

Deep In



UROLOGIA



Pharmacokinetics of a Novel Sildenafil Orodispersible Film Administered by the Supralingual and the Sublingual Route to Healthy Men

Farmacocinetica di una nuova formulazione di sildenafil in film orodispersibile somministrata per via sopralinguale e sublinguale in uomini sani

Gli autori

Luca Loprete, Chiara Leuratti, Valeria Frangione, Milko Radicioni

Publicato in *Clin Drug Investig.* 2018 Jun 16. doi: 10.1007/s40261-018-0665-x.

Background 1/2



Il **sildenafil** è stato il primo inibitore selettivo delle fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5) utilizzato come terapia orale per il **trattamento della disfunzione erettile** (DE).

Il sildenafil viene assorbito rapidamente, con una C_{\max} che si raggiunge in 30-120 minuti (media 60 min) dopo somministrazione orale a digiuno. Assunto insieme ai pasti, la velocità di assorbimento si riduce, con un ritardo medio nel t_{\max} di 60 minuti e una riduzione media della C_{\max} del 29%.

Dopo somministrazione orale, quando il farmaco viene impiegato nel range posologico raccomandato (25-100 mg), la AUC e la C_{\max} aumentano in proporzione alla dose. La biodisponibilità media assoluta dopo somministrazione orale è del 41% (range 25-63%).

Il sildenafil viene **metabolizzato** principalmente **dagli isoenzimi microsomiali epatici CYP3A4** (via principale) e **CYP2C9** (via secondaria). Il metabolita principale (N-desmetil-sildenafil) deriva dalla N-demetilazione del sildenafil. Le concentrazioni plasmatiche di questo metabolita sono circa il 40% di quelle osservate per sildenafil.

Background 2/2



Di recente è stata resa disponibile sul mercato una **nuova formulazione di sildenafil** (film orodispersibile, ODF) che si dissolve rapidamente nella cavità orale, fornendo una **valida alternativa alle compresse** nel trattamento della DE. L'ODF è disponibile in 4 dosaggi: 25, 50, 75 e 100 mg.

Di recente, lo studio di Radicioni *et al.* (*Drug Des Dev Ther.*, 2017) ha dimostrato la **bioequivalenza** tra il sildenafil 100 mg ODF (Rabestrom, IBSA) somministrato sopra la lingua e il sildenafil 100 mg in **compresse** (Viagra, Pfizer), e la **sovrapposizione dei valori di t_{max} per il sildenafil e il suo metabolita N-desmetil-sildenafil**, confermando che non vi è alcuna differenza tra le due formulazioni dal punto di vista dell'assorbimento nella cavità orale dopo somministrazione sopralinguale.

A causa della ricca vascolarizzazione, la mucosa sublinguale costituisce una specifica via di assorbimento che può potenzialmente determinare modifiche nella velocità, nell'estensione o nella variabilità soggettiva dell'assorbimento dei farmaci.

Obiettivo dello studio



Indagare la presenza di differenze significative nell'assorbimento del sildenafil in formulazione ODF dopo somministrazione sopra o sotto la lingua e valutare la sua farmacocinetica e il suo profilo di sicurezza.

Disegno dello studio



- ▶ Studio pilota, monocentrico, in singola dose, in aperto, randomizzato, cross-over, disegnato in accordo con le linee guida EMA per gli studi di bioequivalenza.
- ▶ Selezione di 19 volontari sani. Di questi, 12 sono stati randomizzati.
- ▶ Età: 18-45 anni.
- ▶ BMI: 18,5-30,0 kg/m².
- ▶ Buone condizioni di salute.

Criteria di esclusione

- ▶ Storia/presenza di malattie significative.
- ▶ Problemi della visione o dell'udito legati ai farmaci inibitori delle PDE5.
- ▶ Priapismo.
- ▶ Deformazione anatomica del pene.
- ▶ Malattie oftalmiche.
- ▶ Ipersensibilità o reazioni allergiche legate al sildenafil.
- ▶ Utilizzo di farmaci, compresi i nitrati organici, nelle 4 settimane precedenti lo studio.

Caratteristiche di base dei soggetti

Parametri	Valore
Genere [n (%)]	
Maschio	12 (100,0%)
Razza [n (%)]	
Nero	1 (8,3%)
Bianco	11 (91,7%)
Età (anni)	
Media ± DS	36,2 ± 5,2
Range	23-45
Altezza (cm)	
Media ± DS	176,9 ± 5,7
Range	167-187
Peso (kg)	
Media ± DS	79,5 ± 7,1
Range	68,5-88,4
BMI (kg/m²)	
Media ± SD	25,5 ± 2,9
Range	19,6-29,3

Materiali e metodi



- ▶ **Sildenafil ODF 50 mg** è stato **posizionato sopra la lingua** (metodo di somministrazione approvato) **oppure sotto la lingua** (metodo alternativo), con un **wash-out di 6 giorni** tra le due modalità di somministrazione.
- ▶ In entrambe le modalità il **farmaco** è stato **somministrato il giorno 1** alle 08:00 ± 1 ora in **condizioni di digiuno**. I volontari hanno assunto una piccola quantità di acqua minerale naturale (20 mL) per inumidire la cavità orale poco prima dell'assunzione. Successivamente lo sperimentatore ha posto il farmaco direttamente sulla lingua del volontario facendo attenzione a non piegare l'ODF (via sopralinguale) oppure piegando l'ODF una volta e posizionandolo sotto la lingua (via sublinguale). Una volta somministrato, dopo che il film si era dissolto completamente (senza masticare), i soggetti potevano deglutire la saliva.
- ▶ I campioni di sangue per le **misurazioni delle concentrazioni di sildenafil e di N-desmetil-sildenafil** sono stati raccolti **pre-dose (0)** e a **6, 15, 30, 45 minuti** e a **1; 1,25; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 8; 12** ore dopo la dose.

Risultati 1/6



Confrontando le due modalità di somministrazione, **per sildenafil** emerge che:

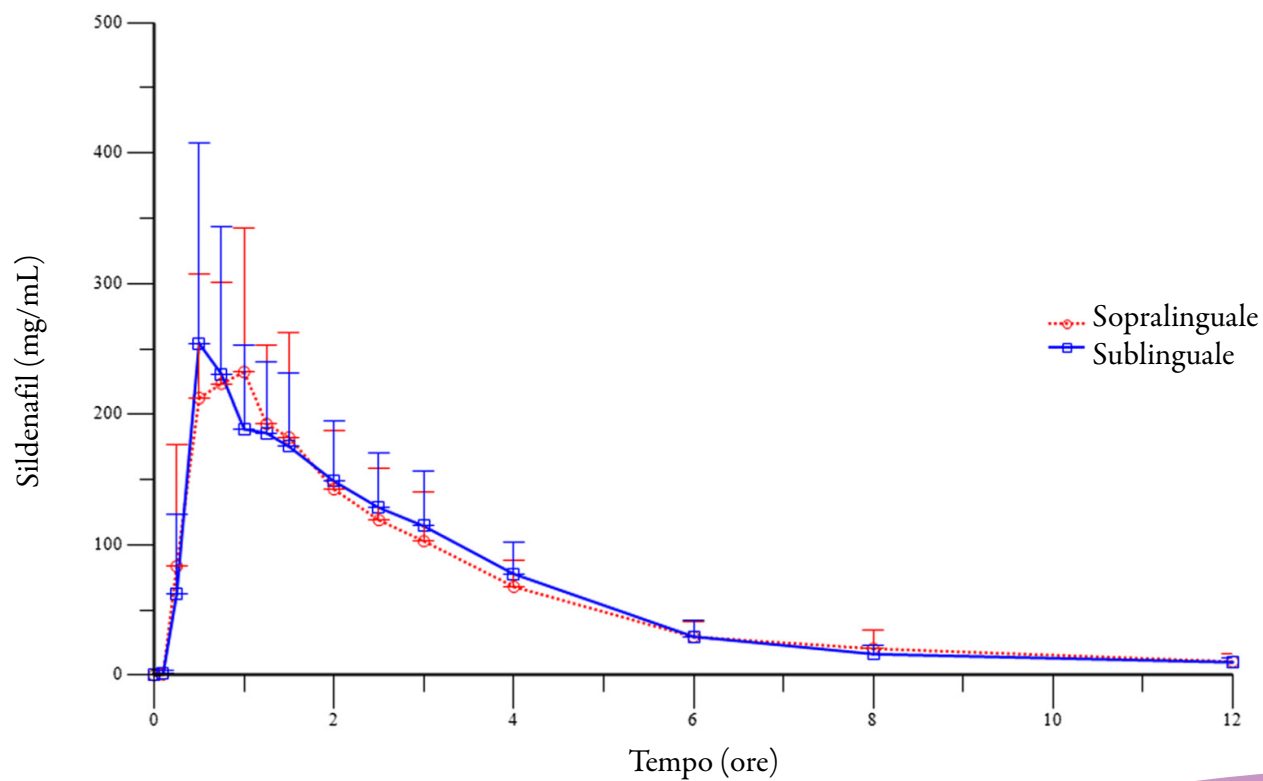
- ▶ le C_{\max} sono **simili** ($296,50 \pm 142,69$ ng/mL sublinguale e $288,92 \pm 118,78$ ng/mL sopralinguale); non si può tuttavia dichiarare la bioequivalenza poiché il 90% IC* per la C_{\max} è fuori dai valori di riferimento (intervallo 0,80-1,25);
- ▶ il **picco di concentrazione** viene raggiunto rapidamente in maniera **simile** (t_{\max} 0,63 h sublinguale e 0,75 h sopralinguale);
- ▶ l' $AUC_{0-\infty}$ è **sovrapponibile** ($798,78 \pm 227,68$ h·ng/mL sublinguale e $793,44 \pm 269,63$ h·ng/mL sopralinguale);
- ▶ la **concentrazione plasmatica decresce rapidamente dopo aver raggiunto la C_{\max} con emivita simile** ($t_{1/2}$ $2,55 \pm 0,26$ h sublinguale e $2,69 \pm 0,32$ h sopralinguale).

* L'intervallo di confidenza (IC) si riferisce al confronto tra i parametri di biodisponibilità del farmaco generico in studio rispetto al suo farmaco di riferimento. L'IC garantisce che le differenze di biodisponibilità non superino il range di variabilità ritenuto compatibile con l'equivalenza terapeutica. Le linee guida UE adottate da EMA e FDA hanno stabilito i criteri di accettabilità del rapporto dei valori medi di AUC e C_{\max} con un intervallo di confidenza al 90%. Il rapporto deve essere contenuto entro l'intervallo 0,80-1,25 (ovvero $\pm 20\%$). Questo intervallo riflette la variabilità individuale della popolazione su cui si effettua lo studio.

Risultati 2/6



Concentrazione plasmatica media di sildenafil dopo una singola somministrazione di sildenafil 50 mg ODF per via sublinguale e supralinguale



Risultati 3/6



Parametri farmacocinetici e analisi statistica di sildenafil dopo una singola somministrazione di sildenafil 50 mg ODF per via sublinguale e sopralinguale

Parametri farmacocinetici	Via sublinguale (test)	Via sopralinguale (riferimento)	PE %	90% IC (%)
C_{\max} (ng/mL), media \pm DS	296,50 \pm 142,69	288,92 \pm 118,78	100,18	79,92-125,57
t_{\max} (h)*, mediana (range)	0,63 (0,50-2,00)	0,75 (0,25-1,50)		
AUC_{0-t} (h·ng/mL), media \pm DS	761,72 \pm 217,71	750,76 \pm 246,10	102,44	94,90-110,58
$AUC_{0-\infty}$ (h·ng/mL), media \pm DS	798,78 \pm 227,68	793,44 \pm 269,63	102,13	94,58-110,29
V_z/F (L), media \pm DS	255,35 \pm 107,88	266,46 \pm 75,55		
Cl/F (L/h), media \pm DS	68,50 \pm 23,90	70,87 \pm 27,00		
$t_{1/2}$ (h), media \pm DS	2,55 \pm 0,26	2,69 \pm 0,32		

AUC_{0-t} : area sotto la curva concentrazione-tempo dal t_0 all'ultimo tempo di concentrazione osservato; IC: intervallo di confidenza; Cl/F: clearance totale dopo somministrazione orale; C_{\max} : concentrazione plasmatica massima; PE: rapporto delle medie geometriche test/riferimento; DS: deviazione standard; $t_{1/2}$: emivita terminale; t_{\max} : tempo per raggiungere la concentrazione plasmatica massima; V_z/F : volume terminale di distribuzione dopo somministrazione orale.

*Confronto tra via sublinguale e sopralinguale, signed-rank test di Wilcoxon: $p = 1.0000$

Risultati 4/6



Confrontando le due modalità di somministrazione, **per N-desmetil-sildenafil** (metabolita attivo) emerge che:

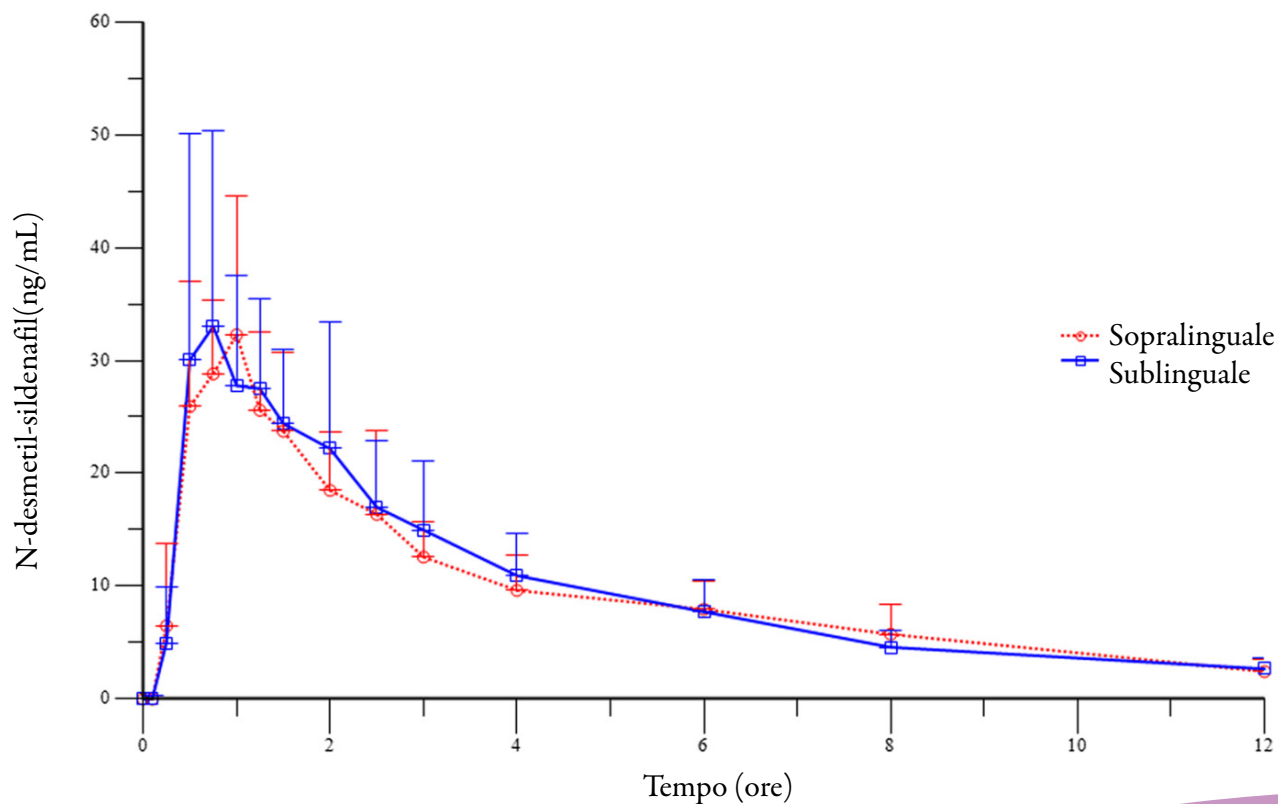
- ▶ i valori delle **AUC** sono **equivalenti**;
- ▶ la t_{\max} e il $t_{1/2}$ sono **sovrapponibili** dopo le due diverse modalità di somministrazione;
- ▶ in seguito alla **somministrazione sublinguale** la C_{\max} è circa il **10% più elevata** rispetto a quella sopralinguale.

Entrambi i trattamenti testati hanno mostrato un **buon profilo di sicurezza e non sono stati segnalati eventi avversi gravi**: 4 soggetti (33,3%) hanno riferito cefalea lieve-moderata; 1 soggetto (8,3%) ha avuto un episodio di vomito durante lo studio; nessun effetto clinicamente rilevante è stato osservato sui segni vitali, sull'ECG o sui parametri di laboratorio. Entrambe le modalità di somministrazione hanno mostrato un buon profilo di sicurezza e nessun evento avverso serio.

Risultati 5/6



Concentrazione plasmatica media di N-desmetil-sildenafil dopo una singola somministrazione di sildenafil 50 mg ODF per via sublinguale e sopralinguale



Risultati 6/6



Parametri farmacocinetici e analisi statistica di N-desmetil-sildenafil dopo una singola somministrazione di sildenafil 50 mg ODF per via sublinguale e sopralinguale

Parametri farmacocinetici	Via sublinguale (test)	Via sopralinguale (riferimento)	PE %	90% IC (%)
C_{\max} (ng/mL), media \pm DS	42,58 \pm 17,20	37,38 \pm 11,15	109,75	92,73-129,90
t_{\max} (h)*, mediana (range)	1,13 (0,50-2,00)	1,00 (0,50-2,50)		
AUC_{0-t} (h·ng/mL), media \pm DS	121,58 \pm 33,17	117,69 \pm 25,68	102,09	91,21-114,28
$AUC_{0-\infty}$ (h·ng/mL), media \pm DS	138,51 \pm 38,22	133,73 \pm 35,94	103,43	93,35-114,59
$t_{1/2}$ (h), media \pm DS	4,10 \pm 1,37	4,07 \pm 1,28		

AUC_{0-t} : area sotto la curva concentrazione-tempo dal t_0 all'ultimo tempo di concentrazione osservato; IC: intervallo di confidenza; C_{\max} : concentrazione plasmatica massima; PE: rapporto delle medie geometriche test/riferimento; DS: deviazione standard; $t_{1/2}$: emivita terminale; t_{\max} : tempo per raggiungere la concentrazione plasmatica massima.

*Confronto tra via sublinguale e sopralinguale, signed-rank test di Wilcoxon: $p = 1.0000$

Discussione



I valori praticamente identici delle t_{\max} , dei volumi di distribuzione, della clearance totale e delle $t_{1/2}$ ottenuti tramite le due modalità di somministrazione confermano che **il sildenafil ODF presenta lo stesso assorbimento, la stessa distribuzione e la stessa cinetica di eliminazione indipendentemente dal fatto che sia posizionato sotto o sopra la lingua.**

I dati ottenuti da questo studio e dal precedente studio di bioequivalenza tra la formulazione sildenafil ODF (Rabestrom, IBSA) e sildenafil in compresse (Viagra, Pfizer) (Radicioni *et al.*, 2017) indicano che **l'assorbimento di sildenafil nella mucosa della cavità orale è trascurabile e non ha un impatto significativo sulla cinetica del farmaco.**

La dimensione limitata del campione esaminato, dovuta alla natura esplorativa dello studio, non ha permesso di stabilire una bioequivalenza formale tra le due vie di somministrazione, ma il disegno dello studio e il numero dei soggetti arruolati sono ritenuti adeguati in base alle linee guida internazionali utilizzate per ottenere una farmacocinetica affidabile e un confronto statistico tra i diversi trattamenti.

Conclusioni



La somministrazione sublinguale di sildenafil ODF 50 mg in soggetti sani ha prodotto lo stesso profilo farmacocinetico della via di somministrazione sopralinguale.

I dati dello studio confermano la similitudine tra le due vie di somministrazione, suggerendo che la formulazione di sildenafil ODF, somministrata per via sublinguale o sopralinguale, può essere un trattamento efficace e sicuro per la DE.

