

Vardenafil orodispersibile 10 mg: profilo farmacologico e clinico

Giorgio Piubello* e Alessandra Graziottin**

* Andrologo- Endocrinologo, Verona

** 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

La disfunzione erettile (DE) è una condizione frequente che genera preoccupazione e ansia nell'individuo e impatta negativamente sulla salute sessuale della coppia. Sia la prevalenza sia la gravità della DE aumentano con l'età; inoltre la DE è spesso considerata un fattore predittivo di futura malattia cardiovascolare. Le attuali linee-guida per il trattamento raccomandano l'impiego degli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE-5) per via orale come farmaci di prima linea.

Molti uomini con DE hanno espresso il desiderio di una terapia più pratica che consenta maggiore libertà e flessibilità. Per meglio rispondere a tale richiesta è stata recentemente sviluppata una nuova formulazione orodispersibile di vardenafil, alla dose di 10 mg. Questo nuovo prodotto ha dimostrato di rappresentare una prospettiva interessante per il trattamento della DE.

Vardenafil 10 mg compresse orodispersibili viene assunto senza acqua o altri liquidi, e si scioglie rapidamente sulla lingua in pochi secondi: è molto efficace, anche in presenza di patologie associate alla DE, come il diabete mellito, ed è ben tollerato, con un profilo di sicurezza simile a quello già riportato per la formulazione in compresse film-rivestite. La forma orodispersibile offre un trattamento efficace, facile e comodo da assumere in tutta libertà (Heinig et al 2011; Sperling et al 2011).

Disfunzione erettile: aspetti clinici e relazionali

La Disfunzione Erettile è una condizione che disturba la sessualità in entrambi i componenti della coppia. Dopo lo sviluppo di DE nei partner maschili, le donne riferiscono, rispetto a prima, significativi cali del desiderio, dell'eccitazione e dell'orgasmo (Fisher et al 2005a).

Inoltre l'atteggiamento della partner verso la DE ha un ruolo importante nella ricerca di trattamento da parte dell'uomo e nella volontà di intraprendere e continuare la terapia. In uno studio che ha coinvolto più di 32.000 uomini tra Europa e Nord America, il 40% degli uomini che aveva consultato un medico a causa della propria DE ha dichiarato che la decisione di cercare un trattamento era stata influenzata dalla propria partner (Shabsigh et al 2004). Altri Autori hanno mostrato che la ricerca del trattamento da parte degli uomini è strettamente associata al deside-

rio della partner di affrontare la DE e al suo atteggiamento verso il trattamento stesso. Importante è stata la dimostrazione che il trattamento del partner maschile con DE migliora anche la funzione sessuale, il grado di soddisfazione e la qualità di vita della partner femminile (Fisher et al 2005b).

La DE inoltre condivide parecchi fattori di rischio con la malattia cardiovascolare, comprese patologie frequenti come il diabete mellito, la dislipidemia e l'ipertensione (Thompson et al 2005).

Le ricerche hanno mostrato che in uomini con tali patologie la prevalenza della DE è più elevata rispetto a quanto rilevato negli uomini sani. Nello studio Men's Attitudes to Life Events and Sexuality (MALES), condotto in Europa e in America, il 16% dei partecipanti ha riferito DE. La prevalenza della DE è risultata considerevolmente più elevata negli uomini con diabete (39%), con dislipidemia (26%) o con ipertensione (26%). Inoltre, queste gravi malattie si manifestano con una prevalenza più elevata, rispetto ai sani, in uomini con DE. Ad esempio, in uno studio, la prevalenza dell'ipercolesterolemia è risultata del 71% in uomini con DE e del 52% nei corrispettivi controlli senza DE. Analogamente, l'ipertensione ha una prevalenza del 41% in soggetti affetti da DE, ma solo del 19% in uomini con normale funzione erettile. La DE è oggi riconosciuta come marker precoce di aterosclerosi sistemica e segno predittivo di futura malattia cardiovascolare. In uno studio longitudinale della durata di 10 anni, la presenza di DE è apparsa associata a un rischio più elevato di circa l'80% di successiva coronaropatia. DE e malattia cardiovascolare condividono gli stessi meccanismi fisiologici, che coinvolgono la disfunzione endoteliale, l'attivazione infiammatoria e protrombotica in tale sede e lo stress ossidativo. Gli uomini con DE hanno pertanto un'eccellente opportunità per valutare la loro salute cardiovascolare, con la possibilità di intervenire precocemente nel percorso fisiopatologico della malattia (Corona et al 2008).

Potenza e selettività recettoriale

Gli inibitori della PDE-5, bloccando l'enzima, inibiscono l'idrolisi del Guanosin Mono Fosfato ciclico (GMPc). Il conseguente aumento intracellulare di GMPc determina il rilassamento delle cellule muscolari lisce, la vasodilatazione delle arterie peniene, l'aumento del flusso ematico nei corpi cavernosi e, infine, l'erezione peniena. Poiché questi farmaci potenziano gli effetti dell'NO endogeno, essi sono efficaci solo in presenza di stimolazione sessuale.

Dell'enzima fosfodiesterasi (PDE) sono oggi noti 11 isoenzimi, che sono distribuiti in tutto il corpo e intervengono in numerose funzioni cellulari. La PDE-5 è presente in modo predominante nel tessuto muscolare liscio dei corpi cavernosi, ma si trova anche nella muscolatura liscia viscerale e vascolare e nelle piastrine, ed è strettamente correlata al meccanismo erettivo.

La concentrazione di farmaco a cui viene raggiunto il 50% dell'inibizione dell'attività della PDE-5 (IC50) viene utilizzata per caratterizzare la potenza degli inibitori della PDE-5. La Tabella 1 mostra i valori di IC50 per vardenafil e gli altri IPDE5. Pertanto in vitro la potenza inibitoria di vardenafil sulla PDE-5 risulta più elevata di quella degli altri inibitori disponibili (Kotera et al 2012). Inoltre Vardenafil possiede anche uno scarso effetto inibitorio nei confronti degli altri isoenzimi della PDE. Sildenafil esercita un maggior grado di inibizione della PDE-6 localizzata in particolare nella retina, mentre tadalafil mostra un maggior grado di inibizione della PDE-11, localizzato in particolare nel muscolo scheletrico, con conseguenti tipici effetti indesiderati distrettuali (Mehrotra et al. 2007).

Tab 1- Avanafil, sildenafil, vardenafil e tadalafil : effetto inibitorio su PDE5 (Kotera J.)

nM IC50 (95% CI)-media e range (IC50, concentrazione che determina il 50% dell'inibizione della PDE-5)

VARDENAFIL	0.084 (0.080–0.087)	AVANAFIL	5.2 (4.1–6.5)
SILDENAFIL	1.6 (1.4–1.8)	TADALAFIL	4.0 (2.8–5.6)

In vitro la potenza inibitoria della PDE-5 di Vardenafil è più elevata di quella degli altri inibitori disponibili

A differenza delle compresse film-rivestite, Vardenafil 10 mg orodispersibile si può assumere senza acqua o altri liquidi e si scioglie rapidamente sulla lingua entro pochi secondi.

Esperienze in altre aree della medicina suggeriscono che le formulazioni orodispersibili sono gradite. Per esempio, in uno studio multicentrico condotto nel Regno Unito, un numero significativamente maggiore di pazienti con emicrania ha preferito un farmaco orodispersibile rispetto a una compressa film-rivestita, che richiede una somministrazione orale convenzionale (83,6% vs 16,4%). Lo stesso gruppo di pazienti ha ritenuto che il farmaco orodispersibile fosse il più facile da assumere (85,5% vs 14,5%) e il più pratico da prendere (86,1% vs 13,9%) (Dowson e Charlesworth 2003). In un altro studio, più del 90% dei soggetti ha considerato accettabile o molto accettabile la formulazione orodispersibile di un inibitore della pompa protonica, il lansoprazolo (deArgila e al 2007).

Vardenafil orodispersibile è prodotto con un'originale tecnologia brevettata che processa contemporaneamente il principio attivo e un eccipiente di natura poliolica, e che assicura che le caratteristiche chimico-fisiche di vardenafil orodispersibile siano preservate. Quando vardenafil orodispersibile viene posto sulla lingua, la saliva del cavo orale determina il rapido discioglimento della compressa, lasciando in bocca un gusto di menta.

L'autorizzazione alla commercializzazione di vardenafil 10 mg orodispersibile è stata garantita sulla base di due studi internazionali di fase III

(POTENT I e POTENT II) e di due studi di farmacocinetica di fase I.

Efficacia clinica

Vardenafil 10 mg orodispersibile ha dimostrato di migliorare la funzione erettile e le percentuali di successo del rapporto sessuale.

Negli studi POTENT I e II, il trattamento con Vardenafil orodispersibile ha migliorato significativamente, in un'ampia popolazione di uomini con DE, la funzione erettile e le percentuali di successo della penetrazione vaginale e del rapporto sessuale complessivo, con efficacia significativamente superiore al placebo per tutte le variabili primarie misurate nel corso di questi studi (Sperling et al 2010; Gittelman et al 2010). Questi dati sono in accordo con i risultati di precedenti studi su vardenafil in compresse film-rivestite. Le tre variabili primarie di efficacia misurate sono:

- funzione erettile, valutata mediante il dominio relativo alla funzione erettile dell'International Index of Erectile Function (IIEF-EF);
- percentuali di successo delle penetrazioni valutate mediante la domanda 2 del Sexual Encounter Profile (SEP2): "Sei stato in grado di inserire il tuo pene nella vagina della tua partner?";
- percentuali di successo dei rapporti sessuali, valutate mediante la domanda 3 del Sexual Encounter Profile (SEP3): "La tua erezione è durata sufficientemente per avere un rapporto sessuale soddisfacente?".

Rispetto al placebo, vardenafil orodispersibile è risultato associato a significativi miglioramenti di tutte e tre le variabili primarie di efficacia, rispetto al placebo, sia in uomini con età < 65 anni che in quelli con età ≥ 65 anni. Inoltre, l'efficacia non è stata significativamente influenzata dalla gravità della DE o dalla presenza di comorbidità quali diabete, dislipidemia o ipertensione (Sperling et al 2011).

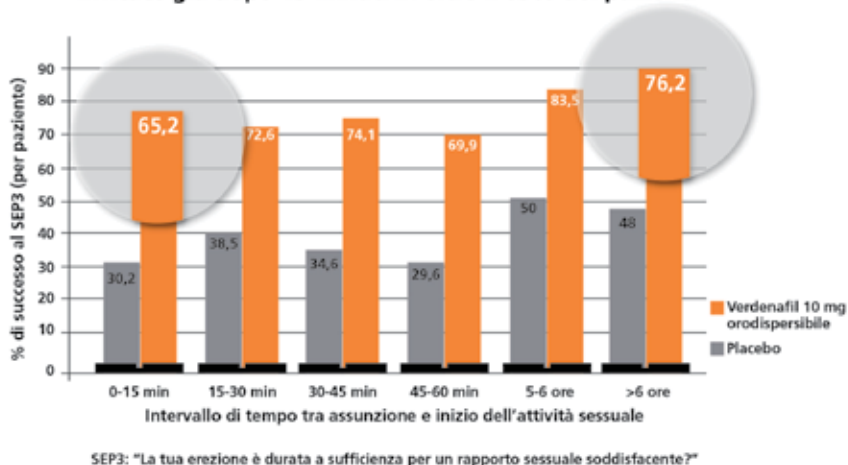
Insorgenza e durata d'azione

I profili farmacocinetici di vardenafil 10 mg orodispersibile e di vardenafil compresse film-rivestite sono paragonabili per quanto riguarda la rapidità nell'insorgenza dell'effetto. Vardenafil orodispersibile ha dimostrato di avere un inizio di azione già dopo 15 minuti in oltre il 60% dei pazienti, indipendentemente dall'età: ciò è correlato al rapido assorbimento che permette un veloce raggiungimento della concentrazione minima efficace e al valore di Tmax, che varia tra 30 e 120 min (media 60).

Si consiglia di assumere il farmaco 25-60 minuti prima della attività sessuale.

L'assorbimento è indipendente dall'assunzione in concomitanza di un pasto anche se ricco di grassi (Debruyne et al. 2011; Heinig et al 2011).

Efficace già dopo 15 minuti in oltre il 65% dei pazienti



Debruyne FM et al.2011

La velocità e durata d'azione di vardenafil 10 mg orodispersibile tendono a soddisfare le aspettative della maggior parte dei pazienti

La durata dell'effetto clinico per la formulazione orodispersibile è stata dimostrata in oltre 6 ore nella maggior parte dei soggetti con DE (circa 70%) (Debruyne et al 2011). Tuttavia è presumibile che possa raggiungere circa 10 ore, come dimostrato per vardenafil film rivestito (Porst H et al 2006; Valiquette et al 2005), anche in considerazione della maggiore e prolungata biodisponibilità della formulazione orodispersibile rispetto a quella film rivestita (Heinig et al 2011).

Effetti dell'età sull'efficacia

Negli studi POTENT I e II, l'analisi dei sottogruppi ha evidenziato che l'efficacia di vardenafil compresse orodispersibili è stata simile negli uomini giovani e in quelli più anziani. Negli uomini con età < 65 anni e in quelli con età ≥ 65 anni, i punteggi IIEF-EF e le percentuali di successo del SEP 2 e del SEP 3 alla fine del trattamento sono risultati più elevati con vardenafil orodispersibile rispetto al placebo ($p < 0,0001$). La capacità di migliorare tali parametri in uomini con DE non era influenzata dall'età e i miglioramenti rispetto al basale sono stati simili nei due sottogruppi.

Effetti delle patologie concomitanti sull'efficacia

Globalmente il 27,1% degli uomini arruolati negli studi POTENT I e II soffriva di diabete, il 35,7% aveva dislipidemia e il 41,9% era iperteso. L'a-

nalisi dei sottogruppi ha evidenziato che la presenza di queste patologie concomitanti non influenza significativamente l'efficacia del farmaco.

I miglioramenti della funzione erettile con il trattamento con vardenafil orodispersibile sono stati simili a quelli osservati in assenza di queste patologie.

La presenza di patologie concomitanti non influenza significativamente l'efficacia di vardenafil 10 mg compresse orodispersibili

Sicurezza

La sicurezza di vardenafil 10 mg orodispersibile è stata valutata nei trial di fase III ed è risultato sicuro. Gli effetti collaterali più frequentemente riportati nei pazienti trattati sono stati cefalea, flushing, congestione nasale e dispepsia, tipici della classe IPDE5, di natura generalmente passeggera e di lieve/moderata intensità.

Studi di farmacocinetica

Vardenafil orodispersibile si assume al bisogno, da 25 a 60 minuti prima dell'attività sessuale.

La singola somministrazione di vardenafil 10 mg compresse orodispersibili senza acqua o di vardenafil compresse film-rivestite hanno prodotto curve di concentrazione plasmatica-tempo simili. Vardenafil orodispersibile ha un Tmax di 1 ora (media): la T_{max} non è influenzata dall'assunzione di un pasto ricco di grassi. Concentrazioni clinicamente rilevanti di vardenafil sono raggiunte prima del T_{max} . Infatti, già dopo 15 minuti, gran parte dei soggetti (> 60%) risponde e conclude il rapporto con successo (Debruyne et al 2011).

Per vardenafil orodispersibile e per la formulazione compresse film-rivestite, la emivita di eliminazione ($t_{1/2}$, 4-5 ore) e la massima concentrazione plasmatica (Cmax) sono risultate simili. Le somiglianze tra i valori di Cmax sono consistenti con l'osservazione che le due formulazioni possiedono lo stesso favorevole profilo di sicurezza.

Negli uomini con DE, rispetto alle compresse film-rivestite, vardenafil orodispersibile ha dimostrato una maggiore biodisponibilità, con un aumento superiore al 20% dell'area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo (AUC).

Nei volontari sani, la AUC è risultata maggiore mediamente del 44% rispetto alla AUC osservata con vardenafil compresse film-rivestite. Pertan-

to la formulazione orodispersibile non deve essere usata come equivalente a quella film rivestita.

L'aumentata biodisponibilità di vardenafil 10 mg orodispersibile è probabilmente dovuta al parziale assorbimento del farmaco attraverso la mucosa orale: una piccola quantità (stimata essere 0,8 mg) del principio attivo può essere assorbita in modo che il principio attivo entri direttamente nel circolo sistemico evitando il metabolismo del primo passaggio nell'apparato digerente e nel fegato.

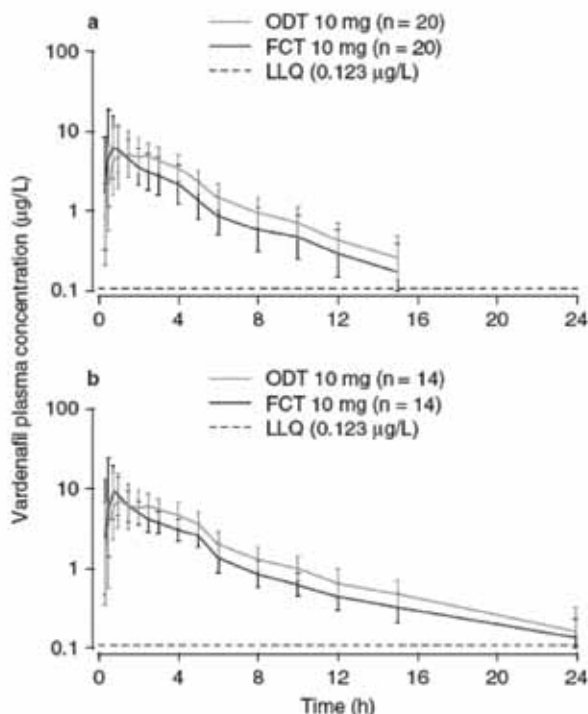


Fig: Concentrazioni plasmatiche medie (SD geometrica) dopo singola dose a digiuno di vardenafil orodispersibile (ODT) senza acqua o vardenafil film rivestite (FCT) 10 mg in soggetti con DE; <65 anni (A), >65 anni (B)

LLQ= limite di rilevamento inferiore

La somministrazione di vardenafil 10 mg orodispersibile nei volontari sani sia a digiuno sia in seguito a pasto ricco di grassi ha mostrato che i valori dell'AUC e del Tmax di vardenafil erano confrontabili. La farmacocinetica di vardenafil orodispersibile nei soggetti a stomaco pieno è stata valutata dopo un pasto standardizzato, altamente calorico, ricco in grassi, consumato prima dell'assunzione del farmaco (1051 kcal totali; 42 g proteine, 67 g carboidrati, 63.6 g grassi). Nonostante in seguito a pasto ricco di grassi la Cmax si sia ridotta di circa il 35%, questa riduzione non era clinicamente rilevante (Heinig et al. 2011).

Conclusioni

Vardenafil 10 mg cp. orodispersibile:

- rappresenta un trattamento innovativo ed efficace per la DE;
- migliora la funzione erettile indipendentemente dall'età dei pazienti,

dalla gravità della DE o dalla presenza di patologie concomitanti;

- è efficace nel migliorare la soddisfazione per il rapporto sessuale da parte dei pazienti;
- non è bioequivalente a Vardenafil compresse film-rivestite, perché è associato a una biodisponibilità maggiore (+ 44% nel volontario sano);
- ha velocità d'azione e durata tali da soddisfare le necessità nella maggior parte dei casi;
- è ben tollerato e possiede un profilo di sicurezza comparabile a quello della forma in compresse film-rivestite;
- offre un comodo e facile trattamento della DE.

Bibliografia

Corona G, Forti G, Maggi M. Why can patients with erectile dysfunction be considered lucky? The association with testosterone deficiency and metabolic syndrome. *Aging Male*. 2008;11:193-9.

de Argila CM, Ponce J, Marquez E, et al. Acceptability of lansoprazole orally disintegrating tablets in patients with gastro-oesophageal reflux disease : ACEPTO study. *Clin Drug Investig* 2007;27:765-770.

Debruyne FM, Gittelman M, Sperling H, Börner M, Beneke M .Time to onset of action of vardenafil: a retrospective analysis of the pivotal trials for the orodispersible and film-coated tablet formulations. *J Sex Med*. 2011 Oct;8(10):2912-23.

Dowson AJ , Charlesworth BR. Patients with migraine prefer zolmitriptan orally disintegrating tablet to sumatriptan conventional oral tablet. *Int J Clin Pract* 2003;57:573-576.

Fisher WA, Rosen RC, Eardley I, et al. Sexual experience of female partners of men with erectile dysfunction: the female experience of men's attitudes to life events and sexuality (FEMALES) study. *J Sex Med* 2005a;2:675-684.

Fisher WA, Rosen RC, Mollen M, et al. Improving the sexual quality of life of couples affected by erectile dysfunction: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of vardenafil. *J Sex Med* 2005b;2:699-708.

Gittelman M, McMahon CG, Rodríguez-Rivera JA, et al. The POTENT II randomised trial: efficacy and safety of an orodispersible vardenafil formulation for the treatment of erectile dysfunction. *Int J Clin Pract* 2010;64:594-603.

Heinig R, Dietrich H, Böttcher M-F, et al. Pharmacokinetics of a new orodispersible tablet formulation of vardenafil results of three clinical trials. *Clin Drug Investig* 2011;31:27-41.

Kotera J, Mochida H, Inoue H, Noto T, Fujishige K, Sasaki T, Kobayashi T, Kojima K, Yee S, Yamada Y, Kikkawa K, Omori K. Avanafil, a potent and highly selective phosphodiesterase-5 inhibitor for erectile dysfunction. *J Urol*. 2012 Aug;188(2):668-74.

Mehrotra N, Gupta M, Kovar A, et al. The role of pharmacokinetics and pharmacodynamics in phosphodiesterase-5 inhibitor therapy. *Int J Impot Res* 2007;19:253-264

Porst H, Sharlip ID, Hatzichristou D, Rubio-Aurioles E, Gittelman M, Stancil BN, Smith PM, Wilkins HJ, Pommerville. Extended duration of efficacy of vardenafil when taken 8 hours before intercourse: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Urol*. 2006 Nov;50(5):1086-94

Shabsigh R, Perelman MA, Laumann EO, et al. Drivers and barriers to seeking treatment for erectile dysfunction: a comparison of six countries. *BJU Int* 2004;94:1055-1065.

Sperling H, Debruyne F, Boermans A, et al. The POTENT I randomized trial: efficacy and safety of an orodispersible vardenafil formulation for the treatment of erectile dysfunction. *J*

Sex Med 2010;7:1497–1507.

Sperling H, Gittelman M, Norenberg C, et al. Efficacy and safety of an orodispersible vardenafil formulation for the treatment of erectile dysfunction in elderly men and those with underlying conditions: an integrated analysis of two pivotal trials. *J Sex Med* 2011;8:261-71.

Thompson IM, Tangen CM, Goodman PJ, et al. Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease. *JAMA* 2005;294:2996–3002.

Valiquette L, Young JM, Moncada I, Porst H, Vézina JG, Stancil BN, Edmunds K, Montorsi F; Vardenafil Study Group. Sustained efficacy and safety of vardenafil for treatment of erectile dysfunction: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mayo Clin Proc.* 2005 Oct;80(10):1291-7.

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