

GOBIERNO
DE ESPAÑAMINISTERIO
DE SANIDADagencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

Informe Público de Evaluación

BITUROL 5 MG/5 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA

Este documento resume cómo ha evaluado la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) los estudios realizados con el medicamento de este informe público a fin de emitir unas recomendaciones sobre su uso. Para obtener más información puede consultar el prospecto o la ficha técnica del producto que encontrará en la página www.aemps.gob.es en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).

Nombre de los Medicamentos ⁽¹⁾

BITUROL 5 MG/5 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA

Principio Activo

FINASTERIDA, TADALAFILO

Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS ALTER S.A.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

14/08/2025

Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

Forma de Administración

VÍA ORAL

Condiciones de dispensación

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

1. Introducción

Se solicita por procedimiento Nacional la autorización y registro del medicamento Biturol 5 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película, como una asociación a dosis fija de acuerdo con el artículo 11 del R.D. 1345/2007. Biturol contiene la asociación de principios activos tadalafilo y finasterida y está formulado como comprimidos recubiertos con película.

Biturol 5 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película se solicita como asociación a dosis fija y, por tanto, se han aportado referencias bibliográficas de la eficacia y seguridad basada en la información de ambos monocomponentes y el uso clínico aceptado de ambas sustancias activas. Además, el solicitante presenta estudios de bioequivalencia para demostrar la bioequivalencia del producto solicitado con los monocomponentes existentes (Cialis+Proscar).

Se solicita inicialmente con la indicación de tratamiento de la hiperplasia prostática benigna para el inicio de tratamiento en hombres con próstata agrandada durante un máximo de 26 semanas (igual que el medicamento Entadfi autorizado en EEUU).

Tras la evaluación, la indicación finalmente acordada es:

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.

⁽¹⁾ El nombre del medicamento y el titular de la autorización de comercialización pueden haber sufrido cambios después de la autorización.

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID
TEL: 91 822 50 28
FAX: 91 822 50 10

2. Datos Químicos y Farmacéuticos

BITUROL 5 MG/5 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA contiene como principio activo FINASTERIDA y TADALAFILO presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA.

2.1. Sustancia Activa

FINASTERIDA y TADALAFILO

FINASTERIDA

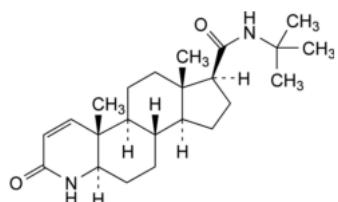
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP.

- Nomenclatura

INN: Finasteride

Nombre químico: N-(1,1-Dimethylethyl)-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-ene-17 β -carboxamide.

Estructura:



Fórmula molecular: C₂₃H₃₆N₂O₂

Masa molecular: 372,6

CAS No: [98319-26-7]

La sustancia activa, FINASTERIDA presenta monografía en Ph.Eur.

Se aporta escrito asegurando que no se han producido cambios en el método de fabricación desde la concesión del CEP o su última versión.

- Propiedades generales

FINASTERIDA es un polvo blanco a blanquecino cristalino, prácticamente insoluble en agua, muy soluble en etanol y cloruro de metileno.

- Fabricación

La descripción del proceso de fabricación está cubierta por el CEP.

- Control de la sustancia activa

Las especificaciones para la sustancia activa se consideran apropiadas y los límites están justificados. Los métodos analíticos están correctamente descritos y la validación realizada de acuerdo a ICH. Los resultados de lotes avalan una producción consistente y las especificaciones propuestas.

- Envase /cierre

La información sobre el material de envasado de la sustancia activa forma parte de la documentación evaluada por EDQM.

- Estabilidad

Se presentan datos de estabilidad que avalan el periodo de recontrol propuesto.

TADALAFILO

La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP.

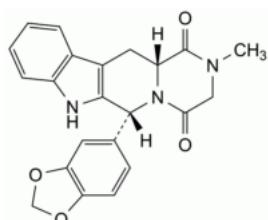
Página 2 de 14

- Nomenclatura

INN: Tadalafil

Nombre químico: (6R,12aR)-6-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-methyl-2,3,6,7,12,12a-hexahydropyrazino[1',2':1,6]-pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione.

Estructura:



Fórmula molecular: C₂₂H₁₉N₃O₄

Masa molecular: 389,4

CAS No: [171596-29-5]

La sustancia activa, TADALAFILO presenta monografía en Ph.Eur.

Se aporta escrito asegurando que no se han producido cambios en el método de fabricación desde la concesión del CEP o su última versión.

- Propiedades generales

TADALAFILO es un polvo blanco a blanquecino prácticamente insoluble en agua, muy soluble en dimetilsulfoxido y poco soluble en cloruro de metileno.

- Fabricación

La descripción del proceso de fabricación está cubierta por el CEP.

- Control de la sustancia activa

Las especificaciones para la sustancia activa se consideran apropiadas y los límites están justificados. Los métodos analíticos están correctamente descritos y la validación realizada de acuerdo a ICH. Los resultados de lotes avalan una producción consistente y las especificaciones propuestas.

- Envase /cierre

La información sobre el material de envasado de la sustancia activa forma parte de la documentación evaluada por EDQM.

- Estabilidad

La información sobre el periodo de recontrol de la sustancia activa forma parte de la documentación evaluada por EDQM.

2.2. Producto Final

- Descripción

La descripción del producto es: Comprimidos recubiertos redondos, blancos, biconvexos y sin ranurar, de 8mm.

La composición cualitativa es:

FINASTERIDA

TADALAFILO

ALMIDON PREGELATINIZADO

CARBOXIMETILALMIDON SODICO TIPO A

CELULOSA MICROCRISTALINA

CROSCARMELOSA SODICA

ESTEARATO DE MAGNESIO
HIDROXIPROPILCELULOSA
LACTOSA MONOHIDRATO
LAURILSULFATO DE SODIO
POLISORBATO 80

COMPOSICIÓN DEL RECUBRIMIENTO

- DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)
- HIPROMELOSA
- TRIACETINA

Los COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA se acondicionan en blisters de PVC/PCTFE-AI.

- Desarrollo farmacéutico

El desarrollo farmacéutico está descrito satisfactoriamente.

Las características físico-químicas de la sustancia activa que pueden afectar a la forma farmacéutica están identificadas, controladas y sus límites justificados.

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur y son los habituales para esta forma farmacéutica.

De acuerdo con el perfil de pH/solubilidad de la sustancia activa, la elección del método de disolución se considera adecuada. La información presentada avala el método y la especificación de disolución propuesta.

- Fabricación

El proceso de fabricación está suficientemente descrito y los controles en proceso son apropiados considerando la naturaleza del producto y el método de fabricación. El tamaño de lote industrial queda definido.

El dossier incluye datos de validación suficientes para garantizar que el proceso de fabricación está controlado y asegurar la reproducibilidad lote a lote así como el cumplimiento con las especificaciones del producto.

- Excipientes

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur

A excepción de la lactosa ninguno de los excipientes es de origen animal por lo que no hay riesgo de contaminación EEB en la formulación. Para la lactosa se presenta declaración en la que se indica que es apta para el consumo humano.

- Control del producto final

Las especificaciones para el producto terminado se consideran apropiadas para confirmar la calidad del mismo. Los límites están justificados.

Los métodos son adecuados para los parámetros que se controlan, están correctamente descritos y, la validación realizada de acuerdo a ICH.

Los resultados de lotes avalan una producción consistente

- Sistema envase/cierre:

El material de envase propuesto es blisters de PVC/PCTFE-AI. Se proporcionan especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes.

Todos los materiales cumplen con la Legislación Europea y son adecuados para el producto.

- Estabilidad

Los estudios de estabilidad se han realizado de acuerdo con las directrices vigentes. Los resultados presentados avalan un plazo de validez:

Blister - PVC/PCTFE-AI - 30

Val. Propuesta: 30 meses

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

2.3. Conclusiones

Evaluada la documentación contenida en el expediente, se considera que avala la calidad del producto terminado y se propone dictamen:

CONFORME a la concesión de autorización de comercialización.

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido recubierto con película que contiene los principios activos, finasterida y tadalafilo en la misma forma que los respectivos monocomponentes Cialis+Proscar.

Al tratarse de una formulación para la que no se dispone de experiencia clínica adecuada con la coadministración para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna como terapia de inicio, según la guía ICH M3 (ICH guideline M3 (R2) on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorisation for pharmaceuticals) se recomendarían estudios no clínicos de la combinación para apoyar los estudios clínicos antes de su comercialización. Sin embargo, puesto que la indicación del tratamiento se acabó modificando a terapia de sustitución, se entendió que para esta indicación la combinación a dosis fija estaría incluyendo compuestos para los que sí existe experiencia humana suficientemente documentada de su uso individual y de la combinación. Por tanto, el estudio de toxicidad a dosis repetidas en animales con la combinación NO estaría justificado. Es por ello que no fueron requeridos estudios no clínicos adicionales. El escenario que estaría aplicando a esta autorización de comercialización sería la de una combinación a dosis fija de dos “entidades en fase avanzada” (es decir, dos principios activos con una experiencia clínica significativa procedente de estudios fase III y/o posteriores a la comercialización), para las que además existe una adecuada experiencia clínica con la co-administración.

4. Datos Clínicos

4.1. Introducción

Por tratarse de una asociación a dosis fija se presentan referencias bibliográficas de los estudios relacionados con su farmacología, farmacocinética, eficacia y seguridad y se demuestra la equivalencia terapéutica mediante estudios de bioequivalencia frente a los monocomponentes. Durante la evaluación se modifica la indicación a terapia de sustitución (en lugar de terapia de inicio) porque para una terapia de inicio se deberían aportar estudios clínicos adicionales (estudio de tres brazos de AB vs A vs B) además de demostrar bioequivalencia frente a los monocomponentes.

Al ser una formulación de liberación inmediata y según la guía europea “Guideline on the investigation of bioequivalence” (CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1/Corr**), así como la guía específica del tadalafilo, el solicitante ha realizado dos estudios de bioequivalencia con la dosis de 5 mg + 5 mg (en ayunas y con comida).

4.2. Exención

No es necesaria puesto que solo se solicita una dosis.

4.3. Estudios Clínicos

4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

UECHUP-TADFIN/21-2. Eudra CT: 2021-001334-19

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Clinical Trials Unit, Hospital Universitario de la Princesa. C/ Diego de León, 62 28006 MADRID Spain.

Centro analítico: ANAPHARM EUROPE, S.L.U. Encuny, n.22, 2nd floor 08038 Barcelona, Spain

El ensayo fue realizado de acuerdo con las normas de Buena Práctica Clínica (BPC). Se presentan informes de monitorización y certificados de las auditorías llevadas a cabo por la Unidad de Garantía de Calidad. Los centros han sido previamente inspeccionados por autoridades reguladoras de la Unión Europea.

4.3.1.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos períodos, de dosis única en ayunas con 240 mL de agua.

4.3.1.3. Formulación del test

Biturol (tadalafilo+finasterida) 5 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película (Laboratorios Alter, España). Número de lote: FNT5TDF5-04. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 12/2022. Contenido: Tadalafilo: 100.2%. Finasterida: 102.8%

4.3.1.4. Formulación de referencia

1. Cialis® 5 mg comprimidos recubiertos con película (Lilly, España). Número de lote: D209943. Caducidad: 05/2022. Contenido: 98.8%.
2. Proscar® 5 mg comprimidos recubiertos con película (Organon Salud, España). Número de lote: T033213. Caducidad: 10/2021. Contenido: 101.6%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 36 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 36 sujetos, 35 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Un sujeto fue eliminado en el periodo 1 por efectos adversos.

Los criterios de inclusión y exclusión son considerados aceptables para un estudio de bioequivalencia.

4.3.1.6. Período de lavado

7 días.

4.3.1.7. Semivida

Finasterida: 20 h.

Tadalafilo: 6 h

4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de tadalafilo y finasterida en plasma se ha empleado HPLC-MS/MS. El método fue adecuadamente validado tanto previamente al estudio (validación del método) como durante el estudio (validación del análisis de las muestras).

4.3.1.9. Análisis farmacocinético

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon por métodos no compartimentales. El AUC se calculó por el método trapezoidal lineal.

4.3.1.10. Análisis estadístico paramétrico

Se calculó el intervalo de confianza al 90% (IC 90%) del cociente de la formulación test frente a la formulación de referencia para los valores log-transformados de Cmax y AUC mediante un modelo ANOVA. Este modelo incluyó las covariables secuencia, periodo, formulación y sujeto anidado a la secuencia. Se definió bioequivalencia cuando el IC 90% de los cocientes (test/referencia) para Cmax y AUC estuviera en el rango 80.00 -125.00%.

Los resultados del análisis estadístico se muestran en la siguiente tabla:

Tadalafil Pharmacokinetic parameter	Geometric Mean Ratio Test/Ref	Confidence Intervals	CV% ¹
AUC(0-t)	96.54	92.55 – 100.70	10,44
Cmax	89.14	84.56 – 93.96	13,03

Finasteride Pharmacokinetic parameter	Geometric Mean Ratio Test/Ref	Confidence Intervals	CV% ¹
AUC(0-t)	97.95	93.61 – 102.48	11.18
Cmax	104.48	96.03 – 113.68	20.84

Los intervalos de confianza al 90% de AUC y C_{max} se encuentran dentro del margen de aceptación de 80.00 – 125.00% predefinidos en el protocolo en todos los casos y, por tanto, demuestran bioequivalencia. En cuanto al T_{max}, la guía específica de Tadalafil indica que la comparación de las medianas de T_{max} pueden diferenciarse en un ± 20%, sin embargo, en los comentarios a la guía se indica “note that the requirement of a similar applies for tadalafil products indicated for erectile dysfunction. It does not apply to those products indicated for pulmonary arterial hypertension”. Por lo tanto, aunque en este caso las medianas de T_{max} se diferencian en un 25%, al no ser la indicación para disfunción eréctil, no afecta.

Pharmacokinetic parameter of Tadalafil	⁴ Arithmetic Means (±SD)	
	Test Product	Reference Product
AUC(0-t) ¹	2175.28 ± 680.01 ng·h/ml	2264.98 ± 797.45 ng·h/ml
Cmax	102.66 ± 22.13 ng/ml	115.77 27.68 ± ng/ml
t _{max} ³	1.50 h (0.67 – 6.00)	2.00 h (0.67 – 6.00)

Pharmacokinetic parameter of Finasteride	⁴ Arithmetic Means (±SD)	
	Test Product	Reference Product
AUC(0-t) ¹	230.10 ± 58.77 ng·h/ml	235.94 ± 64.95 ng·h/ml
Cmax	37.99 ± 10.66 ng/ml	36.67 ± 11.50 ng/ml
t _{max} ³	1.25 h (0.67 – 4.00)	2.00 h (0.67 – 5.00)

4.3.2. Código del Estudio de Bioequivalencia

UECHUP-TADFIN/21-3 Nº EudraCT 2021-001350-65

4.3.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Clinical Trials Unit, Hospital Universitario de la Princesa. C/ Diego de León, 62 28006 MADRID Spain.

Centro analítico: ANAPHARM EUROPE, S.L.U. Encuny, n.22, 2nd floor 08038 Barcelona, Spain

El ensayo fue realizado de acuerdo con las normas de Buena Práctica Clínica (BPC). Se presentan informes de monitorización y certificados de las auditorías llevadas a cabo por la Unidad de Garantía de Calidad. Los centros han sido previamente inspeccionados por autoridades reguladoras de la Unión Europea.

4.3.2.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos períodos, de dosis única con alimentos y con 240 mL de agua.

4.3.2.3. Formulación del test

Biturol (tadalafilo+finasterida) 5 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película (Laboratorios Alter, España). Número de lote: FNT5TDF5-04. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 12/2022. Contenido: Tadalafilo: 100.2%. Finasterida: 102.8%

4.3.2.4. Formulación de referencia

1. Cialis® 5 mg comprimidos recubiertos con película (Lilly, España). Número de lote: D209943. Caducidad: 05/2022. Contenido: 98.8%.
2. Proscar® 5 mg comprimidos recubiertos con película (Organon Salud, España). Número de lote: T033213. Caducidad: 10/2021. Contenido: 101.6%.

4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 36 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 36 sujetos, 35 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Un sujeto fue eliminado en el periodo 1 por efectos adversos.

Los criterios de inclusión y exclusión son considerados aceptables para un estudio de bioequivalencia.

4.3.2.6. Período de lavado

7 días.

4.3.2.7. Semivida

Tadalafilo: 20h
Finasterida: 6 h.

4.3.2.8. Método analítico

Para la determinación de tadalafilo y finasterida en plasma se ha empleado HPLC-MS/MS. El método fue adecuadamente validado tanto previamente al estudio (validación del método) como durante el estudio (validación del análisis de las muestras).

4.3.2.9. Análisis farmacocinético

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon por métodos no compartimentales. El AUC se calculó por el método trapezoidal lineal.

4.3.2.10. Análisis estadístico paramétrico

Se calculó el intervalo de confianza al 90% (IC 90%) del cociente de la formulación test frente a la formulación de referencia para los valores log-transformados de C_{max} y AUC mediante un modelo ANOVA. Este modelo incluyó las covariables secuencia, periodo, formulación y sujeto anidado a la secuencia. Se definió bioequivalencia cuando el IC 90% de los cocientes (test/referencia) para C_{max} y AUC estuviera en el rango 80.00 -125.00%.

Los resultados del análisis estadístico se muestran en la siguiente tabla:

Tadalafil Pharmacokinetic parameter	Geometric Mean Ratio Test/Ref	Confidence Intervals	CV% ¹
AUC(0-t)	96.20	96.23-100.35	10.42%
Cmax	91.24	86.21-96.56	14.01%

Finasteride Pharmacokinetic parameter	Geometric Mean Ratio Test/Ref	Confidence Intervals	CV% ¹
AUC(0-t)	98.94	95.02-103.01	9.97%
Cmax	88.89	82.59-95.66	18.17%

Los intervalos de confianza al 90% de AUC y C_{max} se encuentran dentro del margen de aceptación de 80.00 – 125.00% predefinidos en el protocolo en todos los casos y, por tanto, demuestran bioequivalencia. En cuanto al Tmax, la guía específica de Tadalafil indica que la comparación de las medianas de Tmax pueden diferenciarse en un \pm 20%, sin embargo, en los comentarios a la guía se indica “note that the requirement of a similar applies for tadalafil products indicated for erectile dysfunction. It does not apply to those products indicated for pulmonary arterial hypertension”. Por lo tanto, aunque en este caso las medianas de Tmax se diferencian en un 66.6%, al no ser la indicación para disfunción eréctil, no afecta.

Pharmacokinetic parameter of Tadalafil	⁴ Arithmetic Means (\pm SD)	
	Test Product	Reference Product
AUC(0-t) ¹	2630.46 \pm 938.33 ng·h/ml	2736.65 \pm 964.65 ng·h/ml
Cmax	106.26 \pm 31.94 ng/ml	118.29 \pm 38.95 ng/ml
tmax ³	5 h (1.00 – 10.00)	3.00 h (0.67 – 8.00)

Pharmacokinetic parameter of Finasteride	⁴Arithmetic Means (\pmSD)	
	Test Product	Reference Product
AUC(0-t) ¹	$255.2 \pm 95.26 \text{ ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$	$258.94 \pm 95.90 \text{ ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$
Cmax	$30.15 \pm 7.24 \text{ ng}/\text{ml}$	$34.93 \pm 11.34 \text{ ng}/\text{ml}$
tmax ³	$3.50 \text{ h (}1.25 - 8.00\text{)}$	$2.50 \text{ h (}1.00 - 8.00\text{)}$

4.4. Eficacia y seguridad clínicas

La eficacia y seguridad de los principios activos finasterida y tadalafilo están bien establecidas y documentadas en la indicación solicitada. El diseño y la ejecución de los estudios de bioequivalencia presentados frente a los mono componentes se consideran adecuados y los resultados de los estudios demuestran que la formulación en evaluación es bioequivalente a los monofármacos por separado.

La eficacia y seguridad de tadalafilo y finasterida utilizados como monoterapia para el tratamiento de los síntomas del tracto urinario inferior relacionados con la hiperplasia benigna de próstata en hombre han sido demostradas en ensayos clínicos controlados en adultos y

existe un gran número de publicaciones de la literatura científica que avalan el uso de tadalafilo y finasterida en monoterapia para esta indicación. La utilización clínica de tadalafilo y finasterida en monoterapia también está avalada por revisiones sistemáticas, metaanálisis y guías clínicas (Álvarez-Ossorio 2022, Cornu 2023).

La eficacia y seguridad de la combinación finasterida/tadalafilo se basa en referencias bibliográficas, ya que el solicitante no ha presentado resultados de ensayos clínicos propios de eficacia y seguridad clínicas con la asociación a dosis fijas finasterida/tadalafilo para sustentar esta solicitud.

Para la evaluación de la combinación a dosis fijas finasterida/tadalafilo se han tenido en cuenta solo los datos de eficacia y seguridad de la terapia combinada.

4.4.1. Eficacia clínica

Para la evaluación de la eficacia de la combinación finasterida/tadalafilo se ha considerado el ensayo controlado de tadalafilo coadministrado con finasterida (Casabé 2014) como ensayo pivotal para la indicación solicitada. Este es un estudio doble ciego, de grupos paralelos, de 26 semanas de duración, de tadalafilo 5 mg coadministrado con finasterida 5 mg. Se incluyeron pacientes de 45 años de edad o más, con una puntuación en la escala de síntomas I-PSS ≥ 13 y un volumen prostático ≥ 30 ml. Se aleatorizó a 696 hombres (edad media $63,7 \pm 7,7$ años) para que recibieran tadalafilo 5 mg con finasterida 5 mg (n=346) o placebo con finasterida 5 mg (n=350). El tadalafilo y la finasterida administrados conjuntamente demostraron una mejora estadísticamente significativa con respecto a finasterida más placebo en la variable principal del estudio: cambio en la Escala Internacional de Síntomas Prostáticos (I-PSS, por sus siglas en inglés) desde el inicio a las 12 semanas (tadalafilo/finasterida -5,2, placebo/finasterida -3,8; $p = 0,001$; least squares treatment difference (95% CI): -1,4 (-2,3, -0,6)).

Las variables secundarias clave fueron: el cambio en la puntuación del I-PSS total tras 4 semanas (tadalafilo/finasterida -4,0, placebo/finasterida -2,3; $p < 0,001$; least squares treatment difference (95% CI): -1,7 (-2,4, -0,9)) y tras 26 semanas (tadalafilo/finasterida -5,5, placebo/finasterida -4,5; $p = 0,022$; least squares treatment difference (95% CI): -1,0 (-1,9, -0,2)) y el cambio en la puntuación en el dominio función eréctil del Índice Internacional de Función Eréctil (IIEF-EF por sus siglas en inglés) tras 4 semanas (tadalafilo/finasterida 3,7, placebo/finasterida -1,1; $p < 0,001$; least squares treatment difference (95% CI): 4,9 (3,5, 6,2)), tras 12 semanas (tadalafilo/finasterida 4,7, placebo/finasterida -0,6; $p < 0,001$; least squares treatment difference (95% CI): 4,1 (2,6, 5,6) y tras 26 semanas (tadalafilo/finasterida 4,7, placebo/finasterida -0,0; $p < 0,001$; least squares treatment difference (95% CI): 4,7 (3,2, 6,3)). El cambio en la puntuación en el IIEF-EF se midió en hombres sexualmente activos y con disfunción eréctil al inicio.

La magnitud de la diferencia de tratamiento entre placebo/finasterida y tadalafilo/finasterida disminuyó de -1,7 puntos en la semana 4 a -1,0 puntos en la semana 26, como se muestra en la tabla y la figura siguientes. Se desconoce el beneficio incremental de la combinación tadalafilo/finasterida más allá de las 26 semanas.

Tabla: Cambios totales medios del IPSS en pacientes con HBP en un estudio de tadalafilo y finasterida

		Placebo y finasterida 5 mg		Tadalafilo 5 mg y finasterida 5 mg	Diferencia de tratamiento	
	n	(N=350) ^a	n	(N=345) ^a		Valor p ^b
Puntuación total de los síntomas (IPSS)						
Valor inicial ^c	349	17,4	344	17,1		
Cambio del valor inicial hasta semana 4 ^b	340	-2,3	330	-4,0	-1,7	<0,001
Cambio del valor inicial hasta semana 12 ^b	318	-3,8	317	-5,2	-1,4	0,001
Cambio del valor inicial hasta semana 26 ^b	295	-4,5	308	-5,5	-1,0	0,022

a Población global por intención de tratar (ITT).

b Modelo mixto de medidas repetidas.

c Media no ajustada.

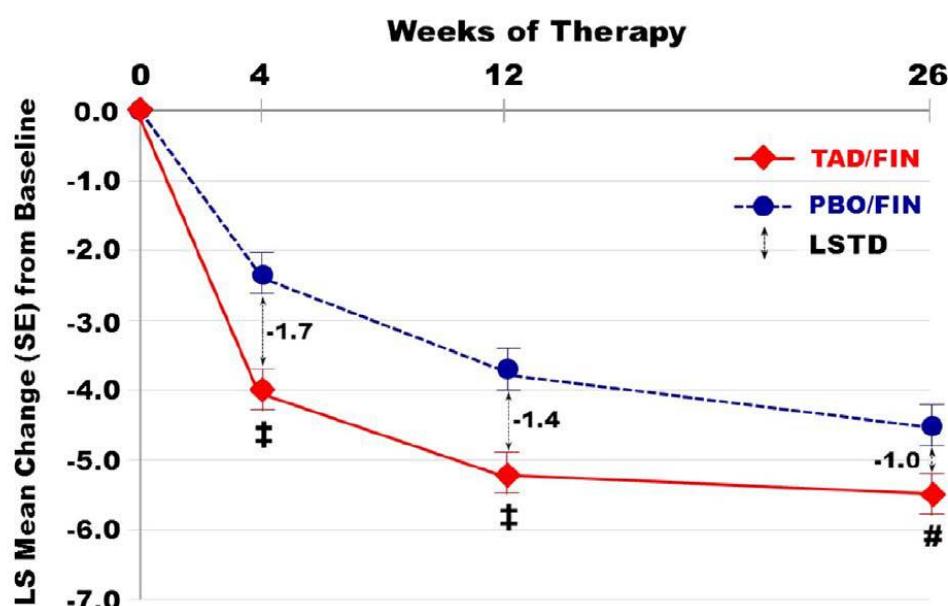


Figura: Cambios totales medios del IPSS por visita en pacientes con HBP que toman tadalafilo y finasterida

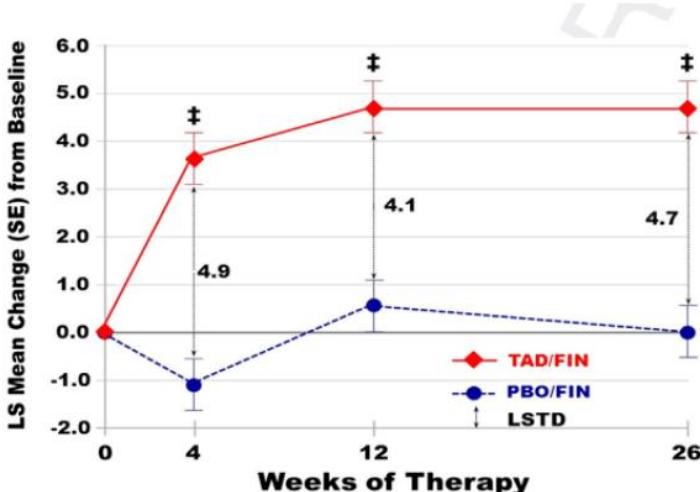


Figure 2.5.19 – Time course of least squares mean change from baseline in IIEF-EF score in men who were sexually active with ED at baseline (Casabé, Roehrborn et al. 2014).

Posteriormente, se realizó un análisis *post-hoc* de las diferencias mínimas clínicamente importantes en la escala I-PSS y un análisis preespecificado de la satisfacción con el tratamiento basada en la escala Treatment Satisfaction Scale-Benign Prostatic Hyperplasia (Roehrborn 2015), que se considera de apoyo para la indicación solicitada. Para el análisis *post-hoc* de las diferencias clínicamente significativas, se consideró respondedor a aquel paciente con un cambio en la escala I-PSS ≥ 3 o $\geq 25\%$ desde la aleatorización. La proporción de pacientes con una mejoría en la escala I-PSS ≥ 3 puntos con tadalafilo/finasterida y placebo/finasterida, respectivamente, en la semana 4 fue 57,0% y 47,9% (OR 1,45 , IC 95% 1,07-1,97), en la semana 12 fue 68,8% y 60,7% (OR 1,48, IC 95% 1,07-2,05) y en la semana 26 fue 71,4% y 70,2% (OR 1,14, IC 95% 0,81-1,61); para un cambio en I-PSS $\geq 25\%$, las proporciones correspondientes fueron 44,8% y 32,9% (OR 1,66, IC 95% 1,21-2,28), 55,5% y 51,9% (OR 1,18, IC 95% 0,87-1,62) y 62,0% y 58,3% (OR 1,23, IC 95% 0,89-1,70). La satisfacción con el tratamiento en la semana 26 fue significativamente mayor con tadalafilo/finasterida versus placebo/finasterida para la puntuación en la escala de satisfacción total con el tratamiento ($p=0,31$) y la subpuntuación satisfacción con la eficacia ($p=0,025$). Las puntuaciones no fueron significativamente diferentes entre tratamientos para la satisfacción con la posología o con los efectos adversos (ambas $p \geq 0,371$).

El estudio de Glina (2015) no se considera relevante para la indicación solicitada porque fue un estudio para evaluar los efectos de tadalafilo + finasterida en comparación con placebo + finasterida en la función erétil y sexual en hombres sexualmente activos con STUI y próstata agrandada secundario a HBP con o sin disfunción erétil al inicio.

4.4.2. Seguridad clínica

Los datos de seguridad de los dos estudios de bioequivalencia, realizados en voluntarios sanos ($n=35$ en ambos ensayos) mostraron que todos los acontecimientos adversos fueron de intensidad leve o moderada. No se registraron acontecimientos adversos graves. Los acontecimientos adversos más frecuentes fueron cefalea y diarrea, que también se notificaron durante la investigación clínica con tadalafilo en monoterapia.

En el ensayo clínico de la coadministración de tadalafilo + finasterida en hombres con síntomas del tracto urinario inferior relacionados con la hiperplasia benigna de próstata (Casabé 2014), la combinación tadalafilo/finasterida fue bien tolerada y la mayoría de los acontecimientos adversos fueron leves o moderados. El 31,3% de los pacientes que recibieron la combinación presentaron al menos un evento adverso, frente al 27,1% de los pacientes que recibieron finasterida + placebo. La incidencia de acontecimientos adversos graves y suspensión del tratamiento debido a acontecimientos adversos fueron bajas. Se notificaron casi el doble de acontecimientos adversos graves en el grupo TAD/FIN con respecto al grupo PBO/FIN (2,6% versus 1,4%). Se notificaron dos muertes durante la fase de tratamiento doble ciego

del estudio: uno paciente de 80 años murió de cáncer de páncreas metastásico 35 días después de la aleatorización a TAD/FIN y un paciente de 65 años murió 148 días después de la aleatorización a PBO/FIN tras experimentar un accidente cerebrovascular.

No se notificaron acontecimientos adversos clínicamente relevantes sobre los signos vitales ni sobre parámetros de laboratorio.

La siguiente tabla resume los resultados de seguridad del ensayo que comparó tadalafilo + finasterida con finasterida + placebo (Casabé 2014):

	No. PBO/FIN (%)	No. TAD/FIN
At least 1 TEAE	95 (27.1)	108 (31.3)
At least 1 SAE	5 (1.4)*	9 (2.6)*
Discontinued due to AE	8 (2.3)	5 (1.4)
At least 1 treatment related AE	19 (5.4)	30 (8.7)
Frequently reported TEAEs (2% or more of patients treated with tadalafil):		
Back pain	6 (1.7)	16 (4.6)
Headache	12 (3.4)	12 (3.5)
Dyspepsia	2 (0.6)	8 (2.3)
Influenza	8 (2.3)	8 (2.3)
AEs related to sexual function:		
ED	5 (1.4)	1 (0.3)
Ejaculation delayed	0 (0.0)	1 (0.3)
Ejaculation failure	0 (0.0)	1 (0.3)
Libido decreased/lost	5 (1.4)	0 (0.0)
Peyronie disease	0 (0.0)	1 (0.3)
Semen volume decreases	0 (0.0)	1 (0.3)

AE – Adverse event; ED – Erectile dysfunction; FIN – Finasteride; PBO – Placebo; SAE – Severe adverse event; TAD – Tadalafil; TEAE – Treatment emergent adverse event.

* incluye 1 muerte en el grupo de tratamiento

4.5. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

El diseño y la ejecución de los estudios de bioequivalencia presentados frente a los monocomponentes se consideran adecuados y los resultados de los estudios demuestran que la formulación en evaluación es bioequivalente a los monofármacos por separado.

La eficacia y seguridad de la combinación finasterida/tadalafilo están bien establecidas y documentadas en la bibliografía presentada y el uso de ambos monocomponentes en combinación está reconocido en guías clínicas:

- Guía de la European Association of Urology (EAU Guidelines on Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO), Cornu 2023): la combinación de un 5-ARI y un IPDE-5 aparece como una opción en el algoritmo de tratamiento para pacientes en los que no predomina la nocturia, no predominan los síntomas de llenado, con un volumen prostático > 40 mililitros y cuando es necesario un tratamiento a largo plazo.
- Criterios de derivación en hiperplasia benigna de próstata para Atención Primaria (Brenes 2019): la combinación 5-ARI + IPDE-5 aparece como segunda línea de tratamiento para pacientes con síntomas de moderados a graves si no se produce mejoría clínica tras primera línea con monoterapia de 5-ARI.

El estudio del uso combinado de finasterida 5 mg y tadalafilo en la práctica clínica en España presentado durante la evaluación concluye que se estima que hay entre 170.000 y 260.000 pacientes tratados concomitantemente con finasterida 5 mg y tadalafilo 5 mg.

En este contexto, se considera que la combinación finasterida 5 mg/tadalafilo 5 mg es adecuada como terapia de sustitución en pacientes que ya tomaban los monocomponentes para el tratamiento de la HBP.

4.6. Ficha técnica, prospecto y etiquetado

La ficha técnica, el prospecto y los materiales de acondicionamiento son adecuados y consistentes con la información presentada en el dossier de autorización.

5. Valoración del beneficio/riesgo y recomendación de autorización

La calidad, eficacia y seguridad del medicamento Biturol 5 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película. El medicamento Biturol 5 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película ha demostrado la bioequivalencia con los monocomponentes por separado (Cialis y Proscar). Por tanto, se recomienda su autorización.