

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PRİLAM DR 10 mg/10 mg değiştirilmiş salımlı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film tablet 10 mg doksilamin süksinat ve 10 mg piridoksin hidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1 'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Geciktirilmiş salım sağlayan film tablet

Beyaz renkli, yuvarlak, bikonveks, çentiksiz film tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

PRİLAM DR, geleneksel yöntemlere yanıt vermeyen hamile kadınlarda mide bulantısı ve kusmanın tedavisi için kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavinin birinci gününde önerilen doz, uyku vaktinden önce iki adet PRİLAM DR tablettir. Eğer bu doz yeterli düzeyde semptomları kontrol altında tutabiliyorsa, yatmadan önce her gün iki adet tablet almaya devam edilir. İkinci günün öğleden sonra semptomlar devam ediyorsa, akşam yatmadan önce standart doz olan iki tableti alınıp, üçüncü günün başından itibaren bir tablet sabah, iki tablet yatmadan önce olmak üzere üç tablet almaya, dördüncü günden itibaren bir adet sabah, bir adet öğleden sonra ve iki adet yatmadan önce olmak üzere dört tablet almaya başlanmalıdır.

Günlük olarak önerilen maksimum dozaj 4 tablettir (bir adet sabah, bir adet öğleden sonra ve iki adet yatmadan önce).

Uygulama şekli:

PRİLAM DR'nin aç karnına bir bardak su ile alınması tavsiye edilir (Bakınız. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Hastalar, tabletlerin kırılmaması, bölünmemesi veya çiğnenmemesi gerektiği konusunda uyarılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği:

PRİLAM DR kullanımı karaciğer yetmezliği olan hastalarda değerlendirilmemiştir.

Böbrek yetmezliği

PRİLAM DR kullanımı böbrek yetmezliği olan hastalarda değerlendirilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

18 yaşının altındaki çocuklarda PRİLAM DR kullanılmamalıdır.

Çocuklarda aşırı doz ile doksilamine maruz kalma durumunda ölümcül olayların rapor edildiği bilinmektedir. Aşırı doz durumlarında öncelikle koma durumu, epilepsi nöbetleri ve ani kalp durmaları belirtilmiştir. Çocuklar aniden kalp durması bakımından yüksek risk grubunu oluşturmaktadır. Çocuklar için zehirli doz olarak 1,8 mg/kg'nin üzeri rapor edilmiştir. 3 yaşında bir çocuk 1.000 mg doksilamin süksinat aldıktan 18 saat sonra ölmüştür. Bununla beraber, doksilamin miktarı ile doksilamin plazma seviyesi ve klinik semptomatoloji arasında bir bağ görülmemiştir.

Geriatrik popülasyon

Veri yoktur.

4.3.Kontrendikasyonlar

Etken madde doksilamin süksinat ya da piridoksin hidroklorür veya bölüm 6.1'de sıralanan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

Monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri ile birlikte kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Astım, yüksek göz içi basıncı, dar açılı glokom, mide ülseri, piloroduodenal obstrüksiyon ve idrar torbası obstrüksiyonuna sahip hastaların PRİLAM DR'yi dikkatle kullanmaları gerekmektedir.

PRİLAM DR'nin, santral sinir sistemi depresanı ve alkol kullanan kadınlar için eşzamanlı olarak kullanımı tavsiye edilmemektedir. Kombinasyon durumunda, yüksek uyku hali ile kazalara ya da düşmelere sebebiyet verebilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

PRİLAM DR'nin kullanımı Monoamin Oksidaz İnhibitörleri (MAOI) kullanan kadınlarda kontrendike olup, antihistaminlerdeki antikolinerjik etkilerini artırıp uzatabilmektedir. Alkol ve diğer santral sinir sistemi depresanlarının PRİLAM DR ile birlikte kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Yiyecek ile etkileşim çalışmalarında PRİLAM DR'nin etkilerinin azalmasına ve gecikmesine sebebiyet vermektedir. PRİLAM DR yemeklerle beraber alındığında etkileri oldukça azalabilir (Bakınız 5.2. Farmakokinetik özellikler). Bu nedenle, PRİLAM DR boş mideye bir bardak su ile beraber alınmalıdır (Bakınız 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalarda kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

Veri yoktur.

Böbrek yetmezliği

PRİLAM DR kullanımı karaciğer yetmezliği olan hastalarda değerlendirilmemiştir.

Karaciğer yetmezliği

PRİLAM DR kullanımı böbrek yetmezliği olan hastalarda değerlendirilmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: A

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Kontrasepsiyon ile ilgili veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

PRİLAM DR hamile kadınların kullanımı için tasarlanmıştır.

Doksilamin süksinat ve piridoksin hidroklorürün bileşimi pek çok epidemiyolojik çalışmaya tabi olmuştur (topluluk, durum kontrolü ve meta-analizler) ve olası teratojenitenin tespit edilmesi için tasarlanmıştır. Meta-analiz sırasında 16 topluluk ile 11 kontrollü çalışma gerçekleştirilmiş ve doksilamin süksinat ve piridoksin hidroklorürün birleşiminde üç aylık dönemlerde maruz kalmalar sonucunda şekil bozukluğu ile karşılaşılmemiştir. İkinci meta-analiz sırasında 12 topluluk ile 5 kontrollü çalışmaları gerçekleştirilmiş, doksilamin süksinat ve piridoksin hidroklorürün birleşiminde üç aylık dönemlerde maruz kalmalar sonucunda disiklomin hidroklorür eklenmesinden bağımsız olarak cenin anormallikleri ile ilgili önemli bir ilişkiye istatistiksel olarak rastlanmamıştır.

Doksilamin süksinat ve piridoksin hidroklorürün etkileri embriyofetal gelişim döneminde fareler ve maymunlar üzerinde denenmiştir.

Günlük tedavi hamile farelerde doksilamin süksinat ve piridoksin hidroklorürün organ üremesi sırasında (hamileliğin 6 – 15 günü) 60 ve 100 katı klinik dozun vücut alanına uygulaması; artmış fetal rezorbsiyon, azalmış cenin vücut ağırlığı ve artan kemik farklılıkları ve azalmış kemikleşmeler ile sonuçlanmıştır.

Hamile sinomolgus maymunlarına, günlük olarak organ üremesi sırasında doksilamin süksinat ve piridoksin hidroklorür uygulanmıştır (hamileliğin 22-50 günleri). Doğum sırasında bir bozukluğa rastlanmamıştır. Embriyoda, ceninde ya da annede vücut bölgesi alanında, önerilen klinik dozun 3,2 katı fazla uygulandığı halde bir bozukluk görülmemiştir. Benzer bir şekilde tasarlanmış bir diğer çalışmada hamile sinomolgus ve al yanaklı maymunlar ve babunlar kullanılmış ve ceninlerde ventriküler septal defektler gebeliğin 100. gününde gözlemlenmiştir. Bu çalışmada kullanılan dozaj vücut bölgesine yayılacak olan dozajdan 0,5 – 20 kat arası daha fazladır ve doz ile ventriküler septal defektler arasında bir bağlantı görülmemiştir. Dönem sırasında doğan maymunlarda hiçbir ventriküler septal defekt görülmemiştir. Doksilamin

süksinat ve piridoksin hidroklorürün kombinasyonunun 4 günlük periyodlarla hamileliğin 22. ve 41. günlerinde uygulanmış, ventriküler septal defektler hamileliğinin 100. gününde sinomolgus maymunlarında da görülmemiştir.

Laktasyon dönemi

PRİLAM DR emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Doksilamin süksinat anne sütü ile atılmaktadır. Büyük ihtimalle anne sütü ile doksilamin süksinata maruz kaldığı düşünülen bebeklerde, heyecan, sinirlilik ve sedasyon etkileri raporlanmıştır. Nefes darlığı çeken ya da diğer solunumla ilgili sendromları olan bebekler PRİLAM DR'nin sedasyon etkilerine karşı yatkın olup, sonuç olarak nefes darlığı ve diğer solunumla ilgili koşullarda artış gözükmemektedir.

Piridoksin hidroklorür anne sütü ile atılmaktadır. Piridoksin hidroklorürün anne sütü ile bebeklere geçmesi konusunda herhangi bir yan etki raporlaması bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

PRİLAM DR, içeriğinde bulunan doksilamin süksinat nedeniyle uyuşukluğa sebep olabileceğinden, araç ve makine kullanımı gibi dikkat gerektiren durumlarda kullanılmamalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Advers etkiler, aşağıdaki sıklık sıralamasına göre verilmektedir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) ve seyrek ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/ 10000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Klinik deneyler farklı koşullar altında uygulandığı için, farklı yan etkiler gözlemlenmiştir. Fakat ilacın klinik deneylerinde maruz kalınan oranlar, başka bir ilacın oranlarıyla doğrudan kıyaslanamayacaktır ve klinik deneydeki oranlar bu duruma yansıtılamayacaktır.

Doksilamin süksinat/Piridoksin hidroklorürün güvenliliği ve etkinliği, plasebo etkisi içeren ilaçlar ile ve hamilelik döneminde mide bulantısı ve kusmaya maruz kalan 261 kadın ile çok merkezli randomize çalışmalar ile karşılaştırılmıştır. Yaklaşık gebelik süresi 9,3 haftaya tekabül etmektedir ve 7 hafta ile 14 haftalık gebelik içerisindeki kadınlar üzerinde uygulanmıştır. Doksilamin süksinat/piridoksin hidroklorürün yan etkileri yüzde beş (%5)'den daha fazla etkileşime geçmiştir ve Tablo 1'de özetle yer verildiği üzere plasebonun etkisi daha fazla olmuştur.

Tablo 1: 15 günlük plasebo kontrollü doksilamin süksinat/piridoksin hidroklorür çalışması sırasında yan etkilere maruz kalan deneklerin sayısı (%) 5'in altında olanlar (Sadece % 5'in üzerinde yan etkiye maruz kalan kişiler ve plasebo etkisinde olan dikkate alınmıştır.)

	Doksilamin süksinat - Piridoksin hidroklorür	Plasebo
Uyuşukluk	(N = 133)	(n = 128)
	19 (14.3%)	15 (11.7%)

Sinir Sistemi hastalıkları

Yaygın: Uyuşukluk, alkol de dahil olmak üzere santral sinir sistemi depresanları ile beraber kullanımından kaynaklanabilecek düşme ve kazalar

Pazarlama sonrası dönemde bildirilen advers olaylar

Bu olaylar belirsiz büyüklükte bir popülasyondan gönüllü olarak rapor edildiğinden dolayı sıklığını tahmin etmek veya ilaca maruz kalma ile nedensel bir ilişki kurmak her zaman mümkün değildir.

Bağıışıklık sistemi hastalıkları

Aşırı duyarlılık

Psikiyatrik hastalıkları

Anksiyete, oryantasyon bozukluğu, uykusuzluk, kâbuslar

Sinir sistemi hastalıkları

Baş dönmesi, baş ağrısı, migren, uyuşma, karıncalanma veya yanma hissi gibi duyuşal bozukluklar, psikomotor hiperaktivite

Göz hastalıkları

Bulanık görme, görsel rahatsızlıklar

Kardiyak hastalıkları

Solunum güçlüğü, çarpıntı, düzensiz kalp atışı

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Baş dönmesi

Gastrointestinal hastalıkları

Karın şişliği, karın ağrısı, kabızlık, ishal

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Hiperhidroz, kaşıntı, kızarıklık, makülopopüler cilt bozuklukları

Böbrek ve idrar hastalıkları

İdrar zorluğu, idrar retansiyonu

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Göğüs kafesinde rahatsızlık, yorgunluk, sinirlilik, keyifsizlik

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

PRİLAM DR geciktirilmiş salım içeren bir formüle sahip olduğu için zehirlenmeye işaret eden belirtiler ve semptomların aniden görülmemesi mümkün olacaktır.

Aşırı dozda PRİLAM DR kullanımı sonucu meydana gelecek olan işaretler ve semptomlar, rahatsızlık, ağız kuruluğu, irileşmiş gözbebekleri, uykulu hali, baş dönmesi, zihinsel karışıklık ve kalp çarpıntısı olarak kendisini göstermektedir.

Zehirleyici dozlar içerisinde doksilamin antikolinergik etkiler doğurmaktadır. Bu etkiler, nöbetler, rabdomiyoliz, akut böbrek yetmezliği ve ölüm gibi etkiler ile kendisini göstermektedir.

Tedavinin gerekli olduğu durumlarda, mide lavajı ya da aktif kömür kullanımı ile tüm bağırsak temizliği ve semptomatik tedavi gerekli olacaktır.

5.FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Aminoalkil eterler, doksilamin kombinasyonları

ATC kodu: R06AA59

PRİLAM DR'nin etki mekanizması bilinmemektedir.

PRİLAM DR'nin güvenliliği ve etkinliği, plasebo ile ve hamilelik döneminde mide bulantısı ve kusmaya maruz kalan 261 kadın ile çift bilinmez, rasgele, çok merkezli deneyler ile karşılaştırılmıştır. Yetişkin kadınlar 18 yaşında ya da daha yaşlı olup, 7 ila 14 haftalık gebelik süresi içindedirler (ortalama gebelik süresi 9 hafta) ve mide bulantısı ve kusmaya maruz kalmaktadırlar. 14 günlük süre boyunca PRİLAM DR ya da plasebo olarak deneye tabi tutulmuşlardır. İlk gün yatmadan önce iki tablet PRİLAM DR verilmiştir. Eğer ikinci gün öğlen mide bulantısı ya da kusma semptomları devam ediyorsa, denekler akşam standart iki doz ilacı almış ve ertesi gün, üçüncü günün başında bir tablet daha almış ve akşam iki tablet daha almışlardır. Dördüncü günde ($\pm$ 1gün) klinik ziyareti sırasında semptomlar devam ediyorsa bir sonraki gün deneğin öğleden sonra bir tablet daha almak üzere yönlendirilmiştir.

Toplam dört tablet (bir sabah, bir öğleden sonra ve iki yatmadan önce) günlük olarak alınmaktadır.

Tedavi süresi boyunca PRİLAM DR tarafından tedavi edilen hastaların %19'u günde iki tablet almıştır %21'i günde üç tablete çıkmıştır ve %60'ı günlük olarak dört tablet almıştır.

Öncelikli etkinlik son noktası on beşinci günden Kusma Hamilelik Bireysel-Nitelikleri skoru (PUQE) uyarınca değiştirmektedir. PUQE skoru günlük kusma nöbetlerini ve toplam kusma sayısını, mide bulantılarının saat bazında günlük olarak uzunluğunu ve nihai olarak semptom sıklığının skorunu 3 (hiçbir semptom olmaması) ve 15 (çok yoğun derecede semptoma maruz kalmak) arasında hesaplamaktadır.

Temel referansı hattı olarak ortalama PUQE skoru PRİLAM DR ile 9,0 ve plasebo ile 8,8 ortalamasındadır. Ortalamada 0,7'lik bir düşüş (%95 güven aralığı 0.2'den 1.2'ye kadar ilerlemekte olup p-değeri 0.006'ya tekabül etmektedir.) değer azalış ortalaması (mide bulantısı ve kusma semptomları) temel referans hattı olarak PUQE skoru on beşinci günde plasebo ile kıyasla azalma göstermiştir.

Tablo 2: Doksilamin süksinat/piridoksin hidroklorür ile temel referans hattından öncelikli etkinlik son noktası içerisinde Kusma Hamilelik Bireysel-Nitelikleri Skoru (PUQE) uyarınca on beşinci gün değişikliklerini gösteren tablo (Nihai gözlem ile bireyleri tedavi etme hedefiyle gerçekleştirilmiş.)

PUQE Skoru*	Doksilamin+ Piridoksin	Plasebo	Tedavi Değişikliği (% 95 Güven Aralığı)
Temel referans hattında on beşinci gün itibariyle mevcut kalan değişiklik	9.0 ± 2.1 -4.8 ± 2.7	8.8 ± 2.1 -3.9 ± 2.6	-0.7 [-1.2, -0.2]

* Kusma Hamilelik Bireysel-Nitelikleri (PUQE) skoru günlük kusma nöbetlerini ve toplam kusma sayısını, mide bulantılarının saat bazında günlük olarak uzunluğunu ve nihai olarak semptom sıklığının skorunu 3 (hiçbir semptom olmaması) ve 15 (çok yoğun derecede semptoma maruz kalmak) arasında hesaplamaktadır. Temel referans hattı kayıt etme günü tanımlandırılmış olan PUQE skoru ile belirtilmektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

PRİLAM DR'nin farmakokinetikleri sağlıklı hamile olmayan yetişkin kadınlar üzerinde karakterize edilmiştir. Farmakokinetik sonuçlar doksilamin ve piridoksin için vitamin B6 metabolitlerinde piridoksal, piridoksal 5' - fosfat, piridoksamin ve piridoksamin 5' – fosfat için Tablo-6'te özetlenmiştir.

Genel özellikler

Emilim:

Bir doz (iki tablet) ve çoklu doz (günde dört tablet) açık etiket çalışma güvenlik ve PRİLAM DR'nin farmakokinetik profili için sağlıklı ve hamile olmaya kadınlar üzerinde deneye tabi tutulmuştur. Tekli dozlar (yatmadan önce iki tablet) birinci ve ikinci günlerde uygulanmıştır. Çoklu dozlar (sabah bir tablet, öğleden sonra bir tablet ve yatmadan önce iki tablet) üçüncü ve

on sekizinci günler arasında uygulanmıştır.

Kan örnekleri farmakokenetik analiz için doz verimi öncesinde ve sonrasında ikinci ve on sekizinci günlerde temin edilmiştir ve doz öncesi olarak yatmadan önce dokuzuncu, onuncu, on birinci, on altıncı, on yedinci ve on sekizinci günlerde alınmıştır.

Doksilamin ve piridoksin sindirim sistemi alanında, özellikle boş bağırsak içerisinde absorbe edilmiştir.

Doksilamin ve piridoksin'in Cmax değeri sırasıyla 7,5 ve 5,5 saat içerisinde elde edilmiştir. (Lütfen Tablo-3'ye bakınız).

Tablo 3: Doksilamin süksinat/piridoksin hidroklorürün sağlıklı ve hamile olmayan yetişkin kadınlardaki tek doz ve çoklu dozaj farmakokenetik değerleri

	Tek Doz			Çoklu Doz		
	AUC0-inf (ng•h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC0-inf (ng•h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)
Doksilamin	1280.9 ±	83.3 ±	7.2 ± 1.9	3721.5 ± 1318.5	168.6 ±	7.8 ± 1.6
Piridoksin	43.4 ± 16.5	32.6 ±	5.7 ± 1.5	64.5 ± 36.4	46.1 ±	5.6 ± 1.3
Piridoksal	211.6 ±	74.3 ±	6.5 ± 1.4	1587.2 ±	210.0 ±	6.8 ± 1.2
Piridoksal 5`Fosfat	1536.4 ±	30.0 ±	11.7 ± 5.3	6099.7 ± 1383.7	84.9 ±	6.3 ± 6.6
Piridoksamin		0.5 ± 0.7	5.9 ± 2.1	2.6 ± 0.8	0.5 ± 0.2	6.6 ± 1.4
Piridoksamin 5`Fosfat		0.7 ± 0.5	14.8 ± 6.6	94.5 ± 58.0	2.3 ± 1.7	12.4 ±11.2

Çoklu doz uygulaması durumunda Doksilamin süksinat/Piridoksin hidroklorürün derişiminde doksilamin Cmax değerlerinde artış görülmekte olup, AUC0 son olarak emilim göstermiştir. Maksimum derişime ulaşma süresi çoklu doz uygulamasında değışiklik göstermemiştir. Ortalama birikim indeksi 1.0'dan daha fazla değildir ve aşağıdaki çoklu doz uygulamasında görüleceğı üzere (Lütfen Tablo-3'e bakınız) doksilamin birikimi işaret edilmektedir.

Piridoksin için herhangi bir birikim görünmese de ortalama birikim indeksi her bir metabolit için (piridoksal, piridoksal 5' fosfat, piridoksamin, piridoksamin 5' fosfat) Doksilamin süksinat/Piridoksin hidroklorürün çoklu doz uygulamasında 1,0'dan daha fazla görülmektedir. Aşağıdaki çoklu doz uygulamasında görüleceğı üzere (Lütfen Tablo-1'e bakınız) maksimum derişime ulaşma süresi çoklu doz uygulamasında değışiklik göstermemiştir.

Tablo 4: Doksilamin süksinat/piridoksin hidroklorürün tekli doz ve çoklu doz durumundaki farmakokinetikleri

Doksilamin süksinat/Piridoksin hidroklorürün sağlıklı hamile olmayan yetişkin kadınlara uygulanması

		AUC _{0-son} (ng•h/mL)	AUC _{0-inf} (ng•h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)
Doksilamin Ortalaması ±SD N=18	Tekli	911.4 ± 205.6	1280.9 ± 369.3	83.3 ± 20.6	7.2 ± 1.9	10.1 ± 2.1
	Çoklu	3661.3 ± 1279.2	3721.5 ± 1318.5	168.6 ± 38.5	7.8 ± 1.6	11.9 ± 3.3
Piridoksin Ortalaması SD N=18	Tekli	39.3 ± 16.5	43.4 ± 16.5	32.6 ± 15.0	5.7 ± 1.5	0.5 ± 0.2
	Çoklu	59.3 ± 33.9	64.5 ± 36.4	46.1 ± 28.3	5.6 ± 1.3	0.5 ± 0.1

Yemek uygulamaları hem doksilaminin hem de piridoksinin absorpsiyon hızını yavaşlatmaktadır. Bu gecikme doksilaminin derişiminin en üst noktaya yavaş çıkmasından kaynaklanmakta olup, absorpsiyon etkilenmemektedir. (Lütfen Tablo-5'e bakınız).

Yemek etkisinin en üst noktada absorbe edilmesi sırasında piridoksin içeriği daha kompleks olmak durumundadır çünkü piridoksal, piridoksal 5' fosfat, piridoksamin, piridoksamin 5' fosfat metabolitleri ayrıca biyolojik faaliyetin içerisinde yer almaktadırlar. Yiyecekler piridoksinin biyoyararlanımını büyük derecede düşürmekte olup C_{max} değerini düşürmekte ve AUC değerleri açlık durumuna kıyasla yaklaşık olarak yüzde elli daha düşük değer göstermektedir. Bunun tam tersi olarak yiyecekler piridoksal 5' fosfat, C_{max} ve absorpsiyon değerini nispeten arttırmaktadır. Piridoksamin ve piridoksamin 5' fosfat için karın tokluğu durumunda absorbe edilme değerleri düşüklük göstermektedir.

Tablo 5: Doksilamin süksinat/Piridoksin hidroklorürün sağlıklı hamile olmayan yetişkin kadınlara açlık ve tokluk durumundaki uygulanması ilişkin farmakokinetikleri

		AUC0-t (ng•h/mL)	AUC0-inf (ng•h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	T1/2 (h)
Doksilamin Ortalaması ±SD N=18	Açlık	1407.2 ± 336.9	1447.9 ± 332.2	94.9 ± 18.4	5.1 ± 3.4	12.6 ± 3.4
	Tokluk	1488.0 ± 463.2	1579.0 ± 422.7	75.7 ± 16.6	14.9 ± 7.4	12.5 ± 2.9
Piridoksin Ortalaması SD N=18	Açlık	33.8 ± 13.7	39.5 ± 12.9	35.5 ± 21.4	2.5 ± 0.9	0.4 ± 0.2
	Tokluk	18.3 ± 14.5	24.2 ± 14.0	13.7 ± 10.8	9.3 ± 4.0	0.5 ± 0.2

Dağılım:

Piridoksin, özellikle albümin olmak üzere proteinlere yüksek oranda bağlanırlar. Esas aktif metaboliti piridoksal 5' fosfat (PLP) olup en azından dolaşımdaki vitamin B6 derişimlerinin yüzde altmışını uygulamaya almaktadır.

Biyotransformasyon:

Doksilamin, N-dealkilasyon tarafından karaciğerde metabolizasyon gerçekleşmektedir ve esas metabolitleri N-desmetil-doksilamin ve N, N-didesmetildoksilamini içermektedir.

Piridoksin bir ön ilaç olarak karaciğerde metabolize edilmektedir.

Eliminasyon:

Doksilamin, N-desimetil-doksilamin ve N, N- didesmetildoksilamin böbrekler tarafından atılmaktadır.

Doksilaminin yarılanma süresi ve piridoksinin eliminasyon yarı ömrü 12,5 ve 0,5 saattir (Lütfen Tablo-6'ya bakınız).

Tablo 6: Doksilamin süksinat/Piridoksin hidroklorürün terminal çıkış yarı ömrü (T1/2) iki tabletten tek doz olarak açlık koşullarında sağlıklı hamile olmayan yetişkin kadınlarda uygulanması

	T1/2 (h)
Doksilamin	12.6 ± 3.4
Piridoksin	0.4 ± 0.2
Piridoksal	2.1 ± 2.2
Piridoksal 5'-Fosfat	81.6 ± 42.2
Piridoksamin	3.1 ± 2.5
Piridoksamin 5'-Fosfat	66.5 ± 51.3

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

İki yıllık bir süre içerisinde kanser üremesine ilişkin doksilamin süksinat çalışmaları farelerde ve sıçanlarda gerçekleştirilmiştir. Doksilamin süksinatın kanserojen potansiyele sahip olmadığı düşünülmektedir. Kanserojen potansiyele ilişkin olarak priodoksin hidroklorür için çalışma gerçekleştirilmemiştir.

6.FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Magnezyum stearat
Mannitol
Dibazik kalsiyum fosfat dihidrat
Hidroksipropilmetil selüloz
Polietilen glikol
Metakrilik asit ve etil akrilat kopolimer
Talk
Titanyum dioksit
Trietil sitrat
Kolloidal silika
Sodyum bikarbonat
Sodyum lauril sülfat
Polisorbat 80

6.2. Geçimsizlikler

Mevcut değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Oda sıcaklığında 25°C'nin altında ve ışıktan korunarak saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PRİLAM DR, 30 film tablet içeren Alüminyum-Alüminyum (Alu/Alu) blister ambalajda takdim edilmiştir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7.RUHSAT SAHİBİ

İlko İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Veysel Karani Mah. Çolakoğlu Sok. No:10
34885 Sancaktepe /İstanbul
Tel: 0216 564 80 00
Faks: 0216 564 80 99

8. RUHSAT NUMARASI

2018/56

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 08.02.2018
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ