

# FICHA TÉCNICA

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Biturol 5 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 5 mg de finasterida y 5 mg de tadalafilo.

### Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido contiene 124,15 mg de lactosa.

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos redondos, blancos, biconvexos y sin ranurar, de 8 mm.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Biturol está indicado como terapia de sustitución para el tratamiento de los signos y síntomas del tracto urinario inferior de moderados a graves secundarios a hiperplasia benigna de próstata (HBP) en pacientes adultos controlados adecuadamente con finasterida y tadalafilo, utilizados simultáneamente a la misma dosis que en la combinación a dosis fijas.

### 4.2 Posología y forma de administración

#### Posología

La dosis recomendada es de un comprimido una vez al día, aproximadamente a la misma hora cada día.

#### Poblaciones especiales

##### *Insuficiencia renal*

No se dispone de datos de la combinación finasterida/tadalafilo en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, se conoce el efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de los principios activos individuales (ver sección 5.2).

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

En pacientes con insuficiencia renal grave, no se recomienda la administración de este medicamento (ver sección 4.4).

##### *Insuficiencia hepática*

No se dispone de datos de la combinación finasterida/tadalafilo ni de finasterida en monoterapia en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, se conoce el efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de tadalafilo (ver sección 5.2). En pacientes con insuficiencia hepática se debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo (ver secciones 4.4).

#### *Pacientes de edad avanzada*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada, aunque los estudios farmacocinéticos con finasterida indicaron que la tasa de eliminación de finasterida está disminuida en los pacientes mayores de 70 años.

#### *Población pediátrica*

Este medicamento no está indicado en niños o adolescentes menores de 18 años.

#### Forma de administración

Biturol está disponible en comprimidos recubiertos con película para administración por vía oral. Puede administrarse con o sin alimentos.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a los principios activos o a algunos de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Pacientes que estén tomando cualquier forma de nitrato orgánico (ver sección 4.5). Durante los ensayos clínicos realizados con tadalafilo, se observó que incrementaba el efecto hipotensor de los nitratos. Se piensa que esto es debido a la combinación de los efectos del tadalafilo y los nitratos sobre la vía óxido nítrico/monofosfato de guanosina cíclico (GMPc).

Hombres con enfermedades cardíacas en los que la actividad sexual está desaconsejada. El médico debe considerar el riesgo cardíaco potencial de la actividad sexual en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular.

En los ensayos clínicos realizados con tadalafilo, no se incluyeron los siguientes grupos de pacientes con enfermedades cardiovasculares, y por tanto el uso de tadalafilo está contraindicado en:

- pacientes que hubieran sufrido infarto de miocardio en los 90 días previos,
- pacientes con angina inestable o angina producida durante la actividad sexual,
- pacientes con insuficiencia cardíaca correspondiente a la clase II o superior de la clasificación de la New York Heart Association en los 6 meses anteriores,
- pacientes con arritmias incontroladas, hipotensión (tensión arterial < 90/50 mm Hg), o hipertensión no controlada,
- pacientes que hubieran sufrido un accidente cerebrovascular en los 6 meses previos.

Pacientes que tengan pérdida de visión en un ojo a consecuencia de una neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIANA), independientemente de si el episodio tuvo lugar o no coincidiendo con una exposición previa a un inhibidor de la PDE5 (ver sección 4.4).

Administración conjunta con estimuladores de la guanilato ciclasa, como riociguat, ya que puede producir hipotensión sintomática de forma potencial (ver sección 4.5).

Embarazo: mujeres que estén o puedan estar embarazadas (ver sección 4.6).

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

La eficacia y la seguridad del uso combinado de finasterida 5 mg y tadalafilo 5 mg se han evaluado hasta las 26 semanas de tratamiento (ver sección 5.1).

Para evitar complicaciones obstructivas, es importante que los pacientes con gran orina residual y/o flujo urinario muy disminuido sean controlados cuidadosamente. La posibilidad de cirugía debería ser una opción.

### Antes de iniciar el tratamiento con Biturol

Antes de considerar cualquier tratamiento farmacológico es necesario realizar una historia clínica y un examen físico para diagnosticar la hiperplasia benigna de próstata y determinar las potenciales causas subyacentes.

El tadalafilo tiene propiedades vasodilatadoras, lo que produce una disminución ligera y transitoria de la presión sanguínea (ver sección 5.1) que potencia el efecto hipotensor de los nitratos (ver sección 4.3).

Antes de comenzar el tratamiento, el paciente debe ser examinado para descartar la presencia de un carcinoma de próstata y evaluado cuidadosamente en cuanto a enfermedades cardiovasculares (ver sección 4.3).

### Enfermedades cardiovasculares

Durante los ensayos clínicos y/o después de la comercialización de tadalafilo, se notificaron acontecimientos cardiovasculares graves, que incluyeron infarto de miocardio, muerte cardíaca súbita, angina de pecho inestable, arritmia ventricular, accidente cerebrovascular, ataques isquémicos transitorios, dolor torácico, palpitaciones y taquicardia. La mayoría de los pacientes en los que se notificaron estos acontecimientos tenían antecedentes de factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, no es posible determinar definitivamente si estos acontecimientos están relacionados directamente con estos factores de riesgo, con tadalafilo, con la actividad sexual o si se deben a una combinación de estos u otros factores.

En pacientes que estén en tratamiento concomitante con medicamentos antihipertensivos, el tadalafilo puede inducir una disminución de la presión sanguínea. Cuando se inicie el tratamiento con Biturol, deberá valorarse adecuadamente desde el punto de vista clínico la posibilidad de realizar un ajuste de dosis de la medicación antihipertensiva.

En pacientes que están tomando alfa-1 bloqueantes, la administración concomitante de tadalafilo puede producir hipotensión sintomática en algunos pacientes (ver sección 4.5). Por esta razón, no se recomienda la combinación de Biturol y doxazosina.

### Visión

Se han notificado alteraciones visuales, incluida Coriorretinopatía Serosa Central (CSC), y casos de NOIANA en relación con la utilización de tadalafilo y otros inhibidores de la PDE5. La mayoría de los casos de CSC se resolvieron espontáneamente después de suspender tadalafilo. Respecto a NAION, los análisis de datos observacionales sugieren un aumento del riesgo de NOIANA aguda en hombres con disfunción eréctil después de la exposición a tadalafilo u otros inhibidores de la PDE5. Como esto puede ser relevante para todos los pacientes expuestos a tadalafilo, se debe informar al paciente de que, en caso de presentar una alteración visual súbita, deterioro de la agudeza visual y/o distorsión visual, debe interrumpir el tratamiento con Biturol y consultar con un médico inmediatamente (ver sección 4.3).

### Disminución o pérdida súbita de audición

Se han notificado casos de pérdida súbita de audición después del uso de tadalafilo. Aunque en algunos casos estaban presentes otros factores de riesgo (tales como la edad, diabetes, hipertensión y antecedentes previos de pérdida de audición, se debe informar a los pacientes que dejen de tomar este medicamento y busquen atención médica inmediata en caso de disminución súbita o pérdida de audición.

### Insuficiencia renal

Debido al aumento de la exposición a tadalafilo (AUC), a la limitada experiencia clínica y a imposibilidad para influir sobre el aclaramiento renal mediante diálisis, Biturol no se recomienda en pacientes con insuficiencia renal grave.

### Insuficiencia hepática

No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de la finasterida/tadalafilo en combinación ni de finasterida en monoterapia.

Existen datos clínicos limitados sobre la seguridad de administrar dosis únicas de 5 mg de tadalafilo a pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh grado C). No se ha estudiado el régimen de administración diaria de 5 mg de tadalafilo en pacientes con insuficiencia hepática. En caso de prescribirse Biturol, el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente.

#### Priapismo y deformación anatómica del pene

Se debe advertir a los pacientes que, si experimentan erecciones de 4 horas de duración o más, deben acudir inmediatamente al médico. Si el priapismo no se trata inmediatamente, puede provocar daño en el tejido del pene y una pérdida permanente de la potencia.

Este medicamento se debe utilizar con precaución en pacientes con deformaciones anatómicas del pene (tales como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie) o en pacientes con enfermedades que les puedan predisponer al priapismo (tales como anemia falciforme, mieloma múltiple o leucemia).

#### Uso con inhibidores del CYP3A4

Se debe tener precaución cuando se prescriba este medicamento a pacientes que estén utilizando inhibidores potentes del CYP3A4 (ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol, y eritromicina) ya que se ha observado que su administración simultánea aumenta la exposición al tadalafilo (AUC) (ver sección 4.5).

#### Biturol y otros tratamientos para la disfunción eréctil

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de tadalafilo ni de la asociación de finasterida/tadalafilo con otros inhibidores de la PDE5 u otros tratamientos para la disfunción eréctil. Los pacientes han de ser informados de que no deben tomar Biturol con esos medicamentos.

#### Efectos sobre el antígeno prostático específico (APE) y la detección del cáncer de próstata

No se ha demostrado un beneficio clínico en pacientes con cáncer de próstata tratados con finasterida 5 mg. Los pacientes con HBP y un APE sérico elevado fueron monitorizados en ensayos clínicos controlados mediante determinación seriada de APE y biopsias de próstata repetidas. En estos ensayos de HBP, finasterida 5 mg no pareció alterar la tasa de detección del cáncer de próstata, y la incidencia global del cáncer de próstata no fue significativamente diferente en los pacientes tratados con finasterida 5 mg o con placebo.

Se recomienda realizar un tacto rectal, así como otras evaluaciones para detectar el cáncer de próstata, antes de iniciar el tratamiento con este medicamento y periódicamente a partir de entonces. El APE sérico también se utiliza para la detección del cáncer de próstata. En general, un APE basal > 10 ng/mL (Hybritech) exige realizar una evaluación y considerar realizar una biopsia; para niveles de APE entre 4 y 10 ng/mL se recomienda una evaluación adicional. Hay una superposición considerable en los niveles de APE entre los hombres con y sin cáncer de próstata. Por lo tanto, en los hombres con HBP, los valores de APE dentro del rango de referencia normal no descartan cáncer de próstata, independientemente del tratamiento con finasterida. Un APE basal < 4 ng/mL no excluye el cáncer de próstata.

Finasterida 5 mg produce un descenso aproximado del 50% en las concentraciones séricas del APE en pacientes con HBP, incluso ante la presencia de cáncer de próstata. Es preciso tener en cuenta este descenso al evaluar los datos de los niveles séricos de APE en los pacientes con HBP tratados con Biturol, ya que no descarta la presencia concomitante de un cáncer de próstata. Dicho descenso es previsible independientemente de los valores de APE, aunque puede variar en cada paciente. En los pacientes tratados con finasterida 5 mg durante al menos seis meses, los valores de APE deben multiplicarse por dos para su comparación con los límites normales en los hombres no tratados. Este ajuste permite mantener la sensibilidad y especificidad de la determinación del APE y su capacidad para detectar el cáncer de próstata.

Es preciso evaluar cuidadosamente todo aumento sostenido de los niveles del APE en pacientes tratados con Biturol, incluyendo la consideración de un posible incumplimiento del tratamiento.

El porcentaje de APE libre (relación entre APE libre y total) no disminuye significativamente con finasterida 5 mg. La relación entre APE libre y total es constante incluso bajo el efecto de finasterida.

Cuando el porcentaje de APE libre se utiliza para ayudar a detectar el cáncer de próstata, no es necesario ajustar su valor.

#### Efecto sobre los niveles del APE

La concentración sérica del APE guarda relación con la edad y el volumen de la próstata del paciente, y el volumen prostático guarda relación con la edad del paciente. Al evaluar las determinaciones analíticas del APE es preciso considerar que los niveles del APE disminuyen en los pacientes tratados con finasterida. En la mayoría de los pacientes se observa un descenso rápido del APE en los primeros meses de tratamiento, y luego los niveles de APE se estabilizan para dar un nuevo nivel basal. Este nivel de referencia postratamiento es aproximadamente la mitad del valor previo al tratamiento. Por lo tanto, como norma general, en los pacientes tratados con Biturol durante al menos seis meses, los valores del APE deben multiplicarse por dos a efectos de la comparación con los límites normales en hombres no tratados. Para una interpretación clínica, ver la sección 4.4 Efectos sobre el APE y la detección del cáncer de próstata.

#### Cáncer de mama masculino

Se ha notificado cáncer de mama en hombres tratados con finasterida 5 mg durante los ensayos clínicos y durante el uso post-comercialización. Los médicos deben advertir a sus pacientes de la necesidad de notificar de inmediato de cualquier cambio que observen en el tejido de la mama, como bultos, dolor, ginecomastia o secreción del pezón.

#### Alteraciones del estado de ánimo y depresión

Se han notificado alteraciones del estado de ánimo, incluido estado de ánimo deprimido, depresión y, con menor frecuencia, ideación suicida en pacientes tratados con finasterida 5 mg. Deben monitorizarse los síntomas psiquiátricos en los pacientes tratados con Biturol y si estos ocurren, debe aconsejarse al paciente que busque consejo médico.

#### Este medicamento contiene lactosa y sodio

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

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

No se han realizado estudios de interacciones con Finasterida/Tadalafilo.

Dado que Biturol contiene finasterida y tadalafilo, cualquier interacción que se haya identificado con estos fármacos individualmente puede ocurrir con Biturol.

En un ensayo clínico en el que se comparó la administración concomitante de tadalafilo 5 mg y finasterida 5 mg frente a placebo y finasterida 5 mg para el alivio de los síntomas de la HBP, no se identificaron reacciones adversas nuevas.

A continuación, se recoge la información disponible de cada uno de sus componentes por separado.

#### *Finasterida*

No se han identificado interacciones farmacológicas de importancia clínica. Finasterida se metaboliza fundamentalmente por el citocromo P450 3A4, sin afectarlo de forma significativa. Si bien se estima que el riesgo de que finasterida afecte a la farmacocinética de otros medicamentos es bajo, es probable que los inhibidores y los inductores del citocromo P450 3A4 influyan en la concentración plasmática de finasterida. No obstante, a partir de los márgenes de seguridad establecidos, es poco probable que el incremento a causa de la administración concomitante de estos inhibidores tenga relevancia clínica. Se han realizado pruebas en hombres con propranolol, digoxina, glibenclamida, warfarina, teofilina y antipirina, sin identificarse interacciones de importancia clínica.

## ***Tadalafilo***

Los estudios de interacción se realizaron con 10 mg y/o 20 mg de tadalafilo como se indica a continuación. Respecto a aquellos estudios de interacción en los que solo se emplearon 10 mg de tadalafilo, no se pueden excluir completamente interacciones clínicamente relevantes con dosis superiores.

### *Efectos de otros medicamentos sobre el tadalafilo*

#### Inhibidores del citocromo P450

Tadalafilo se metaboliza principalmente por el citocromo CYP3A4. Cuando se administraron 200 mg diarios de ketoconazol, un inhibidor selectivo del citocromo CYP3A4, la exposición (AUC) al tadalafilo 10 mg se duplicó y la  $C_{máx}$  aumentó en un 15%, en relación con los valores de AUC y  $C_{máx}$  del tadalafilo en monoterapia. Cuando se administraron 400 mg diarios de ketoconazol, la exposición (AUC) al tadalafilo 20 mg se cuadruplicó, y la  $C_{máx}$  aumentó un 22%. La administración de un inhibidor de la proteasa como ritonavir (200 mg dos veces al día), que inhibe las isoformas CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6, duplicó la exposición (AUC) al tadalafilo (20 mg) sin que hubiera modificación de la  $C_{máx}$ . Aunque no se han estudiado interacciones específicas, otros inhibidores de la proteasa como saquinavir y otros inhibidores del citocromo CYP3A4 como eritromicina, claritromicina, itraconazol y zumo de pomelo deben coadministrarse con precaución ya que se podría esperar que se incrementasen las concentraciones plasmáticas de tadalafilo (ver sección 4.4). Por consiguiente, la incidencia de las reacciones adversas incluidas en la sección 4.8 podría verse aumentada.

#### Transportadores

Se desconoce el papel de los transportadores (por ejemplo, la p-glicoproteína) sobre la disponibilidad de tadalafilo. Por lo tanto, existe un riesgo potencial de interacciones farmacológicas mediadas por la inhibición de estos transportadores.

#### Inductores del citocromo P450

Rifampicina, un inductor del citocromo CYP3A4, disminuyó la exposición (AUC) de tadalafilo en un 88% en relación con los valores de AUC para tadalafilo en monoterapia (10 mg). Cabe esperar que esta reducción en la exposición disminuya la eficacia de tadalafilo, si bien se desconoce la magnitud de esta disminución de eficacia. Otros inductores del citocromo CYP3A4 como fenobarbital, fenitoína y carbamazepina pueden también disminuir la concentración plasmática de tadalafilo.

### *Efectos de tadalafilo sobre otras sustancias*

#### Nitratos

En ensayos clínicos, tadalafilo (5, 10 y 20 mg) produjo un incremento en el efecto hipotensor de los nitratos. Por ello, está contraindicada la administración de Biturol a pacientes que están tomando cualquier forma de nitrato orgánico (ver sección 4.3).

Según los resultados de un ensayo clínico, en el que 150 sujetos recibieron dosis diarias de 20 mg de tadalafilo durante 7 días y 0,4 mg de nitroglicerina sublingual en diferentes momentos, esta interacción duró más de 24 horas y no se detectó después de 48 horas tras la administración de la última dosis de tadalafilo. De esta manera, en aquellos pacientes que estén utilizando Biturol y presenten una situación clínica que suponga un riesgo para la vida en la que, a juicio del facultativo, sea imprescindible el uso de nitratos, la administración de estos no debe producirse hasta pasadas 48 horas desde la última dosis de Biturol. En tales circunstancias, solo deben administrarse nitratos bajo supervisión médica y con una monitorización hemodinámica adecuada.

#### Antihipertensivos (incluidos los bloqueantes de los canales de calcio)

La administración conjunta de doxazosina (4 y 8 mg diarios) y tadalafilo (dosis diaria de 5 mg y dosis única de 20 mg) aumenta de forma significativa el efecto hipotensor de este alfabloqueante. Dicho efecto dura al menos doce horas y puede ser sintomático, incluyendo la aparición de síncope. Por tanto, no se recomienda la administración de esta combinación (ver sección 4.4).

En los estudios de interacción llevados a cabo en un número limitado de voluntarios sanos, no se notificaron tales efectos ni con alfuzosina ni con tamsulosina. Sin embargo, se debe tener precaución al utilizar tadalafilo en pacientes que estén siendo tratados con cualquier alfabloqueante, sobre todo en pacientes de edad avanzada.

En estudios de farmacología clínica, se examinó el potencial de tadalafilo para aumentar el efecto hipotensor de los medicamentos antihipertensivos. Se estudiaron la mayoría de estas clases de medicamentos antihipertensivos, incluidos los bloqueantes de los canales de calcio (amlodipino), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA, como enalapril), bloqueantes del receptor beta-adrenérgico (metoprolol), diuréticos tiazídicos (bendrofluazida) y bloqueantes del receptor de la angiotensina II (diferentes tipos y dosis, solos o en combinación con tiazidas, bloqueantes de los canales de calcio, betabloqueantes y/o alfabloqueantes). No existió interacción clínicamente significativa de tadalafilo (se utilizó la dosis de 10 mg, excepto para los estudios con bloqueantes del receptor de angiotensina II y amlodipino, en los que se utilizó la dosis de 20 mg) con ninguna de estas clases. En otro estudio de farmacología clínica, se estudió tadalafilo (20 mg) en combinación con hasta cuatro clases de antihipertensivos. En sujetos que tomaban varios antihipertensivos las variaciones ambulatorias de la presión arterial parecían estar relacionadas con el grado de control de esta. Así, en los sujetos del estudio con la presión arterial bien controlada, la reducción de la misma fue mínima y similar a la observada en sujetos sanos. En los sujetos del estudio con la presión arterial sin controlar, la reducción fue mayor, aunque esta no se asoció a síntomas de hipotensión en la mayoría de los sujetos. En pacientes que reciban medicación antihipertensiva concomitante, tadalafilo 20 mg puede inducir una disminución en la presión arterial, que (excepto con los alfabloqueantes—ver el párrafo anterior-) es, en general, pequeña y no se espera que tenga relevancia clínica. El análisis de los datos de los ensayos clínicos fase 3 mostró que no existían diferencias en cuanto a reacciones adversas en pacientes que tomaron tadalafilo con o sin medicamentos antihipertensivos. A pesar de ello, se debe informar adecuadamente a los pacientes sobre la posible disminución de la presión arterial que puede aparecer cuando estén siendo tratados con medicamentos antihipertensivos.

#### Riociguat

Algunos estudios preclínicos mostraron un efecto aditivo de la disminución de la presión arterial sistémica cuando se combinaron inhibidores de la PDE5 con riociguat. Riociguat ha mostrado en ensayos clínicos que aumenta los efectos hipotensores de los inhibidores de la PDE5. En la población estudiada no hubo indicios de un efecto clínico favorable de dicha combinación. El uso concomitante de riociguat con inhibidores de la PDE5, incluido tadalafilo, está contraindicado (ver sección 4.3).

#### Sustratos del CYP1A2 (p. ej. teofilina)

En un estudio de farmacología clínica, cuando se administró tadalafilo 10 mg con teofilina (un inhibidor no selectivo de la fosfodiesterasa) no hubo interacción farmacocinética alguna. El único efecto farmacodinámico fue un pequeño aumento (3,5 lpm) en la frecuencia cardíaca. Aunque es un efecto menor y no tuvo relevancia clínica en este estudio, debería tenerse en cuenta cuando se vaya a administrar con estos medicamentos.

#### Etinilestradiol y terbutalina

Se ha observado que tadalafilo produce un aumento en la biodisponibilidad del etinilestradiol oral; un incremento similar debe esperarse con la administración oral de terbutalina, aunque las consecuencias clínicas son inciertas.

#### Alcohol

La concentración de alcohol (nivel medio máximo de alcohol en sangre de 0,08%) no se vio afectada por la administración concomitante de tadalafilo (dosis de 10 o 20 mg). Además, no se produjeron variaciones en las concentraciones de tadalafilo 3 horas después de la coadministración con alcohol. El alcohol se administró de manera que se maximizase su velocidad de absorción (ayuno durante la noche y sin tomar alimentos hasta 2 horas después de la ingesta de alcohol).

Tadalafilo (20 mg) no aumentó el descenso medio de la presión arterial producido por el alcohol (0,7 g/kg o aproximadamente 180 ml de alcohol 40% (vodka) en un varón de 80 kg) pero, en algunos sujetos, se observaron mareos posturales e hipotensión ortostática. Cuando se administró tadalafilo junto con dosis de

alcohol más bajas (0,6 g/kg), no se observó hipotensión y los mareos se produjeron con una frecuencia similar a la del alcohol solo. El efecto del alcohol sobre la función cognitiva no aumentó con tadalafilo (10 mg).

#### Medicamentos metabolizados por el citocromo P450

No se espera que tadalafilo produzca una inhibición o inducción clínicamente significativa del aclaramiento de medicamentos metabolizados por las isoformas del citocromo CYP450. Los estudios han confirmado que tadalafilo no inhibe ni induce las isoformas del citocromo CYP450, tales como CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 y CYP2C19.

#### Sustratos del CYP2C9 (p. ej. R-warfarina)

Tadalafilo (10 mg y 20 mg) no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la exposición (AUC) a la S-warfarina o R-warfarina (sustrato del citocromo CYP2C9), ni sobre los cambios en el tiempo de protrombina inducido por warfarina.

#### Ácido acetilsalicílico

Tadalafilo (10 mg y 20 mg) no potenció el aumento del tiempo de hemorragia causado por ácido acetilsalicílico.

#### Medicamentos antidiabéticos

No se han realizado estudios de interacción específicos con medicamentos antidiabéticos.

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

Biturol no está indicado para su uso en mujeres.

#### Embarazo

Biturol está contraindicado en las mujeres que estén o puedan estar embarazadas (ver sección 4.3).

Dado que los inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa tipo II pueden inhibir la conversión de la testosterona en dihidrotestosterona, estos fármacos, incluida finasterida, pueden causar malformaciones de los genitales externos de los fetos de sexo masculino si se administran a mujeres embarazadas.

Los datos relativos al uso de tadalafilo en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos de tadalafilo sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal (ver sección 5.3).

#### *Exposición a finasterida - riesgo para el feto de sexo masculino*

Las mujeres que estén o puedan estar embarazadas no deben tocar comprimidos triturados o partidos de Biturol dada la posible absorción de finasterida y el consiguiente riesgo potencial para el feto de sexo masculino (ver Embarazo en esta sección). Los comprimidos de Biturol están recubiertos para evitar el contacto con el principio activo durante la manipulación normal, siempre que los comprimidos no estén triturados o partidos.

Se han recuperado pequeñas cantidades de finasterida del semen de sujetos tratados con finasterida 5 mg/día. Se desconoce si el feto masculino puede sufrir un efecto negativo si su madre está expuesta al semen de un paciente tratado con finasterida. Cuando la pareja sexual del paciente está o pudiera estar embarazada, se recomienda que el paciente minimice la exposición de su pareja al semen.

#### Lactancia

Se desconoce si finasterida se excreta en la leche humana.

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que tadalafilo se excreta en la leche. No se puede excluir el riesgo en niños lactantes.

Biturol no está indicado en mujeres y no debe utilizarse durante la lactancia.

### Fertilidad

Se han observado efectos en perros que podrían indicar un trastorno en la fertilidad por el tadalafilo. Dos ensayos clínicos posteriores sugieren que este efecto es improbable en humanos, aunque se observó una disminución de la concentración del esperma en algunos hombres (ver secciones 5.1 y 5.3).

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

La influencia de tadalafilo sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es insignificante. Aunque en ensayos clínicos la frecuencia de la notificación de mareo fue similar en los dos brazos de tratamiento, tadalafilo y placebo, los pacientes deben tener en cuenta cómo reaccionan a Biturol antes de conducir o utilizar máquinas.

No hay datos que sugieran que la finasterida afecte a la capacidad de conducir o utilizar máquinas.

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante los ensayos clínicos en los pacientes tratados con finasterida/tadalafilo para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata fueron cefalea, hipertensión, diarrea, dispepsia, disminución del pH gástrico, dolor de espalda, dolor en extremidades, nasofaringitis y enfermedad de tipo gripal.

#### Resumen tabulado de reacciones adversas

Convención de frecuencia: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**TABLA 1: RESUMEN DE LAS REACCIONES ADVERSAS CON FINASTERIDA/TADALAFILO Y LOS COMPONENTES INDIVIDUALES**

Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC)/Término Preferido (PT)	Frecuencia de RAMs Finasterida/Tadalafilo	Frecuencia de RAMs observada con los principios activos individuales	
		Finasterida	Tadalafilo
<b><i>Trastornos del sistema inmunológico</i></b>			
Reacciones de hipersensibilidad		Frecuencia no conocida	Poco frecuentes
Angioedema <sup>2</sup>		Frecuencia no conocida	Raras
<b><i>Trastornos psiquiátricos</i></b>			
Disminución de la libido		Frecuentes	
Disminución de la libido que continuó después de la discontinuación del tratamiento, depresión, ansiedad		Frecuencia no conocida	
<b><i>Trastornos del sistema nervioso</i></b>			
Cefalea	Frecuentes		Frecuentes
Mareo			Poco frecuentes
Accidente cerebrovascular <sup>1</sup> (incluyendo acontecimientos hemorrágicos), Síncope,			Raras

Accidentes isquémicos transitorios <sup>1</sup> , Migraña <sup>2</sup> , Convulsiones <sup>2</sup> , Amnesia transitoria			
<b>Trastornos oculares</b>			
Visión borrosa, Sensación descrita como dolor de ojos			Poco frecuentes
Defectos del campo de visión, Edema palpebral, Hiperemia conjuntival, Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIANA) <sup>2</sup> , Obstrucción vascular retiniana <sup>2</sup>			Raras
Coriorretinopatía serosa central			Frecuencia no conocida
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>			
Acúfenos			Poco frecuentes
Sordera súbita			Raras
<b>Trastornos cardíacos<sup>1</sup></b>			
Taquicardia			Poco frecuentes
Infarto de miocardio, Angina de pecho inestable <sup>2</sup> , Arritmia ventricular <sup>2</sup>			Raras
Palpitaciones		Frecuencia no conocida	Poco frecuentes
<b>Trastornos vasculares</b>			
Rubefacción			Frecuentes
Hipotensión <sup>3</sup>			Poco frecuentes
Hipertensión	Frecuentes		Poco frecuentes
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>			
Congestión nasal			Frecuentes
Disnea, Epistaxis			Poco frecuente
Nasofaringitis	Frecuentes		
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
Dispepsia	Frecuentes		Frecuentes
Dolor abdominal, Vómitos, Náuseas, Reflujo gastroesofágico			Poco frecuentes
Diarrea, disminución del pH gástrico	Frecuentes		
<b>Trastornos hepato biliares</b>			
Aumento de las enzimas hepáticas		Frecuencia no conocida	
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			
Erupción cutánea		Poco frecuentes	Poco frecuentes
Síndrome de Stevens-Johnson <sup>2</sup> , Dermatitis exfoliativa <sup>2</sup> , Hiperhidrosis (sudoración)			Raras
Urticaria		Frecuencia no conocida	Raras
Prurito		Frecuencia no conocida	
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>			
Dolor de espalda, dolor en las extremidades	Frecuentes		Frecuentes
Mialgia			Frecuentes
<b>Trastornos renales y urinarios</b>			

Hematuria			Poco frecuentes
Disuria	Poco frecuentes		
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>			
Erecciones prolongadas			Poco frecuentes
Priapismo, Hemorragia peneana, Hematospermia			Raras
Impotencia		Frecuente	
Trastornos de la eyaculación	Poco frecuentes	Poco frecuentes	
Enfermedad de Peyronie	Poco frecuentes		
Disminución volumen de eyaculación	Poco frecuentes	Frecuente	
Hipersensibilidad mamaria, crecimiento mamario*		Poco frecuentes	
Disfunción sexual (disfunción eréctil y trastorno de la eyaculación) que continuó después de la discontinuación del tratamiento, dolor testicular, hematospermia, infertilidad masculina y/o baja calidad seminal**.		Frecuencia no conocida	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>			
Dolor torácico <sup>1</sup> , edema periférico, fatiga			Poco frecuentes
Edema facial <sup>2</sup> , muerte cardíaca súbita <sup>1,2</sup>			Raras
Enfermedad de tipo gripal	Frecuentes		

<sup>1</sup>La mayoría de los pacientes tenían antecedentes de factores de riesgo cardiovascular (ver sección 4.4).

<sup>2</sup>Reacciones adversas comunicadas durante la comercialización, pero no observadas en los ensayos clínicos controlados con placebo.

<sup>3</sup>Se notificó con mayor frecuencia cuando se administró tadalafilo a pacientes que ya están tomando medicamentos antihipertensivos.\*En los ensayos clínicos con finasterida y durante el uso post-comercialización se ha notificado cáncer de mama masculino (ver sección 4.4)\*\* La normalización o mejora de la calidad seminal ha sido notificada después de la discontinuación de finasterida.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se ha notificado un ligero aumento en la incidencia de alteraciones electrocardiográficas, fundamentalmente bradicardia sinusal, en pacientes tratados con tadalafilo en régimen de administración diaria en comparación con placebo. La mayoría de estas alteraciones en el ECG no estuvieron asociadas a reacciones adversas.

#### Otras poblaciones especiales

Los datos en pacientes mayores de 65 años que recibieron tadalafilo en ensayos clínicos, bien para el tratamiento de la disfunción eréctil o para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata, son limitados. En ensayos clínicos con tadalafilo tomado a demanda para el tratamiento de la disfunción eréctil, se notificó diarrea con más frecuencia en pacientes mayores de 65 años. En ensayos clínicos con tadalafilo 5 mg administrado una vez al día para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata, los pacientes mayores de 75 años notificaron mareo y diarrea con mayor frecuencia.

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

##### *Datos a largo plazo*

En el estudio controlado con placebo de 7 años de duración en el que se incluyeron 18.882 hombres sanos, de los cuales 9.060 tenían datos de biopsias prostáticas por punción disponibles para análisis, se detectó cáncer de próstata en 803 (18,4%) hombres tratados con finasterida 5 mg y en 1.147 (24,4%) hombres tratados con placebo. En el grupo de finasterida 5 mg, 280 (6,4%) hombres tenían cáncer de próstata con

puntuaciones de Gleason de 7-10 detectadas en la biopsia por punción, frente a 237 (5,1%) hombres en el grupo de placebo. Los análisis adicionales sugieren que el aumento de la prevalencia de cáncer de próstata de alto grado observado en el grupo tratado con finasterida 5 mg podría explicarse por un sesgo en la detección debido al efecto de finasterida 5 mg sobre el volumen prostático. Del total de los casos de cáncer de próstata diagnosticados en este estudio, aproximadamente el 98% fueron clasificados como intracapsulares (fase T1 o T2). Se desconoce la relación entre el uso a largo plazo de finasterida 5 mg y los tumores con las puntuaciones de Gleason de 7-10.

#### *Hallazgos de los análisis de laboratorio*

Cuando se evalúa la determinación analítica del APE, se debe tener en cuenta que los niveles del APE generalmente disminuyen en pacientes tratados con finasterida 5 mg (ver sección 4.4).

#### 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](http://www.notificaRAM.es).

### **4.9 Sobredosis**

#### Síntomas

##### No hay información acerca de la sobredosis con la combinación de tadalafilo y finasterida.

Se han administrado dosis únicas de hasta 500 mg de tadalafilo a voluntarios sanos, y dosis diarias múltiples de hasta 100 mg a pacientes. Los acontecimientos adversos fueron similares a los observados con dosis más bajas de tadalafilo.

Se han administrado dosis únicas de hasta 400 mg de finasterida y dosis múltiples de hasta 80 mg al día durante tres meses a pacientes sin que se observaran reacciones adversas.

#### Tratamiento

En caso de sobredosis, se deben adoptar las medidas de soporte habituales. La hemodiálisis contribuye de manera insignificante a la eliminación de tadalafilo.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: medicamentos utilizados en la hipertrofia prostática benigna, código ATC: G04CB51.

Biturol es una combinación de dos medicamentos: finasterida, un inhibidor de la 5-alfa reductasa y tadalafilo, un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5). En los pacientes con síntomas moderados/graves de HBP y próstatas grandes >40 ml, se recomienda iniciar el tratamiento directamente con un alfa reductasa ± un inhibidor de PDE5. Esta estrategia se justifica porque añadir un fármaco como tadalafilo que tiene un inicio de acción más rápido pueden favorecer la mejoría precoz de los síntomas.

#### Mecanismo de acción

##### *Finasterida*

Finasterida es un inhibidor específico y competitivo de la 5- $\alpha$  reductasa humana de tipo II, una enzima intracelular que metaboliza la testosterona en un andrógeno más potente, la dihidrotestosterona (DHT). Finasterida forma con la 5 $\alpha$  reductasa humana de tipo II un complejo enzimático estable. El recambio de este complejo es sumamente lento ( $t_{1/2}$  ~ 30 días).

### *Tadalafilo*

El tadalafilo es un inhibidor reversible y selectivo de la PDE5 específica del monofosfato de guanosina cíclico (GMPc). El efecto de la inhibición de la PDE5 sobre la concentración de GMPc se observa en el músculo liso de la próstata, la vejiga y su vascularización y también en el cuerpo cavernoso del pene. La relajación vascular que se produce aumenta la perfusión sanguínea, lo que podría ser el mecanismo por el que se reducen los síntomas de la hiperplasia benigna de próstata. Estos efectos vasculares pueden estar complementados por la inhibición de la actividad del nervio aferente de la vejiga y la relajación del músculo liso de la próstata y de la vejiga.

### Efectos farmacodinámicos

#### *Finasterida*

En la hiperplasia benigna de próstata (HBP), el agrandamiento de la glándula prostática depende de la conversión de testosterona en DHT dentro de la próstata. Finasterida es muy eficaz para reducir la DHT circulante e intraprostática, y no tiene afinidad por el receptor androgénico. Finasterida no posee afinidad por los receptores androgénicos.

Con una dosis única de 5 mg de finasterida se obtuvo una reducción rápida de la concentración sérica de DHT, observándose un efecto máximo después de 8 horas. Aunque los niveles plasmáticos de finasterida variaron a lo largo de 24 horas, los niveles séricos de DHT permanecieron constantes durante este período, lo que indica que las concentraciones plasmáticas del fármaco no se relacionan directamente con las concentraciones plasmáticas de DHT.

#### *Tadalafilo*

Los estudios *in vitro* han mostrado que el tadalafilo es un inhibidor selectivo de la PDE5. La PDE5 es una enzima que se encuentra en el músculo liso de los cuerpos cavernosos, músculo liso vascular y visceral, músculo esquelético, plaquetas, riñones, pulmones y cerebelo. El efecto del tadalafilo es más selectivo sobre la PDE5 que sobre otras fosfodiesterasas. La selectividad del tadalafilo para la PDE5 es más de 10.000 veces mayor que para la PDE1, la PDE2, y la PDE4, enzimas que se encuentran en el corazón, cerebro, vasos sanguíneos, hígado y otros órganos. La selectividad del tadalafilo es más de 10.000 veces mayor para la PDE5 que para la PDE3, una enzima que se encuentra en el corazón y los vasos sanguíneos. Esta selectividad para la PDE5 sobre la PDE3 es importante porque la PDE3 es una enzima implicada en la contractilidad cardíaca. Además, el tadalafilo es aproximadamente 700 veces más selectivo para la PDE5 que para la PDE6, una enzima que se encuentra en la retina y es responsable de la fototransducción. El tadalafilo es también más de 10.000 veces más selectivo para la PDE5 que para la PDE7, PDE8, PDE9 y PDE10.

### Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de Biturol se basa en un estudio doble ciego, de grupos paralelos, de 26 semanas de duración de finasterida 5 mg coadministrada con tadalafilo 5 mg controlado con finasterida 5 mg coadministrada con placebo.

Se incluyeron 695 hombres, de los cuales 345 recibieron tadalafilo 5 mg con finasterida 5 mg y 350 recibieron placebo con finasterida 5 mg. La población del estudio tenía una edad media de 64 años (intervalo entre 46 y 86), una puntuación total media en el Índice Internacional de Síntomas Prostáticos (I-PSS, por sus siglas en inglés) de 17,3 y un volumen prostático medio de 49,4 ml.

La administración una vez al día de tadalafilo junto con finasterida resultó en una mejora estadísticamente significativa de los signos y síntomas de la HBP en comparación con el placebo con finasterida, según el I-PSS a las 12 semanas, la variable principal del estudio (ver tabla 2). También se observó una mejora en el I-PSS total en la semana 4 y la semana 26 (ver tabla 2). La magnitud de la diferencia de tratamiento entre finasterida + tadalafilo y finasterida + placebo disminuyó de -1,7 puntos en la semana 4 a -1,0 puntos en la semana 26, (ver tabla 2 y figura 1). Se desconoce el beneficio incremental de la combinación finasterida y tadalafilo más allá de las 26 semanas.

**Tabla 2: Resultados de eficacia principales del cambio en la puntuación total del I-PSS en el ensayo clínico de la combinación de tadalafilo y finasterida**

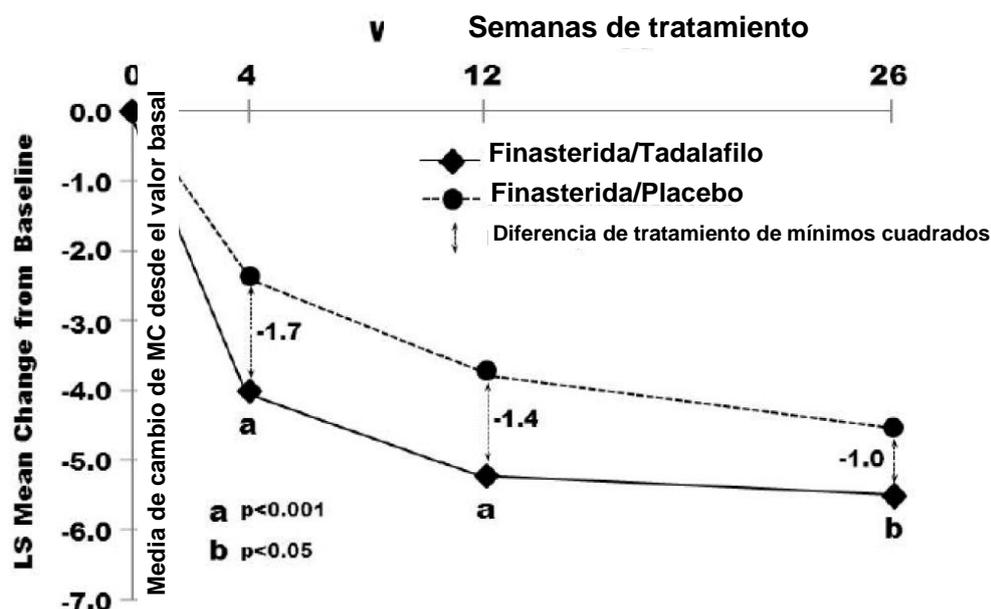
	Placebo y finasterida 5 mg	Tadalafilo 5 mg y finasterida 5 mg	Diferencia de tratamiento	Valor p <sup>b</sup>
	(N=350) <sup>a</sup>	(N=345) <sup>a</sup>		
<b>Puntuación total del IPSS</b>				
Valor basal medio <sup>c</sup>	17,4	17,1		
Cambio en medias mediante mínimos cuadrados desde el valor basal hasta la semana 4 <sup>b</sup>	-2,3	-4,0	-1,7	<0,001
Cambio en medias mediante mínimos cuadrados desde el valor basal hasta la semana 12 <sup>b</sup>	-3,8	-5,2	-1,4	0,001
Cambio en medias mediante mínimos cuadrados desde el valor basal hasta la semana 26 <sup>b</sup>	-4,5	-5,5	-1,0	0,022

a Población global por intención de tratar (ITT).

b Modelo mixto de medidas repetidas.

c Media no ajustada.

**Figura 1: Curso temporal del cambio en medias mediante mínimos cuadrados (MC) desde el valor basal en la puntuación total del I-PSS en pacientes con HBP**



## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### *Finasterida + Tadalafilo*

Se ha demostrado que existe bioequivalencia entre Biturul y la administración concomitante de finasterida 5 mg y tadalafilo 5 mg por separado en ayunas y con alimentos.

Los parámetros farmacocinéticos de finasterida y tadalafilo tras la administración de una dosis única de Biturul en condiciones de ayuno se resumen en la tabla 3.

**Tabla 3- Parámetros farmacocinéticos de finasterida y tadalafilo tras la administración de una dosis única de Biturol en estado de ayuno.**

	Finasterida		Tadalafilo	
	Media	CV (%)	Media	CV (%)
C <sub>máx</sub> (ng/mL)	37,99	(28,06)	102,66	(21,56)
T <sub>máx</sub> (horas) <sup>a</sup>	1,50	(0,67-4)	2,00	(0,67-6)
AUC <sub>t</sub> (ng*h/mL)	230,10	(25,54)	2175,28	(31,26)
AUC <sub>∞</sub> (ng*h/mL)	246,38	(26,71)	2457,56	(38,25)
t <sub>1/2</sub> (horas)	5,49	(35,38)	19,92	(39,8)

Abreviaturas: CV – coeficiente de variación

<sup>a</sup>Se presenta la mediana y el rango

### Absorción

#### *Finasterida*

La biodisponibilidad oral de finasterida es de alrededor del 80%, en relación con una dosis intravenosa de referencia, y no se ve afectada por los alimentos. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan aproximadamente dos horas después de la administración de la dosis y la absorción se completa en 6-8 horas.

#### *Tadalafilo*

Tadalafilo se absorbe inmediatamente tras la administración por vía oral y la concentración plasmática máxima media (C<sub>máx</sub>) se alcanza en un tiempo medio de 2 horas después de la administración. No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta de tadalafilo después de la administración oral. Ni la velocidad ni la magnitud de absorción de tadalafilo se ven influidos por la ingesta. El momento de administración (mañana o tarde) no tuvo efectos clínicos relevantes en la velocidad y la magnitud de absorción.

### Distribución

#### *Finasterida*

La unión a las proteínas plasmáticas es de alrededor del 93%. El volumen de distribución es de aproximadamente 76 litros.

Se ha comprobado que la finasterida atraviesa la barrera hematoencefálica pero el medicamento no parece concentrarse preferentemente en el líquido cefalorraquídeo. También se ha recuperado finasterida en el semen de sujetos que estaban recibiendo 5 mg diarios de finasterida. La cantidad de finasterida en el semen fue 50 a 100 veces menor que de la dosis de finasterida (5 microgramos) y no tuvo ningún efecto sobre las concentraciones circulantes de DHT en hombres adultos.

#### *Tadalafilo*

El volumen medio de distribución es de aproximadamente 63 litros, lo que indica que el tadalafilo se distribuye en los tejidos. A concentraciones terapéuticas, el 94% del tadalafilo en plasma se encuentra unido a proteínas plasmáticas. La unión a proteínas no se ve afectada por la función renal alterada.

En el semen de voluntarios sanos se detectó menos del 0,0005% de la dosis administrada.

### Biotransformación

#### *Finasterida*

Finasterida es extensivamente metabolizada por el hígado, principalmente por el citocromo P450 3A4. Se han identificado dos metabolitos que poseen solo una pequeña fracción de la actividad inhibidora de la 5- $\alpha$  reductasa tipo 2 de la finasterida.

#### *Tadalafilo*

El tadalafilo se metaboliza principalmente por la isoforma 3A4 del citocromo CYP450. El metabolito principal circulante es el metilcatecol glucurónido. Este metabolito es al menos 13.000 veces menos

selectivo que el tadalafilo para la PDE5. Por consiguiente, no se espera que sea clínicamente activo a las concentraciones de metabolito observadas.

### Eliminación

#### *Finasterida*

Tras la administración oral de una dosis de <sup>14</sup>C-finasterida a hombres, el 39% de la dosis se excretó en la orina en forma de metabolitos (prácticamente no hubo excreción urinaria del fármaco inalterado), mientras que el 57% de la dosis total se excretó en las heces. Tiene una semivida de eliminación plasmática de seis horas. El aclaramiento plasmático es de aproximadamente 165 ml/min. Un estudio con dosis múltiples mostró una lenta acumulación de pequeñas cantidades de finasterida. Después de administrar dosis de 5 mg diarios, las concentraciones plasmáticas mínimas de finasterida en estado de equilibrio fueron 8 a 10 ng/ml y se mantuvieron estables a lo largo del tiempo.

#### *Tadalafilo*

El aclaramiento medio del tadalafilo es de 2,5 L/h y la semivida plasmática es 17,5 horas en individuos sanos. El tadalafilo se excreta predominantemente en forma de metabolitos inactivos, principalmente en heces (aproximadamente el 61% de la dosis administrada) y en menor medida en la orina (aproximadamente el 36% de la dosis).

### Linealidad/No linealidad

#### *Tadalafilo*

La farmacocinética de tadalafilo en individuos sanos es lineal respecto al tiempo y a la dosis. En el rango de dosis de 2,5 hasta 20 mg, la exposición (AUC) aumenta proporcionalmente con la dosis administrada. El estado estacionario se alcanza a los 5 días, con una dosis única diaria.

La farmacocinética determinada en un grupo de pacientes con disfunción eréctil es similar a la farmacocinética en individuos sin disfunción eréctil.

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes de edad avanzada*

##### *Finasterida*

La tasa de eliminación de finasterida disminuye con la edad. La vida media de finasterida se prolonga desde las aproximadamente 6 horas en hombres de edades comprendidas entre los 18 y 60 años hasta las 8 horas en hombres con edad superior a los 70 años. Esta diferencia no tiene importancia clínica, por lo que no es necesario reducir la dosis.

##### *Tadalafilo*

El tadalafilo mostró un aclaramiento reducido en voluntarios sanos de edad avanzada (65 años o más), lo que resultó en una exposición (AUC) un 25% superior en comparación con voluntarios sanos, de edades comprendidas entre 19 y 45 años. Esta influencia de la edad no es clínicamente significativa y no requiere ajuste de la dosis.

### *Insuficiencia renal*

##### *Finasterida*

En pacientes con insuficiencia renal crónica y aclaramiento de creatinina de 9 a 55 ml/minuto, la eliminación de una dosis única de <sup>14</sup>C-finasterida no fue diferente a la observada en voluntarios sanos. Tampoco hubo cambios en la unión a las proteínas plasmáticas. En los pacientes con insuficiencia renal, una parte de los metabolitos que se excreta normalmente por vía renal se eliminó por las heces, por lo que la excreción de metabolitos por vía fecal aumenta en proporción con la disminución de su excreción

urinaria. No es necesario hacer ajustes en la dosis en los pacientes con insuficiencia renal que no están sometidos a diálisis.

#### *Tadalafilo*

En estudios de farmacología clínica en los que se emplearon dosis únicas de tadalafilo (5 mg a 20 mg), la exposición a tadalafilo (AUC) fue de aproximadamente el doble en individuos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 51 a 80 ml/min) o moderada (aclaramiento de creatinina de 31 a 50 ml/min) y en individuos con insuficiencia renal terminal sometidos a diálisis. En pacientes sometidos a hemodiálisis, la  $C_{\text{máx}}$  fue hasta un 41% superior que la observada en voluntarios sanos. La hemodiálisis contribuye de forma insignificante a la eliminación de tadalafilo.

#### Insuficiencia hepática

No se dispone de datos de la combinación finasterida/tadalafilo en pacientes con insuficiencia hepática.

#### *Finasterida*

No hay datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática.

#### *Tadalafilo*

La exposición a tadalafilo (AUC) en sujetos con insuficiencia hepática de leve a moderada (Child-Pugh grado A y B) es similar a la exposición observada en individuos sanos cuando se administró una dosis de 10 mg. Existen datos clínicos limitados sobre la seguridad de tadalafilo en pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh grado C). No se dispone de datos acerca de la administración diaria de tadalafilo 5 mg a pacientes con insuficiencia hepática. Si se prescribe Biturol, el médico debe evaluar minuciosamente la relación beneficio/riesgo para el paciente. No se dispone de datos acerca de la administración de dosis superiores de tadalafilo 10 mg a pacientes con insuficiencia hepática.

#### Pacientes con diabetes

#### *Tadalafilo*

La exposición a tadalafilo (AUC) en pacientes con diabetes fue aproximadamente un 19% inferior con respecto al valor de AUC en individuos sanos. Esta diferencia en la exposición no requiere un ajuste de la dosis.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

#### Finasterida

Los datos no clínicos obtenidos en estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinógeno no revelan ningún peligro especial para los seres humanos.

Los estudios de toxicología para la función reproductora en ratas macho han demostrado un peso reducido de la próstata y las vesículas seminales, una reducción de la secreción de las glándulas sexuales anejas y una disminución del índice de fertilidad (debida al efecto farmacológico primario de finasterida). La relevancia clínica de estos hallazgos no está clara.

Al igual que sucede con otros inhibidores de la 5- $\alpha$  reductasa, se ha observado la feminización de los fetos de rata macho con la administración de finasterida en el período de gestación. La administración intravenosa de dosis de hasta 800 ng/día de finasterida a monas Rhesus preñadas durante todo el período de desarrollo embrionario y fetal no produjo ninguna anomalía en los fetos macho.

Esta dosis es aproximadamente 60-120 veces mayor que la cantidad estimada en el semen de un hombre que ha tomado 5 mg de finasterida y a la cual podría estar expuesta una mujer a través del semen. Como confirmación de la importancia del modelo Rhesus para el desarrollo fetal humano, la administración oral de finasterida 2 mg/kg/día (la exposición sistémica [AUC] de los monos fue ligeramente superior [3x] que la de los hombres que habían tomado 5 mg de finasterida o aproximadamente 1-2 millones de veces la cantidad estimada de finasterida en semen) a monas preñadas produjo anomalías en los genitales externos de los fetos macho. No se observaron más anomalías en los fetos macho ni tampoco anomalías relacionadas con finasterida en los fetos hembra con ninguna de las dosis.

No se observó ningún indicio de efecto tumorigeno en un estudio en ratas que recibieron hasta 320 mg/kg/día de finasterida durante 24 meses (3.200 veces más que la dosis recomendada en seres humanos).

En un estudio de carcinogenicidad de 19 meses en ratones se observó un aumento estadísticamente significativo ( $p \leq 0,05$ ) en la frecuencia de adenomas testiculares de las células de Leydig con una dosificación de 250 mg/kg/día (2.500 veces mayor que la dosis recomendada en seres humanos); no se observaron adenomas en los ratones que recibieron 2,5 ó 25 mg/kg/día (25 y 250 veces más que la dosis recomendada en seres humanos, respectivamente).

No se observó ningún indicio de mutagenicidad en ensayos de mutagénesis bacteriana in vitro, de mutagénesis en células de mamífero, ni de elución alcalina in vitro. En un ensayo de aberración cromosómica in vitro, cuando se trataron células de ovario de hámster chino con concentraciones altas (de finasterida hubo un ligero aumento de las aberraciones cromosómicas).

Esas concentraciones son 4.000-5.000 veces mayores que las concentraciones plasmáticas máximas obtenidas en el hombre con una dosis total de 5 mg. Además, las concentraciones empleadas en los estudios in vitro (450-550  $\mu\text{mol}$ ) no se pueden alcanzar en un sistema biológico. En un ensayo de aberración cromosómica in vivo en ratones, no se observó ningún aumento de las aberraciones cromosómicas relacionado con el tratamiento, administrando finasterida a la máxima dosificación tolerada (250 mg/kg/día, 2.500 veces mayor que la dosis recomendada en seres humanos).

#### Tadalafilo

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinógeno y toxicidad para la reproducción.

No hubo evidencia de teratogenicidad, embriotoxicidad o fetotoxicidad en ratas o ratones que recibieron hasta 1000 mg/kg/día de tadalafilo. En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal en ratas, la dosis a la que no se observó efecto fue de 30 mg/kg/día. El AUC para el fármaco libre en ratas preñadas a esta dosis fue aproximadamente 18 veces el AUC humana para una dosis de 20 mg.

No se produjo alteración de la fertilidad en ratas macho ni hembra. En perros a los que se administró diariamente tadalafilo durante 6 a 12 meses, a dosis de 25 mg/kg/día (lo que dio lugar a una exposición al menos 3 veces superior [intervalo de 3,7 – 18,6] a la observada en humanos con una dosis única de 20 mg) y superiores, se produjo regresión en el epitelio seminífero tubular que supuso una disminución de la espermatogénesis en algunos perros. Ver también sección 5.1.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Lactosa monohidrato  
Celulosa microcristalina  
Hidroxipropilcelulosa  
Almidón pregelatinizado  
Croscarmelosa sódica  
Carboximetilalmidon sodico tipo A  
Laurilsufato de sodio  
Polisorbato 80  
Estearato de magnesio

#### Recubrimiento

Hipromelosa  
Dióxido de titanio (E-171)  
Triacetina

## **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3 Periodo de validez**

30 meses.

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

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

Blísteres de PVC/PCTFE y una lámina de aluminio en envases de 30 comprimidos.

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

Ninguna especial.

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.

**6.7 Condiciones de dispensación.** Con receta médica. No reembolsable por el S.N.S.

**6.8 Condiciones presentaciones y pvp:** Biturol 5 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película, 30 comprimidos (PVP IVA: 63,90 €).

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

Laboratorios Alter, S.A.  
C/ Mateo Inurria 30  
28036 Madrid  
España

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

89.660

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

Junio 2024

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

Junio 2024

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/>).