

Avanafil: profilo farmacologico e clinico

Alessandra Graziottin

Direttore, Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica, H. San Raffaele Resnati, Milano

Presidente, Fondazione Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus

www.fondazionegraziottin.org

Introduzione

Gli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5) rappresentano l'opzione terapeutica di prima linea raccomandata per il trattamento della Disfunzione Erettile (DE). La loro comparsa è derivata da una più profonda comprensione dei complessi meccanismi che regolano il processo dell'erezione peniena e, a 15 anni dal lancio del primo inibitore orale della PDE5 (sildenafil, 1998), possiamo affermare che questi farmaci hanno rappresentato una vera e propria innovazione, che ha determinato un cambiamento significativo nell'approccio terapeutico alla patologia (Bruzziches 2013).

Si tratta di farmaci in grado di migliorare la funzione erettile attraverso l'inibizione dell'enzima 5-fosfodiesterasi (PDE5) e il conseguente aumento dei livelli di ossido nitrico (NO), principale mediatore della vasodilatazione dei corpi cavernosi, per-requisito per l'erezione peniena.

La rigidità del pene è infatti determinata dall'equilibrio di una serie di fattori che controllano il processo di contrazione e rilassamento dei vasi arteriosi e venosi della muscolatura liscia dei corpi cavernosi del pene. In seguito a stimolazione sessuale, le cellule nervose ed endoteliali dei corpi cavernosi rilasciano NO il quale, a sua volta, determina un aumento del Guanosin Mono Fosfato ciclico (GMPc), una sostanza in grado di attivare una serie di reazioni di fosforilazione che portano a una riduzione dei livelli di calcio all'interno delle cellule muscolari lisce dei vasi arteriosi (Fig. 1). Questo induce il rilassamento della parete dei vasi arteriosi, con conseguente aumento dell'afflusso di sangue e della rigidità del pene (Fig. 2 e 3). (Corbin et al 2004; Bennett 2006; Gratzke et al 2010).

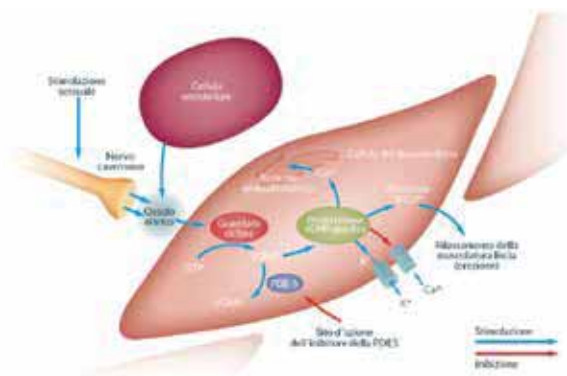


Figura 1 – Meccanismo degli inibitori della PDE5 nella DE (elaborazione grafica da dati tratti da Gratzke et al. J Sex Med 2010)

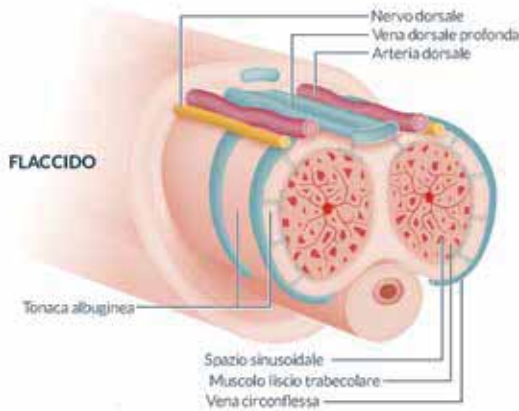


Figura 2 - Rappresentazione generale della funzione erettile: pene flaccido (elaborazione grafica da dati tratti da Fazio et al CMAJ 2004)

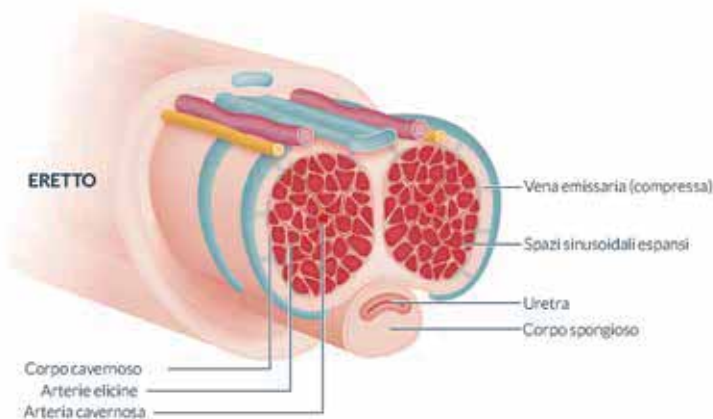


Figura 3 - Rappresentazione generale della funzione erettile: pene eretto (elaborazione grafica da dati tratti da Fazio et al CMAJ 2004)

L'aumento di rigidità del pene (tumescenza) causa la compressione dei vasi venosi che decorrono nella tunica albuginea, la membrana che riveste i corpi cavernosi. Questa compressione blocca il deflusso venoso dal pene, intrappolando il sangue nei vasi arteriosi e determinando l'erezione (Fig. 2 e 3). In condizioni fisiologiche, l'enzima PDE5, altamente espresso a livello dei corpi cavernosi, ha la funzione di degradare il GMPc, inibendo l'erezione e consentendo al pene di ritornare al suo stato di flaccidità (Corbin et al 2004; Bennett 2006; Gratzke et al 2010).

Avanafil: caratteristiche farmacologiche

Avanafil è un nuovo inibitore reversibile ed altamente selettivo della PDE5, con peculiarità che lo rendono diverso rispetto agli altri farmaci appartenenti alla stessa classe.

In primo luogo per ciò che riguarda la **struttura chimica** (derivato pirimidinico a singolo enantiomero), che gli consente di potersi legare al sito catalitico della PDE5 a prescindere dall'orientamento spaziale della molecola. Questo può contribuire ad aumentare l'affinità per l'enzima e, quindi, migliorare l'efficacia clinica e la tollerabilità del farmaco (Kedia et al 2013).

Avanafil è inoltre caratterizzato da un'elevata **selettività per la PDE5**, il che gli consente di non interagire, o di farlo in maniera estremamente ridotta, con gli altri enzimi della famiglia delle PDE. In particolare per quanto riguarda la PDE1, PDE6 e la PDE11 (cfr. tabella sotto riportata), con conseguente **ridotta possibilità che insorgano effetti collaterali ed eventi avversi correlati a tali interazioni** (Wang et al 2012).

La PDE1 è localizzata a livello del cuore, del cervello e del muscolo liscio vascolare. La sua inibizione può determinare potenziali effetti cardiovascolari, essendo tale enzima coinvolto nel controllo della contrattilità cardiaca e della pressione sanguigna. Avanafil ha dimostrato negli studi in vitro di avere una selettività per la PDE5 >10.000 volte rispetto alla PDE1, riducendo al minimo la possibilità che si manifestino effetti collaterali a carico dell'apparato cardiovascolare (Wang et al 2012).

La PDE6 si trova a livello della retina, dove è coinvolta nel processo di fototrasduzione attraverso il quale i fotorecettori retinici convertono le onde elettromagnetiche assorbite in segnale luminoso. L'inibizione dell'enzima PDE6 è alla base di uno degli effetti collaterali più spesso associati all'uso degli inibitori della PDE5, cioè un'alterata percezione dei colori. Questo effetto collaterale non figura tra gli eventi avversi correlati all'utilizzo di Avanafil, essendo la molecola 121 volte più selettiva per la PDE5 rispetto alla PDE6 (Wang et al 2012; RCP Avanafil 2014).

La PDE11, invece, è localizzata prevalentemente a livello del muscolo scheletrico e la sua eventuale inibizione è la causa di due degli effetti collaterali che spesso si manifestano utilizzando alcuni inibitori della PDE5 e che frequentemente possono causare l'abbandono della terapia: il mal di schiena e la mialgia. L'utilizzo di Avanafil, grazie a una selettività per la PDE5 diverse migliaia di volte superiore (>19.231) rispetto a quella per la PDE11, anche in questo caso si associa a una ridotta probabilità che si manifestino tali effetti collaterali (Wang et al 2012).

PDE Isoenzimi	Selettività vs PDE5			
	Avanafil	Sildenafil	Vardenafil	Tadalafil
PDE1	10,192	375	1012	10,500
PDE2	9808	39,375	273,810	>25,000
PDE3	>19,231	16,250	26,190	>25,000
PDE4	1096	3125	14,286	14,750
PDE5	1	1	1	1
PDE6	121	16	21	550
PDE7	5192	13,750	17,857	>25,000
PDE8	2308	>62,500	1,000,000	>25,000
PDE9	>19,231	2250	16,667	>25,000
PDE10	1192	3375	17,857	8750
PDE11	>19,231	4875	595	25

Tabella 1 – Rapporto delle potenze per gli inibitori della PDE5 per la PDE5 rispetto ad altri tipi di PDE (adattato da Wang et al 2012)

L'elevata selettività di Avanafil per la PDE5 rispetto agli altri enzimi appartenenti alla famiglia delle PDE è anche alla base della buona tollerabilità del farmaco, il cui profilo di sicurezza è stato indagato su oltre 2000 soggetti trattati durante il programma di sviluppo clinico (RCP Avanafil 2014).

Avanafil è, inoltre, caratterizzato da:

- un rapido assorbimento dopo somministrazione orale (T_{max} 30-45 min) (RCP Avanafil 2014);

Caratteristiche	Inibitori della PDE5			
	Avanafil	Sildenafil	Vardenafil	Tadalafil
T_{max} (intervallo)	30-45 min	30-120 min	30-120 min	Non riportato
T_{max} (mediana)	0.5-0.75 h	1 h	1 h	2 h
Effetti del cibo su T_{max}	Ritardo di 1.25 h	Ritardo di 1 h	Ritardo di 1 h	Nessuno
Legame alle proteine plasmatiche	99%	96%	95 %	94%
Emivita ($T_{1/2}$)	6-17 h	3-5 h	4-5 h	17.5 h (media)
Accumulo nel plasma	Nessuno	Non riportato	Nessuno	Non riportato
Effetto sull'esposizione/clearance di:				
Età	Nessuno	Clearance ridotta	Clearance ridotta	Clearance ridotta
Disfunzione renale lieve	Nessuno	Nessuno	Nessuno	Esposizione aumentata
Disfunzione renale moderata	Nessuno	Nessuno	Nessuno	Esposizione aumentata
Disfunzione renale severa	Nessun dato	Esposizione aumentata	Esposizione aumentata	Esposizione aumentata
Disfunzione epatica lieve	Nessuno	Esposizione aumentata	Esposizione aumentata	Nessuno
Disfunzione epatica moderata	Ridotta esposizione	Esposizione aumentata	Esposizione aumentata	Nessuno
Disfunzione epatica severa	Non studiato	Non studiato	Non studiato	Dati limitati

Tabella 2 – Farmacocinetica degli inibitori della PDE5 (dati da RCP di Avanafil, 2014; RCP di Sildenafil; RCP di Vardenafil; RCP di Tadalafil)

- da una **rapida insorgenza d'azione**, osservata in tutti gli studi inclusi nel progetto di sviluppo clinico del farmaco e confermata anche da uno studio in aperto della durata di 52 settimane, in cui ben l'83% dei soggetti con DE ha avviato dei tentativi di rapporto sessuale che si sono conclusi con un esito positivo **entro 15 minuti dall'assunzione del farmaco** (Gold-

stein et al 2012; Goldstein et al 2012, Belkoff et al 2013).

- da una **durata prolungata dell'effetto terapeutico**: l'emivita del farmaco è piuttosto lunga (6-17 ore) e tentativi di rapporto sessuale ad esito positivo sono stati riportati anche oltre le 6 ore dopo l'assunzione; in particolare, nello studio che ha valutato l'efficacia a lungo termine del farmaco (52 settimane), il 74% dei soggetti ha avuto un rapporto sessuale oltre 6 ore dopo l'assunzione di Avanafil (RCP Avanafil 2014; Belkoff et al 2013).

Conclusioni

Avanafil è un nuovo PDE5 per il trattamento della Disfunzione Erettile, caratterizzato da un'elevata selettività della PDE5 rispetto agli altri enzimi della famiglia delle PDE (in particolare, PDE1, PDE6 e PDE11), una rapida insorgenza d'azione e una durata adeguata dell'effetto terapeutico, caratteristiche che lo rendono particolarmente interessante per il trattamento di disturbi dell'erezione che compaiano anche durante il periodo della gravidanza e del puerperio.

Bibliografia

Belkoff LH et al. An open-label long-term evaluation of the safety, efficacy and tolerability of avanafil in male patients with mild to severe erectile dysfunction. *Int j Clin Practice* 2013;67:333-41

Bruzziches R et al. An update on pharmacological treatment of erectile dysfunction with phosphodiesterase type 5 inhibitors. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14(10):1333-1334

Burnett AL. The role of nitric oxide in erectile dysfunction: implications for medical therapy. *J of Clin hypert* 2006; suppl4; vol 8.

Corbin JD. Mechanisms of action of PDE5 inhibition in erectile dysfunction. *Int j impotence Res* 2004;16:S4-S7

European Association of Urology Guidelines, 2013.

Fazio L et al. Erectile dysfunction: management update. *CMAJ* 2004;170(9):1429-1437

Goldstein I et al. A randomized, double-blind placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of avanafil in subjects with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2012;9:1122-33

Goldstein I et al. Avanafil for the treatment of erectile dysfunction: a multicenter randomized double-blind study in men with diabetes mellitus. *Mayo Clinic proceedings* 2012;87:843-52

Graztke C et al. Anatomy, physiology and pathophysiology of erectile dysfunction. *J sex Med* 2010,7:445-475

Kedia et al. Avanafil for the treatment of erectile dysfunction: initial data and clinical key properties. *Ther Adv Urol* 2013;5:35-41

RCP Avanafil 2014

RCP Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil

Wang R et al. Selectivity of avanafil, a PDE5 inhibitor for the treatment of erectile dysfunction: implications for clinical safety and improved tolerability. *J Sex med* 2012;9:2122-9

Alessandra Graziottin

**APPROFONDIMENTI DI FARMACOLOGIA
IN GINECOLOGIA-OSTETRICIA
E SESSUOLOGIA MEDICA**



**Fondazione Alessandra Graziottin
per la cura del dolore nella donna Onlus**
www.fondazionegraziottin.org
Milano, Giugno 2014

INDICE

Acido folico e procreazione: il punto	pag. 03
Ferro (NaFe ³⁺ -EDTA), Lattoferrina, Vitamina C e Vitamina B12: sinergie farmacologiche	pag. 11
Myo-inositolo e chiro-inositolo: farmacologia e implicazioni cliniche	pag. 21
DHA ed L-Carnitina in gravidanza e post-partum	pag. 29
Ruolo dell'integrazione con DHA in gravidanza nelle donne vegetariane	pag. 39
D-mannosio: profilo farmacologico e indicazioni d'uso	pag. 45
Ruolo dei lattobacilli nella prevenzione e cura della patologia infettiva genitale	pag. 53
Il compartimento microbiologico urogenitale femminile con focus sul <i>Lactobacillus paracasei</i> subsp. <i>paracasei</i> F19	pag. 57
La fitoterapia nell'igiene intima femminile: farmacologia e clinica, con focus su gravidanza e puerperio	pag. 69
Il ruolo dell'abbigliamento intimo in fibroina di seta medicata nelle patologie vulvari	pag. 77
Quando lui ha un problema sessuale in gravidanza e/o puerperio. Il ruolo dei farmaci per l'eiaculazione precoce e il deficit di erezione	pag. 83
Dapoxetina: farmacologia e clinica nella terapia dell'eiaculazione precoce	pag. 87
Avanafil: profilo farmacologico e clinico	pag. 95
Vardenafil orodispersibile 10 mg: profilo farmacologico e clinico	pag. 101