

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PLAEVZ 50 (Sildénafil Comprimés BP 50 mg)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient :

Citrate de Sildénafil BP équivalent à Sildénafil : 50 mg

Sr. No.	Désignation	Spécification	Qté / Comprimés
Mélange à sec			
1	Citrate de Sildénafil	IHS	71.00
2	Amidon de maïs**	BP	211.00
3	Cellulose microcristalline	BP	162.00
4	Lactose	BP	95.00
5	Instamoel Organic- 102	IHS	1.90
Préparation binder			
6	Eau purifiée	BP	0.10 ml
7	Amidon de maïs	BP	25.00
8	Sodium méthyl parabène	BP	0.16
9	Sodium propyl parabène	BP	0.50
10	Alcool isopropylique	BP	0.025 ml
Lubrification			
11	Talc purifié	BP	10.00
12	Stéarate de magnésium	BP	10.00
13	Glycolate d'amidon sodique	BP	12.00
Enrobage			
14	Instacoat (IC-U-2068) Red	IHS	12.50
15	Dioxyde de titane	BP	0.50
16	Polyvinylpyrrolidone(K-30)	BP	1.00
17	Talc purifié	BP	2.00
18	Alcool isopropylique	BP	0.36 ml
19	Le chlorure de méthylène	BP	0.24 ml

3. FORME PHARMACEUTIQUE:

Medicament utilise dans les dysfonctionnements érectiles.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ce médicament est utilisé pour le traitement des troubles de l'érection (incapacité d'obtenir ou de maintenir une érection du pénis suffisante pour une activité sexuelle satisfaisante). L'effet apparaît en cas de stimulation sexuelle.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Voie d'administration: orale

PLAEVZ 50, doit être pris à distance des repas. La fréquence maximale d'utilisation est d'une fois par jour.

La dose recommandée est de 50 mg (1 comprimé) à prendre selon les besoins, environ une heure avant toute activité sexuelle. En fonction de l'efficacité et de la tolérance, la dose peut être portée à 100 mg (2 comprimés). La dose maximale est de 100 mg.

PLAEVZ 50 vous aidera à avoir une érection uniquement si vous avez une stimulation sexuelle. Le délai d'action de PLA EVZ 50 varie d'une personne à l'autre, il est normalement d'une demi-heure à une heure.

Si vous avez l'impression que l'effet de PLA EVZ 50 est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien. Ne prenez pas plus de comprimés que ce que vous a indiqué votre médecin.

4.3 Contre-indications

Ne prenez jamais PLA EVZ 50 dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à l'un des autres composants du médicament,
- Cardiopathie ou hépatopathie sévère, pression sanguine sévère,
- Antécédent d'accident vasculaire cérébral, de crise cardiaque,
- Rétinite pigmentaire,
- Antécédent d'une perte de la vision due à une neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique.
- Autre traitement concomitant par voie orale ou locale des troubles de l'érection.
- Enfant de moins de 18 ans.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

On pratiquera une anamnèse et un examen clinique afin de diagnostiquer le trouble de l'érection et d'en déterminer les causes sous-jacentes potentielles avant d'envisager un traitement médicamenteux. Avant d'instaurer un traitement des troubles de l'érection, les médecins doivent examiner la fonction cardiovasculaire de leurs patients, dans la mesure où toute activité sexuelle comporte un risque cardiaque. Le sildénafil a des propriétés vasodilatatrices entraînant des diminutions légères et transitoires de la pression artérielle. Avant de prescrire le sildénafil, les médecins doivent évaluer soigneusement le risque potentiel chez les patients susceptibles de présenter certaines maladies sous-jacentes, d'être

affectés par ces effets vasodilatateurs, en particulier lors de l'activité sexuelle. Les patients dont la sensibilité aux vasodilatateurs est accrue sont ceux qui présentent un obstacle à l'éjection au niveau du ventricule gauche (par ex. sténose de l'aorte, cardiomyopathie obstructive hypertrophique) ou encore le syndrome rare d'atrophie systémique multiple, lequel se manifeste par une insuffisance grave du contrôle autonome de la pression artérielle.

PLAEVZ 50 potentialise les effets hypotenseurs des dérivés nitré.

Depuis sa mise sur le marché, des événements cardiovasculaires graves tels que, infarctus du myocarde, angor instable, mort subite d'origine cardiaque, arythmie ventriculaire, hémorragie cérébrovasculaire, accident ischémique transitoire, hypertension et hypotension ont été rapportés lors de l'utilisation du sildénafil. La plupart de ces patients, mais pas tous, présentaient des facteurs de risque cardiovasculaire préexistants. De nombreux événements ont été rapportés comme s'étant produits au cours ou peu de temps après un rapport sexuel et quelques-uns comme s'étant produits après l'utilisation du sildénafil sans activité sexuelle. Il n'est pas possible de déterminer si ces événements sont directement liés à ces facteurs ou à d'autres facteurs.

Les médicaments traitant les troubles de l'érection, y compris le sildénafil, doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant une malformation anatomique du pénis (comme une angulation, une sclérose des corps caverneux ou la maladie de La Peyronie) ou chez les patients présentant des pathologies susceptibles de les prédisposer au priapisme (comme une drépanocytose, un myélome multiple ou une leucémie).

La tolérance et l'efficacité de l'association du sildénafil avec d'autres traitements des troubles érectiles n'ont pas été étudiées. Il n'est donc pas recommandé de recourir à de telles associations.

Des anomalies visuelles et des cas de neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique ont été rapportés suite à la prise de sildénafil et d'autres inhibiteurs de la PDE5. Le patient doit être averti qu'en cas d'anomalie visuelle soudaine, il doit arrêter la prise de PLAEVZ 50 et consulter immédiatement un médecin.

L'administration concomitante de sildénafil et de ritonavir n'est pas conseillée.

La prudence est recommandée lorsque le sildénafil est administré à des patients prenant un alphabloquant, car il se peut que l'administration concomitante entraîne une hypotension symptomatique chez un faible nombre de sujets sensibles. Ceci survient le plus souvent dans les 4 heures suivant la prise de sildenafil. Afin de minimiser l'éventuelle survenue d'une hypotension orthostatique, les patients sous traitement alpha-bloquant doivent être stables sur le plan hémodynamique avant d'initier un traitement par sildénafil. Une initiation du traitement à la dose de 25 mg doit être envisagée. Par ailleurs, les médecins doivent avertir leurs patients de la conduite à tenir en cas de symptômes d'hypotension orthostatique.

Des études sur les plaquettes sanguines humaines montrent que le sildénafil potentialise l'effet antiagrégant du nitroprussiate de sodium *in vitro*. Il n'existe pas de données sur la tolérance du sildénafil chez les patients présentant des troubles hémorragiques ou un ulcère gastro-duodéal évolutif. Le sildénafil ne doit donc être administré chez ces patients qu'après une évaluation minutieuse du rapport bénéfice-risque.

PLAEVZ 50 n'est pas indiqué chez la femme.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Effets d'autres médicaments sur le sildénafil

Etudes in vitro

Le sildénafil est principalement métabolisé par les isoenzymes 3A4 (voie principale) et 2C9 (voie secondaire) du cytochrome P450 (CYP). Donc, les inhibiteurs de ces isoenzymes peuvent diminuer la clairance du sildénafil.

Etudes in vivo

L'analyse pharmacocinétique de population des données issues des essais cliniques a montré une diminution de la clairance du sildénafil lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4 (tels que le kétoconazole, l'érythromycine, la cimétidine). Bien que l'incidence des effets indésirables n'ait pas été augmentée chez ces patients, lors de l'administration concomitante de sildénafil et d'inhibiteurs du CYP3A4, une posologie initiale de 25 mg doit être envisagée.

L'administration concomitante de 100 mg du sildénafil en prise unique et de l'antiprotéase ritonavir, un inhibiteur très puissant du cytochrome P 450, à l'état d'équilibre (500 mg deux fois par jour), a entraîné une augmentation de 300 % (4 fois) de la C_{max} du sildénafil et une augmentation de 1.000 % (11 fois) de l'ASC du sildénafil. Après 24 heures, les concentrations plasmatiques du sildénafil étaient encore d'environ 200 ng/ml, alors qu'elles étaient d'environ 5 ng/ml lorsque le sildénafil était administré seul. Ceci est en accord avec les effets marqués du ritonavir sur un grand nombre de substrats du cytochrome P 450. Le sildénafil n'a aucun effet sur la pharmacocinétique du ritonavir. Au regard de ces résultats pharmacocinétiques, l'administration concomitante de sildénafil et de ritonavir n'est pas recommandée, et en aucun cas la dose maximale de sildénafil ne doit dépasser 25 mg en 48 heures.

L'administration concomitante de 100 mg de sildénafil en prise unique et de l'antiprotéase saquinavir, un inhibiteur du CYP3A4, à l'état d'équilibre (1200 mg trois fois par jour), a entraîné une augmentation de 140 % de la C_{max} du sildénafil et une augmentation de 210 % de l'ASC du sildénafil. Le sildénafil n'a aucun effet sur la pharmacocinétique du saquinavir. On peut s'attendre à avoir des effets plus marqués avec des inhibiteurs plus puissants du CYP3A4 tels que le kétoconazole et l'itraconazole.

On a observé une augmentation de 182 % de l'exposition systémique au sildénafil (ASC) lors de l'administration d'une dose unique de 100 mg de sildénafil avec l'érythromycine (inhibiteur spécifique du CYP3A4), à l'état d'équilibre (500 mg deux fois par jour pendant 5 jours). Chez des volontaires sains de sexe masculin, aucun effet de l'azithromycine (500 mg par jour pendant 3 jours) n'a été observé sur l'ASC, sur la C_{max}, sur le t_{max}, sur la constante de vitesse d'élimination ou sur la demi-vie du sildénafil ou de son principal métabolite circulant. Chez le volontaire sain, l'administration conjointe de sildénafil (50 mg) et de cimétidine (800 mg), un inhibiteur du cytochrome P450 et un inhibiteur non spécifique du CYP3A4, a entraîné une augmentation de 56 % des concentrations plasmatiques du sildénafil.

Le jus de pamplemousse est un faible inhibiteur du métabolisme médié par le CYP3A4 au niveau de la paroi intestinale et pourrait légèrement augmenter les concentrations plasmatiques du sildénafil. Les anti-acides (hydroxyde de magnésium / hydroxyde d'aluminium) en doses uniques n'ont pas d'effet sur la biodisponibilité du sildénafil.

Bien que des études portant spécifiquement sur les interactions n'aient pas été menées pour tous les médicaments, l'analyse pharmacocinétique de population a montré que l'administration concomitante de substances du groupe des inhibiteurs du CYP2C9 (telles que la tolbutamide, la warfarine, la phénytoïne), ou du CYP2D6 (telles que les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine, les antidépresseurs tricycliques), de diurétiques thiazidiques et apparentés, de diurétiques de l'anse et épargneurs potassiques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des antagonistes calciques, des antagonistes des récepteurs bêta-adrénergiques ou des inducteurs du métabolisme médié par les CYP 450 (tels que la rifampicine et les barbituriques), était sans effet sur les propriétés pharmacocinétiques du sildénafil.

Le nicorandil est un hybride d'activateur des canaux potassiques et de dérivé nitré. En raison de la composante dérivé nitré, il peut entraîner une interaction grave avec le sildénafil.

Effets du sildénafil sur d'autres médicaments

Etudes in vitro

Le sildénafil est un faible inhibiteur des isoenzymes 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4 ($IC_{50} > 150 \mu M$) du cytochrome P 450. La concentration plasmatique maximale du sildénafil étant d'environ $1 \mu M$ après administration aux doses recommandées, il est peu probable que PLAENV 50 affecte la clairance des substrats de ces isoenzymes.

Aucune donnée d'interaction entre le sildénafil et des inhibiteurs non spécifiques des phosphodiésterases tels que la théophylline ou le dipyridamole n'est disponible.

Etudes in vivo

Compte tenu de la connaissance de son mode d'action au niveau de la voie monoxyde d'azote / GMPc, il a été mis en évidence une potentialisation des effets hypotenseurs des dérivés nitrés par le sildénafil; son administration concomitante avec des donneurs de monoxyde d'azote ou avec des dérivés nitrés sous quelque forme que ce soit est donc contre-indiquée.

L'administration concomitante de sildénafil à des patients prenant un traitement alpha-bloquant peut entraîner une hypotension symptomatique chez un faible nombre de sujets sensibles. Ceci survient le plus souvent dans les 4 heures suivant la prise de sildenafil. Dans trois études d'interactions médicamenteuses spécifiques, l'alpha-bloquant doxazosine (4 mg et 8 mg) et le sildénafil (25 mg, 50 mg ou 100 mg) ont été administrés simultanément chez des patients avec une hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) stabilisée sous traitement par doxazosine. Dans les populations de ces études, des réductions additionnelles moyennes de la pression artérielle en décubitus de 7/7 mmHg, 9/5 mmHg, et 8/4 mmHg et des réductions additionnelles moyennes de la pression artérielle en position debout de 6/6 mmHg, 11/4 mmHg et 4/5 mmHg, respectivement, ont été observées. Lorsque le sildénafil et la doxazosine étaient administrés simultanément chez des patients stabilisés sous traitement par doxazosine, des rapports peu fréquents de patients ayant une hypotension orthostatique symptomatique ont été recensés. Ces rapports incluaient des vertiges et des sensations ébrieuses mais aucune syncope.

Aucune interaction significative n'a été observée en cas d'administration concomitante de sildénafil (50 mg) et de tolbutamide (250 mg) ou de warfarine (40 mg), deux substances métabolisées par le CYP2C9.

Le sildénafil (50 mg) ne potentialise pas l'allongement du temps de saignement induit par l'acide acétylsalicylique (150 mg). Le sildénafil (50 mg) ne potentialise pas l'effet hypotenseur de l'alcool chez les volontaires sains ayant une concentration sanguine moyenne maximale d'alcool de 80 mg/dl. Par rapport au placebo, il n'y a pas eu de différence dans le profil de tolérance chez les patients prenant du sildénafil en association avec l'une des classes d'antihypertenseurs suivantes: diurétiques, bêtabloquants, IEC, inhibiteurs de l'angiotensine II, vasodilatateurs, antihypertenseurs d'action centrale, antagonistes adrénergiques, inhibiteurs calciques et alphabloquants. Dans une étude d'interaction spécifique où le sildénafil (100 mg) a été administré avec l'amlodipine chez des patients hypertendus, on a observé une diminution supplémentaire de la pression artérielle systolique de 8 mmHg en position couchée. La diminution supplémentaire de la pression artérielle diastolique correspondante était de 7 mmHg en position couchée. Ces diminutions supplémentaires de la pression artérielle étaient similaires à celles observées lors de l'administration du sildénafil seul à des volontaires sains. Le sildénafil (100 mg) n'affecte pas la pharmacocinétique à l'état d'équilibre du saquinavir et du ritonavir, deux antiprotéases substrats du CYP3A4.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

PLAEVZ 50 n'est pas indiqué chez la femme.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

PLAEVZ 50 peut entraîner des étourdissements et affecter la vision. Avant de conduire ou d'utiliser des machines, vous devez connaître la façon dont vous réagissez sous PLAEVZ 50.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des essais cliniques parmi les patients traités par sildénafil ont été des céphalées, rougeurs, dyspepsie, troubles de la vision, congestion nasale, sensations vertigineuses et altération de la vision des couleurs.

Dans le tableau ci-dessous tous les effets indésirables cliniquement importants, apparus au cours des essais cliniques à une incidence plus importante que le placebo, sont listés par classes de systèmes d'organes et par fréquence (très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ et $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1000$)).

Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables
Affections du système immunitaire Rare	Réactions d'hypersensibilité
Affections du système nerveux Très fréquent Fréquent Peu fréquent Rare Fréquence indéterminée	Céphalées Sensations vertigineuses Somnolence, Hypoesthésie Accident vasculaire cérébral, Syncope Accident ischémique transitoire, Crise d'épilepsie, Récidive de crise d'épilepsie
Affections oculaires	
Fréquent	Troubles visuels, Altération de la vision des couleurs
Peu fréquent	Atteintes conjonctivales, Troubles oculaires, Troubles lacrimaux, Autres troubles de l'œil
Fréquence indéterminée	Neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN), Occlusion vasculaire rétinienne, Altération du champ visuel
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertige, Acouphènes
Rare	Surdité *
Affections vasculaires	
Fréquent	Rougeur
Rare	Hypertension, Hypotension
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Palpitations, Tachycardie
Rare	Infarctus du myocarde, Fibrillation auriculaire
Fréquence indéterminée	Arythmie ventriculaire, Angor instable, Mort subite d'origine cardiaque
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Fréquent	Congestion nasale
Rare	Epistaxis
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Dyspepsie
Peu fréquent	Vomissements, Nausée, Bouche sèche
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Eruption cutanée

Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Myalgie
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquence indéterminée	Priapisme, Erection prolongée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Douleur thoracique, Fatigue
Investigations	
Peu fréquent	Accélération des battements du cœur

* Troubles de l'oreille: Surdité subite. Des cas de diminution ou de perte de l'audition subites ont été rapportés chez un petit nombre de patients après commercialisation et au cours d'essais cliniques avec tous les inhibiteurs de la PDE5, dont le sildénafil.

4.9 Surdosage

Lors des études chez des volontaires recevant des doses uniques allant jusqu'à 800 mg, les effets indésirables étaient les mêmes qu'aux doses plus faibles, mais leur incidence et leur sévérité étaient accrues. Des doses de 200 mg n'apportent pas une efficacité supérieure, mais l'incidence des effets indésirables (céphalées, rougeur de la face, sensations vertigineuses, dyspepsie, congestion nasale, troubles de la vision) était augmentée.

En cas de surdosage, les mesures habituelles de traitement symptomatique doivent être mises en œuvre selon les besoins. Une dialyse rénale ne devrait pas accélérer la clairance du sildénafil, celui-ci étant fortement lié aux protéines plasmatiques et non éliminé par les urines.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique: urologique; Médicaments utilisés dans la dysfonction érectile. Code ATC: G04B E03.

Mécanisme d'action

Le sildénafil est un traitement oral de la dysfonction érectile. Dans le cadre naturel, c'est-à-dire avec une stimulation sexuelle, il rétablit la fonction érectile altérée en augmentant le flux sanguin vers le pénis.

Le mécanisme physiologique responsable de l'érection du pénis implique la libération d'oxyde nitrique (NO) dans le corps caverneux lors d'une stimulation sexuelle. L'oxyde nitrique active alors l'enzyme guanylate cyclase, ce qui entraîne une augmentation des taux de guanosine monophosphate cyclique (GMPc), produisant un relâchement des muscles lisses dans le corps caverneux et permettant l'afflux de sang.

Le sildénafil est un inhibiteur puissant et sélectif de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5) spécifique du GMPc dans le corps caverneux, où la PDE5 est responsable de la dégradation du GMPc. Le sildénafil a un site d'action périphérique sur les érections. Le sildénafil n'a pas d'effet relaxant direct sur le corps caverneux humain isolé, mais améliore considérablement l'effet relaxant du NO sur ce tissu. Lorsque la voie NO / cGMP est activée, comme cela se produit lors d'une stimulation sexuelle, l'inhibition de la PDE5 par le sildénafil entraîne une augmentation des taux de GMPc des corps caverneux. Par conséquent, une stimulation sexuelle est nécessaire pour que le sildénafil produise ses effets pharmacologiques bénéfiques.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le sildénafil est rapidement absorbé. Les concentrations plasmatiques maximales observées sont atteintes dans les 30 à 120 minutes (médiane de 60 minutes) du dosage oral à jeun. La biodisponibilité orale absolue moyenne est de 41% (plage de 25 à 63%). Après administration orale de sildénafil, l'ASC et la Cmax augmentent proportionnellement à la dose dans l'intervalle de dose recommandé (25-100 mg).

Lorsque le sildénafil est pris avec de la nourriture, le taux d'absorption est réduit avec un retard moyen de 60 minutes dans le Tmax et une réduction moyenne de 29% de la Cmax.

Distribution

Le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre (Vd) du sildénafil est de 105 l, indiquant une distribution dans les tissus. Après une dose orale unique de 100 mg, la concentration plasmatique totale maximale moyenne du sildénafil est d'environ 440 ng / ml (CV 40%). Étant donné que le sildénafil (et son principal métabolite N-déméthylé circulant) est lié à 96% aux protéines plasmatiques, la concentration plasmatique libre maximale moyenne du sildénafil est de 18 ng / ml (38 nM). La liaison aux protéines est indépendante des concentrations totales de médicaments.

Biotransformation

Le sildénafil est principalement éliminé par les isoenzymes microsomales hépatiques CYP3A4 (voie principale) et CYP2C9 (voie mineure). Le principal métabolite circulant résulte de la N-déméthylation du sildénafil. Ce métabolite a un profil de sélectivité en phosphodiesterase similaire à celui du sildénafil et une activité in vitro pour la PDE5 d'environ 50% de celle de la molécule mère. Les concentrations plasmatiques de ce métabolite représentent environ 40% de celles observées pour le sildénafil. Le métabolite N-desméthyl est encore métabolisé, avec une demi-vie terminale d'environ 4 heures.

Élimination

La clairance corporelle totale du sildénafil est de 41 l / h avec une demi-vie de phase terminale de 3 à 5 heures. Après administration orale ou intraveineuse, le sildénafil est excrété sous forme de métabolites principalement dans les fèces (environ 80% de la dose orale administrée) et, dans une moindre mesure, dans les urines (environ 13% de la dose orale administrée).

Les volontaires âgés en bonne santé (65 ans et plus) avaient une clairance réduite du sildénafil, entraînant des concentrations plasmatiques de sildénafil et du métabolite N-déméthylé actif environ 90% supérieures à celles observées chez les jeunes volontaires sains (18-45 ans). En raison des différences de fixation des protéines plasmatiques en fonction de l'âge, l'augmentation correspondante de la concentration plasmatique de sildénafil libre était d'environ 40%.

Insuffisance rénale

Chez les volontaires présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine = 30-80 ml / min), la pharmacocinétique du sildénafil n'a pas été modifiée après l'administration d'une dose unique de 50 mg par voie orale. L'ASC et la Cmax moyennes du métabolite N-desméthyl ont augmenté jusqu'à 126% et jusqu'à 73%, respectivement, par rapport aux volontaires non appariés pour l'âge. Cependant, en raison de la grande variabilité inter-sujet, ces différences n'étaient pas statistiquement significatives. Chez les volontaires présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30 ml / min), la clairance du sildénafil était réduite, entraînant une augmentation moyenne de 100% et de 88% de l'ASC et de la Cmax respectivement par rapport aux volontaires non appariés. En outre, les valeurs de l'ASC et de la Cmax du métabolite N-desméthyl ont été augmentées de 200% et 79% respectivement.

Insuffisance hépatique

Chez les volontaires présentant une cirrhose hépatique légère à modérée (Child-Pugh A et B), la clairance du sildénafil était réduite, entraînant une augmentation de l'ASC (84%) et de la Cmax (47%) par rapport aux volontaires non appariés. La pharmacocinétique du sildénafil chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'a pas été étudiée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénicité et toxicité pour la reproduction et le développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose, cellulose microcristalline, amidon de maïs, Instamoel Organic- 102 sodium méthyl parabène, sodium propyl parabène, alcool isopropylique, talc purifié, talc, stéarate de magnésium, glycolate d'amidon sodique, polyvinylpyrrolidone, chlorure de méthylène, Instacoat (IC-U -2068), dioxyde de titane.

6.2 Incompatibilités

N'est pas applicable

6.3 Durée de conservation

36 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament doit être conservé à l'abri de la lumière, en dessous de 30°C.

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

6.5 Nature et contenu de l'emballage

1 plaquettes de 4 comprimés pelliculés.

CONDITIONS DE DELIVRANCE : Liste II**6.6 Précautions particulières d'élimination**

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION MARKETING**Acton Pharma Private Limited**

49-A, Navyug Apts, F-Block, Vikas Puri,

New Delhi-110018

India.

Téléphone: 91-22-20871004

8. NOM ET ADRESSE DE FABRICATION**Trugen Pharmaceuticals Private Limited**

Vill-Tejjupur, near Chudiala Railway station

Roorkee-Haridwar

India.

9. DATE DE PREMIÈRE PRÉSÉLECTION/ DERNIER RENOUVELLEMENT

--

10. DATE DE RÉVISION DU TEXTE

06/2019