FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Urosymbio 6 mg/0,4 mg comprimidos de liberación modificada EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene una capa de 6 mg de succinato de solifenacina, correspondientes a 4,5 mg de solifenacina y una capa de 0,4 mg de hidrocloruro de tamsulosina, correspondientes a 0,37 mg de tamsulosina.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación modificada.

Comprimidos de color rojo, recubiertos con película, redondos, de 9 mm de diámetro, biconvexos y con la inscripción «6 04» en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de los síntomas de llenado de moderados a graves (urgencia, aumento de la frecuencia miccional) y de los síntomas de vaciado asociados a la hiperplasia benigna de próstata (HBP) en hombres que no están respondiendo adecuadamente al tratamiento con monoterapia.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Hombres adultos, incluidas personas de edad avanzada
Un comprimido (6 mg/0,4 mg) una vez al día tomado por vía oral con o sin alimentos. La dosis máxima diaria es un comprimido (6 mg/0,4 mg).

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal
No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de solifenacina succinato/tamsulosina hidrocloruro. Sin embargo, se conoce bien el efecto sobre la farmacocinética de los principios activos individuales (ver sección 5.2). Solifenacina succinato/tamsulosina hidrocloruro se puede utilizar en pacientes con una insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina > 30 ml/min). Los pacientes con una insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina ≤ 30 ml/min) deben ser tratados con precaución y la dosis diaria máxima en estos pacientes es de un comprimido de solifenacina succinato/tamsulosina hidrocloruro (6 mg/0,4 mg) (ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia hepática
No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de solifenacina succinato/tamsulosina hidrocloruro. Sin embargo, se conoce bien el efecto sobre la farmacocinética de los principios activos individuales (ver sección 5.2). Solifenacina succinato/tamsulosina hidrocloruro se puede utilizar en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child- Pugh ≤ 7). Los pacientes con

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7-9) deben ser tratados con precaución y la dosis diaria máxima en estos pacientes es de un comprimido de solifenacina succinato/tamsulosina hidrocloruro (6 mg/0,4 mg). En pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación de Child-Pugh > 9), el uso de solifenacina succinato/tamsulosina hidrocloruro está contraindicado (ver sección 4.3).

Inhibidores moderados y potentes del citocromo P450 3A4
La dosis diaria máxima de solifenacina succinato/tamsulosina hidrocloruro se deberá limitar a un comprimido (6 mg/0,4 mg). Solifenacina succinato/tamsulosina hidrocloruro se debe utilizar con precaución en pacientes tratados simultáneamente con inhibidores moderados o potentes del CYP3A4, por ejemplo verapamilo, ketoconazol, ritonavir, nelfinavir, itraconazol (ver sección 4.5).

Población pediátrica
No existe una recomendación de indicación específica para el uso de solifenacina succinato/tamsulosina hidrocloruro en niños y adolescentes.

Forma de administración
Vía oral.
El comprimido se debe tragar entero, intacto sin partirlo ni masticarlo. No triturar el comprimido.

4.3 Contraindicaciones

- Pacientes con hipersensibilidad al (a los) principio(s) activo(s) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Pacientes sometidos a hemodiálisis (ver sección 5.2).
- Pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 5.2).
- Pacientes con insuficiencia renal grave también tratados con un inhibidor potente del citocromo P450 (CYP) 3A4, por ejemplo, ketoconazol (ver sección 4.5).
- Pacientes con insuficiencia hepática moderada también tratados con un inhibidor potente del CYP3A4, por ejemplo, ketoconazol (ver sección 4.5).
- Pacientes con afecciones gastrointestinales graves (incluido megacolon tóxico), miastenia gravis o glaucoma de ángulo estrecho y pacientes que presentan riesgo de estas afecciones.
- Pacientes con antecedentes de hipotensión ortostática.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Solifenacina succinato/tamsulosina hidrocloruro se debe usar 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 y/o que estén tomando simultáneamente medicamentos (como bifosfonatos) que pueden causar o exacerbar la esofagitis,
- neuropatía autónoma.

Se debe examinar al paciente para descartar la presencia de otras afecciones, que pueden causar síntomas similares a la hiperplasia benigna de próstata.
Antes de iniciar el tratamiento con solifenacina succinato/tamsulosina hidrocloruro se deben valorar otras causas de micción frecuente (insuficiencia cardíaca o enfermedad renal). Si existe infección del tracto urinario, se debe iniciar el tratamiento antibacteriano apropiado.
Se han observado casos de prolongación del intervalo QT y Torsades de Pointes en pacientes con factores de riesgo, tales como síndrome del intervalo QT largo preexistente e hipopotasemia, que son tratados con succinato de solifenacina.

Se han notificado casos de angioedema con obstrucción de las vías respiratorias en algunos pacientes tratados con succinato de solifenacina y tamsulosina. Si aparece angioedema, se debe interrumpir el

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

tratamiento con solifenacina succinato/tamsulosina hidrocloruro y no reiniciarlo. Se debe instaurar la terapia y/o las medidas adecuadas.

Se han notificado casos de reacción anafiláctica en algunos pacientes tratados con succinato de solifenacina. En pacientes que desarrollan reacciones anafilácticas, se debe interrumpir el tratamiento con solifenacina succinato/tamsulosina hidrocloruro y se debe instaurar la terapia y/o las medidas adecuadas.

Al igual que con otros antagonistas de los receptores adrenérgicos alfa$_1$, en casos individuales se puede producir una disminución de la presión arterial durante el tratamiento con tamsulosina, a consecuencia de lo cual, raramente se podría producir un síncope. Se debe advertir a los pacientes que inician el tratamiento con solifenacina succinato/tamsulosina hidrocloruro que se sienten o se tumben ante los primeros síntomas de hipotensión ortostática (mareo, sensación de debilidad) hasta la desaparición de los mismos.

En algunos pacientes en tratamiento o previamente tratados con hidrocloruro de tamsulosina se ha observado durante la cirugía de cataratas y glaucoma, el ‘‘Síndrome de Iris Flácido Intraoperatorio’’ (IFIS – por sus siglas en inglés, una variante del síndrome de pupila pequeña). El IFIS puede aumentar el riesgo de complicaciones oculares durante y después de la operación. Por tanto, no se recomienda el inicio del tratamiento con solifenacina succinato/tamsulosina hidrocloruro en pacientes con una cirugía de cataratas o de glaucoma programada. La interrupción del tratamiento con solifenacina succinato/tamsulosina hidrocloruro 1-2 semanas antes de la cirugía de cataratas o de glaucoma se considera de ayuda de manera anecdótica, pero el beneficio de la interrupción del tratamiento no se ha establecido. Durante la evaluación preoperatoria, los cirujanos y equipos de oftalmólogos deben considerar si los pacientes que tienen programada una cirugía de cataratas o de glaucoma están en tratamiento o han sido tratados con solifenacina succinato/tamsulosina hidrocloruro, con el fin de asegurar que se tomarán las medidas adecuadas para controlar el IFIS durante la cirugía.

Solifenacina succinato/tamsulosina hidrocloruro se debe utilizar con precaución en combinación con inhibidores moderados y potentes del CYP3A4 (ver sección 4.5) y no se debe utilizar en combinación con inhibidores potentes del CYP3A4, por ejemplo ketoconazol, en pacientes con fenotipo metabolizador lento del CYP2D6 o en aquellos que están utilizando inhibidores potentes del CYP2D6, por ejemplo, paroxetina.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración concomitante con otros medicamentos con propiedades anticolinérgicas puede dar como resultado efectos terapéuticos y reacciones adversas más pronunciados. Después de suspender el tratamiento con solifenacina succinato/tamsulosina hidrocloruro se debe dejar un intervalo de una semana aproximadamente, antes de iniciar un tratamiento anticolinérgico. El efecto terapéutico de solifenacina puede disminuir por la administración concomitante de agonistas de los receptores colinérgicos.

Interacciones con inhibidores del CYP3A4 y CYP2D6
La administración concomitante de solifenacina con ketoconazol (un inhibidor potente del CYP3A4) (200 mg/día) dio como resultado un aumento de 1,4 y 2,0 veces la Cmáx y el área bajo la curva (AUC) de solifenacina, mientras que ketoconazol a una dosis de 400 mg/día dio como resultado un aumento de 1,5 y 2,8 veces la Cmáx y el AUC de solifenacina.

La administración concomitante de tamsulosina con ketoconazol a una dosis de 400 mg/día dio como resultado un aumento de 2,2 y 2,8 veces la $C_{máx}$ y el AUC de tamsulosina, respectivamente.

Dado que la administración concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4, como ketoconazol, ritonavir, nelfinavir e itraconazol, puede dar lugar a un aumento de la exposición tanto a solifenacina como a tamsulosina, solifenacina succinato/tamsulosina hidrocloruro se debe utilizar con precaución en combinación con inhibidores potentes del CYP3A4.
Solifenacina succinato/tamsulosina hidrocloruro no se debe administrar junto con inhibidores potentes del CYP3A4 en pacientes con fenotipo metabolizador lento del CYP2D6 o que ya están utilizando inhibidores potentes del CYP2D6.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

La administración concomitante de solifenacina succinato/tamsulosina hidrocloruro con verapamilo (un inhibidor moderado del CYP3A4) dio como resultado un aumento de aproximadamente 2,2 veces la Cmáx y el AUC de tamsulosina y de aproximadamente 1,6 veces la $C_{máx}$ y el AUC de solifenacina. Solifenacina succinato/tamsulosina hidrocloruro se debe utilizar con precaución en combinación con inhibidores moderados del CYP3A4.

La administración concomitante de tamsulosina con el inhibidor débil del CYP3A4 cimetidina (400 mg cada 6 horas) dio como resultado un aumento de 1,44 veces el AUC de tamsulosina, mientras que la Cmáx no cambió significativamente. Solifenacina succinato/tamsulosina hidrocloruro se puede emplear con inhibidores débiles del CYP3A4.

La administración concomitante de tamsulosina con el inhibidor potente del CYP2D6 paroxetina (20 mg/día) dio como resultado un aumento de la Cmáx y el AUC de tamsulosina de 1,3 y 1,6 veces, respectivamente. Solifenacina succinato/tamsulosina hidrocloruro se puede emplear con inhibidores del CYP2D6.

No se han estudiado los efectos de la inducción enzimática sobre la farmacocinética de solifenacina y tamsulosina. Dado que solifenacina y tamsulosina son metabolizadas por el CYP3A4, es posible que se produzcan interacciones farmacocinéticas con inductores del CYP3A4 (por ejemplo rifampicina) que pueden reducir la concentración plasmática de solifenacina y tamsulosina.

Otras interacciones
Las siguientes afirmaciones reflejan la información disponible sobre los principios activos individuales.

Solifenacina
- Solifenacina puede reducir el efecto de los medicamentos que estimulan la motilidad del tracto gastrointestinal, como metoclopramida y cisaprida.
- Estudios in vitro con solifenacina han demostrado que a concentraciones terapéuticas, solifenacina no inhibe al CYP1A1/2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ni al 3A4. Por tanto, no se prevén interacciones entre solifenacina y los fármacos metabolizados por estas enzimas CYP.
- La administración de solifenacina no alteró la farmacocinética de *R-warfarina* o *S-warfarina* ni su efecto sobre el tiempo de protrombina.
- La administración de solifenacina no mostró ningún efecto sobre la farmacocinética de digoxina.

Tamsulosina
- La administración simultánea de otros antagonistas de los receptores adrenérgicos $alfa_1$ podría dar lugar a efectos hipotensores.
- In vitro, la fracción libre de tamsulosina en plasma humano no se vio modificada por diazepam, propranolol, triclormetiazida, clormadinona, amitriptilina, diclofenaco, glibenclamida, simvastatina ni warfarina. Tamsulosina no modifica la fracción libre de diazepam, propranolol, triclormetiazida ni clormadinona. Diclofenaco y warfarina, sin embargo, pueden aumentar la tasa de eliminación de tamsulosina.
- La administración simultánea con furosemida ocasiona un descenso de los niveles plasmáticos de tamsulosina, pero dado que los niveles se mantienen dentro del intervalo normal, el uso simultáneo es aceptable.
- Estudios in vitro con tamsulosina han demostrado que a concentraciones terapéuticas, tamsulosina no inhibe al CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ni al 3A4. Por tanto, no se prevén interacciones entre tamsulosina y los fármacos metabolizados por estas enzimas CYP.
- No se han observado interacciones cuando se administra tamsulosina de forma concomitante con atenolol, enalapril o teofilina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad
No se ha establecido el efecto de solifenacina succinato/tamsulosina hidrocloruro sobre la fertilidad. Los

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

estudios en animales con solifenacina o tamsulosina no indican efectos perjudiciales sobre la fertilidad ni el desarrollo embrionario temprano (ver sección 5.3).

En los estudios clínicos a corto y a largo plazo con tamsulosina se han observado trastornos de la eyaculación. En la fase post-autorización se han notificado acontecimientos de alteración de la eyaculación, eyaculación retrógrada e incapacidad para eyacular.

Embarazo y lactancia
Solifenacina succinato/tamsulosina hidrocloruro no está indicado para su uso en mujeres.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos de solifenacina succinato/tamsulosina hidrocloruro sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. No obstante, los pacientes deben ser informados sobre la posible aparición de mareos, visión borrosa, fatiga y con menos frecuencia, somnolencia, que puede afectar negativamente a la capacidad para conducir o utilizar máquinas (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad
Solifenacina succinato/tamsulosina hidrocloruro puede provocar reacciones adversas anticolinérgicas, en general, de gravedad leve a moderada. Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas durante los estudios clínicos realizados durante el desarrollo de solifenacina succinato/tamsulosina hidrocloruro fueron sequedad de boca (9,5 %), seguida de estreñimiento (3,2 %) y dispepsia (incluido dolor abdominal; 2,4 %). Otras reacciones adversas frecuentes son mareos (incluido vértigo; 1,4 %), visión borrosa (1,2 %), fatiga (1,2 %) y trastorno de la eyaculación (incluido eyaculación retrógrada; 1,5 %). La retención urinaria aguda (0,3 %, poco frecuente) es la reacción adversa al medicamento más grave que se ha observado durante el tratamiento con solifenacina succinato/tamsulosina hidrocloruro en estudios clínicos.

Lista tabulada de reacciones adversas
En la tabla siguiente, la columna de la «frecuencia de solifenacina succinato/tamsulosina hidrocloruro» refleja las reacciones adversas al medicamento que se han observado durante los estudios clínicos doble ciego realizados durante el desarrollo de solifenacina succinato/tamsulosina hidrocloruro (basándose en los informes de acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento, que han sido notificados al menos por dos pacientes y que ocurrieron con una frecuencia superior que en el tratamiento con placebo en los estudios doble ciego).

Las columnas de «frecuencia de solifenacina» y «frecuencia de tamsulosina» reflejan las reacciones adversas al medicamento (RAMs) previamente notificadas con uno de los componentes individuales, que también pueden ocurrir cuando se toma solifenacina succinato/tamsulosina hidrocloruro (algunas de ellas no se han observado durante el programa de desarrollo clínico de solifenacina succinato/tamsulosina hidrocloruro).

La frecuencia de las reacciones adversas se define como sigue: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC)/Término Preferido (PT)	**Frecuencia de RAMs observadas durante el desarrollo de solifenacina succinato/tamsulosina hidrocloruro**	**Frecuencia de RAMs observada con los principios activos individuales**	
		Solifenacina 5 mg y 10 mg#	**Tamsulosina 0,4 mg#**
Infecciones e infestaciones			

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Infección del tracto urinario		Poco frecuente	
Cistitis		Poco frecuente	
Trastornos del sistema inmunológico			
Reacción anafiláctica		No conocida*	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Apetito disminuido		No conocida*	
Hiperpotasemia		No conocida*	
Trastornos psiquiátricos			
Alucinación		Muy rara*	
Estado confusional		Muy rara*	
Delirio		No conocida*	
Trastornos del sistema nervioso			
Mareo	Frecuente	Rara*	Frecuente
Somnolencia		Poco frecuente	
Disgeusia		Poco frecuente	
Cefalea		Rara*	Poco frecuente
Síncope			Rara
Trastornos oculares			
Visión borrosa	Frecuente	Frecuente	No conocida*
Síndrome de Iris Flácido (IFIS)			No conocida**
Ojos secos		Poco frecuente	
Glaucoma		No conocida*	
Alteración visual			No conocida*
Trastornos cardíacos			
Palpitaciones		No conocida*	Poco frecuente
Torsades de Pointes		No conocida*	
Intervalo QT del electrocardiograma prolongado		No conocida*	
Fibrilación auricular		No conocida*	No conocida*
Arritmia			No conocida*
Taquicardia		No conocida*	No conocida*
Trastornos vasculares			
Hipotensión ortostática			Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Rinitis			Poco frecuente
Sequedad nasal		Poco frecuente	
Disnea			No conocida*
Disfonía		No conocida*	
Epistaxis			No conocida*
Trastornos gastrointestinales			
Boca seca	Frecuente	Muy frecuente	
Dispepsia	Frecuente	Frecuente	
Estreñimiento	Frecuente	Frecuente	Poco frecuente
Náuseas		Frecuente	Poco frecuente
Dolor abdominal		Frecuente	
Enfermedad por reflujo gastroesofágico		Poco frecuente	
Diarrea			Poco frecuente
Garganta seca		Poco frecuente	

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Vómitos		Rara*	Poco frecuente
Obstrucción de colon		Rara	
Impactación fecal		Rara	
Íleo		No conocida*	
Molestia abdominal		No conocida*	
Trastornos hepatobiliares			
Trastorno hepático		No conocida*	
Prueba anormal de función hepática		No conocida*	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
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*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Pérdida de fuerza muscular		No conocida*	
Trastornos renales y urinarios			
Retención urinaria***	Poco frecuente	Rara	
Dificultad para orinar		Poco frecuente	
Alteración renal		No conocida*	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			
Trastorno de la eyaculación incluyendo eyaculación retrógrada e insuficiencia eyaculatoria	Frecuente		Frecuente
Priapismo			Muy rara
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Fatiga	Frecuente	Poco frecuente	
Edema periférico		Poco frecuente	
Astenia			Poco frecuente

#: Las RAMs de solifenacina y tamsulosina incluidas en esta tabla son las RAMs recogidas en las Fichas Técnicas de ambos productos.

*: Procedentes de las notificaciones post-comercialización. Debido a que estos acontecimientos se han notificado espontáneamente a partir de la experiencia post-comercialización en todo el mundo, la frecuencia de los acontecimientos y el papel de la solifenacina o de la tamsulosina y su causalidad no se pueden determinar de manera fiable.

**: Procedentes de las notificaciones post-comercialización, observadas durante la cirugía de cataratas y glaucoma.

***: Ver sección 4.4.

Seguridad a largo plazo de solifenacina succinato/tamsulosina hidrocloruro

El perfil de las reacciones adversas observado con el tratamiento hasta un año fue similar al registrado en los estudios de 12 semanas. El producto es bien tolerado y no se ha asociado ninguna reacción adversa específica con su uso a largo plazo.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Para la retención urinaria ver sección 4.4.

Personas de edad avanzada

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

La indicación terapéutica de solifenacina succinato/tamsulosina hidrocloruro, tratamiento de los síntomas de llenado de moderados a graves (urgencia, aumento de la frecuencia miccional) y de los síntomas de vaciado asociados a la HBP, es una enfermedad que afecta a hombres de edad avanzada. El desarrollo clínico de solifenacina succinato/tamsulosina hidrocloruro se ha realizado en pacientes de entre 45 y 91 años, con una media de edad de 65 años. Las reacciones adversas en la población de edad avanzada fueron similares a las de la población más joven.

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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es

4.9 Sobredosis

Síntomas
La sobredosificación con la combinación de solifenacina y tamsulosina puede producir potencialmente efectos anticolinérgicos graves más hipotensión aguda. La dosis más alta administrada de forma accidental durante un estudio clínico fue de 126 mg de succinato de solifenacina y 5,6 mg de hidrocloruro de tamsulosina. Esta dosis fue bien tolerada, con sequedad de boca leve durante 16 días como único acontecimiento adverso notificado.

Tratamiento
En caso de sobredosis con solifenacina y tamsulosina, se debe tratar al paciente con carbón activado. El lavado gástrico resulta útil si se realiza en el plazo de una hora, pero no se debe inducir el vómito.

Como para otros anticolinérgicos, los síntomas de la sobredosis debido al componente solifenacina se pueden tratar como sigue:
- 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: tratamiento sintomático si procede. Los betabloqueantes se deben utilizar con precaución, dado que la sobredosis concomitante con tamsulosina podría inducir potencialmente hipotensión grave.
- Retención urinaria: tratar con cateterización.

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 simultánea de medicamentos que se sabe prolongan el intervalo QT) y con enfermedades cardiacas relevantes preexistentes (es decir, isquemia miocárdica, arritmia, insuficiencia cardíaca congestiva).

La hipotensión aguda, que se puede producir tras una sobredosis debida al componente tamsulosina, se debe tratar sintomáticamente. Es poco probable que la hemodiálisis sea de ayuda ya que tamsulosina se une de forma muy elevada a proteínas plasmáticas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antagonistas de los receptores adrenérgicos alfa Código ATC: G04CA53

Mecanismo de acción

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Solifenacina succinato/tamsulosina hidrocloruro es un comprimido de combinación a dosis fija que contiene dos principios activos, solifenacina y tamsulosina. Estos fármacos tienen mecanismos de acción independientes y complementarios en el tratamiento de los síntomas del tracto urinario inferior (STUI) asociados con HBP, con síntomas de llenado.

Solifenacina es un antagonista competitivo y selectivo de los receptores muscarínicos y no tiene una afinidad relevante por otros receptores, enzimas y canales iónicos analizados. Solifenacina presenta la mayor afinidad por los receptores muscarínicos M_3, seguido de los receptores muscarínicos M_1 y M_2.

Tamsulosina es un antagonista de los receptores adrenérgicos alfa$_1$ (RA). Se une selectiva y competitivamente a los RA alfa$_1$ postsinápticos, en particular a los subtipos alfa$_{1A}$ y alfa$_{1D}$ y es un potente antagonista en los tejidos del tracto urinario inferior.

Efectos farmacodinámicos

Los comprimidos de solifenacina succinato/tamsulosina hidrocloruro se componen de dos principios activos con efectos independientes y complementarios en los STUI asociados a la HBP, con síntomas de llenado:

- Solifenacina mejora los problemas de la función de llenado relacionados con la acetilcolina liberada no neuronalmente activando los receptores M_3 en la vejiga. La acetilcolina liberada no neuronalmente sensibiliza la función sensorial urotelial y se manifiesta como urgencia y frecuencia urinaria.
- Tamsulosina mejora los síntomas de vaciado (aumenta el flujo urinario máximo), aliviando la obstrucción mediante la relajación del músculo liso de la próstata, el cuello de la vejiga y la uretra. También mejora los síntomas de llenado.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia se demostró en un estudio pivotal en fase 3 en pacientes con STUI asociados con la HBP con síntomas de vaciado (obstructivos) y con al menos el siguiente nivel de síntomas de llenado (irritativos): ≥ 8 micciones/24 horas y ≥ 2 episodios de urgencia/24 horas.

Solifenacina succinato/tamsulosina hidrocloruro mostró mejoras estadísticamente significativas desde el nivel basal hasta el final del estudio en comparación con placebo en las dos variables primarias, la Puntuación Total del Índice Internacional de Síntomas Prostáticos (IPSS) y la Puntuación Total de Urgencia y Frecuencia, así como en las variables secundarias de urgencia, frecuencia miccional, volumen miccional medio, nocturia, sub-puntuación de vaciado del IPSS, sub-puntuación de llenado del IPSS, puntuación de calidad de vida (CdV) del IPSS, puntuación de molestias sintomáticas del cuestionario de Vejiga Hiperactiva (OAB-q) y puntuación de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) del cuestionario OAB-q incluyendo todas las subpuntuaciones (superación, preocupación, sueño, interacción social).

Solifenacina succinato/tamsulosina hidrocloruro mostró una mejora superior en comparación con tamsulosina OCAS en la Puntuación Total de Urgencia y Frecuencia, así como en la frecuencia miccional, el volumen miccional medio y en la subpuntuación de llenado del IPSS. Esto iba acompañado de mejoras significativas en la puntuación de CdV del IPSS y puntuación total de la CVRS del OAB-q, incluidas todas las sub-puntuaciones. Por otra parte, solifenacina succinato/tamsulosina hidrocloruro no fue inferior a tamsulosina OCAS en el IPSS total ($p < 0{,}001$), tal y como se esperaba.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Solifenacina succinato/tamsulosina hidrocloruro

La siguiente información presenta los parámetros farmacocinéticos tras múltiples dosis de solifenacina succinato/tamsulosina hidrocloruro.

Un estudio sobre la biodisponibilidad relativa a dosis múltiples demostró que la administración de solifenacina succinato/tamsulosina hidrocloruro provoca una exposición comparable a la de la

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

administración simultánea de los comprimidos de la misma dosis de solifenacina y tamsulosina OCAS por separado.

Absorción
Tras múltiples dosis de solifenacina succinato/tamsulosina hidrocloruro, el $t_{máx}$ de solifenacina oscilaba entre 4,27 horas y 4,76 horas en los diferentes estudios; el $t_{máx}$ de tamsulosina oscilaba entre 3,47 horas y 5,65 horas. Los correspondientes valores de la $C_{máx}$ de solifenacina oscilaban entre 26,5 ng/ml y 32,0 ng/ml, mientras que la $C_{máx}$ de tamsulosina oscilaba entre 6,56 ng/ml y 13,3 ng/ml. Los valores del AUC de solifenacina oscilaban entre 528 ng.h/ml y 601 ng.h/ml, y los de tamsulosina entre 97,1 ng.h/ml y 222 ng.h/ml. La biodisponibilidad absoluta de solifenacina es aproximadamente del 90 %, mientras que para tamsulosina se calcula que se absorbe del 70 % al 79 %.

Se realizó un estudio sobre el efecto de los alimentos con una dosis única de solifenacina succinato/tamsulosina hidrocloruro administrada en condiciones de ayuno, tras un desayuno de bajo contenido en grasas, bajo contenido calórico, y tras un desayuno de alto contenido en grasas, alto contenido calórico. Después de un desayuno de alto contenido en grasas, alto contenido calórico, se observó un aumento del 54 % en la $C_{máx}$ del componente tamsulosina de solifenacina succinato/tamsulosina hidrocloruro en comparación con el estado de ayuno, mientras que el AUC aumentó un 33 %. Un desayuno de bajo contenido en grasas, bajo contenido calórico no afectó a la farmacocinética de tamsulosina. La farmacocinética del componente solifenacina tampoco se vio afectada ni por un desayuno de bajo contenido en grasas, bajo contenido calórico ni por un desayuno de alto contenido en grasas, alto contenido calórico.

La administración concomitante de solifenacina y tamsulosina OCAS dio como resultado un aumento de 1,19 veces la $C_{máx}$ y 1,24 veces el AUC de tamsulosina en comparación con el AUC de los comprimidos de tamsulosina OCAS administrados en monoterapia. No hubo indicios de un efecto de tamsulosina sobre la farmacocinética de solifenacina.

Eliminación
Tras una única administración de solifenacina succinato/tamsulosina hidrocloruro, el $t_{1/2}$ de solifenacina osciló de 49,5 horas a 53,0 horas y el de tamsulosina de 12,8 horas a 14,0 horas.

La administración simultánea de múltiples dosis de 240 mg de verapamilo todos los días con solifenacina succinato/tamsulosina hidrocloruro, dio como resultado un aumento de un 60 % la $C_{máx}$ y un 63 % del AUC para solifenacina, mientras que para tamsulosina la $C_{máx}$ aumentó en un 115 % y el AUC en un 122 %. Los cambios en la $C_{máx}$ y en el AUC no se consideran clínicamente relevantes.

El análisis farmacocinético poblacional de los datos de la fase 3 mostró que la variabilidad intraindividual en la farmacocinética de tamsulosina estaba relacionada con las diferencias de edad, estatura y concentraciones plasmáticas de la glucoproteína ácida α_1. Un incremento en la edad y en la glucoproteína ácida α1 estaba asociado con un aumento en el AUC, mientras que un incremento en la estatura estaba asociado con un descenso en el AUC. Los mismos factores provocaron variaciones similares en la farmacocinética de solifenacina. Además, los incrementos en la gamma glutamil transpeptidasa se asociaron con valores del AUC superiores. Estos cambios en el AUC no se consideran clínicamente relevantes.

La información de los principios activos individuales utilizados como productos de entidades individuales completa las propiedades farmacocinéticas de solifenacina succinato/tamsulosina hidrocloruro:

<u>Solifenacina</u>
Absorción
En el caso de los comprimidos de solifenacina, el $t_{máx}$ es independiente de la dosis y se produce entre 3 y 8 horas después de múltiples dosis. La $C_{máx}$ y el AUC aumentan en proporción a la dosis entre 5 y 40 mg. La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente del 90 %.

Distribución

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

El volumen de distribución aparente de solifenacina tras la administración intravenosa es aproximadamente de 600 l. Aproximadamente el 98 % de solifenacina se une a proteínas plasmáticas, principalmente a la glucoproteína ácida α_1.

Biotransformación
Solifenacina sufre un bajo efecto de primer paso, siendo metabolizada lentamente. Solifenacina es ampliamente metabolizada por el hígado, principalmente por el CYP3A4. No obstante, existen vías metabólicas alternativas, que pueden contribuir al metabolismo de la solifenacina. El aclaramiento sistémico de solifenacina es de unos 9,5 l/h. Tras la administración oral, se ha identificado en el plasma un metabolito farmacológicamente activo (4R-hidroxi solifenacina) y tres inactivos (N-glucurónido, N-óxido y 4R-hidroxil-N-óxido de solifenacina) además de la solifenacina.

Eliminación
Después de una administración única de 10 mg de solifenacina [marcada con C^{14}], 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, el 9 % como el metabolito 4R-hidroxi-N-óxido y el 8 % como el metabolito 4R-hidroxi (metabolito activo).

Tamsulosina
Absorción
En el caso de tamsulosina OCAS, el $t_{máx}$ se produce entre 4 a 6 horas después de múltiples dosis de 0,4 mg/día. La $C_{máx}$ y el AUC aumentan en proporción a la dosis entre 0,4 y 1,2 mg. Se calcula que la biodisponibilidad absoluta es aproximadamente del 57 %.

Distribución
El volumen de distribución de tamsulosina tras la administración intravenosa es aproximadamente de 16 l. Aproximadamente el 99 % de tamsulosina se une a proteínas plasmáticas, principalmente a la glucoproteína ácida α_1.

Biotransformación
Tamsulosina tiene un bajo efecto de primer paso, siendo metabolizada lentamente. Tamsulosina se metaboliza ampliamente en el hígado, principalmente por el CYP3A4 y CYP2D6. El aclaramiento sistémico de tamsulosina es de aproximadamente 2,9 l/h. La mayor parte de la tamsulosina se encuentra presente en el plasma bajo la forma de principio activo inalterado. Ninguno de los metabolitos fue más activo que el compuesto original.

Eliminación
Después de una administración única de 0,2 mg de tamsulosina [marcada con C^{14}], aproximadamente el 76% de la radiactividad se excretó en orina y el 21% en heces después de una semana. En orina, aproximadamente el 9 % de la radiactividad se recupera en forma de tamsulosina inalterada; aproximadamente el 16 % como sulfato de tamsulosina o-deetilada, y el 8 % como ácido o-etoxifenoxi acético.

Características en grupos específicos de pacientes

Personas de edad avanzada
En estudios de farmacología clínica y biofarmacéuticos, la edad de los sujetos oscilaba entre los 19 y los 79 años. Tras la administración de solifenacina succinato/tamsulosina hidrocloruro, los valores de exposición media más elevados se encontraron en los sujetos de edad avanzada, aunque se produjo un solapamiento casi completo con los valores individuales encontrados en los sujetos más jóvenes. Esto se confirmó por un análisis farmacocinético poblacional de los datos de fase 2 y 3. Solifenacina succinato/tamsulosina hidrocloruro se puede utilizar en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Solifenacina succinato/tamsulosina hidrocloruro
Solifenacina succinato/tamsulosina hidrocloruro se puede utilizar en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada, pero se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave.

No se ha estudiado la farmacocinética de solifenacina succinato/tamsulosina hidrocloruro en pacientes con insuficiencia renal. Las siguientes afirmaciones reflejan la información disponible sobre los componentes individuales con respecto a la insuficiencia renal.

Solifenacina
El AUC y la $C_{máx}$ de solifenacina en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada no fueron significativamente diferentes de los observados en voluntarios sanos. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina ≤ 30 ml/min), la exposición a solifenacina fue significativamente mayor que en los controles, con incrementos de aproximadamente un 30 % en la $C_{máx}$, de más del 100 % en el AUC y de más del 60 % en el $t_{1/2}$. Se observó una relación estadísticamente significativa entre el aclaramiento de creatinina y el aclaramiento de solifenacina.
No se ha estudiado la farmacocinética en pacientes sometidos a hemodiálisis.

Tamsulosina
La farmacocinética de tamsulosina se ha comparado en 6 sujetos con insuficiencia renal de leve a moderada ($30 \leq CrCl < 70$ ml/min/1,73 m^2) o grave (≤ 30 ml/min/1,73 m^2) y en 6 sujetos sanos (CrCl > 90 ml/min/1,73 m^2). A pesar de que se observó una variación en la concentración plasmática total de tamsulosina como resultado de la unión alterada a la glucoproteína ácida α_1, la concentración de hidrocloruro de tamsulosina no unida (activa), así como el aclaramiento intrínseco, se mantuvieron relativamente constantes. No se han estudiado pacientes con enfermedad renal terminal (CrCl < 10 ml/min/1,73 m^2).

Insuficiencia hepática
Solifenacina succinato/tamsulosina hidrocloruro
Solifenacina succinato/tamsulosina hidrocloruro se puede utilizar en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, pero está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

No se ha estudiado la farmacocinética de solifenacina succinato/tamsulosina hidrocloruro en pacientes con insuficiencia hepática. Las siguientes afirmaciones reflejan la información disponible sobre los componentes individuales con respecto a la insuficiencia hepática.

Solifenacina
En pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) la $C_{máx}$ no se vio afectada, el AUC aumentó un 60 % y el $t_{½}$ se duplicó. No se ha estudiado la farmacocinética de solifenacina en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Tamsulosina
La farmacocinética de la tamsulosina se ha comparado en 8 sujetos con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) y en 8 sujetos sanos. A pesar de que se observó una variación en la concentración plasmática total de tamsulosina como resultado de la unión alterada a glucoproteína ácida α1, la concentración de tamsulosina no unida (activa) no varió de forma significativa, con solo un ligero cambio (32 %) en el aclaramiento intrínseco de la tamsulosina no unida. No se ha estudiado el uso de tamsulosina en pacientes con insuficiencia hepática grave.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios no clínicos con solifenacina succinato/tamsulosina hidrocloruro. Se han evaluado ampliamente solifenacina y tamsulosina de forma individual en ensayos de toxicidad en animales y los resultados fueron coherentes con las acciones farmacológicas conocidas. Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, fertilidad, desarrollo embriofetal, genotoxicidad y

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

potencial carcinogénico y no presentan ningún problema de potenciación o sinergia de efectos adversos cuando se combinan solifenacina y tamsulosina.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Capa de tamsulosina: capa de liberación modificada
Celulosa microcristalina
Macrogol de elevado peso molecular (contiene butilhidroxitolueno y dióxido de silicio)
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

Capa de solifenacina: capa de liberación inmediata
Hidrógenofosfato de calcio
Celulosa microcristalina silicificada (contiene celulosa microcristalina y silice coloidal anhidra)
Hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución
Estearato de magnesio

Material de recubrimiento:
Hipromelosa
Macrogol
Óxido de hierro rojo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

36 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PA/Aluminio/PVC/Aluminio en envases que contienen 10, 20, 30, 50, 60, 90 o 100 comprimidos.

Blíster precortado unidosis de PA/Aluminio/PVC/Aluminio en envases que contienen 10, 20, 30, 50, 60, 90 o 100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Adamed Laboratorios, S.L.U.
C/ de las Rosas de Aravaca, 31 - 2ª planta

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

28023 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

91.687

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

Octubre 2026

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

03/2026

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) http://www.aemps.gob.es/.

AGENCIA ESPAÑOLA DE
MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS SANITARIOS