

VRIDIS EP	
Sildenafil & Dapoxetine Tablettes	
COMPOSITION :	
Chaque tablette enrobée contient:	
Citrate de Sildenafil BP	
Eq a Sildenafil	50 mg
Hydrochlorure de dapoxetine	
Eq a Dapoxetine	60 mg
Excipients	q.s.
Couleur :Bleu brillant et tartrazine	

DESCRIPTION :

VRIDIS EP contient une combinaison de citrate de sildenafil BP et de Dapoxetine HCl. Il est utilisé dans le traitement de la dysfonction sexuelle chez l'homme.

PHARMACODYNAMIQUE :

Citrate de Sildenafil

Groupe pharmacotherapeutique: Urologique ,medicaments utilisés dans la dysfonction erectile.

Code ATC : G04BE03

Dapoxetine

Groupe pharmacotherapeutique : Urologique

Code ATC : G04BX14

Mecanisme d'action

Le citrate de Sildenafil , le sel citrique du sildenafil, est une medication orale utilisée dans le traitement de la dysfonction erectile chez l'homme. Le citrate de sildenafil agit en inhibant un enzyme, la phosphodiesterase type 5 spécifique de la guanosine monophosphate cyclique (cGMP), qui regularise le flux sanguin dans le penis. Le citrate de sildenafil est la medication la plus populaire et la plus connue pour le traitement de la dysfonction erectile et aide les hommes a obtenir et maintenir une erection. Dapoxetine est une medicaóna action courte pour le traitement de l'ejaculation precoce chez l'homme. Dapoxetine augmente le temps de l'ejaculation et ameliore le controle sur l'ejaculation et reduit la peur d'une ejaculation rapide. Dapoxetine est bien toleree et est connue pour ameliorer tous les variables associes a l'ejaculation precoce, incluant la reduction de la peur personnelle, des difficultes interpersonnelles, et une meilleure satisfaction du rapport sexuel. La combinaison des effets du sildenafil et de la Dapoxetine ameliorent considerablement la santé sexuelle de l'homme.

PHARMACOCINETIQUE :

Sildenafil

Absorption

Sildenafil est rapidement absorbe. Les concentrations maximales plasmatiques observes sont atteintes après 30 a 120 minutes (en moyenne 60 minutes) de la dose orale a jeun. La biodisponibilité orale absolue moyenne est 41% (moyenne 25-63%). Après la dose orale , le AUC et le Cmax du sildenafil augment en proportion avec la dose au dela de la dose recommandee (25-100 mg). Quand le sildenafil est pris avec de la nourriture, le taux d'absorption est reduit avec un delai moyen de Tmax de 60 minutes et une reduction moyenne de Cmax de 29%

Distribution

Le volume de distribution moyen (Vd) pour le sildenafil est 105 l, indiquant une distribution tissulaire. Après une dose unique orale de 100 mg, la concentration plasmatique totale maximale moyenne du sildenafil est approximativement de 440 ng/ml (CV 40%). Vu que le sildenafil(et son metabolite circulant majeur le N-desmethyl) est lie a 96% aux proteines plasmatiques, cela resulte en une concentration libre plasmatique maximale moyenne du sildenafil de 18 ng/ml (38 nM). La liaison aux proteines est independante de la concentration totale du medicament.

Metabolisme

Le sildenafil est elimine de faconpredominante par les enzymes microsomialux hepatiques CYP3A4 (route majeure) et le CYP2C9 (route mineure). Le metabolite circulant majeur resulte en la N-demethylation du sildenafil. Ce metabolitea un profil selectif pour la phosphodiesterase similaire a celle du sildenafil et une puissance in vitro pour PDE5 d'approximativement 50% celle du medicament apparente. Les concentrations plasmatiques de ce metabolite sont de 40% a peu pres de celles du sildenafil. Le metabolite N-desmethyl est encore metabolise , avec une demi-vie terminale de 4 h environ.

Elimination

L'elimination totale du sildenafil est de 41 l/h avec une demi-vie de la phase terminale de 3-5 h. Après administration orale ou intraveineuse, le sildenafil est excrete comme metabolite de facon predominante dans les selles (approximativement 80% de la dose orale) et dans un degre moindre au niveau des urines (13% de la dose orale administree).

Dapoxetine:

Absorption

Dapoxetine est rapidement absorbee avec une concentration plasmatique maximale (Cmax) survenant 1-2 h après ingestion de la tablette. La biodisponibilité absolue est de 42% (moyenne 15-76%), et

une augmentation de AUC et Cmax est observe de facon proportionnelle dans les doses de 30 a 60 mg. Suite a des doses multiples, les valeurs de AUC pour la dapoxetine et le metabolite actif desmethyldapoxetine (DED) augmentent de 50% par rapport a la AUC pour les doses uniques.

Distribution :

Plus de 99% de la dapoxetine est liee in vitro aux proteineaseriques humaines. Le metabolite actif desmethyldapoxetine (DED) est lie a 98,5% aux proteines. Dapoxetine a un volume de distribution total de 162L.

Metabolisme :

Les etudes in vitro suggerent que la dapoxetine est eliminee par de multiples systemes d'enzymes dans la foie et les reins , principalement le CYP2D6, le CYP3A4, et la flavine monooxygenase (FMO1). Après la dose orale de 14C-dapoxetine, dapoxetine est metabolise de facon extensive en plusieurs metabolites principalement a travers ces voies de biotransformation : N-oxydation ,N-demethylation ,naphthylhydrolation, glucuronidation et sulfation. Il y a eu des evidences de metabolisme type first-pass après l'administration orale.

Elimination :

Les metabolites de la dapoxetine sont elimines principalement par les urines sous forme de conjugues.Aucune substance active inchangee n'a ete retrouvee dans les urines. Après administration orale, dapoxetine a une demi-vie initiale (disposition) d'a peu pres 1,5 h, avec des niveaux plasmatiques de moín de 5% 24 h après dose, et une demi-vie terminale d'a peu pres de 19 h. La demi-vie de DED est de 19 h approximativement.

INDICATION :

Viridis EP est indique pour le traitement de la dysfonction erectile et l'ejaculation precoce. Il est particulierement efficace chez les patients hommes ou ces deux conditions coincident. Il peut etreadministre aux hommes avec des symptomes de dysfonction erectile et des troubles de l'ejaculation et aussi aux hommes sans problemes de dysfonction sexuelle a la recherche de nouvelles sensations pendant les relations amoureuses. Le medicament n'est pas indique pour les jeunes de moins de 18 ans et les gens ages de plus de 65 ans.

DOSAGE ET ADMINISTRATION :

Posologie

Viridis EP doit etre pris 40 minutes avant le rapport sexuel prevu et degluti avec de l'eau. Le dosage d'une tablette correspond au dosage maximal journalier. La prochaine dose ne doit etre prise que dans 24 h. Il n'est pas recommande de prendre le medicament sur un estomac rempli car cela peut reduire l'efficacite du medicament. Eviter de boire de l'alcool avec ce medicament car cela peut non seulement retarder le processus sexuel mais aussi causer des sequellesindesirables.

Methode d'administration :

Pour usage orale

CONRE-INDICATIONS :

Viridis EP est contre-indique chez les femmes et les enfants. Il ne devrait pas etre utilise par les patients avec insuffisance renale ou hepatique, insuffisance cardiaque chronique, intolerance aux composants du medicament. Il doit etre administre avec precaution aux patients recevant des antidepresseurs tricycliques, MAOIs, SSRIs, SNRIs ou thioridazine. Les patients avec diabete, leucemie, traumatisme ou deformite anatomique du penis.

PREVENTION SPECIALE ET PRECAUTION D'EMPLOI :

Sildenafil et dapoxetine en tablette est prescrit pour les hommes adultes seulement (18 ans et plus). Sildenafil et dapoxetine en tablette ne doit pas etre utilise par quelqu'un sur medicationa base de nitrates memooccasionellement Sildenafil ne doit pas etre pris avec les alpha-bloqueurs et ne doit pas etre combine a d'autres medicaments pour dysfonction erectile. L'usage de sildenafil et de dapoxetine n'est pas recommande pour les patients avec une histoire de troubles cardiaques. Eviter de conduire et d'operer des machines en prenant ce medicament. L'usage de sildenafil& dapoxetine est contre-indique chez les personnes hypersensibles au citrate de sildenafil, la dapoxetine ou n'importe quel ingredient inactif du medicament.

INTERACTION MEDICAMENTE USE ET PRECAUTION D'EMPLOI :

Sildenafil

Effets d'autres medicaments sur le sildenafil

Inhibiteur de la protease HIV :La co-administration de l'inhibiteur de la protease HIV ritonavir, qui est un tres puissant inhibiteur P450(a 500 mg bid) avec le sildenafil (dose orale unique de 100 mg) resulteen une augmentation de 300% (4 fois plus) du Cmax de sildenafil et de 1000% (11 fois plus) du AUC plasmatique.

Inhibiteurs CYP3A4 : L'analyse des donnees des essais cliniques au niveau de la population revelent une reduction de l'elimination du sildenafil lors de la co-administration avec des inhibiteurs de la CYP3A4 (comme le ketoconazole, ferythromycine ,la cimetidine). La cimetidine(800 mg) , un inhibiteur de la cytochrome P450, cause une augmentation de 56% de la concentration plasmatique du sildenafil lors de la co-administration avec une dose de 50 mg de sildenafil chez les volontaires

en bonne santé.

Aliments : le jus de raisin est un faible inhibiteur du metabolisme intestinal de CYP3A4 et peut causer des elevations modestes du taux serique de sildenafil.

Anti-acides : des doses unique d'anti-acide(hydroxide de magnesium / hydroxide d'aluminium) n'affectent pas la biodisponibilité du sildenafil.
Nicorandil : le Nicorandil est un activateur hybride du channel de potassium et des nitrates et du au composant nitrate il a le potentiel d'avoir des interactions serieuses avecle sildenafil.

Effets du sildenafil sur d'autres medicaments.

Nitrates : Il a etedemontre que le sildenafil augmente l'effet hypotenseur des nitrates, et sa co-administration avec les donneurs d'oxyde nitrique ou les nitrates est contre-indiquee.

Alpha-bloqueurs :La co-administration du sildenafil avec les alpha-bloqueurs peur entrainer une hypotension symptomatique chez les individus predisposes

Doxazosin : Quand le sildenafil a eteco-administre avec le doxazosin chez les patients stables sous traitement avec doxazosin , il y a eu des cas peu frequents d'hypotension orthostatique
Amlodipine : Sildenafil(100 mg , co-administre avec de l'amlodipine chez les patients hypertendus , provoque une reductionadditionelle de la pression arterielle systolique debout de 8 mmHG

Dapoxetine

Interactions pharmacodynamiques:

Potentiel d'interactions avec les inhibiteurs de la monoamine oxidase :
Chez les patients recevant un SSRI en combinaison avec un inhibiteur MAO, on a rapporte des reactionsserieuses parfois meme fatales incluant hyperthermie ,rigidite, myoclonus, instabilité autonomeique ,avec de possibles fluctuations rapides des signes vitaux et des changements de comportement incluant une agitation extreme progressant vers le delire et le coma.

Produits medicaux/herbaux avec effets serotoninergiques

Comme pour avec d'autres SSRIs, la co-administration avec des produits medicaux / herbauxserotoninergiques (MAOIs, L-Tryptophan, Triptans, Tramadol, linezolide, SSRIs, SNRIs, lithium et les preparations de St-John Wort (Hypericumperforatum)) peut entrainer des incidents lies aux effets de la serotonine

Produits actifs du SNS (systeme nerveux central).

L'usage de dapoxetine en combinaison avec les produits actifs du SNS (anti-epileptiques , anti-depresseurs , anti-psychotiques , anxiolytiques , sedatifs hypnotiques) n'a pas eteevalueusystematiquement chez les patients avec ejaculation precoce

Interactions pharmacocinetiques :

Inhibiteurs CYP3A4

Inhibiteurs CYP3A4 puissant. L'administration de ketoconazole (200 mg bid pour 7 jours) augmente le Cmax et le AUC de la dapoxetine (60 mg dose unique) par 35% et 99% respectivement. Considerant la contribution de la dapoxetine non liee et du desmethyldapoxetine, le Cmax de la fraction activepeut etreaugmentee de 25% et le AUC de la fraction active peut etre double si associe a un inhibiteur CYP3A4 puissant.

Inhibiteurs CYP2D6

Le Cmax et le AUC inf de la dapoxetine (60 mg dose unique) augmente de 50% et 88% respectivement, en presence de la fluoxetine (60 mg/jour pour 7 jours). Considerant la contribution a la fois de la dapoxetine non liee et de la desmethyldapoxetine, le Cmax de la fraction active peut etre augmente par approximativement 50% et le AUC de la fraction active peut etre double si associe a un inhibiteur puissant CYP2D6.

Inhibiteurs PDE5

La dapoxetine ne devrait pas etre utilise chez les patients utilisant les inhibiteurs PDE5 vu la possibilite d'une reduction de la tolerance orthostatique. La pharmacocinetique de la dapoxetine(60 mg) en combinaison avec le tadalafai (20 mg) et le sildenafil (100 mg) ont eteevalue dans une etudecroiseea dose unique. Le tadalafai n'a pas affecte la pharmacocinetique de la dapoxetine. Le sildenafil(100 mg) a cause des changements legers dans la pharmacocinetique de la dapoxetine(augmentation de 22% de AUC et de 4% de Cmax), ce qui n'est pas cliniquement significatif.

FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT

Le sildenafil & dapoxetine ne sont pas recommandes pour l'usage chez les femmes. Il n'y a pas d'etudes adequats et bien controles chez les femmes enceintes et allaitant.

EFFETS SUR L'ABILITE A CONDUIRE ET A OPERER DES MACHINES

Une influence mineure a moderee sur l'abilite a conduire et a operer des machines, malaise , troubles de l'attention, syncope, vision trouble, et somnolence on ete reporte chez les sujets recevant la dapoxetine dans les etudes cliniques. Ainsi les patients doivent etre conseilles d'eviter de conduire ou d'operer des machines dangereuses pouvant resulter en des accidents.

EFFETS INDESIRABLES :

Quelques des possibles effets secondaires sont plutót courants , comme une soif augmentee, leger vertige apres des mouvements brusques. Les effets secondaires moins courants reportes chez les patients incluent : nausee, augmentation de la tension arterielle, , tremblements, picotements, malaise et maux de tete, flushing, dyspepsie, congestion nasale, anomalies visuelles temporaires (incluant des changements de perception de la couleur, augmentation de la sensibilité a la lumiere, et vision trouble), infections urinaires ou rash cutane temporaire

OVERDOSE

Dans les cas d'overdose, les mesures supportives standard doivent etreadoptees au besoin. La dialyse renale ne va pas acclerer la clearance car le sildenafil est tres fortement lie aux proteines plasmatiques et n'est pas elimine par les urines.

INCOMPATIBILITE :

Non applicable.

DUREE DE VIE :

3 ans

EMBALLAGE :

4 tablettes emballees dans un blister Alu-PVC et un blister est emballe dans une boite en carton avec prospectus inclus.

CONDITION DE STOCKAGE :

Conserver dans un endroit sec au dessous de 30°C.

Tenir hors de portee des enfants.

FABRIQUE PAR :

Cian Healthcare Ltd.

(An ISO 9001 : 2015 & WHO GMP Certified Co.)

Kh No: 248, village Sisona, Bhagwanpur,

Roorkee, Haridwar, Uttarakhand, India.

DISTRIBE ET COMMERCIALISE PAR :

Metpharm ,haiti.

VRIDIS EP	
Sildenafil & Dapoxetine Tablettes	

COMPOSITION :

Each Film Coated Tablet Contains:

Sildenafil Citrate BP

Eq. to Sildenafil

Dapoxetine Hydrochloride

Eq. to Dapoxetine

Excipients

Colour : Brilliant Blue & Tartrazine

DESCRIPTION :

VRIDIS EP contains combination of Sildenafil Citrate BP and Dapoxetine Hydrochloride. It is use for the treatment of male sexual dysfunction.

PHARMACODYNAMICS :

Sildenafil Citrate

Pharmacotherapeutic group: Urologicals, Drugs used in erectile dysfunction

ATC code: G04B E03

Dapoxetine

Pharmacotherapeutic group: Other Urologicals

ATC code: G04BX14

Mechanism of action

Sildenafil Citrate the citrate salt of sildenafil, is an oral medication used to treat male erectile dysfunction, Sildenafil Citrate acts by inhibiting an enzyme, cyclic guanosine monophosphate (cGMP)-specific phosphodiesterase type 5, that regulates blood flow in the penis. Sildenafil Citrate is the most popular and well known medication used for the prime treatment for erectile dysfunction, it helps men to achieve and maintain erections.

Dapoxetine is a short-acting medication for the treatment of premature ejaculation in men. Dapoxetine increases the time for ejaculation and improves control over ejaculation and reduce distress over fast ejaculate. Dapoxetine is well tolerated and is known to improve all variables associated with premature ejaculation, including reduction of personal distress, interpersonal difficulty and improvement in the satisfaction with the sexual intercourse. The combination of effects of Sildenafil Citrate and Dapoxetine greatly improve male sexual health.

PHARMACOKINETICS :

Sildenafil:

Absorption

Sildenafil is rapidly absorbed. Maximum observed plasma concentrations are reached within 30 to 120 minutes (median 60 minutes) of oral dosing in the fasted state. The mean absolute oral bioavailability is 41% (range 25-63%). After oral dosing of sildenafil AUC and Cmax increase in proportion with dose over the recommended dose range (25-100mg).

When sildenafil is taken with food, the rate of absorption is reduced with a mean delay in Tmax of 60 minutes and a mean reduction in Cmax of 29%.

Distribution

The mean steady state volume of distribution (Vd) for sildenafil is 105 l, indicating distribution into the tissues. After a single oral dose of 100 mg, the mean maximum total plasma concentration of sildenafil is approximately 440 ng/ml (CV 40%). Since sildenafil (and its major circulating N-desmethyl metabolite) is 96% bound to plasma proteins, this results in the mean maximum free plasma concentration for sildenafil of 18 ng/ml (38 nM). Protein binding is independent of total drug concentrations.

Metabolism

Sildenafil is cleared predominantly by the CYP3A4 (major route) and CYP2C9 (minor route) hepatic microsomal isoenzymes. The major circulating metabolite results from N-demethylation of sildenafil. This metabolite has a phosphodiesterase selectivity profile similar to sildenafil and an in vitro potency for PDE5 approximately 50% that of the parent drug. Plasma concentrations of this metabolite are approximately 40% of those seen for sildenafil. The N-desmethyl metabolite is further metabolised, with a terminal half life of approximately 4 h.

Elimination

The total body clearance of sildenafil is 41 l/h with a resultant terminal ritonavir, which is a highly potent P450 inhibitor, at steady state (500mg twice daily) with sildenafil (100mg single dose) resulted in a 300% (4-fold) increase in sildenafil Cmax and a 1,000% (11-fold) increase in sildenafil plasma AUC.

CYP3A4 inhibitors : Population pharmacokinetic analysis of clinical trial data indicated a reduction in sildenafil clearance when co-administered with CYP3A4 inhibitors (such as ketoconazole, erythromycin, cimetidine).

Dapoxetine:

Absorption

Dapoxetine is rapidly absorbed with maximum plasma concentrations (Cmax) occurring approximately 1-2 hours after tablet intake. The absolute bioavailability is 42% (range 15–76%), and dose proportional increases in exposure (AUC and Cmax) are observed between the 30 and 60 mg dose strengths. Following multiple doses, AUC values for both

dapoxetine and the active metabolite desmethyldapoxetine (DED) increase by approximately 50% when compared to single dose AUC values.

Distribution :

More than 99% of dapoxetine is bound in vitro to human serum proteins. The active metabolite desmethyldapoxetine (DED) is 98.5% protein bound. Dapoxetine has a mean steady state volume of distribution of 162 L.

Metabolism :

In vitro studies suggest that dapoxetine is cleared by multiple enzyme systems in the liver and kidneys, primarily CYP2D6, CYP3A4, and flavin monooxygenase (FMO1). Following oral dosing of 14C–dapoxetine, dapoxetine was extensively metabolized to multiple metabolites primarily through the following biotransformational pathways: N–oxidation, N–demethylation, naphthyl hydroxylation, glucuronidation and sulfation. There was evidence of presystemic first–pass metabolism after oral administration.

Elimination

The metabolites of dapoxetine were primarily eliminated in the urine as conjugates. Unchanged active substance was not detected in the urine. Following oral administration, dapoxetine has an initial (disposition) half-life of approximately 1.5 hours, with plasma levels less than 5% of peak concentrations by 24 hours post-dose, and a terminal half-life of approximately 19 hours. The terminal half–life of DED is approximately 19 hours.

INDICATION :

Viridis EP is indicated for erectile dysfunction treatment and premature ejaculation management. It is especially efficacious for male patients in whom these two conditions coincide. It can be administered to men with manifest ED symptons and ejaculation problems as well as to men having no manifestative sexual dysfunction problems but looking for new sensations during love making. The drug is not indicated for use in young men under 18 and elderly men over 65.

DOSAGE AND ADMINISTRATION :

Posology

Viridis EP should be taken 40 minutes prior to the intended sexual intercourse and washed down with water. The dosage containing in one tablet is designed and suitable for maximum daily intake. The next dose can be taken only in 24 hours. It is not recommended to take the drug on a full stomach as it can reduce its efficacy. Avoid drinking alcohol while on the drug as it will not only delay sexual process but can also lead to unwanted sequela.

Method of administration

For oral use

CONTRAINDICATION :

Viridis EP is contraindicated for use in women and children. It shouldn't be used by men with renal or hepatic insufficiency, chronic cardiac failure and intolerance to the drug components. It is administered with caution to patients who are concomitantly receiving tricyclic antidepressants, MAOIs, SSRIs, SNRIs or thioridazine. Patients with diabetes, leukemia, injury or anatomic deformity of the penis.

SPECIAL WARNING AND PRECAUTION FOR USE :

Sildenafil & Dapoxetine Tablets are prescribed for adult males only (18 years and older).

Sildenafil & Dapoxetine Tablets must not be used by anyone taking nitrate medication (even occasionally).

Sildenafil Citrate should not be taken with alpha blockers and should not be combined with other ED medications.

Use of Sildenafil & Dapoxetine Tablets is not recommended for people with a history of cardiac dysfunction.

Avoid driving or operating machinery when taking this medication.

Use of Sildenafil & Dapoxetine Tablets is contraindicated in persons hypersensitive to Sildenafil Citrate, Dapoxetine or any inactive ingredient of the medication.

INTERACTION WITH OTHER MEDICINE AND CONCOMITANT USE :

Sildenafil

Effects of other medicinal products on sildenafil

HIV protease inhibitor : Co-administration of the HIV protease inhibitor ritonavir, which is a highly potent P450 inhibitor, at steady state (500mg twice daily) with sildenafil (100mg single dose) resulted in a 300% (4-fold) increase in sildenafil Cmax and a 1,000% (11-fold) increase in sildenafil plasma AUC.

CYP3A4 inhibitors : Population pharmacokinetic analysis of clinical trial data indicated a reduction in sildenafil clearance when co-administered with CYP3A4 inhibitors (such as ketoconazole, erythromycin, cimetidine).

Cimetidine (800mg), a cytochrome P450 inhibitor and non-specific CYP3A4 inhibitor, caused a 56% increase in plasma sildenafil concentrations when co-administered with sildenafil (50mg) to healthy volunteers.

Food : Grapefruit juice is a weak inhibitor of CYP3A4 gut wall metabolism and may give rise to modest increases in plasma levels of sildenafil.
Antacid : Single doses of antacid (magnesium hydroxide/aluminium hydroxide) did not affect the bioavailability of sildenafil.

Nicorandil : Nicorandil is a hybrid of potassium channel activator and nitrate. Due to the nitrate component it has the potential to have serious interaction with sildenafil.

Effects of sildenafil on other medicinal products

Nitr