**

**Absorción:** el t<sub>max</sub> de los comprimidos de solifenacina es independiente de la dosis y se produce entre 3 y 8 horas después de dosis múltiples. La C<sub>max</sub> y el AUC aumentan proporcionalmente a la dosis entre 5 mg y 40 mg. La biodisponibilidad absoluta es de alrededor del 90%.

**Distribución:** el volumen de distribución aparente de la solifenacina es de aproximadamente 600 l luego de la administración intravenosa. Aproximadamente el 98% de la solifenacina se une a proteínas plasmáticas, principalmente a la Alfa-1 glucoproteína ácida.

**Biotransformación:** la solifenacina tiene un efecto de primer paso bajo y se metaboliza de manera lenta. La solifenacina es metabolizada mayormente en el hígado, predominantemente por CYP3A4. Sin embargo, existen vías metabólicas alternativas que pueden contribuir al metabolismo de la solifenacina. La depuración sistémica de solifenacina es de alrededor de 9,5 l/h. Después de la administración por vía oral, se han identificado en el plasma un metabolito farmacológicamente activo (4R-hidroxi solifenacina) y tres metabolitos inactivos (N-glucurónido, N-óxido y 4R-hidroxil-N-óxido de solifenacina) además de la solifenacina.

**Excreción:** después de una administración única de 10 mg de solifenacina marcada [<sup>14</sup>C], aproximadamente el 70% de la radiactividad se detectó en

orina y un 23% en heces durante 26 días. En orina, aproximadamente un 11% de la radiactividad se recuperó como sustancia activa inalterada; alrededor de un 18% como el metabolito N-óxido, 9% como el metabolito 4R-hidroxi-N-óxido y 8% como el metabolito 4R-hidroxi (metabolito activo).

**Tamsulosina**

**Absorción:** el t<sub>max</sub> de la tamsulosina en comprimidos de 0,4 mg se produce entre 4 y 6 horas después de dosis múltiples de 0,4 mg/día. La C<sub>max</sub> y el AUC aumentan proporcionalmente a la dosis entre 0,4 mg y 1,2 mg. La biodisponibilidad absoluta se calcula en alrededor del 57%.

**Distribución:** el volumen de distribución de la tamsulosina es de aproximadamente 16 l luego de la administración intravenosa. Aproximadamente el 99% de la tamsulosina se une a proteínas plasmáticas, principalmente a la Alfa-1 glucoproteína ácida.

**Biotransformación:** la tamsulosina tiene un efecto de primer paso bajo y se metaboliza de manera lenta. La tamsulosina es metabolizada mayormente en el hígado, predominantemente por CYP3A4 y CYP2D6. La depuración sistémica de tamsulosina es de alrededor de 2,9 l/h. La mayor parte de la tamsulosina presente en el plasma se encuentra como principio activo inalterado. Ninguno de los metabolitos fue más activo que el compuesto original.

**Excreción:** después de una administración única de 0,2 mg de tamsulosina marcada [<sup>14</sup>C], aproximadamente el 76% de la radiactividad se elimina en orina y el 21% en heces después de 1 semana. En orina, aproximadamente un 9% de la radiactividad se recuperó como tamsulosina inalterada; alrededor de un 16% como sulfato de tamsulosina o-desetilada y un 8% como ácido acético o-etoxifenoxi.

### Características en grupos específicos de pacientes

**Adultos mayores**

En los estudios de farmacología clínica y biofarmacéutica, la edad de los sujetos varió de 19 a 79 años. Después de la administración de la combinación solifenacina-tamsulosina, los valores medios más elevados de exposición se observaron en los adultos mayores, aunque hubo una superposición casi completa con valores individuales observados en sujetos más jóvenes. Esto se confirmó con el análisis farmacocinético poblacional realizado con los datos de la fase II y III. TANSILOPROST SEC puede usarse en pacientes adultos mayores.

**Insuficiencia renal**

TANSILOPROST SEC puede usarse en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, pero debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave. No se ha estudiado la farmacocinética de la combinación solifenacina-tamsulosina en pacientes con insuficiencia renal. Los siguientes párrafos reflejan la información disponible sobre cada principio activo en relación con la insuficiencia renal.

Solifenacina: no se observaron diferencias significativas en el AUC y la C<sub>max</sub> de la solifenacina entre los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada y los voluntarios sanos. En los pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina ≤30 ml/min), la exposición a la solifenacina fue significativamente mayor que en los controles, con aumentos en la C<sub>max</sub> de alrededor de un 30%, en el AUC de más de un 100% y en la t<sub>1/2</sub> de más de un 60%. Se observó una relación estadísticamente significativa entre la depuración de creatinina y la eliminación de solifenacina.

No se ha estudiado la farmacocinética en pacientes en tratamiento con hemodiálisis.

Tamsulosina: se ha comparado la farmacocinética de la tamsulosina en 6

sujetos con insuficiencia renal leve a moderada (30 ≤ClCr < 70 ml/min/1,73 m²) o grave (≤30 ml/min/1,73 m²) con la de 6 sujetos sanos (ClCr > 90 ml/min/1,73 m²). Aunque se observó un cambio en la concentración plasmática total de la tamsulosina como resultado de la fijación alterada a la Alfa-1 glucoproteína ácida, la concentración (activa) libre de tamsulosina clorhidrato permaneció relativamente estable, al igual que la eliminación intrínseca. No se han estudiado pacientes con insuficiencia renal terminal (ClCr < 10 ml/min/1,73 m²).

**Insuficiencia hepática**

TANSILOPROST SEC puede usarse en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, pero está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. No se ha estudiado la farmacocinética de la combinación solifenacina-tamsulosina en pacientes con insuficiencia hepática. Los siguientes párrafos reflejan la información disponible sobre cada principio activo en relación con la insuficiencia hepática.

Solifenacina: en pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntaje Child-Pugh de 7 a 9) la C<sub>max</sub> no se vio afectada, el AUC aumentó en un 60% y la t<sub>1/2</sub> se duplicó. No se ha estudiado la farmacocinética de la solifenacina en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Tamsulosina: se ha comparado la farmacocinética de la tamsulosina en 8 sujetos con insuficiencia hepática moderada (puntaje Child-Pugh de 7 a 9) con la de 8 sujetos sanos. Aunque se observó un cambio en la concentración plasmática total de la tamsulosina como resultado de la fijación alterada a la Alfa-1 glucoproteína ácida, la concentración (activa) libre de tamsulosina no cambió de manera significativa y solo tuvo un cambio leve (32%) en la eliminación intrínseca de la tamsulosina libre. No se ha estudiado la tamsulosina en pacientes con insuficiencia hepática grave.

### POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

**Varones adultos, incluidos adultos mayores**

Un comprimido de TANSILOPROST SEC (6 mg/0,4 mg) una vez al día por vía oral con o sin alimentos. El comprimido debe tragarse entero, intacto, sin morder ni masticar.

No triture el comprimido.

La dosis máxima diaria es un comprimido de TANSILOPROST SEC (6 mg/ 0,4 mg).

**Pacientes con insuficiencia renal**

No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de la combinación solifenacina-tamsulosina. Sin embargo, se conoce bien el efecto sobre la farmacocinética de las sustancias activas por separado (véase la sección Propiedades farmacocinéticas). TANSILOPROST SEC puede usarse en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (depuración de creatinina >30 ml/min). Se debe tratar con precaución a los pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina: ≤30 ml/min) y la dosis máxima diaria de para estos pacientes es un comprimido (6 mg/0,4 mg). (Véase la sección Advertencias y precauciones).

**Pacientes con insuficiencia hepática**

No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de la combinación solifenacina-tamsulosina. Sin embargo, se conoce bien el efecto de las sustancias activas por separado sobre la farmacocinética (véase la sección Propiedades farmacocinéticas). TANSILOPROST SEC puede administrarse a pacientes con insuficiencia hepática leve (puntaje Child- Pugh ≤7). Se debe tratar con precaución a los pacientes con insuficiencia renal moderada (puntaje Child-Pugh 7-9) y la dosis máxima diaria para estos pacientes es un comprimido (6 mg/0,4 mg).

Está contraindicado el uso de TANSILOPROST SEC en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntaje Child-Pugh >9). (Véase la sección Contraindicaciones).

**Inhibidores moderados y potentes del citocromo P450 3A4**

La dosis máxima diaria de TANSILOPROST SEC debe limitarse a un comprimido (6 mg/0,4 mg). TANSILOPROST SEC debe usarse con precaución en pacientes tratados simultáneamente con inhibidores moderados o potentes del CYP3A4, por ejemplo, verapamilo, ketoconazol, ritonavir, nelfinavir, itraconazol (véase la sección Interacciones farmacológicas).

**Población pediátrica**

No hay ninguna indicación relevante para el uso de TANSILOPROST SEC en niños y adolescentes.

### CONTRAINDICACIONES

- Pacientes con hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes detallados en la fórmula;
- pacientes en tratamiento con hemodiálisis (véase la sección Propiedades farmacocinéticas);
- pacientes con insuficiencia hepática grave (véase la sección Propiedades farmacocinéticas);
- pacientes con insuficiencia renal grave en pacientes que también reciben tratamiento con un inhibidor potente del citocromo P450 (CYP) 3A4, por ejemplo, ketoconazol (véase la sección Interacciones farmacológicas);
- pacientes con trastornos gastrointestinales graves (incluyendo megacolon tóxico), miastenia gravis o glaucoma de ángulo estrecho y pacientes que presentan riesgo de estas patologías;
- pacientes con antecedentes de hipotensión ortostática.

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

TANSILOPROST SEC debe usarse con precaución en pacientes con:

- insuficiencia renal grave;
- riesgo de retención urinaria;
- trastornos obstructivos gastrointestinales;
- riesgo de motilidad gastrointestinal disminuida;
- hernia de hiato/reflujo gastroesofágico o que estén recibiendo simultáneamente medicamentos (como los bisfosfonatos) que pueden causar o exacerbar la esofagitis;
- neuropatía autonómica.

Se debe examinar al paciente para descartar la presencia de otras patologías que puedan causar síntomas similares a los de la hiperplasia prostática benigna (HPB). Antes de iniciar el tratamiento con TANSILOPROST SEC deben evaluarse otras causas de micción frecuente (insuficiencia cardíaca o enfermedad renal). Si se determina la presencia de una infección de las vías urinarias, se debe iniciar el tratamiento apropiado con antibióticos. Se ha observado la prolongación del intervalo QT y taquicardia ventricular de torsión de punta (Torsade de Pointes) en pacientes con factores de riesgo, como hipotasemia y síndrome del intervalo QT prolongado preexistentes, que reciben tratamiento con solifenacina succinato. Se ha notificado angioedema con obstrucción de vías respiratorias en algunos pacientes tratados con solifenacina succinato y tamsulosina. En caso de angioedema, debe suspenderse TANSILOPROST SEC y no debe reiniciarse. Deben tomarse las medidas apropiadas e iniciar la terapia que corresponda.

Se ha notificado reacción anafiláctica en algunos pacientes tratados con solifenacina succinato. En los pacientes que presenten reacciones anafilácticas, debe suspenderse TANSILOPROST SEC, tomarse las medidas apropiadas e iniciar la terapia que corresponda. Como con otros antagonistas del receptor adrenérgico alfa-1, durante el tratamiento con tamsulosina puede presentarse una disminución de la presión arterial en casos particulares y, como consecuencia de la misma, en raras ocasiones pueden producirse síncopes. Se debe advertir a los pacientes que inician el tratamiento con TANSILOPROST SEC que, ante los primeros síntomas de hipotensión ortostática (mareos, debilidad), deben sentarse o recostarse hasta que los síntomas hayan desaparecido.

El “síndrome del iris flácido intraoperatorio” (IFIS) (una variante del síndrome de pupila pequeña) ha sido observado durante la cirugía de cataratas y glaucoma en algunos pacientes que habían recibido o recibían tratamiento con tamsulosina clorhidrato. El IFIS puede aumentar el riesgo de complicaciones oculares durante y después de la cirugía. Por lo tanto, no se recomienda iniciar la terapia con TANSILOPROST SEC en pacientes que tienen programado realizarse una cirugía de cataratas o glaucoma. Si bien se considera útil desde el punto de vista anecdótico suspender el tratamiento con TANSILOPROST SEC de 1 a 2 semanas antes de la cirugía de cataratas o glaucoma, no se ha demostrado el beneficio de la suspensión del tratamiento. Durante la evaluación pre-operatoria, los cirujanos y los equipos oftalmológicos deben determinar si los pacientes programados para cirugía de cataratas o glaucoma reciben o han recibido tratamiento con TANSILOPROST SEC a fin de asegurarse de disponer las medidas apropiadas para manejar el IFIS durante la cirugía.

TANSILOPROST SEC debe usarse con precaución en combinación con inhibidores moderados y potentes del CYP3A4 (véase la sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción) y no debe usarse en combinación con inhibidores potentes del CYP3A4, por ejemplo, ketoconazol, en pacientes que tienen un fenotipo metabolizador lento para el CYP2D6 o que reciben inhibidores potentes del CYP2D6, por ejemplo, paroxetina.

### Advertencia

**Lactosa:** este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

La medicación concomitante con cualquier especialidad farmacéutica, con propiedades anticolinérgicas, puede provocar efectos terapéuticos más pronunciados y efectos no deseados. Antes de comenzar cualquier terapia con agentes anticolinérgicos, debe haber un intervalo de aproximadamente una semana desde la suspensión del tratamiento con TANSILOPROST SEC. El efecto terapéutico de la solifenacina puede verse reducido por la administración concomitante de agonistas de los receptores colinérgicos.

**Interacciones con inhibidores del CYP3A4 y el CYP2D6**

La administración concomitante de la solifenacina con el ketoconazol (un inhibidor potente del CYP3A4) (200 mg/día) aumentó la C<sub>max</sub> y el área bajo la curva (AUC) de la solifenacina 1,4 y 2 veces, respectivamente; mientras el ketoconazol a una dosis de 400 mg/día aumentó la C<sub>max</sub> y el AUC de la solifenacina 1,5 y 2,8 veces, respectivamente.

La administración concomitante de la tamsulosina con el ketoconazol a una dosis de 400 mg/día aumentó la C<sub>max</sub> y el AUC de la tamsulosina 2,2 y 2,8 veces, respectivamente. Como la administración concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4, como ketoconazol, ritonavir, nelfinavir e

itraconazol, puede derivar en una mayor exposición a la solifenacina y a la tamsulosina. TANSILOPROST SEC debe usarse con precaución cuando se administra en combinación con inhibidores potentes del CYP3A4. TANSILOPROST SEC no debe administrarse junto con inhibidores potentes del CYP3A4 a pacientes que también tienen un fenotipo metabolizador lento para el CYP2D6 o que ya reciben inhibidores potentes del CYP2D6.

La administración concomitante de TANSILOPROST SEC con verapamilo (un inhibidor moderado del CYP3A4) aumentó la C<sub>máx</sub> y el área bajo la curva (AUC) de la tamsulosina aproximadamente 2,2 veces y la C<sub>máx</sub> y el AUC de la solifenacina 1,6 veces. TANSILOPROST SEC debe usarse con precaución cuando se combina con inhibidores moderados del CYP3A4.

La administración concomitante de la tamsulosina con cimetidina (400 mg cada 6 horas), un inhibidor leve del CYP3A4, aumentó el AUC de la tamsulosina 1,44 veces, mientras que la C<sub>máx</sub> no se vio modificada de manera considerable.

TANSILOPROST SEC puede usarse con inhibidores leves del CYP3A4. La administración concomitante de la tamsulosina con paroxetina (20 mg/día), un inhibidor potente del CYP2D6, aumentó la C<sub>máx</sub> y el AUC de la tamsulosina 1,3 y 1,6 veces, respectivamente. TANSILOPROST SEC puede usarse con inhibidores del CYP2D6. No se ha estudiado el efecto de la inducción de las enzimas en la farmacocinética de la solifenacina y la tamsulosina. Como la solifenacina y la tamsulosina son metabolizadas por CYP3A4, son posibles las interacciones farmacocinéticas con los inductores de la CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina) que pueden disminuir la concentración plasmática de la solifenacina y la tamsulosina.

#### Otras interacciones

Los siguientes párrafos reflejan la información disponible sobre cada principio activo.

##### Solifenacina

La solifenacina puede disminuir el efecto de los medicamentos que estimulan la motilidad del tracto gastrointestinal, como metoclopramida y cisaprida.

En estudios *in vitro* con solifenacina se ha demostrado que, en concentraciones terapéuticas, la solifenacina no inhibe la CYP1A1/2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4. Por lo tanto, no se prevén interacciones entre la solifenacina y los fármacos metabolizados por estas enzimas del CYP.

La administración de la solifenacina no alteró la farmacocinética de la R-warfarina ni de la S-warfarina ni su efecto sobre el tiempo de protrombina.

La administración de la solifenacina no mostró ningún efecto sobre la farmacocinética de la digoxina.

##### Tamsulosina

La administración simultánea de otros antagonistas de receptores adrenérgicos alfa1 podría producir efectos hipotensores.

*In vitro*, la fracción libre de la tamsulosina en plasma humano no se vio modificada por el diazepam, el propranolol, la triclormetiazida, la clormadinona, la amitriptilina, el diclofenaco, la glibenclamida, la simvastatina o la warfarina. La tamsulosina no modifica las fracciones libres del diazepam, el propranolol, la triclormetiazida ni la clormadiona. Sin embargo, el diclofenaco y la warfarina pueden aumentar la tasa de eliminación de la tamsulosina. La administración simultánea

con furosemida causa un descenso de las concentraciones plasmáticas de la tamsulosina, pero mientras los valores permanezcan dentro del intervalo normal, el uso concurrente es aceptable.

En estudios *in vitro* con la tamsulosina, se ha demostrado que, en concentraciones terapéuticas, la tamsulosina no inhibe la CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4. Por lo tanto, no se prevén interacciones entre la tamsulosina y los fármacos metabolizados por estas enzimas del CYP. No se observaron interacciones cuando se administró la tamsulosina de manera concomitante con atenolol, enalapril o teofilina.

#### Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Fertilidad

No se ha determinado el efecto de TANSILOPROST SEC sobre la fertilidad. Los estudios en animales con solifenacina o tamsulosina no indican efectos perjudiciales sobre la fertilidad y el desarrollo embrionario inicial (véase la sección Datos preclínicos de seguridad). En los estudios clínicos a corto y largo plazo con tamsulosina, se han observado trastornos eyaculatorios. En la fase posterior a la autorización, se han notificado eventos que incluyen trastornos eyaculatorios, eyaculación retrógrada y falta de eyaculación.

##### Embarazo y lactancia

El uso de TANSILOPROST SEC no está indicado en mujeres.

#### Efectos en la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria

No se ha realizado ningún estudio sobre los efectos de TANSILOPROST SEC en la capacidad para conducir vehículos o utilizar maquinaria. Sin embargo, se debe informar a los pacientes sobre la posible aparición de mareos, visión borrosa, fatiga y, en casos poco comunes, somnolencia, que pueden afectar de manera negativa la capacidad para conducir vehículos o utilizar maquinaria (véase la sección Reacciones Adversas).

#### Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios preclínicos con TANSILOPROST SEC. La solifenacina y la tamsulosina se han evaluado individualmente de forma exhaustiva en pruebas de toxicidad en animales, y los hallazgos coincidieron con las acciones farmacológicas conocidas. Los datos preclínicos no revelan ningún peligro especial para los seres humanos según estudios convencionales de farmacología de seguridad, de toxicidad con dosis múltiples, de fertilidad, de desarrollo embriofetal, de genotoxicidad y de capacidad carcinogénica, y no plantean ninguna inquietud respecto de la potenciación o sinergia de los efectos adversos al combinar la solifenacina con la tamsulosina.

#### REACCIONES ADVERSAS

##### Resumen del perfil de seguridad

TANSILOPROST SEC puede causar efectos anticolinérgicos indeseables generalmente de gravedad leve a moderada. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante los estudios clínicos llevados a cabo para el desarrollo de la combinación solifenacina-tamsulosina fueron: boca seca (9,5%), seguida de estreñimiento (3,2%) y dispepsia (incluyendo dolor abdominal; 2,4%). Otros efectos indeseables comunes son mareos (incluyendo vértigo; 1,4%), visión borrosa (1,2%), fatiga (1,2%) y trastorno eyaculatorio (incluyendo eyaculación retrógrada; 1,5%). La retención urinaria aguda (0,3%; poco común) es la reacción farmacológica adversa más grave que se ha observado durante el tratamiento con la combinación solifenacina-tamsulosina en estudios clínicos.

#### Tabla de reacciones adversas

En la siguiente tabla, la columna “Frecuencia con comprimido único solifenacina-tamsulosina” refleja las reacciones adversas al medicamento que se han observado durante los estudios clínicos a doble ciego llevados a cabo para el desarrollo de la combinación solifenacina-tamsulosina (según los informes de eventos adversos relacionados con el tratamiento, que han sido notificados por al menos dos pacientes y que ocurrieron con una frecuencia mayor que con el placebo en los estudios clínicos a doble ciego).

Las columnas “Frecuencia con solifenacina” y “Frecuencia con tamsulosina” reflejan las reacciones adversas a medicamentos (RAM) previamente notificadas con uno de los componentes individuales y que también pueden ocurrir al recibir TANSILOPROST SEC (algunas de estas reacciones no se han observado durante el programa de desarrollo clínico de comprimido único solifenacina-tamsulosina). La frecuencia de las reacciones adversas se define de la siguiente manera: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000), no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por sistema y órgano (SOC)/Término preferido (TP)	Frecuencia de RAM observada durante el desarrollo del comprimido único de Tamsulosina HCl y Solifenacina	Frecuencia de RAM observada con los principios activos por separado	
		Solifenacina 5 mg y 10 mg	Tamsulosina 0,4 mg
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>			
Infecciones e infestaciones			
Infección de las vías urinarias		Poco frecuente	
Cistitis		Poco frecuente	
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>			
Disminución del apetito		No conocida*	
Hiperpotasemia		No conocida*	
<b>Trastornos psiquiátricos</b>			
Alucinación		Muy rara*	
Estado confusional		Muy rara*	
Delirio		No conocida*	
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Mareos	Frecuente	Rara*	Frecuente
Somnolencia		Poco frecuente	
Disgeusia		Poco frecuente	
Dolor de cabeza		Rara*	Poco frecuente
Síncope			Rara

Clasificación por sistema y órgano (SOC)/Término preferido (TP)	Frecuencia de RAM observada durante el desarrollo del comprimido único de Tamsulosina HCl y Solifenacina	Frecuencia de RAM observada con los principios activos por separado	
		Solifenacina 5 mg y 10 mg	Tamsulosina 0,4 mg
<b>Trastornos oculares</b>			
Visión borrosa	Frecuente	Frecuente	No conocida*
Síndrome del iris laxo intraoperatorio (IFIS)			No conocida**
Ojos secos		Poco frecuente	
Glaucoma		No conocida*	
Deficiencia visual			No conocida*
<b>Trastornos cardíacos</b>			
Palpitaciones		No conocida*	Poco frecuente
Taquicardia ventricular en torsión de punta		No conocida*	
Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma		No conocida*	
Fibrilación auricular		No conocida*	No conocida*
Arritmia			No conocida*
Taquicardia		No conocida*	No conocida*
<b>Trastornos vasculares</b>			
Hipotensión ortostática		Poco frecuente	
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>			
Rinitis			Poco frecuente
Sequedad nasal		Poco frecuente	
Disnea		No conocida*	
Disfonía		No conocida*	
Epistaxis			No conocida*
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
Boca seca	Frecuente	Muy frecuente	
Dispepsia	Frecuente	Frecuente	
Estreñimiento	Frecuente	Frecuente	Poco frecuente
Náuseas		Frecuente	Poco frecuente
Dolor abdominal		Frecuente	
Enfermedad de reflujo gastroesofágico		Poco frecuente	
Diarrea			Poco frecuente

Clasificación por sistema y órgano (SOC)/Término preferido (TP)	Frecuencia de RAM observada durante el desarrollo del comprimido único de Tamsulosina HCl y Solifenacina	Frecuencia de RAM observada con los principios activos por separado	
		Solifenacina 5 mg y 10 mg	Tamsulosina 0,4 mg
Garganta seca		Poco frecuente	
Vómitos		Rara*	Poco frecuente
Obstrucción colónica		Rara	
Retención fecal		Rara	
Íleo		No conocida*	
Molestia abdominal		No conocida*	
<b>Trastornos hepatobiliares</b>			
Trastornos hepáticos		No conocida*	
Anomalía en la prueba de la función hepática		No conocida*	
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			
Prurito	Poco frecuente	Rara*	Poco frecuente
Piel seca		Poco frecuente	
Erupción		Rara*	Poco frecuente
Urticaria		Muy rara*	Poco frecuente
Angioedema		Muy rara*	Rara
Síndrome de Stevens-Johnson			Muy rara
Eritema multiforme		Muy rara*	No conocida*
Dermatitis exfoliativa		No conocida*	No conocida*
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>			
Debilidad muscular		No conocida*	
<b>Trastornos renales y urinarios</b>			
Retención urinaria***	Poco frecuente	Rara	
Disuria		Poco frecuente	
Insuficiencia renal		No conocida*	
<b>Trastornos del aparato reproductor y de las mamas</b>			
Trastornos eyaculatorios	Frecuente		Frecuente
Priapismo			Muy rara
<b>Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración</b>			
Fatiga	Frecuente	Poco frecuente	
Edema periférico		Poco frecuente	
Astenia			Poco frecuente

* Sobre la base de las notificaciones post-comercialización. Dado que estos eventos informados de manera espontánea se obtienen de la experiencia post-comercialización a nivel mundial, la frecuencia de los eventos y la función de la solifenacina o la tamsulosina en su causalidad no pueden determinarse de manera confiable.
** Sobre la base de las notificaciones post-comercialización, observadas durante cirugías de cataratas y glaucoma.
*** Véase la sección Advertencias especiales y precauciones para el uso.

#### Seguridad a largo plazo

El perfil de efectos indeseables observado con el tratamiento hasta 1 año fue similar al observado en los estudios de 12 semanas de duración. El medicamento es bien tolerado y no se han asociado reacciones adversas específicas al uso a largo plazo.

##### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Para retención urinaria, véase la sección Advertencias especiales y precauciones para el uso.

##### Adultos mayores

La indicación terapéutica de TANSILOPROST SEC, síntomas moderados a graves de almacenamiento (urgencia miccional, aumento de la frecuencia miccional) y síntomas de incontinencia asociados con la HPB, corresponde a una enfermedad que afecta a los varones adultos mayores. El desarrollo clínico de un comprimido único de solifenacina-tamsulosina se llevó a cabo en pacientes de 45 a 91 años, con una edad promedio de 65 años. Las reacciones adversas en la población de adultos mayores fueron similares a las de la población más joven.

#### Notificación de reacciones adversas sospechadas

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 cualquier sospecha de eventos adversos a **FINADIET S.A.C.I.F.I.** al teléfono **(011) 4981-5444 / 4981-5544** o en la página **www.finadiet.com.ar**, y/o a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia, en la página de ANMAT:

**https://primaryreporting.who-umc.org/AR**  
o llamar a **ANMAT responde 0800-333-1234**

#### SOBREDOSIFICACIÓN

##### Síntomas

La sobredosis con la combinación de solifenacina y tamsulosina potencialmente puede causar efectos anticolinérgicos graves, más hipotensión aguda. La dosis mayor tomada por accidente durante un estudio clínico correspondió a 126 mg de solifenacina succinato y 5,6 mg de tamsulosina clorhidrato. Esta dosis fue bien tolerada y el único evento adverso que se comunicó fue boca seca de intensidad leve durante 16 días.

#### Tratamiento

En caso de sobredosis con solifenacina y tamsulosina, el paciente debe ser tratado con carbón activado. El lavado gástrico es útil si se realiza dentro de la hora siguiente, pero no debe inducirse el vómito. En cuanto a otros anticolinérgicos, los síntomas de sobredosis a causa del componente de solifenacina pueden tratarse de la siguiente manera:

**Efectos anticolinérgicos centrales graves como alucinaciones o excitación**

**pronunciada:** tratar con fisostigmina o carbacol.

**Convulsiones o excitación pronunciada:** tratar con benzodiacepinas.

**Insuficiencia respiratoria:** tratar con respiración artificial.

**Taquicardia:** tratar los síntomas, de ser necesario. Los betabloqueantes deben usarse con precaución, ya que la sobredosis concomitante con tamsulosina podría inducir una severa hipotensión.

**Retención urinaria:** tratar con la colocación de sonda.

Al igual que con otros antimuscarínicos, en caso de sobredosis, se debe prestar atención específica a pacientes con riesgo conocido de prolongación del intervalo QT (es decir, hipopotasemia, bradicardia y administración concomitante de medicamentos que prolongan el intervalo QT) y cardiopatías relevantes preexistentes (es decir, isquemia miocárdica, arritmia, insuficiencia cardíaca congestiva). En el caso de hipotensión aguda, que puede ocurrir tras una sobredosis como consecuencia de la presencia del componente de la tamsulosina, deben tratarse los síntomas. Es improbable que la hemodiálisis resulte útil ya que la tamsulosina presenta gran afinidad para fijarse a las proteínas plasmáticas.

**Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:**

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez, tel. (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas, tel. (011) 4654-6648/4658-7777.

Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), tel. (011) 4300-2115.

Hospital de Pediatría Sor María Ludovica, La Plata, tel. (0221) 451-5555.

**Optativamente a otros centros de intoxicaciones.**

### MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

#### CONSERVACIÓN

**Conservar en lugar seco, a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.**

Conservar en su envase original.

#### PRESENTACIONES

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº 58.832

Dirección Técnica: Diego F. Saubermann. Farmacéutico.

Fecha última revisión: autorizado por Disposición ANMAT DI-2018-836-APN-ANMAT#MSYDS (09oct18).

**FINADIET S.A.C.I.F.I.**  
Hipólito Yrigoyen 3769/71 (C1208ABE)  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
TE (54-11) 4981-5444/5544/5644  
www.finadiet.com.ar

