

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavinin birinci gününde önerilen doz, uyumadan önce iki adet PRİLAM DR tablettir. Eğer bu doz yeterli düzeyde semptomları kontrol altında tutabiliyorsa, uyumadan önce her gün iki adet tablet almaya devam edilir. 2. günün öğleden sonrasında semptomlar devam ediyorsa, akşam yatmadan önce standart doz olan iki tableti alınıp, 3. günün başından itibaren bir tablet sabah, iki tablet uyumadan önce olmak üzere üç tablet alınır. 4. günde semptomlar hala düzelmediyse 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 (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Hastalar, tabletlerin kırılmaması, bölünmemesi veya çığnmemesi 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 doksilamine maruz kalma durumunda ölümcül olayların rapor edildiği bilinmektedir. Aşırı doz vakaları koma, grand mal nöbetleri ve ani kalp durmaları ile karakterizedir. Çocuklar ani kalp durması bakımından yüksek risk grubunu oluşturmaktadır. 1,8 mg/kg üzeri dozlar çocuklar için toksik doz olarak 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 görölmemiştir.

Geriyatrik popülasyon

Veri yoktur.

4.3.Kontrendikasyonlar

Etkin 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, PRİLAM DR'nin santral sinir sistemi üzerine yan etkilerini artıracadığından ve uzatacığından monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri ile birlikte kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

PRİLAM DR antikolinergik özelliklere sahiptir bu yüzden de astım, yüksek göz içi basıncı, dar açılı glokom, mide ülseri, piloroduodenal obstrüksiyon ve mesane boynu obstrüksiyonuna sahip hastaların PRİLAM DR'yi dikkatle kullanmaları gerekmektedir.

PRİLAM DR'nin, alkol de dahil olmak üzere santral sinir sistemi depresanları ile eşzamanlı kullanımı tavsiye edilmemektedir; aşırı uyku hali ile kazalara ya da düşmelere sebebiyet verebilir.

Metadon, opiatlar ve fensiklidin fosfat için doksilamin süksinat ve piridoksin hidroklorür kombinasyonunun birlikte kullanımından dolayı hatalı pozitif sonuç veren idrar tarama testleri bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

PRİLAM DR'nin kullanımı Monoamin Oksidaz İnhibitörleri (MAOI) kullanan kadınlarda kontrendike olup, antihistaminlerin antikolinergik etkilerini uzatabilir ve/veya artırabilirler. Alkol ve diğer santral sinir sistemi depresanlarının (örn. hipnotik sedatifler, transkilizanlar vb.) 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 (Bkz. Bölüm 5.2. Farmakokinetik özellikler). Bu nedenle, PRİLAM DR boş mideye bir bardak su ile beraber alınmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli).

Metadon, opiatlar ve fensiklidin fosfat için gerçekleştirilen idrar tarama testleri doksilamin süksinat/piridoksin hidroklorür ile birlikte kullanımından dolayı hatalı pozitif sonuç verebilir. İmmunoassay analiz sonucunun pozitif çıkması durumunda maddenin kimliğini doğrulamak için Gaz Kromatografisi Kütle Spektrometresi (GC-MS) gibi doğrulayıcı testler gerçekleştirilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalarda kullanılmamalıdır.

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, geleneksel yöntemlere yanıt vermeyen kadınlarda gebelik döneminde mide bulantısı ve kusmanın tedavisi için tasarlanmıştır. Doksilamin süksinat ve piridoksin hidroklorür kombinasyonunun anne üzerindeki riskleri tartışılmaktadır. Gebe kadınlarda gerçekleştirilen epidemiyolojik çalışmalarda konjenital malformasyon riskinde artış görülmemiştir.

Doksilamin süksinat ve piridoksin hidroklorür kombinasyonu olası teratojenitenin tespit edilmesi için tasarlanmış pek çok epidemiyolojik çalışmaya tabi olmuştur (Kohort, vaka-kontrol çalışmaları ve meta-analizler). 16 kohort meta-analizi ve 11 vaka-kontrol çalışmasında, doksilamin süksinat ve piridoksin hidroklorür kombinasyonu ile birinci trimesterde artmış malformasyon riski raporlanmamıştır. İkinci 12 kohort meta-analiz ve 5 vaka-kontrol çalışmalarında birinci trimesterde doksilamin süksinat ve piridoksin hidroklorür kombinasyonu ile fetal anomalite arasında anlamlı bir ilişki raporlanmamıştır. Üç aylık dönemlerde maruz kalmalar sonucunda disiklomin hidroklorür eklenmesinden bağımsız olarak cenin anormallikleri ile ilgili önemli bir ilişkiye istatistiksel olarak rastlanmamıştır.

Laktasyon dönemi

PRİLAM DR emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Doksilamin süksinatın moleküler ağırlığı, anne sütüne geçişin beklenebileceği kadar düşüktür. Anne sütü ile doksilamin süksinata maruz kalan bebeklerde, büyük ihtimalle doksilamin süksinata bağlı olduğu düşünülen heyecan, sinirlilik ve sedasyon etkileri raporlanmıştır. Apne veya diğer solunum sendromları olan bebekler, apne veya solunum rahatsızlıklarının kötüleşmesine yol açan bu ilacın yatıştırıcı etkilerine karşı özellikle savunmasız olabilirler. Piridoksin hidroklorür anne sütüne geçer. Piridoksin hidroklorürün anne sütü ile bebeklere geçmesi konusunda herhangi bir yan etki raporlaması bulunmamaktadır.

Üreme yeteneği/ Fertilité

Veri yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

PRILAM 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 ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/ 10000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Klinik çalışmalar çok çeşitli koşullar altında yürütüldüğünden, bir ilacın klinik çalışmalarında gözlemlenen advers reaksiyon oranları, başka bir ilacın klinik çalışmalarındaki oranlarla doğrudan karşılaştırılmaz ve klinik uygulamada gözlemlenen oranları yansıtmaz.

Doksilamin süksinat/piridoksin hidroklorürün güvenliliği ve etkinliği, gebelikte bulantı ve kusma şikayetleri olan 261 kadında çift kör, randomize, çok merkezli bir plasebo kontrollü çalışmayla incelenmiştir. Katılımcıların ortalama gebelik yaşı 9,3 hafta, dağılım aralığı 7-14 hafta idi. Doksilamin süksinat/piridoksin hidroklorür ile $\geq \%5$ insidansta olan advers reaksiyonlar ve plasebo insidansını aşan advers reaksiyonlar Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1: 15 günlük plasebo kontrollü çalışmada, $\geq \%5$ olumsuz reaksiyon görülen deneklerin sayısı

(Plaseboya göre doksilamin süksinat/piridoksin hidroklorür ilacı ile görülme Sıklığı $\geq \%5$ Bir İnsidansda Meydana Gelen Yan Etkiler)

	Doksilamin süksinat - Piridoksin hidroklorür	Plasebo
Somnolans	(N= 133)	(n= 128)
	19 (14,3%)	15 (11,7%)

Sinir Sistemi hastalıkları

Yaygın: Somnolans, 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.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Aşırı duyarlılık

Psikiyatrik hastalıkları

Bilinmiyor: Anksiyete, oryantasyon bozukluğu, uykusuzluk, kâbuslar

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Baş dönmesi, baş ağrısı, migren, parestezi, psikomotor hiperaktivite

Göz hastalıkları

Bilinmiyor: Bulanık görme, görme bozuklukları

Kardiyak hastalıkları

Bilinmiyor: Solunum güçlüğü, çarpıntı, düzensiz kalp atışı

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Bilinmiyor: Vertigo

Gastrointestinal hastalıkları

Bilinmiyor: Karın şişliği, karın ağrısı, kabızlık, ishal

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Hiperhidroz, kaşıntı, döküntü, makülopapüler döküntü

Böbrek ve idrar hastalıkları

Bilinmiyor: İdrar zorluğu, idrar retansiyonu

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Bilinmiyor: 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 semptomlar hemen görülmeyebilir.

Aşırı dozda PRİLAM DR kullanımı sonucu meydana gelecek olan işaretler ve semptomlar, huzursuzluk, ağız kuruluğu, irileşmiş gözbebekleri, uykulu olma, 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.

Doksilamin/piridoksin kombinasyonunun güvenliliği ve etkinliğini desteklemek için, gebelik döneminde mide bulantısı ve kusma tedavisi için çift kör, randomize, çok merkezli, plasebo kontrollü çalışma yapılmıştır. 18 yaş ve üstü ve 7-14 haftalık gestasyona (ortalama 9 haftalık gebelik) sahip olan yetişkin kadınlarda bulantı ve kusması şikayetleri için 14 gün plaseboya karşı randomize edilmiştir. 1. gün uyumadan önce iki tablet uygulanmıştır. Eğer 2. gün öğlen mide bulantısı ya da kusma semptomları devam ediyorsa, denekler akşam standart iki doz ilacı almış ve ertesi gün, 3. günün başında bir tablet daha almış ve akşam iki tablet daha almışlardır. 4. günde (\pm 1gün) klinik ziyareti sırasında semptomlar devam ediyorsa bir sonraki gün denek 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 doksilamin/piridoksin kombinasyonu ile tedavi edilen hastaların %19'u günde iki tablete kalmış %21'i günde üç tablete çıkmıştır ve %60'ı günlük olarak dört tablet almıştır.

Primer etkinlik sonlanım noktası, taban çizgisinden 15. güne, KHBN (Kusma Hamilelik Bireysel-Nitelikleri) skorundaki değişiktir. KHBN 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 semptom maruz kalmak) arasında hesaplamaktadır.

Ortalama KHBN skoru doksilamin/piridoksin kombinasyonu ile 9,0 ve plasebo ile 8,8 olmuştur.

Doksilamin/piridoksin kombinasyonu ile 15. günde KHBN skorunda plaseboya göre 0,7'lik (%95 Güven Aralığı (GA) 0,2-1,2 ve $p=0,006$) ortalama bir azalma (bulantı ve kusma semptomlarında düzelme) görülmüştür.

Tablo 2: Başlangıç noktasından 15. güne KHBN skoru

KHBN Skoru*	Doksilamin+ Piridoksin	Plasebo	Tedavi Farkı (%95 GA)
Başlangıç noktası	9,0 \pm 2,1	8,8 \pm 2,1	-0,7 [-1,2, -0,2]
Başlangıç noktasından 15. güne değişim	-4,8 \pm 2,7	-3,9 \pm 2,6	

*Kusma Hamilelik Bireysel-Nitelikleri (KHBN) 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 semptom maruz kalmak) arasında hesaplamaktadır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

PRİLAM DR'nin farmakokinetikleri sağlıklı hamile olmayan yetişkin kadınlar üzerinde

karakterize edilmiştir. Doksilamin, piridoksin ve B6 vitamini metabolitleri (piridoksin, piridoksal, piridoksal 5'-fosfat, piridoksamin ve piridoksamin 5'-fosfat) için farmakokinetik sonuçlar tablo 3'te özetlenmiştir.

Genel özellikler

Emilim:

Sağlıklı ve gebe olmayan kadınlarda, tek doz (iki tablet) ve çoklu doz (günde dört tablet) olmak üzere açık etiketli çalışmada güvenliliği ve farmakokinetiği değerlendirilmiştir.

Tekli dozlar (yatmadan önce iki tablet) birinci ve ikinci günlerde uygulanmış; çoklu dozlar (sabah bir tablet, öğleden sonra bir tablet ve yatmadan önce iki tablet) üçüncü ve on sekizinci günler arasında uygulanmıştır.

Farmakokinetik analiz için kan örnekleri dozlama öncesinde ve sonrasında (2. ve 18. günlerde) temin edilmiştir. Doz öncesi olarak yatmadan önce, 9, 10, 11, 16, 17 ve 18. günlerde örnek alınmıştır.

Doksilamin ve piridoksin özellikle jejunum olmak üzere gastrointestinal sistemden absorbe olmuştur.

Doksilamin ve piridoksinin C_{maks} değeri sırasıyla 7,5 ve 5,5 saat içerisinde elde edilmiştir (Lütfen Tablo-3'e bakınız).

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

	Tek Doz			Çoklu Doz		
	EAA _{0-inf} (ng•sa/mL)	C _{maks} (ng/mL)	T _{maks} (sa)	EAA _{0-inf} (ng•sa/mL)	C _{maks} (ng/mL)	T _{maks} (sa)
Doksilamin	1280,9 ± 369,3	83,3 ± 20,6	7,2 ± 1,9	3721,5 ± 1318,5	168,6 ± 38,5	7,8 ± 1,6
Piridoksin	43,4 ± 16,5	32,6 ± 15,0	5,7 ± 1,5	64,5 ± 36,4	46,1 ± 28,3	5,6 ± 1,3
Piridoksal	211,6 ± 46,1	74,3 ± 21,8	6,5 ± 1,4	1587,2 ± 550,0	210,0 ± 54,4	6,8 ± 1,2
Piridoksal 5' Fosfat	1536,4 ± 721,5	30,0 ± 10,0	11,7 ± 5,3	6099,7 ± 1383,7	84,9 ± 16,9	6,3 ± 6,6
Piridoksamin	4,1 ± 2,7	0,5 ± 0,7	5,9 ± 2,1	2,6 ± 0,8	0,5 ± 0,2	6,6 ± 1,4
Piridoksamin 5' Fosfat	5,2 ± 3,8	0,7 ± 0,5	14,8 ± 6,6	94,5 ± 58,0	2,3 ± 1,7	12,4 ± 11,2

Çoklu dozda uygulaması, doksilamin konsantrasyonlarının artmasına ve aynı zamanda doksilamin C_{maks} ve EAA_{0-last} artışlarına neden olur. Maksimum konsantrasyona ulaşım süresi çoklu doz uygulamasından etkilenmemiştir. Ortalama birikim indeksi 1,0'dan daha fazladır ve aşağıdaki görüleceği üzere (Lütfen Tablo-4'e bakınız) çoklu doz uygulamasında doksilamin birikimine işaret eder.

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 hidroklorür kombinasyonu çoklu doz uygulamasında 1,0'dan daha fazla görülmektedir. Maksimum konsantrasyona ulaşma süresi, çoklu dozlardan etkilenmez (Bkz. Tablo 3).

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

Doksilamin süksinat/piridoksin hidroklorürün sağlıklı hamile olmayan yetişkin kadınlara uygulanması

		EAA _{0-son} (ng•sa/mL)	EAA _{0-inf} (ng•sa/mL)	C _{maks} (ng/mL)	T _{maks} (sa)	T _{1/2} (sa)
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

Yiyeceklerin etkisi:

Gıdalar hem doksilaminin hem de piridoksinin absorpsiyonunu geciktirmiştir. Bu gecikme doksilaminin daha düşük pik konsantrasyona sahip olmasıyla ilişkilidir. Ancak absorpsiyon derecesi etkilenmez (Lütfen Tablo-5'e bakınız).

Gıdaların pik konsantrasyonu üzerindeki etkisi ve piridoksin bileşeninin emilim derecesi daha karmaşıktır çünkü piridoksal, piridoksamin, piridoksal 5'fosfat ve piridoksamin 5'-fosfat metabolitleri de biyolojik aktiviteye katkıda bulunurlar. Gıdalar, C_{maks} ve EAA'yı açlık koşullarına kıyasla yaklaşık %50 oranında düşürerek piridoksinin biyoyararlanımını önemli ölçüde azaltır. Benzer şekilde, gıdalar piridoksal EAA'yı önemli ölçüde azaltır ve C_{maks}'ı açlık koşullarına göre %50 azaltır. Bunun aksine, yiyecekler piridoksal 5'-fosfat C_{maks}'ı ve emilim derecesini hafifçe artırır. Piridoksamin ve piridoksamin 5' fosfat için tokluk koşulunda absorbe edilme değerleri düşüklük göstermektedir.

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

		EAA _{0-t} (ng•sa/mL)	EAA _{0-inf} (ng•sa/mL)	C _{maks} (ng/mL)	T _{maks} (sa)	T _{1/2} (sa)
Doksilamin Ortalaması ±SD, N=42	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 ^a	75,7± 16,6	14,9± 7,4	12,5±2,9 ^a
Piridoksin Ortalaması SD, N=42	Açlık	33,8± 13,7	39,5± 12,9 ^b	35,5± 21,4	2,5± 0,9	0,4±0,2 ^b
	Tokluk	18,3± 14,5	24,2±14,0 ^c	13,7± 10,8	9,3± 4,0	0,5±0,2 ^c

a N=37

b N=31

c N=18

Dağılım:

Piridoksin, özellikle albümin olmak üzere proteinlere yüksek oranda bağlanırlar. Primer aktif metaboliti piridoksal 5' fosfat (PLP) dolaşımdaki vitamin B6 konsantrasyonlarının en az %60'ını oluşturur.

Biyotransformasyon:

Doksilamin, N-dealkilasyon ile karaciğerde N-desmetil-doksilamin ve N, N-didesmetildoksilamine metabolize olur.

Piridoksin, esasen karaciğerde metabolize olan bir ön ilaçtır.

Eliminasyon:

Doksilaminin primer metabolitleri, N-desimetil-doksilamin ve N, N- didesmetildoksilamin böbrekler tarafından atılmaktadır.

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

Tablo 6: Sağlıklı, hamile olmayan, yetişkin kadınlara, açlık koşulunda uygulanan tek doz (iki tablet) Doksilamin süksinat/Piridoksin hidroklorür kombinasyonunun terminal yarılanma ömrü

	T _{1/2} (sa)
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

Özel popülasyonlarda kullanım

İrk: İrkle ilgili farmakokinetik çalışmalar yapılmamıştır.

Karaciğer yetmezliği: Karaciğer yetmezliği olan hastalarda farmakokinetik çalışma yapılmamıştır.

Böbrek yetmezliği: Renal bozukluğu olan hastalarda farmakokinetik çalışma yapılmamıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Sıçanlarda ve farelerde doksilamin süksinat ile iki yıllık karsinogenesis çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Doksilamin süksinatın insanda kanserojen potansiyele sahip olması muhtemel değildir. Piridoksinin karsinogenik potansiyeli değerlendirilmemiştir.

6.FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Magnezyum stearat

Mannitol (E421)

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