

Soliklar

Tamsulosina ClH 0,4 mg
Solifenacina succinato 6,0 mg



Baliarda

Uruguay: Venta Bajo Receta Profesional
Rep. Dominicana / Guatemala / Paraguay / Ecuador:

Venta bajo Receta Médica.
Industria Argentina

**Comprimidos de liberación prolongada
Vía oral**

FORMULA:

Cada comprimido de liberación prolongada contiene:
Tamsulosina clorhidrato 0,4 mg, Solifenacina succinato 6,0 mg.

Excipientes: manitol, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, Cellactose (lactosa monohidrato – polvo de celulosa; 75:25), hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, crospovidona, talco, polietilenglicol 6000, propilenglicol, povidona, óxido férrico rojo (Ci: 77491), c.s.p. 1 comprimido.

ACCION TERAPEUTICA:

La tamsulosina es un agente bloqueante adrenorreceptor α_{1A} , que exhibe selectividad por los receptores α_{1A} y α_{1D} , y en los tejidos del tracto urinario inferior. La solifenacina es un antagonista competitivo específico de los receptores muscarínicos, presentando mayor afinidad por el subtipo M_3 , seguidos por los M_1 y M_2 .

INDICACIONES:

Tratamiento de los síntomas moderados a severos de llenado vesical (urgencia, aumento de la frecuencia miccional) y de vaciado vesical, asociados con la Hipertrofia Prostática Benigna (HPB) en hombres que no hayan respondido adecuadamente a la monoterapia con tamsulosina o solifenacina.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES:

ACCION FARMACOLOGICA

La tamsulosina incrementa el flujo urinario máximo a través de la relajación del músculo liso de la próstata, el cuello de la vejiga y la uretra, aliviando así la obstrucción. Mejora asimismo el complejo de síntomas irritativos y obstructivos, en el que la inestabilidad de la vejiga y la tensión del músculo liso del tracto urinario inferior desempeñan un rol importante. La solifenacina mejora los problemas de la función de llenado

vesical relacionados con la liberación no neuronal de acetilcolina y la consecuente activación de los receptores M_3 de la vejiga. La acetilcolina liberada sensibiliza la función sensorial urotelial, lo que se manifiesta como urgencia y frecuencia urinaria.

La eficacia de la combinación tamsulosina-solifenacina se demostró en un estudio de fase 3, en pacientes con síntomas en el tracto urinario inferior asociados con HPB, con síntomas de vaciado vesical (obstructivo) y con al menos el siguiente nivel de síntomas de llenado vesical (irritativo): ≥ 8 micciones/24 hs y ≥ 2 episodios de urgencia/24hs.

Los resultados mostraron que la combinación de tamsulosina y solifenacina proporciona mejoras estadísticamente significativas 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 también en las variables secundarias: urgencia, frecuencia miccional, volumen miccional medio, nocturia, etc.

FARMACOCINETICA

- Tamsulosina:

Absorción: luego de la administración oral de dosis múltiples de 0,4 mg/día de tamsulosina, el T_{max} se produce entre 4 - 6 horas. El aumento de la C_{max} y el ABC es proporcional a la dosis en un rango de 0,4 - 1,2 mg. La biodisponibilidad absoluta es del 57%.

Distribución: el volumen de distribución medio aparente en el estado estacionario de tamsulosina luego de la administración intravenosa es de 16 l. La tamsulosina se liga en alta proporción (aproximadamente 94 - 99%) a proteínas plasmáticas, principalmente a la glicoproteína ácida α_1 .

Metabolismo: la tamsulosina es extensamente metabolizada por el sistema citocromo P 450 en el hígado, principalmente por CYP3A4 y CYP2D6. El clearance sistémico medio de la tamsulosina es aproximadamente 2,9 l/h. En el plasma se encuentra presente en su mayoría bajo la forma inalterada. Ninguno de los metabolitos es más activo que el compuesto original.

- Solifenacina:

Absorción: luego de la administración oral de dosis múltiples de solifenacina, el T_{max} es independiente de la dosis y se produce entre 3 - 8 horas. El aumento de la C_{max} y el ABC es proporcional a la dosis en un rango de 5 - 40 mg. La biodisponibilidad absoluta es del 90%.

Distribución: el volumen de distribución medio aparente en el estado estacionario de solifenacina luego de la administración intravenosa es de 600 l. La solifenacina se liga en alta proporción (aproximadamente 98%) a proteínas plasmáticas, principalmente a la glicoproteína ácida α_1 .

Metabolismo: la solifenacina es extensamente metabolizada por el sistema citocromo P450 en el hígado, principalmente por CYP3A4. Sin embargo, existen vías metabólicas alternativas que pueden contribuir al metabolismo de la misma. El clearance sistémico medio de la solifenacina es aproximadamente 9,5 l/h. En el plasma se encuentra presente un metabolito farmacológicamente activo y tres inactivos además de la solifenacina.

Eliminación: luego de la administración de una dosis de solife-

nacina radiomarcada, aproximadamente un 90% de la radioactividad administrada se detecta en la orina y un 26% en las heces. El 11% de la dosis se elimina sin cambios por la orina y el 8% como metabolito activo.

Eliminación: luego de la administración de una dosis de tamsulosina radiomarcada, aproximadamente un 76% de la radioactividad administrada se detecta en la orina y un 21% en las heces. Menos del 10% de la dosis se elimina sin cambios por la orina.

- Asociación tamsulosina-solifenacina:

Absorción: luego de la administración de dosis múltiples de la asociación tamsulosina-solifenacina, los parámetros farmacocinéticos fueron:

	Tamsulosina	Solifenacina
T_{max}	3,47- 5,65 hs	4,27 - 4,76 hs
C_{max}	6,56 - 13,3 ng/ml	26,5 - 32,0 ng/ml
ABC	97,1 - 222 ng.h/ml	528 - 601 ng.h/ml
Biodisponibilidad	70 - 79%	90%

- Efecto de la ingesta con alimentos: la administración de la asociación tamsulosina-solifenacina tras un desayuno de alto contenido en grasas/alto contenido calórico mostró un incremento en la biodisponibilidad (ABC) y en la concentración máxima (C_{max}) de tamsulosina, del 33% y del 54%, respectivamente, en comparación con los datos obtenidos en ayuno. Luego de un desayuno de bajo contenido en grasas/bajo contenido calórico no afectó la farmacocinética de tamsulosina. La farmacocinética de solifenacina no se vio afectada ni por el desayuno de alto contenido en grasa/alto contenido calórico ni por el desayuno de bajo contenido en grasas/bajo contenido calórico.

Eliminación: luego de una dosis única de la asociación tamsulosina-solifenacina, el $t_{1/2}$ de solifenacina osciló entre 49,5 - 53 hs y el de tamsulosina entre 12,8 - 14 hs.

Situaciones particulares:

Insuficiencia renal: la farmacocinética de la asociación tamsulosina-solifenacina no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia renal. Por lo tanto, en pacientes con insuficiencia renal severa, Soliklar debe ser administrado con precaución.

Insuficiencia hepática: la farmacocinética de la asociación tamsulosina-solifenacina no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática. En pacientes con insuficiencia hepática severa, Soliklar está contraindicado.

Pacientes mayores a 65 años: Soliklar puede ser utilizado en este grupo etario.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

Dosis habitual: 1 comprimido/día.

Los comprimidos deben ingerirse enteros, sin romper ni masticar, con o sin alimentos.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes. Pacientes

sometidos a hemodiálisis. Insuficiencia hepática severa. Pacientes con insuficiencia renal severa o con insuficiencia hepática moderada y tratados con un inhibidor potente del CYP3A4 (como ketoconazol). Pacientes con trastornos gastrointestinales severos (incluyendo megacolon tóxico), miastenia gravis o glaucoma de ángulo estrecho y pacientes con riesgo de padecerlos. Antecedentes de hipotensión ortostática.

ADVERTENCIAS:

Al igual que con otros alfa bloqueantes, en casos particulares, puede producirse una disminución de la presión arterial durante el tratamiento con tamsulosina, lo que, excepcionalmente, podría conducir a un síncope. Ante los primeros síntomas de hipotensión ortostática (mareos, vértigo, sensación de debilidad) el paciente deberá sentarse o recostarse hasta la desaparición de los mismos.

Se han observado casos de prolongación del intervalo QT y torsades de pointes, en pacientes tratados con solifenacina y con factores de riesgo como síndrome del intervalo QT largo pre-existente e hipocalcemia.

Se han reportado casos de reacción anafiláctica en algunos pacientes tratados con solifenacina, por lo tanto se debe interrumpir el tratamiento e instaurar medidas adecuadas, en aquellos pacientes que desarrollen reacciones anafilácticas.

Se han reportado casos de angioedema con obstrucción de las vías respiratorias en algunos pacientes tratados con solifenacina y tamsulosina, por lo tanto se debe interrumpir el tratamiento e instaurar medidas adecuadas si esto ocurriese.

PRECAUCIONES:

Soliklar debe ser usado con precaución en pacientes con:

- insuficiencia renal severa,
- riesgo de retención urinaria,
- trastornos obstructivos gastrointestinales,
- riesgo de motilidad gastrointestinal disminuida,
- hernia de hiato/reflujo gastroesofágico y/o que estén con tratamiento conjunto con otros medicamentos (como bifosfonatos) que puedan causar o exacerbar la esofagitis,
- neuropatía autónoma.

Generales:

- Antes de iniciar el tratamiento con Soliklar se deben evaluar otras causas que provoquen micción frecuente (como insuficiencia cardíaca o enfermedad renal). En caso de presentar una infección en el tracto urinario, se debe iniciar un tratamiento con un antibacteriano apropiado.

- El carcinoma de próstata y la hipertrofia prostática benigna cur-san con síntomas similares. Debido a una potencial coexistencia de estas dos enfermedades, antes de comenzar el tratamiento los pacientes deben ser evaluados para descartar la presencia de carcinoma de próstata.

- El Síndrome de Iris Flácido Intraoperatorio (IFIS, Intraoperative Floppy Iris Syndrome) ha sido observado durante cirugías de cataratas y de glaucoma en pacientes tratados con antagonistas

alfa₁, debido a esto, el oftalmólogo debe estar preparado para modificar la técnica quirúrgica. No se han establecido los beneficios de suspender el tratamiento con alfa₁ bloqueantes previamente a la cirugía de cataratas. No se recomienda iniciar el tratamiento con Soliklar en pacientes con cirugía de cataratas o de glaucoma programada.

- **Alergia a las sulfamidas:** en pacientes con alergia a las sulfamidas, en raras ocasiones se han reportado reacciones alérgicas a la tamsulosina. Se recomienda administrar con precaución en estos pacientes.

Situaciones particulares:

Embarazo y lactancia: Soliklar es un medicamento indicado exclusivamente en el hombre.

Empleo pediátrico: Soliklar no está indicado para uso pediátrico.

Pacientes con antecedentes de síncope miccional: se desaconseja la administración de tamsulosina en estos pacientes.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria: si bien no se dispone de datos indicativos de que Soliklar afecte desfavorablemente la capacidad de conducir automóviles u operar maquinaria, deberá advertirse a los pacientes sobre la potencial aparición de mareos, visión borrosa, fatiga y con menor frecuencia, somnolencia.

Interacciones medicamentosas:

- **Anticolinérgicos/Colinérgicos:** la administración conjunta de Soliklar con anticolinérgicos puede potenciar el efecto terapéutico y las reacciones adversas. Por lo tanto, se aconseja dejar pasar una semana entre la discontinuación de Soliklar y el comienzo del tratamiento anticolinérgico.

El efecto terapéutico de la solifenacina puede disminuir cuando se la administra concomitantemente con agonistas de los receptores colinérgicos.

- **Interacciones con inhibidores del CYP3A4 y CYP2D6:**

Ketoconazol (inhibidor potente del CYP3A4): en la administración concomitante de ketoconazol (400 mg/día) con solifenacina se observó un aumento de 1,5 y 2,8 veces la C_{max} y el ABC de solifenacina, respectivamente; mientras que en la administración concomitante de tamsulosina con ketoconazol se observó un aumento de 2,2 y 2,8 veces la C_{max} y el ABC de tamsulosina, respectivamente.

Soliklar debe administrarse con precaución con inhibidores potentes del CYP3A4 (como ketoconazol, ritonavir, nefinavir e itraconazol) debido a que éstos pueden incrementar tanto la exposición de solifenacina como de tamsulosina.

Se desaconseja administrar Soliklar en combinación con inhibidores potentes del CYP3A4 en pacientes con fenotipo metabolizador lento del CYP2D6 o en pacientes que ya estén utilizando inhibidores potentes del CYP2D6 (como paroxetina).

Verapamilo: en la administración conjunta de Soliklar con inhibidores moderados del CYP3A4 (como verapamilo) se observó un aumento de 2,2 veces la C_{max} y el ABC de tamsulosina y de 1,6 veces la C_{max} y el ABC de solifenacina, por lo tanto, se recomienda administrar con precaución en combinación con inhibidores moderados del CYP3A4.

Cimetidina: en la administración concomitante de Soliklar con inhibidores débiles del CYP3A4 (como cimetidina) se observó un aumento de 1,44 veces el ABC de tamsulosina mientras que la C_{max} no cambió significativamente. Por lo tanto, Soliklar puede ser administrado junto con inhibidores débiles del CYP3A4.

Rifampicina: dado que tamsulosina y solifenacina son metabolizadas por el CYP3A4, la administración conjunta de Soliklar con inductores del CYP3A4 (como rifampicina) puede reducir las concentraciones plasmáticas de las mismas.

- **Tamsulosina:**

Antagonistas α_1 adrenérgicos: se desaconseja la administración concomitante con otros antagonistas de los receptores α_1 , ya que pueden conducir a efectos hipotensores.

Drogas con unión elevada a proteínas plasmáticas: en estudios *in vitro*, la fracción libre de tamsulosina en el plasma humano no es afectada por diazepam, propranolol, triclormetiazida, clormadinona, amitriptilina, diclofenac, glibenclamida, simvastatina o warfarina. Tamsulosina tampoco modifica las fracciones libres de diazepam, propranolol, triclormetiazida o clormadinona.

Diclofenac / Warfarina: pueden aumentar la velocidad de eliminación de tamsulosina.

Furosemida: la administración concomitante con furosemida da lugar al descenso de los niveles plasmáticos de tamsulosina, pero dado que estas variaciones carecen de significado clínico, no es preciso modificar la posología.

Atenolol, enalapril o nifedipina: no se han descrito interacciones durante la administración concomitante de estas drogas con tamsulosina.

Estudios *in vitro* han demostrado que tamsulosina a concentraciones terapéuticas, no inhibe a los CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ni 3A4.

- **Solifenacina:**

Metoclopramida / Cisaprida: solifenacina puede reducir el efecto de los medicamentos que estimulan la motilidad del tracto gastrointestinal, como metoclopramida y cisaprida.

Warfarina: la administración conjunta con warfarina, no afecta la farmacocinética de la misma ni su efecto sobre el tiempo de protrombina.

Digoxina: no se observaron cambios en los parámetros farmacocinéticos de la digoxina cuando se la administró conjuntamente con solifenacina.

Estudios *in vitro* han demostrado que solifenacina a concentraciones terapéuticas, no inhibe a los CYP 1A1/2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ni 3A4.

REACCIONES ADVERSAS:

En general, el tratamiento con Soliklar es bien tolerado y no se ha asociado ninguna reacción adversa específica con su uso a largo plazo.

Soliklar puede causar reacciones adversas anticolinérgicas, generalmente de gravedad leve a moderada.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas en estudios clínicos asociados al tratamiento con tamsulosina-solifenacina, fueron: boca seca (9,5%), constipación (3,2%), dispepsia (incluyendo dolor abdominal; 2,4%). Otras reacciones adversas frecuentes fueron: mareos (incluyendo vértigo; 1,4%), visión borrosa (1,2%), fatiga (1,2%) y trastornos en la eyaculación (incluyendo eyaculación retrógrada; 1,5%). La reacción adversa más grave reportada durante el tratamiento fue: retención urinaria aguda (0,3%).

nacina, fueron: boca seca (9,5%), constipación (3,2%), dispepsia (incluyendo dolor abdominal; 2,4%). Otras reacciones adversas frecuentes fueron: mareos (incluyendo vértigo; 1,4%), visión borrosa (1,2%), fatiga (1,2%) y trastornos en la eyaculación (incluyendo eyaculación retrógrada; 1,5%). La reacción adversa más grave reportada durante el tratamiento fue: retención urinaria aguda (0,3%).

SOBREDOSIFICACION:

Sintomatología: la sobredosificación con la combinación tamsulosina-solifenacina podría producir efectos colinérgicos severos más hipotensión aguda.

Debido a la administración accidental de una dosis de 5,6 mg de tamsulosina y 126 mg de solifenacina sólo se notificó como reacción adversa sequedad bucal leve durante 16 días.

Tratamiento: En caso de sobredosis con tamsulosina y solifenacina, se debe tratar al paciente con carbón activado. El lavado gástrico, se puede realizar en el plazo de 1 hora después de la ingesta. No se debe inducir el vómito.

Al igual que otros anticolinérgicos, los síntomas de una sobredosis con solifenacina se pueden tratar de la siguiente manera:

- efectos colinérgicos centrales severos (como alucinaciones o excitación pronunciada): con fisostigmina o carbacol.

- convulsiones o excitación pronunciada: con benzodiazepinas.

- insuficiencia respiratoria: con respiración artificial.

- taquicardia: con tratamiento sintomático. Los betabloqueantes se deben utilizar con precaución, debido a que la sobredosis concomitante con tamsulosina puede inducir una hipotensión grave.

- retención urinaria: con cateterización.

Al igual que otros antimuscarínicos, en caso de sobredosis, se debe prestar atención específica a pacientes con riesgo conocido de prolongación del intervalo QT (como hipopotasemia, bradicardia, administración conjunta con medicamentos que se sabe prolongan el intervalo QT) y con enfermedades cardíacas relevantes preexistentes (como isquemia miocárdica, arritmia, insuficiencia cardíaca congestiva).

La hipotensión aguda que puede producirse tras la sobredosis de tamsulosina, se puede tratar sintomáticamente. Es poco probable que la diálisis sea de utilidad, ya que la tamsulosina presenta un alto grado de unión a proteínas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano: en Uruguay al CIAT - Tel. 1722. En Paraguay al Centro Paraguayo de Toxicología. Avda. Gral. Santos y F. R. Moreno, Tel.: 021 204 800.

PRESENTACION:

Uruguay / Guatemala / Ecuador: envases con 10, 15, 20, 30, 40, 50 y 60 comprimidos de liberación prolongada.

Rep. Dominicana: envases con 10, 20 y 30 comprimidos de liberación prolongada.

Paraguay: envases con 15, 30 y 60 comprimidos de liberación prolongada.



Comprimidos redondos, color rojo, codificados en una cara con isotipo de identificación Baliarda.

CONDICIONES DE CONSERVACION:

Conservar en lugar seco, a temperatura ambiente no mayor a 30°C. Proteger de la luz.

Producto de uso delicado.

Adminístrese por prescripción y bajo vigilancia médica.

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

Elaborado por Baliarda S.A. Buenos Aires - Argentina
Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Rep. Dominicana: Distribuido por Distribuidora Dres. Mallén Guerra S.A. -Reg. Sant. N° XXX

Paraguay: Importado y distribuido por Bioethic Pharma S. A. Tacuary 221, esq. Eligio Ayala, Asunción, Paraguay. Tel: 595 21 492032.

Regente: Q.F. Andrea J. Paciello Reg. Prof. 4.637.

Venta autorizada por la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria del MSP y BS

R.S. N° XXX

Guatemala: Importado por Droguería Americana S.A.
Reg. Sant. PF-xxxxx-

Uruguay: Importador y Representante exclusivo Brandt Laboratorios del Uruguay S.A.

Bias Basualdo 3621 - Montevideo

Director Técnico: Marisol Fernández, Q.F.

N° Registro 46345.

Ecuador: Importado por Labobrandt S.A.

Reg. San. N° XX



Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires