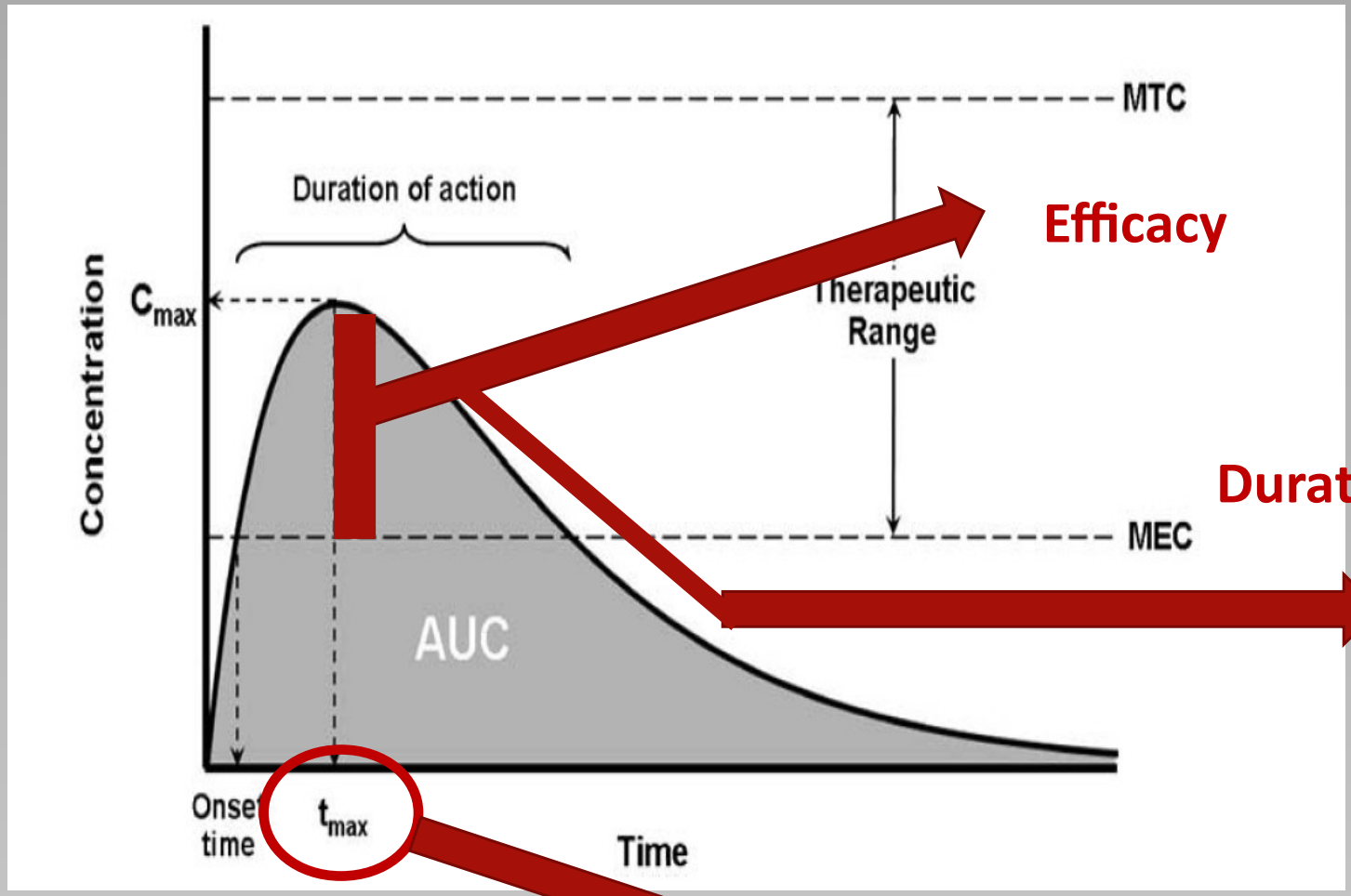
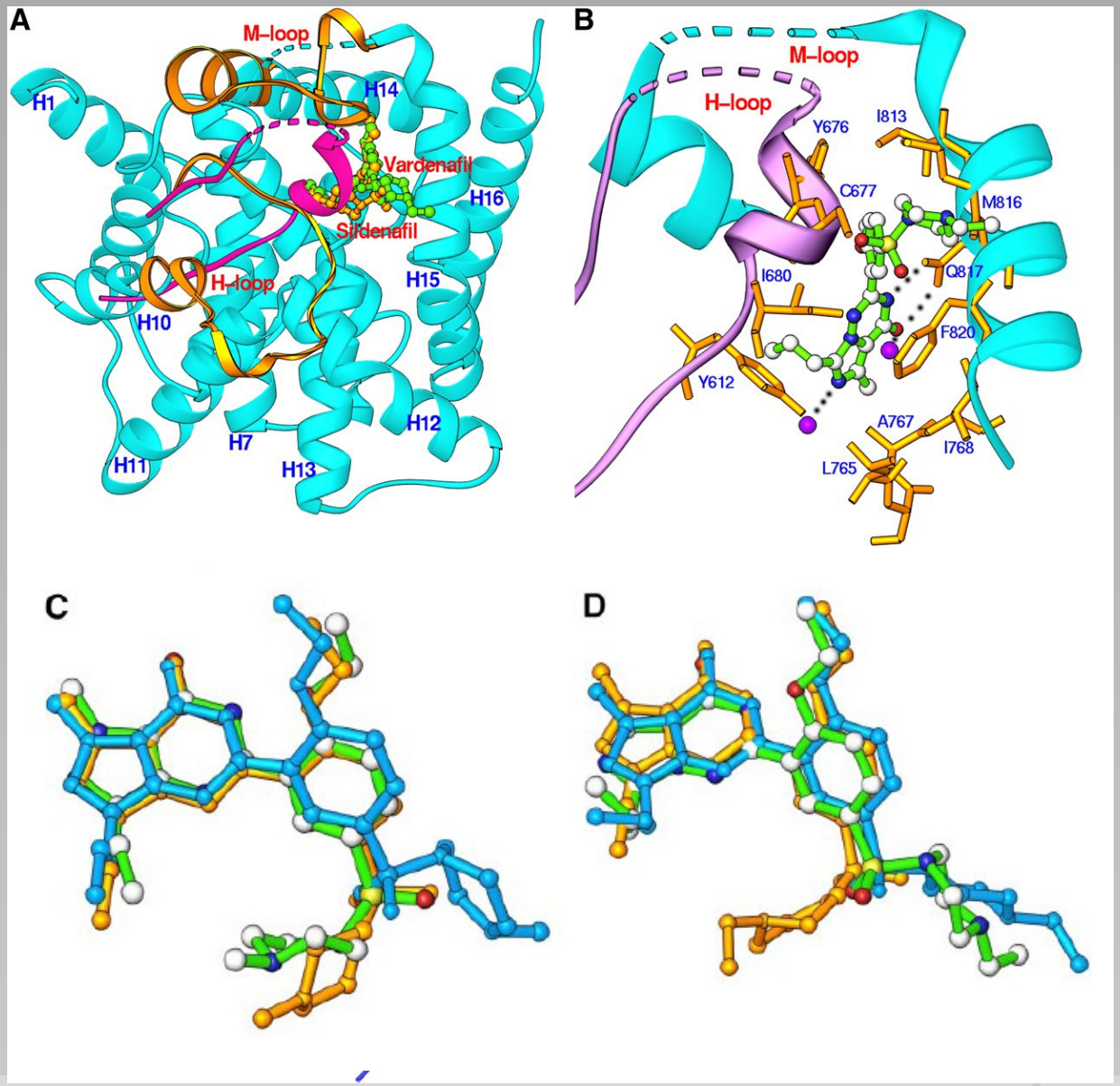
LA TERAPIA DEL DEFICIT ERETTILE CON FARMACI INIBITORI DELLA FOSFODIESTERASI

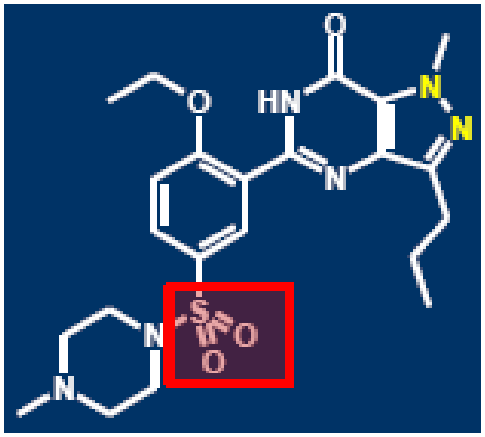
- Dottor Federico BALDI
- Direttore S.C. Endocrinologia e Diabetologia ASL VC

L'importanza della Farmacocinetica…

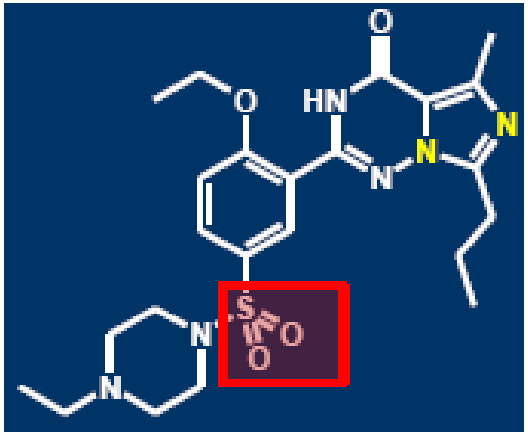



A
M–loop
H1
H14
Vardenafil
H16
Sildenafil
H–loop
H15
H10
H12
H7
H11
H13
B
M–loop
H–loop
Y676
I813
C677
M816
I680
Q817
F820
Y612
A767
I768
L765
C
D

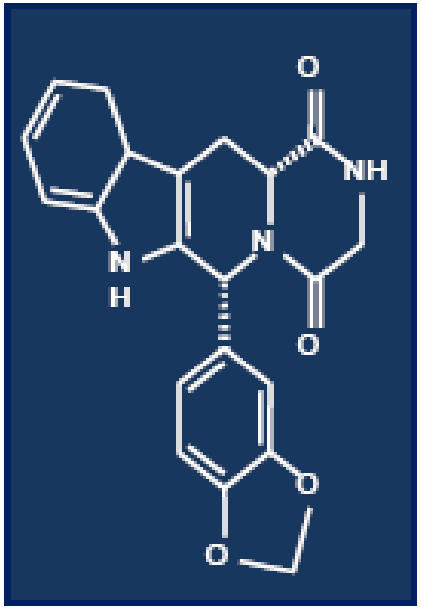
Chemical structures of PDE5 inhibitors



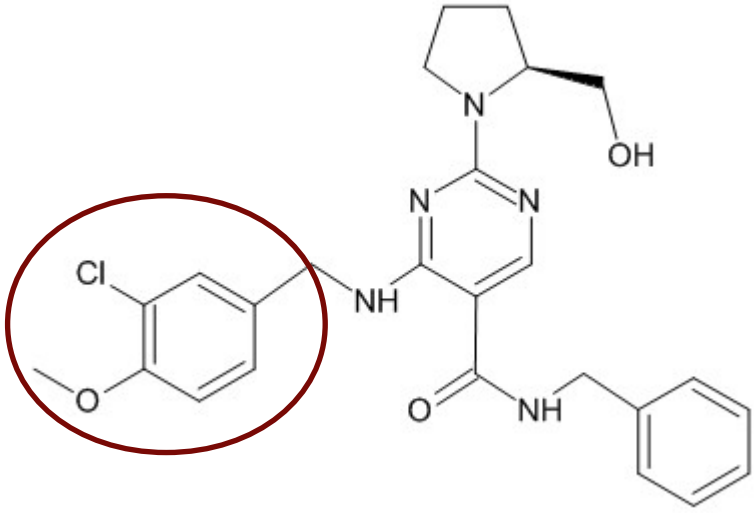
Sildenafil



Vardenafil



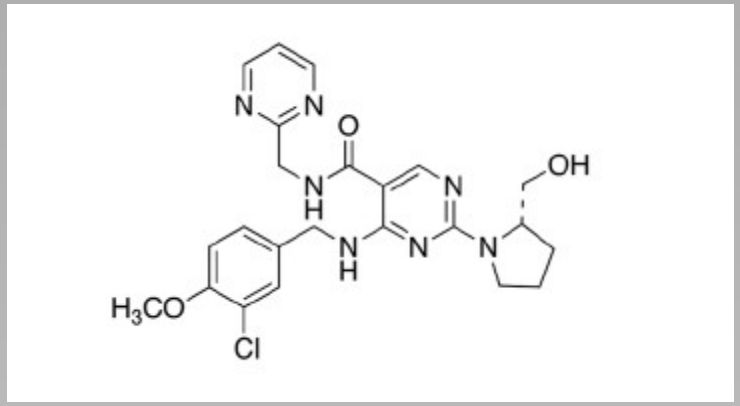
Tadalafil



Avanfil: a different molecular structure

Avanafil: Struttura chimica e meccanismo di azione

- Inibitore della PDE5 altamente selettivo e reversibile
- La struttura chimica è unica e differente da quella degli altri PDE5i



- Central structure formed by a nitrogen derivative of a pyrimidine carboxamide
- Sugar component is a cyclic chloromethoxybenzylamino structure
- Exists as a single enantiomer
- **Binds to catalytic site of PDE5 regardless of spatial orientation, which may increase affinity for PDE5**

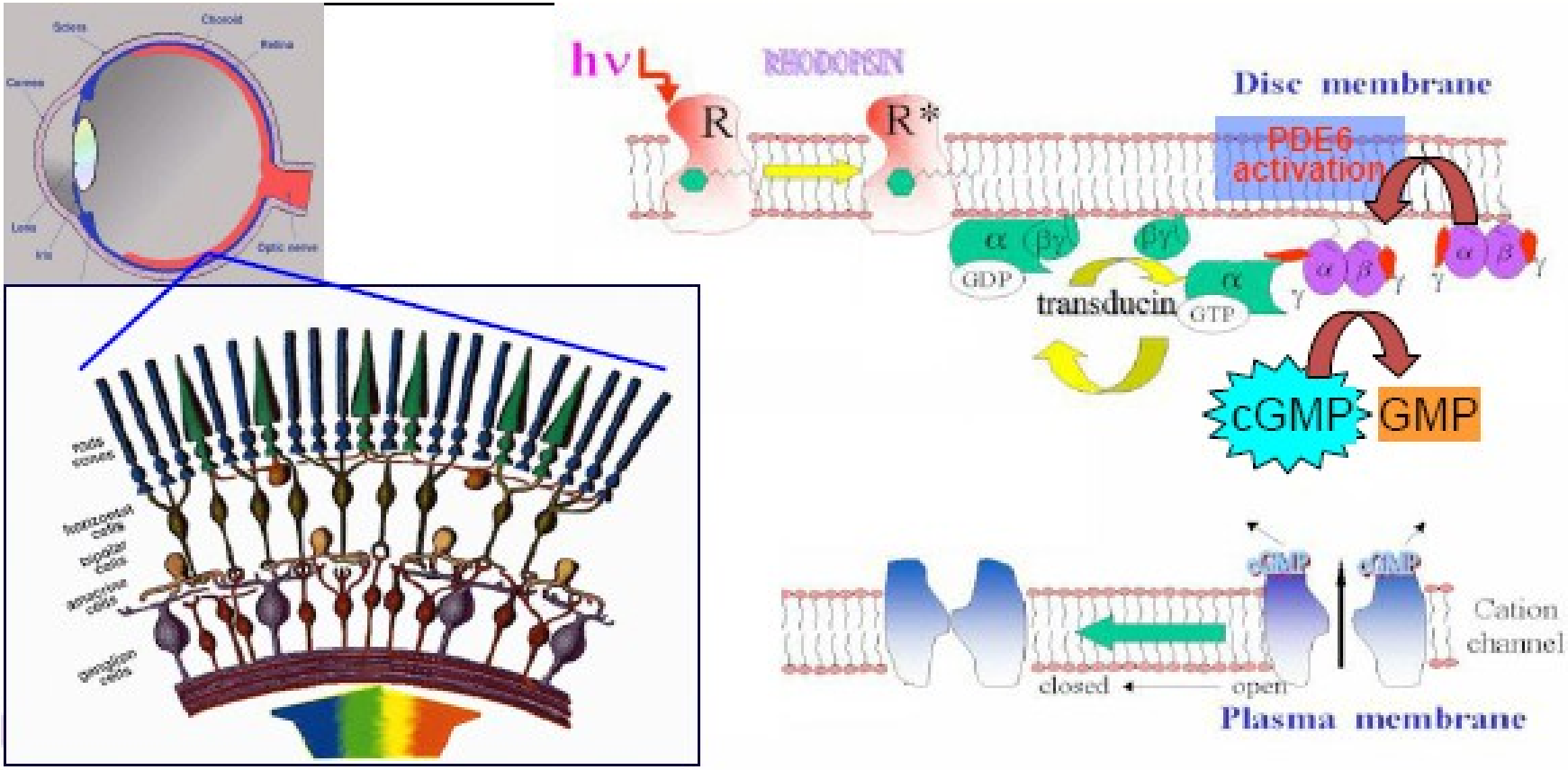
Kedia et al. Ther Adv Urol 2013

Selectivity profiles of PDE5 inhibitors

PDE Isozyme	Selectivity vs PDE5 (fold difference)			
	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	5952	25

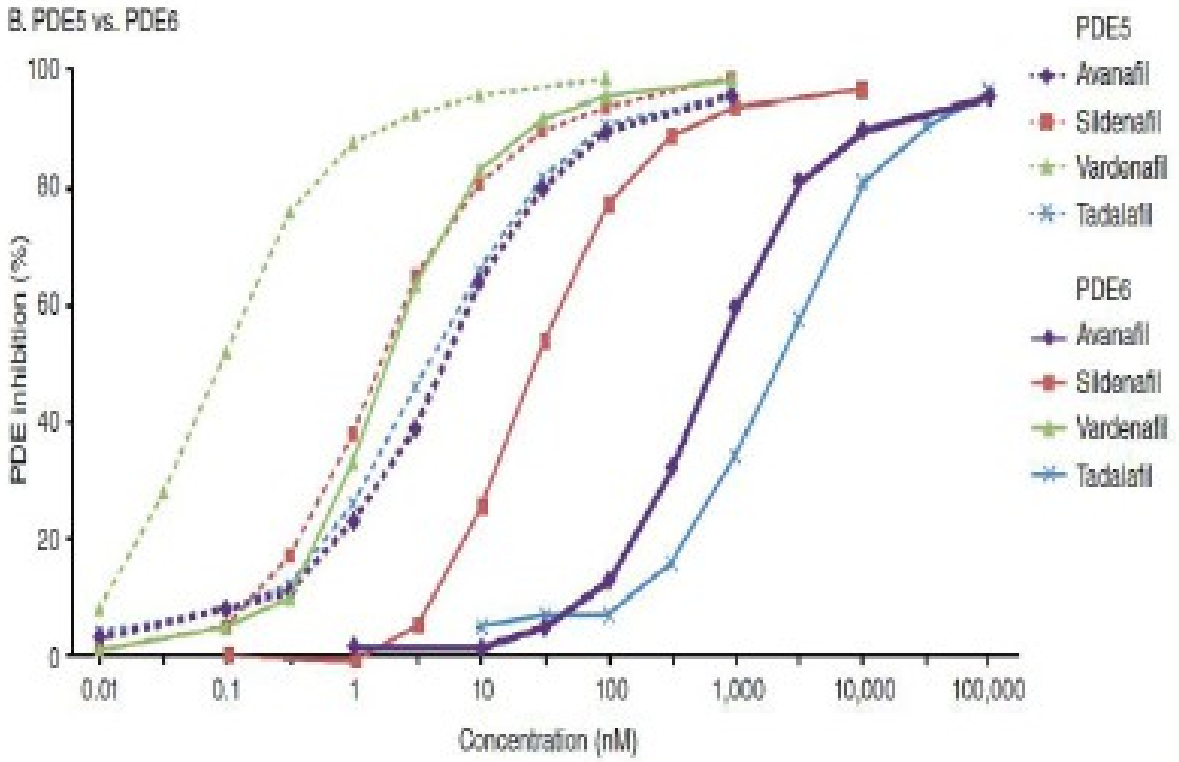
Wang et al. J Sex Med 2012

PDE6 and visual signal transduction



- Activation of rhodopsin by light stimulates PDE activity
- c-GMP is a second messenger in signal transduction in the initiation of visual phototransduction

Selectivity for PDE5 vs PDE6

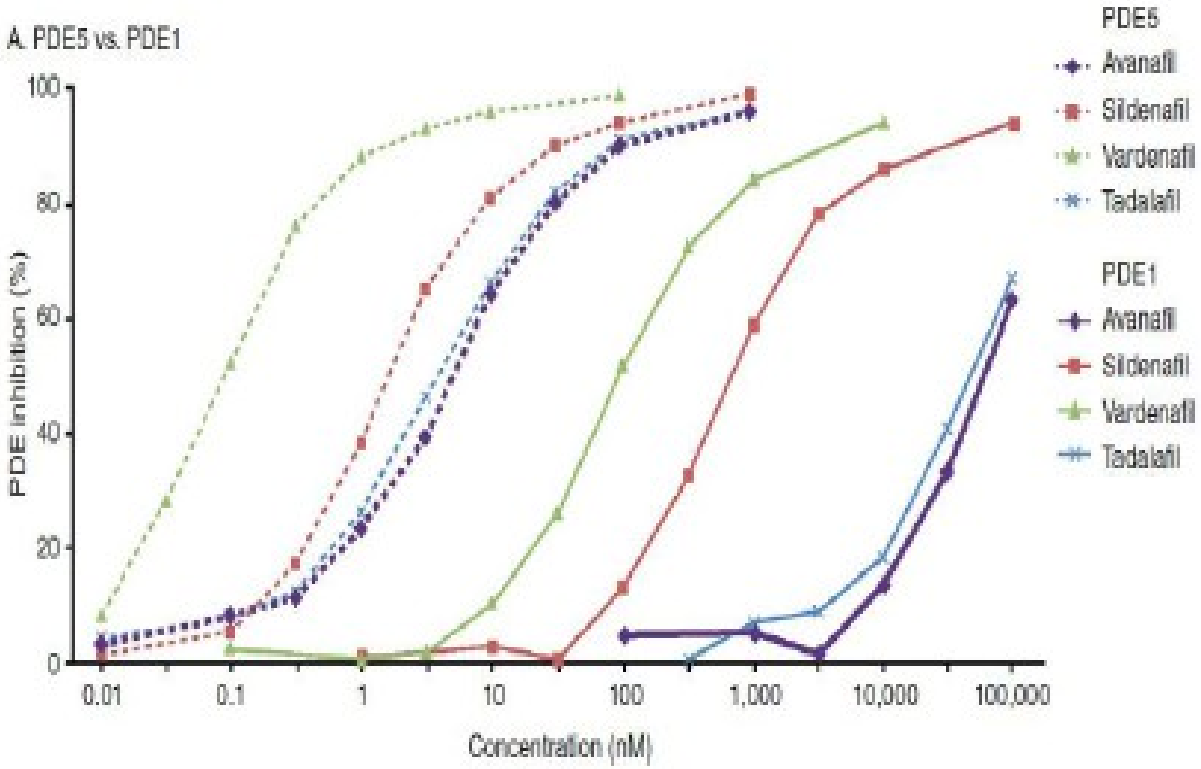


Compound	PDE6
Target tissues	Retina
Avanafil	**121**
Sildenafil	16
Vardenafil	21
Tadalafil	550

- Avanafil has 121 higher selectivity for PDE5 against PDE6 compared to 16-fold for sildenafil

Wang R. et al J Sex Med. 2012;9(8):2122-9

Selectivity for PDE5 vs PDE1

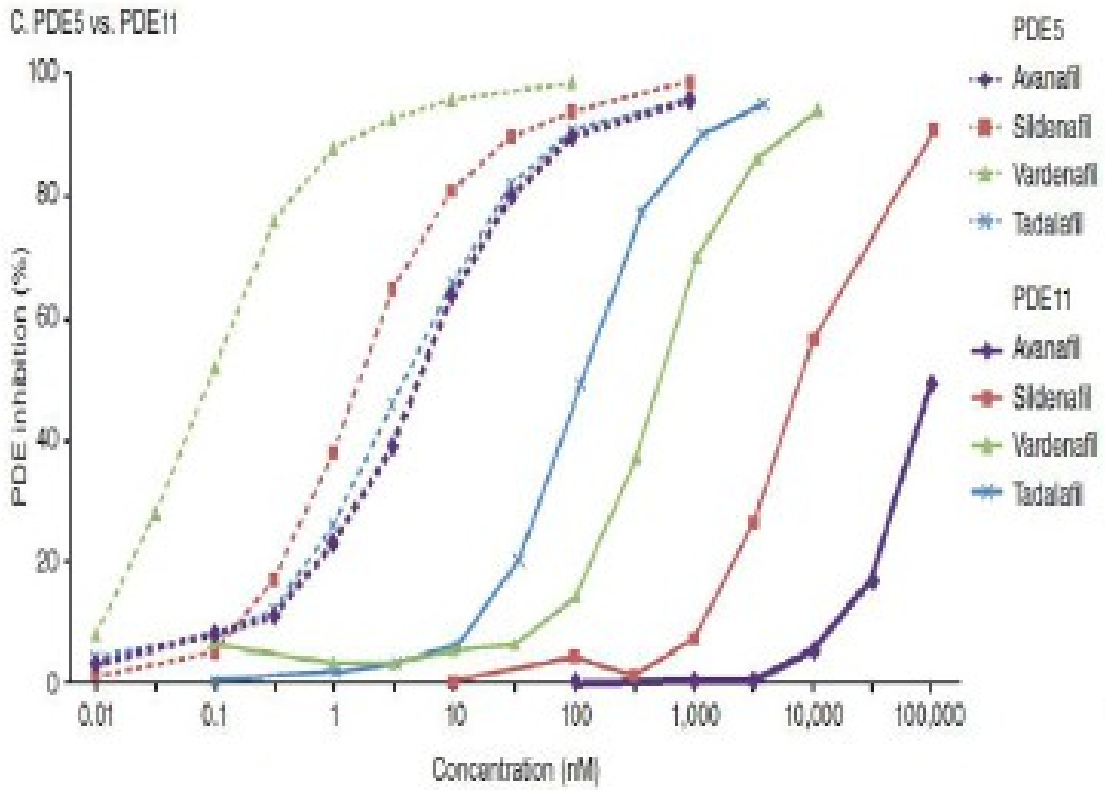


	PDE1
Target tissues	Heart, brain, vascular smooth muscle
Avanafil	**10,192**
Sildenafil	375

Wang R. et al J Sex Med. 2012;9(8):2122-9

Adapted from Kotera et al . J Urol 2012

Selectivity for PDE5 vs PDE11



Compound	PDE11
Target tissues	Skeletal muscle, prostate, liver, kidney, pituitary, testis
Avanafil	**>19,231**
Sildenafil	4,875
Vardenafil	5,952
Tadalafil	25

Wang R. et al J Sex Med. 2012;9(8):2122-9

Kotera et al . J Urol 2012

Profili di selettività degli inibitori della PDE5

	PDE1	PDE6	PDE11	
Target tissues	• Heart • Brain • Vascular smooth muscle	• Retina	• Skeletal muscle • Prostate • Liver • Kidney • Pituitary • Testes	
	Selectivity vs PDE5 (fold-difference activity)[1]			**Reported off-target AEs**
Avanafil	10,192	121	>19,231	One case of cyanopsia in clinical trial program[2]
Sildenafil	375	16	4875	Cyanopsia (0.8% with 50 mg and 1.4% for 100 mg vs 0.03% placebo[3,4]
Vardenafil	1012	21	5952	Cyanopsia (uncommon)[5]
Tadalafil	10,500	550	25	Back pain and myalgia (2–3%)[6]

1.Wang et al. J Sex Med 2012; 2.Belkoff et al. BJU Int 2013; 3.Giuliano et al. Int J Clin Pract 2010; 4.Sildenafil SmPC June 2013; 5.Vardenafil SmPC April 2013; 6.Tadalafil SmPC April 2013

Pharmacokinetic properties of currently approved phosphodiesterase type 5 inhibitor

	Sildenafil (100 mg)	Vardenafil (20 mg)	Vardenafil orodispersible tablet (10 mg) (78)	Tadalafil (20 mg)
IC50 (nmol/l)	3.9	0.1–0.7		0.94
C_{max} (ng/ml)	327 ± 236	20.9 ± 1.83	13.43	378
T_{max} (h)	1.16 ± 0.99	0.660	1.5 (0.5–2.5)	2.0
Bioavailability (%)	38–41	15		≥ 36
Duration of Action (h)	4–6	5–7		24–36
1/2 (h)	3.82 ± 0.84	3.94 ± 1.31	5.387	17.5
% Bound	96	95		94
Recommended dose time prior to intercourse (h)	1	0.5–1	1	2
Vss (L)	105	208		63

Int J Clin Pract, August 2013, **67**, 8, 768–780.

Comparative PK profile

Characteristic	PDE5 inhibitor			
	Avanafil	Sildenafil	Vardenafil	Tadalafil
T_{max} (range)	**30–45 min**	30–120 min	30–120 min	Not reported
T_{max} (median)	**30-45 min**	1 h	1 h	2 h
Half-life $T_{1/2}$	**6–17 h**	3–5 h	4–5 h	17.5h

- ***Avanafil has the shortest median time to maximal plasma concentrations (T_{max}), ranging from 0.5 to 0.75 hours***

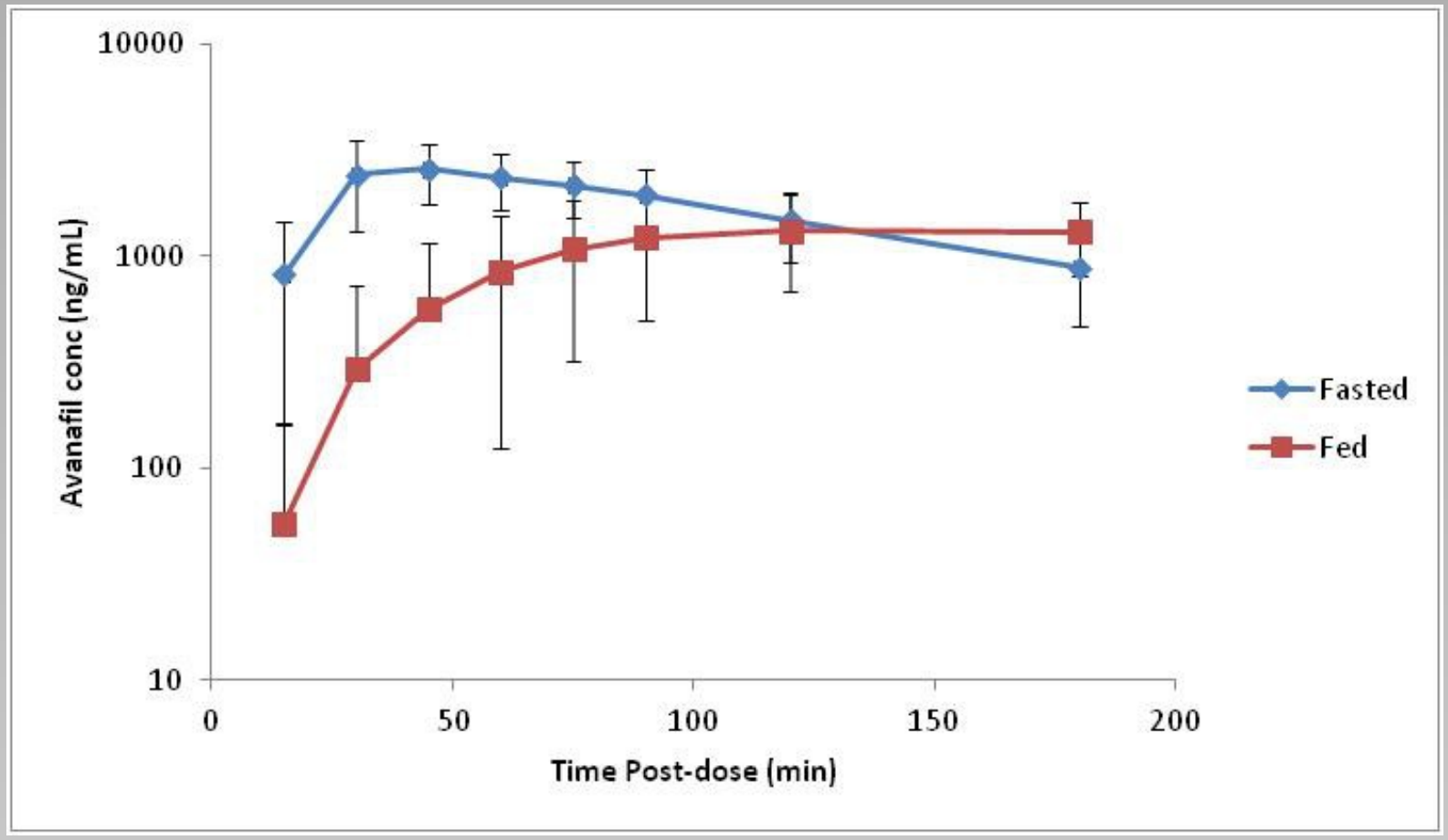
Cialis, Levitra, Viagra and Spedra SmPCs

Pharmacokinetic properties of phosphodiesterase type 5 inhibitor in development

	Udenafil	Lodenafil	Mirodenafil	SLx-2101	SLx-2081 (SLx-2101 metabolite)
IC50 (nmol/l)					
C_{max} (ng/ml)					
T_{max} (h)	1	1.333	1.5	1	2.8
Bioavailability (%)					
Duration of action (h)					
1/2 (h)	11–13	2.4	2.4	8–13	9–14
% Bound					
Recommended dose time prior to intercourse (h)					
Vss (L)					
Study:					

Int J Clin Pract, August 2013, **67**, 8, 768–780.

Concentrazione plasmatica di Avanafil se assunto a digiuno o dopo pasto



Avanafil: Metabolismo

- Avanafil viene metabolizzato primariamente dal fegato
  - CYP3A4 (via principale)
  - CYP2C9 (via secondaria)

- Metaboliti principali
  - M4 corrisponde al 23% della molecola originaria e al 4% della attività farmacologica
    - La sua potenza inibitoria della PDE5 è pari al 18% di quella dell'avanafil
  - M16 corrisponde al 29% della molecola originaria e non ha attività farmacologica sulla PDE5
- Escrezione
  - Circa il 63% della dose somministrata per os viene escreta nelle feci
  - Circa il 21% della dose somministrata per os viene escreta nelle urine

Avanafil SmPC, 2013

- **Avanafil** è un inibitore altamente sensibile e reversibile della PDE5
  - La sua peculiare struttura chimica rende conto della aumentata affinità per la PDE5
  - Inibisce la PDE5 a concentrazioni che difficilmente possono inibire altri isoenzimi della PDE
  - A differenza di altri PDE5i l'alta selettività dell'avanafil per la PDE5 minimizza gli effetti collaterali dovuti alla inibizione di altri isoenzimi della PDE

- **Avanafil** viene rapidamente assorbito per via orale e non dà accumulo nel plasma con la somministrazione una o due volte al giorno
  - Raggiungimento della massima concentrazione plasmatica in tempi brevi
  - Non vi è necessità di adeguare la posologia nei Pazienti anziani od in quelli con moderata insufficienza epatica o renale
  - Avanafil può essere somministrato sia a digiuno che dopo pasto

Avanafil: from Pharmacokinetics to Clinical Implications

Erections sufficient for intercourse as soon as 15 min after intake

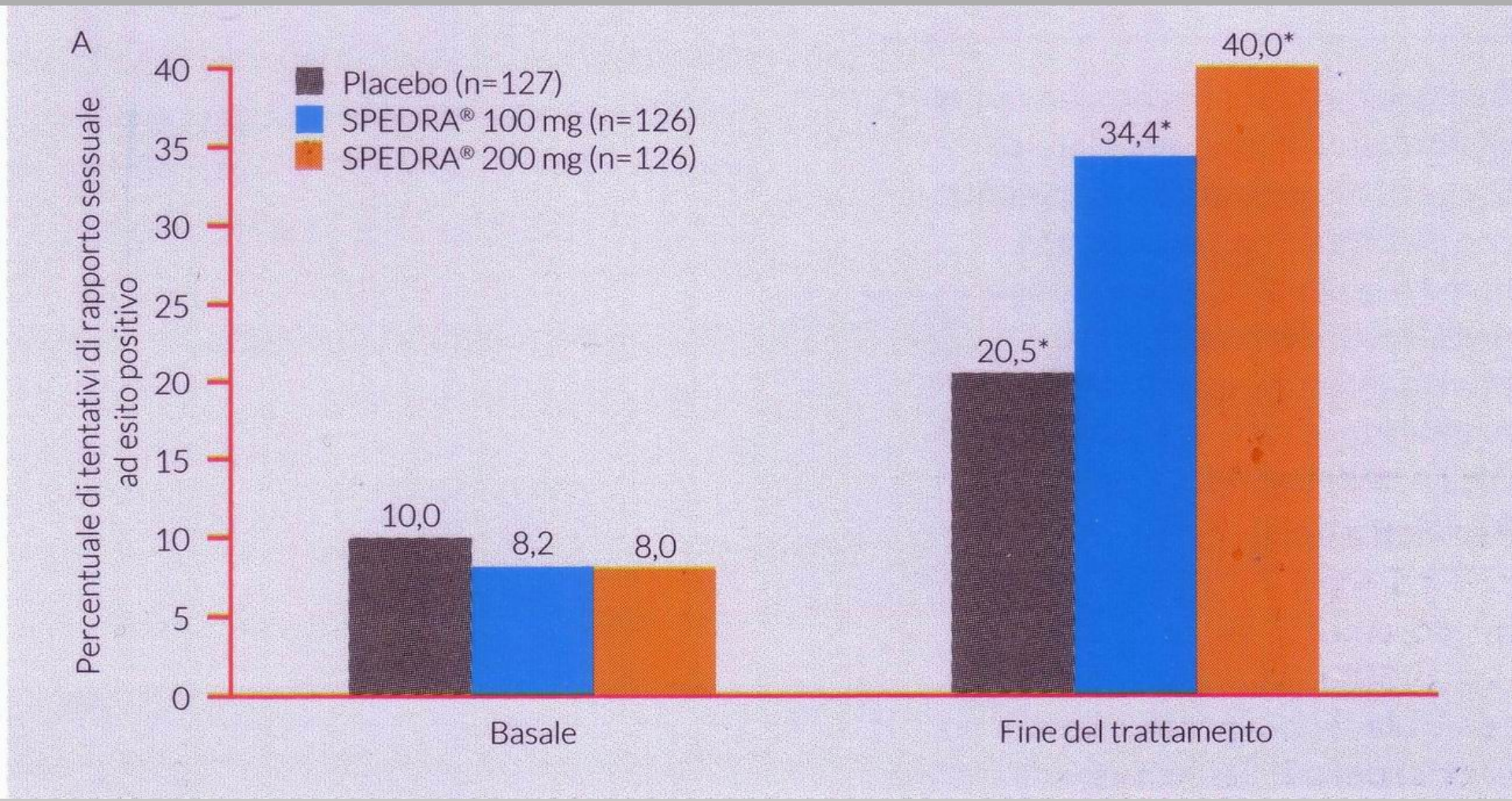
Fast on-demand dosing without any need to plan sexual activity

Avoids accumulation

Minimizes adverse events from concomitant use of other drugs

Erections sufficient for intercourse even after 6 hours from intake – No compromise in the 'window' of opportunity

Avanafil : efficacia nel DM1 e DM2 con DE

						Sicurezza
REVIVE-Diabete/ TA-302 (Goldstein et al, 2012b)	Sperimentazione randomizzata, in doppio cieco, controllata con placebo, a gruppi paralleli con trattamento di 12 settimane	Soggetto eterosessuale di sesso maschile impegnato in una relazione monogama per ⩾3 mesi ⩾18 anni d'età Diabete di tipo 1 o 2 documentato Anamnesi di ⩾6 mesi di DE da lieve a grave	Diabete non controllato (emoglobina A1C >9%) Glicemia >270 mg/dL Ipogonadismo non trattato DE dovuta a lesione del midollo spinale o a prostatectomia radicale Precedente terapia antiandrogenica o uso di inibitori del CYP3A4 o nitrati organici entro 28 giorni dallo studio	Placebo (n=130) SPEDRA® 100 mg (n=129) SPEDRA® 200 mg (n=131)	SEP3 SEP2 Punteggio IIEF-EF	Variazione dal run-in alla fine del trattamento in specifiche domande del SEP Variazione dal basale alla fine del trattamento in altri punteggi dei domini dell'IIEF SEP2 e SEP3 nel tempo post-somministrazione Percentuale di soggetti con punteggi del dominio EF dell'IIEF normalizzati (punteggio ⩾26), in base alla gravità della malattia al basale Risposta alla domanda di valutazione globale sull'effetto del trattamento e alla domanda n. 12 sull'uso futuro (Future Use Question 12) Sottoanalisi di efficacia in base alla gravità della DE, la durata della DE, il tipo di diabete e la durata del diabete Sicurezza

Avanafil : efficacia nel DM1 e DM2 con DE