

## أريسيبت 5mg أقراص

## أريسيبت 10mg أقراص

## دونيزييل هايدروكلوريد

**1.الاسم التجاري للمستحضر الطبي**

أريسيبت 5ملغرام (دونيزييل هايدروكلوريد)

أريسيبت 10ملغرام(دونيزييل هايدروكلوريد)

**2.التركيب النوعي والكمي**

- يحتوي كل قرص من اقراص 5 ملغرام دونيزييل هايدروكلوريد على 4.56 ملغرام دونيزييل كسفاعدة حرة.

- يحتوي كل قرص من اقراص 10 ملغرام دونيزييل هايدروكلوريد على 9.12 ملغرام دونيزييل كسفاعدة حرة

**3.الأشكال الصيدلانية**

اقراص مغلفة بالمطاط

**4.الخصائص السريرية**

**4.1.دواعي الاستخدام**

تستخدم اقراص اريسيبت لعلاج اعراض عته مرض الزهايمر الخفيف إلى المتوسط والشديد.

ويمكن الاطلاع على التحذيرات والاحتياطات الخاصة للاستخدام في القسم 4.4

**4.2 المقادير العلاجية وطريقة الاستخدام**

**البالغين/كبار السن:**

يبدأ العلاج بـ 5 ملغرام/اليوم (جرعة واحدة يوميا)، ويؤخذ أريسيبت عن طريق الفم في المساء قبل النوم مباشرة. ويجب الاستمرار على جرعة 5 ملغرام/اليوم لمدة شهر واحد على الأقل حتى يسمح لـ دونيزييل هايدروكلوريد للوصول إلى حالة التركيز الثابت. بعد شهر واحد من التقييم السريري للعلاج بجرعة 5ملغرام/اليوم يمكن زيادة جرعة أريسيبت الى 10ملغرام /اليوم (جرعة واحدة يوميا)، الجرعة القصوى الموصى بها يوميا هي 10ملغرام. لم تدرس الجرعات الأعلى من 10 ملغرام/اليوم بعد في التجارب السريرية.

عند التوقف عن العلاج، يلاحظ انخفاض تدريجي لانأر أريسيبت المفيدة. وليس هناك دليل على تأثير ارتدادي بعد التوقف المفاجيء للعلاج.

**قصور وظائف الكلى والكبد**

يمكن اتباع ذات البرنامج من الجرعات للمرضى الذين يعانون من قصور كلوي أو قصور كبدي خفيف إلى متوسط كون تصفية دونيزييل هايدروكلوريد لا تتأثر بهذه الظروف.

**الأطفال**

لا ينصح باستعمال اريسيبت للأطفال

**4.3 موانع الإستهام**

يمنع استعمال اريسيبت للمرضى الذين المعروف إصابتهم بحساسية مفرطة جّاه دونيزييل هايدروكلوريد أو مشتقات بيريدين أو أي سوغات مستخدمة ضمن التركيبة.
يمنع استخدام أريسيبت عند الحمل.

**4.4 تحذيرات واحتياطات خاصة للاستعمال**

وينبغي وصف العلاج والاشراف عليه من قبل طبيب من ذوي الخبرة في تشخيص وعلاج الزهايمر. يجب أن يتم التشخيص وفقا للمبادئ التوجيهية المنقح عليها (مثل: DSM IV، ICD 10).

يجب ان يكون العلاج بالدونيزييل فضا إذا كانت الرعاية التي ستترصد تناول المريض الأدوية بانتظام منوفرة، يمكن الاستمرار بالعلاج طالما هنالك فائدة للمريض. لذلك يجب اعادة تقييم فوائد الدونيزييل بشكل منتظم. ينبغي التوقف عن العلاج فقط عند اثبات عدم وجود أي فوائد للاستمرار. لا يمكن التنبؤ بتجاوب الأشخاص للدونيزييل. لم يتم بحث استخدام أريسيبت لدى مصابين بنوع آخر من فقدان الذاكرة (مثال: انخفاض الذاكرة المرتبطة بالسن).

**التحذير:** يعمل أريسيبت كمثبت للكولين ومن المتوقع أن يعظم تأثير ارتداء العضلات من نوع سكينسيل كولين أثناء التحدير.

حالات القلب والأوعية الدموية:
بسبب مفعولها الدوائي، فإن منبطات كولين نستميزز قد يكون لها تأثير مشابه لتوتثر العصب المبهم على سرعة القلب (مثل بطئ القلب). وقد يشكل تأثير هذا المفعول أهمية خاصة لدى المرضى الذين يعانون متزامنة اعتلال القلب الجيبي أو حالات اخرى من اضطرابات التوصيل القلبي فوق البطيني مثل الاحصار الأذيني الجيبي أو الاحصار الأذيني البطيني. لقد وجدت حالات اغشاء ونوبات، عند فحص مصابين بحالات مماثلة لذا يجب أخذ الاحصار القلبي أو التوقف الجيبي الطويل بعين الاعتبار.

حالات الجهاز الهضمي:
يجب مراقبة الأعراض الظاهرة على المرضى الأكثر عرضة للاصابة بالقرحة مثل الذين كانوا يعانون من قرحة سابقة أو يتعاطون مضادات الالتهابات غير الستيرويدية (NSAIDs)، مع ذلك فإن الدراسات السريرية التي أجريت على اريسيبت، المتعلقة بالدواء البديل، لم تظهر أي زيادة في حدوث القرحة الهضمية أو النزيف المعدي المعوي.

**الجهاز البولي التناسلي:**
قد تسبب محاكيات الكولين انسداد في الفيض الخارجي للشثانة بالرغم عدم ملاحظة ذلك في الدراسات السريرية التي اجريت على اريسيبت. الحالات العصبية :
النوبات العصبية:
من المعتقد ان محاكيات الكولين لها القدرة على التسبب في بعض الاختلاجات العامة.
مع ذلك، فان نوبات الصرع قد تكون أيضا احد مظاهر مرض الزهايمر.

**الحالات الرئوية:**
بسبب مفعولها الحاكي للكولين يجب وصف منبطات الكولين استميزز بحذر للمرضى الذين لديهم تاريخ مرضي باربو أو داء انسداد الرئوي.

وينبغي تجنب استخدام أريسيبت بالتزامن مع غيره من منبطات أستيل كولينستراز، أو مستقبلات أو خصوم للجلاكتاز، أو نفض الكلتاز لاب أو سوء امتصاص

**الضعف الكبدي الحاد:**
لا توجد معلومات عن المرضى المصابين بالضعف الكبدي الحاد. يحتوي هذا المنتج على اللاكتوز الطبيعية، على المرضى الذين يعانون من مشاكل وراثية نادرة مثل النعصب للجلاكتاز، أو نفض الكلتاز لاب أو سوء امتصاص الجلوكوسجلاكتاز،لاأخذ هذا الدواء.

نسبة الوفيات في التجارب السريرية الناتجة عن الخرف بسبب تلف الأوعية الدموية:
أجريت ثلاث جارب سريرية هذه سنة أشهر لدراسة الأشخاص الذين تنطبق عليهم معايير (نينزج إيرين) بسبب احتمال الخرف الناتج عن تلف الأوعية الدموية. صممت معايير (نينزج إيرين) للتعرف على المرضى الذين يظهر عليهم الخرف فقط بسبب الأوعية الدموية واستثناء المرضى الذين يظهر عليهم الخرف بسبب مرض الزهايمر. في الدراسة الأولى، كانت نسبة الوفيات 2/198 (1.0%) من مستخدمي دونيزييل هايدروكلورايد 5 ملغم، 5/206 (2.4%) من مستخدمي دونيزييل هايدروكلورايد 10 ملغرام و 7/199 (3.5%) على الدواء البديل. في الدراسة الثانية، كانت نسبة الوفيات 4/208 (1.9%) من مستخدمي دونيزييل هايدروكلورايد 5 ملغرام، 3/215 (1.4%) من مستخدمي دونيزييل هايدروكلورايد 10 ملغرام و 1/193 (0.5%) من مستخدمي الدواء البديل. في الدراسة الثالثة، كانت نسبة الوفيات في 11648/ (1.7%) من مستخدمي دونيزييل هايدروكلورايد 5 ملغرام و 0/326 (0%) من مستخدمي الدواء البديل. وكانت نسبة الوفيات في دراسات تلف الأوعية الدموية الثلاث مجتمعة في مجموعة دونيزييل هايدروكلورايد (1.7%) أعلى عددياً من مجموعة الدواء البديل (1.1%)، مع ذلك كان هذا الاختلاف كبير احصائياً.٠

٠اختبار فيشر الدقيق (على الوجود):
جرعة الدواء مقابل الدواء البديل:
الدراسة 1 (307) (ب=10.1747)، ١0 ملغرام (ب=0.5694)، الدراسة 2 (308) 5 ملغرام (ب =0.3796)، ١0 ملغرام (ب=0.6253)، الدراسة 3 (319) 5 ملغرام (ب=0.0197)، الخرف الناتج

عن تلف الأوعية الدموية مجتمع مع دونيزييل (ب=0.3529).

تظهر الغالبية العظمى من الوفيات بين المرضى الذين يستخدمون إما دونيزييل هايدروكلورايد أو الدواء البديل نتيجة للعديد من الأسباب المتعلقة بالأوعية الدموية، والتي يتوقع ظهورها لدى هذه الفئة من كبار السن الذين يعانون من أمراض خفية في الأوعية الدموية، وأظهر خليل جميع أحداث الأوعية الدموية الفاتلة وغير الفاتلة عدم الاختلاف في نسبة الظهور لدى الفئة المواظية على دونيزييل هايدروكلورايد مقارنة بالدواء البديل.

في الدراسات الجمعية حول مرض الزهايمر (١٦٠٠4)، لدى جميع هذه الدراسات حول مرض الزهايمر مع الدراسات حول أنواع الخرف الأخرى ما فيها الدراسات المتعلقة بالخرف الناتج عن تلف الأوعية الدموية كان (الجموع >٥888)، وكانت نسبة الوفيات في فئة الدواء البديل تزيد عددياً عن فئة مستخدمي الدونيزييل هايدروكلورايد.

**4.5 التفاعلات الدوائية مع العلاجات الأخرى و أنواع اخرى من التفاعلات.**

يمنع دونيزييل هايدروكلوريد / أو أي من عناصره من عملية التمثيل الغذائي، الثيوفيلين السميثيدين الوارفارين أو الديجوكسين لدى البشر كما لا تتأثر عملية التمثيل الغذائي للهيروكلوريد دونيزييل بتناول الديجوكسين أو السميثيدين بشكل متزامن. أظهرت الدراسات الخيرية أن السيتوكروم P450 أيزونترز 3A4 وإلى حد ما 2D6 يتشارك في التمثيل الغذائي للدونيزييل. نين الدراسات التي أجريت حول تفاعل الأدوية في المختبر أن الكيتوكونازول وكينيدين، منبطات CYP3A4 و 2D6 على التوالي، وتنع أيضا الدونيزييل. وذلك يمكن لمنبطات CYP3A4 وغيرها. مثل الايتراكونازول والايثروميسين ومنبطات CYP2D6، مثل فلوكستين منع استقبال الدونيزييل. في دراسة أجريت على متطوعين بصحة جيدة، لوحظ زيادة متوسط تركيبات الكيتوكونازول الدونيزييل بنحو 30٪.
محرضات الأنترين، مثل الريفامبيسين كيرزينين الفينيتوين الكحول يمكن أن تخفض من مستويات الدونيزييل، بما أن حجم تأثير التثبيط غير معروف، يجب استخدام هذا المزيج من الأدوية بحراية، لدى الدونيزييل هايدروكلوريد الفردة على التدخل في عمل الأدوية المنشطة للكولين. وهناك أيضا احتمال لمشاط تعاوني مع ما يصاحب ذلك العلاج من أدوية مثل سكسبنيل كولين وكلاء العصبية العضلية الأخرى أو العرقلة أو الكولينية نهاضات بيئا وكلاء منع والتي له أثر في تغذية القلب.

**4.6 الحمل والرضاعة**

**الحمل:**

لا توجد بيانات كافية عن استخدام الدونيزييل لدى النساء الحوامل. لم تظهر الدراسات على الحيوانات تأثير ماسخ لكن أظهرت شبه تتسمم في بداية وآخر الولادة (النظر القسم 5.3
بيانات السلامة قبل السريرية)،
الحاطر المحتملة على البشر غير معروفة، لا ينبغي استخدام أريسيبت أثناء الحمل إلا عند وجود ضرورة بشكل واضح.
الرضاعة:

يغرز الدونيزييل في حليب الفتران ومن غير المعروف ما إذا كانت تغرز هايدروكلوريد الدونيزييل في حليب الإنسان وليس هناك دراسات لدى النساء المرضعات، لذلك فإن النساء اللاتي تستخدمن الدونيزييل لا ينبغي أن ترضع.

4.7 التأثير على القدرة على القيادة واستخدام الآلات

الدونيزييل له تأثير طفيف أو معتدل على القدرة على قيادة واستخدام الآلات. الخرف قد يسبب ضعف في القدرة على القيادة و يؤثر في القدرة على استخدام الآلات، وعلاوة على ذلك، يمكن للدونيزييل أن يؤدي إلى التعب والوارج والتشنجات العضلية، وخاصة عند بدء أو زيادة الجرعة. على الطبيب المعالج تقييم قدرة المرضى مستخدمي الدونيزييل بشكل روتيني في الواملة على قيادة السيارات أو تشغيل الآلات المعقدة.

**4.8 التأثيرات غير المستحبة**

الآثار الجانبية الأكثر شيوعا هي الإسهال، وتقلصات في العضلات، والنعث، والغثيان

والقيء والأرق.

حالات الآثار السلبية لمرض الزهايمر الشديد مماثلة لتلك التي تصيب المصابين بالزهايمر من خفيف إلى معتدل.

ردود الفعل السلبية تعتبر أكثر من مجرد حالة معزولة مدرجة في الجدول أدناه حسب فئة الجهاز وحسب ترددها.

نظام الجسم	شائع جدا	شائع	غير شائع	نادر
العدوى والإصابة	شلل البرد			
الأض	فقدان الشهية			
واضطرابات الغذائية	الهوسة** التحريض** العدوانية**			
الاضطرابات النفسية	إغماء* دوخة أرق			
اضطرابات الجهاز العصبي		الاستيلاء*	الأعراض خارج الهرمية	
اضطرابات القلب		بطء القلب	التوقف الجيبي الأذيني	التوقف الأذيني
اضطرابات الجهاز الهضمي	الاسهال الغثيان	القيء اضطرابات البطن	نزف الجهاز الهضمي وقرحة المعدة والآلتي عشر	اختلال وظيفة الكبد بما في ذلك التهاب الكبد***
اضطرابات الكبدية الصفراوية				
اضطرابات الجلدية والانسجة			طفح جدي حكة	
اضطرابات العضلات والعظام والنسج الضام			تشنج العضلات	
اضطرابات الكلى والمسالك البولية			سلس البول	
الاضطرابات العامة وظروف الموقع	الصداع	الارهاق الألم		
التحيضفات			زيادة طفيفة في تركيز مصل الكرياتين كبتاز الدم في العضلات	
الاصابات والتسمم		الحوادث		

\*عند التحقيق في مرض الإغماء أو الاستيلاء هناك إمكانية لتوقف القلب أو توقف جيبي طويل (النظر القسم 4.4).

\*\*نتج من تقارير الهلوسة، والانعلالات والسلوك العدواني احد من الجرعة أو وقف العلاج

\*\*\*في حالات ضعف الكبد غير المبررة، ينبغي النظر في الانسحاب من أريسيبت.

**4.9 فرط الجرعة**

متوسط الكمية المحتمبة المقدره من دونيزييل هايدروكلوريد المعطاة كجرعة واحدة عن طريق الفم للفران و الجرذان هي على التوالي 45 و 32 ملغرام/كيلوغرام. وهذا تقريبا يعادل 225 و 160 ضعف الجرعة القصوى الموصى بها للانسان و التي تساوي 10 ملليغرام/اليوم.

علامات التأثير الكولينني المرتبطة بالجرعة و التي ظهرت على الحيوانات تشمل قلة الحركات التلقائية، و ضعية الاستلقاء على البطن مشبية مترنحة، اصماغ اختلاج ارجاجي، تثبيط التنفس، سيل اللعاب، تضيق باءحقة، خزم، وانخفاض حرارة سطح الجسم. قد يؤدي فرط جرعة منبطات الكولين استميزز الي ازمة كولينرجية تصنف بغثيان شديد، قيء، سيل اللعاب، نعرق، بطئ القلب، هبوط ضغط الدم، تثبيط التنفس، وهن واعياء واختلاجات، من المحتمل زيادة وهن العضلات لدرجة قد ينتج عنها الوفاة إذا تأثرت عضلات التنفس.

كأي حالة من حالات فرط الجرعة يجب استخدام الاجراءات الداعمة العامة، يمكن استعمال مضاد الكولين الثلاثي مثل اتروبين كترياق (مضاد للتسمم) في حالات فرط جرعة اريسيبت.

يوصى بغشاء اتروبين سلفيت عن طريق الوريد: يبدأ بجرعة 1 الى 2 ملغرام عن طريق الوريد وتعطى الجرعات التالية حسب الاستجابة السريرية.

و قد ابلغ عن حدوث استجابات خطية في ضغط الدم وسرعة القلب عند استعمال محاكيات الكولين الأخرى المصاحبة لمضادات الكولين الرباعية مثل جليكوبايروليت. وليس معروفا اذا كان دونيزييل هايدروكلوريد، أو مستقبلاته يمكن ارتئها عن طريق الديلزة (بسال الدم، بسال صفاقي تصفية الدم).

**5.الخصائص الدوائية**

**5.1.الخصائص البيناميكية الدواء**

الجموعة الدوائية:
أدوية العتة؛
رمز N06DA02 ATC.

دونييزيل هايدروكلوريد هو منبط معكس ونوعي لـ ستيل كولين استميرن، الكولين استميرز الغالب في الدماغ.
دونييزيل هايدوكلوريد أقوى بما يزيد عن 1000 مرة كمثبط لهذا الأترج من بينرل كولين استميرز وهو انزم يوجد بشكل رئيسي خارج الجهاز العصبي المركزي.

**حالات مرض الزهايمر الخفيفة الي معتدلة**

المرضى الذين يعانون من الخرف الزهايمر المشاركون في التجارب السريرية، عند استخدام جرعة يومية واحدة من 5 ملغ أو 10 ملغ من أريسيبت المنتج الجاهز للتثبيط نشو النشاط أستيل كولينستراز (الذي يقاس في أغشية كريات الدم الحمراء) من 63.6 و 77.3 % على التوالي عندما تقاس بعد الجرعة. تثبيط أستيل كولينستراز (أستيلكولينستراز) في خلايا الدم الحمراء مبهيدروكلوريد الدونيزييل يرتبط بتغيرات في ADAScog، وهو مقياس حساس يدرس جوانب مختارة من الإدراك، لم يتم دراسته بعد احتمالات تغيير هايدروكلوريد الدونيزييل مسار العصبية الكانصة، وبالتالي الدونيزييل هايدروكلوريد (أريسيبت ©) لا يمكن اعتبار أن يكون له أي تأثير على تطور المرض.

وقد تم التحقق من فعالية علاج مرض الزهايمر مع أريسيبت في أربع جارب مراقبة، جربتاً لمدة 6 أشهر وجربتان لمدة سنة واحدة.

في التجارب السريرية لـ 6 أشهر تم التحليل في نهاية العلاج باستخدام دونيزييل ومزيج من معايير الفعالية هي ثلاثة معايير:
معيار ADAScog (مقياساً للداء المعرفي)،
الانطباع للتغيير المبني على مقابلة الطبيب مع مدخلات موزي الرعاية (وهو استيكلولينستراز) في خلايا الدم الحمراء مبهيدروكلوريد الدونيزييل يرتبط بتغيرات في ADAScog، وهو مقياس حساس يدرس جوانب مختارة من الإدراك، لم يتم دراسته بعد احتمالات تغيير هايدروكلوريد الدونيزييل مسار العصبية الكانصة، وبالتالي الدونيزييل هايدروكلوريد (أريسيبت ©) لا يمكن اعتبار أن يكون له أي تأثير على تطور المرض.

المرضى المدرجن أدناه هم الذين استوفو المعايير واعتبروا كمستجيبين للعلاج الاستجابية\*
خسبن ADAScog بما لا يقل عن 4 نقاط
عدد حالات التدهور في CIBIC

عدد حالات التدهور في الأنشطة المعيشية اليومية من تفاوت مقياس السريرية لتقييم الخرف

مجموعة الدواء الوهمي	% الاستجابة	
	نية لعلاج السكان	تقييم السكان
	ن = 365	ن = 365
مجموعة الدواء الوهمي	10%	10%
مجموعة أريسيبت 5 مغ	*18%	*18%
مجموعة أريسيبت 10 مغ	**21%	**22%

\*السكان> 0.05

\*\*السكان> 0.01

أنجت أريسيبت جرعة زيادة في نسبة المرضى ذات دلالة إحصائية الذين تم الحكم عليهم كمستجيبين للعلاج.

**مرض الزهايمر الشديد.**

لقد تم التحقق من فعالية علاج أريسيبت في مرض الزهايمر الشديد في ثلاث جارب لمدة 6 أشهر.

في التجارب السريرية لـ 6 أشهر تم التحليل في نهاية العلاج باستخدام دونيزييل ومزيج من معايير الفعالية هي ثلاثة معايير:
ناخ انخفاض البطارية الحاد (مقياس للداء المعرفي في التجارب الثلاث)،
الانطباع للتغيير المبني على مقابلة الطبيب مع مدخلات موزي الرعاية (CIBIC)، وهو معيار وظيفي عالمي في جربتان)
أو انطباع التغيير السريري العالمي (i-CGI) وهو معيار وظيفي عالمي في جربة واحدة)
والدراسة التعاونية لمرض الزهايمر المعدل - مستوعود نشاطات الحياة اليومية لمرض الزهايمر الشديد (ADCSADL).

Sev وهو مقياس وظيفي في التجارب الثلاثة).

المرضى المدرجن أدناه هم الذين استوفو المعايير واعتبروا كمستجيبين العلاج الاستجابية\*
نظور SIB بما لا يقل عن 4 نقاط
أي تدهور في CGI-I - CIBIC
أي تدهور في sev- ADL - ADCS

مجموعة الدواء الوهمي	% الاستجابية	
	نية لعلاج السكان	تقييم السكان
	ن = 571	ن = 518
مجموعة الدواء الوهمي	10%	10%
مجموعة أريسيبت 10 مغ	**29%	**30%
	**السكان> 0.001	

**5.2 الحرائكية الدوائية:**

الامتصاص: يتم الوصول لأعلى تركيز للدواء في البلاسما خلال 4-3 ساعات من تناوله عن طريق الفم. وترتفع التراكميز والمنطقة الواقعة تحت المنحى ارتفاعاً طردياً تبعاً للجرعة المعطاة، ويبلغ نصف عمر الإزاحة النهائي تقريباً 70 ساعة، وبالتالي فإن إعطاء الدواء بشكل منتابع بمعدل جرعة واحدة يوميا يؤدي تدريجياً لمرحلة استقرار.
يتم الوصول إلى حالة استقرافري غضون ثلاث أسابيع من بدء العلاج.
وعند الوصول لحالة الثبات فإن تركيز دونيزييل هايدروكلوريد في البلازما وتأثير الدواء في الجسم يشهد تنديباً طفيفاً أثناء اليوم.

تناول الطعام ليس له تأثير على امتصاص دونيزييل هايدروكلوريد.

الانتشار: 95% من دونيزييل هايدروكلوريد يرتبط بروتينات البلازما. ارتباط المستقلب الفعال ٥٠-6٠، ويسمئيل دونيزييل بروتينات البلازما غير معروف. إن انتشار دونيزييل هايدروكلوريد في مختلف أنسجة الجسم، لم يدرس بشكل نهائي مع ذلك في دراسة أجريت على متطوعين من الرجال الأصحاء وجد أنه بعد 240 ساعة من تناول جرعة واحدة عنى 5 ملليغرام دونيزييل هايدروكلوريد معلمة بـ 14C ما يقارب من 28% من الجرعة المعلمة لم تظهر ويشير ذلك إلى أن دونيزييل هايدروكلوريد وأو مستقبلاته قد تبقى في الجسم لأكثر من 10 أيام.

الاستقلاب/ الطرح:
دونييزيل هايدروكلوريد يتم طرحه في البول بشكله السليم والمستقلب عن طريق جهاز الصيع الحلووي 450 إلى عدة مستقبلات لم يتم التعرف عليها كلها، بعد إعطاء جرعة واحدة عيار 5 ملليغرام من دونيزييل هايدروكلوريد المعلم بـ ١4C، النشاط الإشعاعي في البلازما يعبر عنه كنسبته من الجرعة المعطاة. وجدت مبدئياً كمركب كامل من دونيزييل هايدروكلوريد (30%)، -أو- ديسميثيل دونيزييل (1١%)وهو المستقلب الوحيد الذي له نشاط مشابه لدونيزييل هايدروكلوريد) دونيزييل سيس "إن-اوكسيد (9%)، 5 - أو - ديسميثيل دونيزييل (7%) والرباط الجلوكور نويدي لـ -أ5- ديسميثيل دونيزييل (3%). لم تخضع سلامة ما يقارب 57% من إجمالي الجرعة المشعة المعطاة وجد في البول (17% على شكل دونيزييل غير مسغلب) و 14.5% عثر عليه في البراز ما يشير إلى خؤل حيوي وأن الاسقاط الأولي يتم عن طريق البول.
ولا يوجد دليل على إعادة التدوير المعوي الكبدي للدونيزييل هايدروكلوريد وأو أي من مستقبلاته.

تركيزات دونيزييل في البلازما تهبط ويبلغ نصف عمر الدواء ما يقارب 70 ساعة. ليس هناك أثر طبي كبير لنحسج أوالعرق أوتاريخ التندخين على تركيزات البلازما من هايدروكلوريد الدونيزييل. لم يتم دراسة الأثر الدوائي للدونيزييل رسمياً على المسنين، أو في مرضى الزهايمر، ومع ذلك متوسط مستويات البلازما في المرضى تنناسبت مع نتائج الخطوعين الأصحاء الشباب.

وكان المرضى الذين يعانون من إختلال كبدي خفيف الى معتدل زيادة في تركيزات الدونيزييل، متوسط AUC بنسبة 7 48 ومتوسط Cmax بنسبة 39 % (نظر القسم 4.2).

**5.3 معطيات الأمان ما قبل السريرية**

أثبتت التجارب الموسعة والتي أجريت على الحيوانات أن هذا المركب يتسبب في إحداث عدد من الآثار الإضافية غير تلك المرادة دولياً والتأجمة عن تأثيره الكولينرجي (النظر للجزء 4.9 أعلاه).

ليس للدونيزييل تأثير محدث للطفرة حسب معايرات الطفرات في البكتيريا والديديات. لكن لوحظ تأثيرات هادمة للخلايا في الأبحاث ضمن الرجاج (Invitro) عند الوصول لتراكيز سامة صريحة للخلايا والتي تفوق التركيز الثابت للدواء في البلاسما بثلاث آلاف مرة.

لم تلاحظ الآثار الهادمة أو السامة للخلايا في التجارب على عينات النويات الدقيقة لخلايا الجرذان . (InVivo)

لا يوجد دلالة على وجود قدرة مسرطنة حسب الدراسات الطويلة المدى الجراه على الفتران والجرذان.

كما لم يكن لدونيزييل تأثير على الخصوبة لدى الجرذان.
ولا تأثيرات مشوهة على الأراب أو الجرذان وإنما له تأثير بسيط على نسب وفيات الأجنة وحياة المواليد الجدد عندما أعطى للجرذان الحوامل بجرعة تفوق خمسين ضعف الجرعة الدوائين للإنسان (انظر القسم 6.4 أعلاه).

**6.الخصائص الدوائية**

**6.1 لآتحة المسوغات**

الاحتويات غير الفعالة
لاكتوز، مونهيدرات، نشأ الذرة، السليلوز، هايدروكسي بروبيل سيللوز، مغنيزيوم ستيرات.

يحتوي الشريط المغلف على تلك، بولي إثيلين غلايسول، هايدروكسي بروبيل، ميثيل سيللوز، ونيتانيوم داي اوكسيد.

**6.2 عدم التوافق**

لا يوجد

**6.3 مدة الصلاحية**

48 شهر

**6.4 احتياطات خاصة للتخزين**

يحفظ تحت 30 درجة مئوية

**6.5 طبيعة ومحتويات الحاوية**

الزجاجات (HDPE) من 30

شرائط وحدة الجرعة (PVC) /ألتيوم. معبأ في علب من 28

**6.6 إرشادات الاستخدام / المناولة**

لا يوجد إرشادات خاصة

**7. المضوض بالتسويق**

**ايساي تايوان ، أف ، رقم ١8، جانك ان اي رد مقطع 1، تايبيه، تايوان**

**رقم الموافقة للتسويق**

33RR/AN/2011، 32RR/AN/2011

**تاريخ مراجعة النص**

أكتوبر/ 20١3

**مصنع من قبل:**

**شركة بورا الدوائية المحودة تايوان**



**6-10 كويسيكاو -4 كروم، بونكيو كو طوكيو، اليابان 0888-112**