

أريسيبت

5 mg

أقراص

10 mg

أقراص

دونيزيل هايدروكلوريد

1.الاسم التجاري للمستحضر الطبي

أريسيبت 5ملغرام (دونيزيل هايدروكلوريد)

أريسيبت 10 ملغرام(دونيزيل هايدروكلوريد)

2.التركيب النوعي و الكمي

- يحتوي كل قرص من اقراص 5 ملغرام دونيزيل هايدروكلوريد على 4.56 ملليغرام دونيزيل كفساعدة حرة.

- يحتوي كل قرص من اقراص 10 ملليغرام دونيزيل هايدروكلوريد على 9.12 ملليغرام دونيزيل كفساعدة حرة

3.الأشكال الصيدلانية

اقراص مغلفة بالمطاط

4.الخصائص السريرية

4.1.دواعي الاستعمال

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 و طريقة الاستعمال

البالغين/كبار السن:

يبدأ العلاج بـ 5 ملغرام/اليوم (جرعة واحدة يومياً) . 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 دونيزيل هايدروكلوريد للوصول إلى حالة التركيز الثابت. بعد شهر واحد من التقييم السريري للعلاج بجرعة 5ملغرام/اليوم يمكن زيادة جرعة أريسيبت إلى 10 ملغرام /اليوم (جرعة واحدة يومياً). الجرعة القصوى الموصى بها يومياً 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 نصفية دونيزيل 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 دونيزيل هايدروكلوريد أو مشتقات بيريدين أو أي سوغات مستخدمة ضمن التركيبة. يمنع استخدام أريسيبت عند الحمل.

4.4 تحذيرات واحتياطات خاصة للاستعمال

وينبغي وصف العلاج والاشرفاء عليه من قبل طبيب من ذوي الخبرة في تشخيص وعلاج الزهايمر. يجب أن يتم التشخيص وفقا للمبادئ التوجيهية المنق عليها (مثال: DSM IV, ICD 10).

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

التحذير: يعمل أريسيبت كمثبط للكولين ومن المتوقع أن يعظم تأثير ارتداء العضلات من نوع سكسينيل كولين أثناء التحدير.

حالات القلب والأوعية الدموية: بسبب مفعولها الدوائي. فإن منبطات كولين تستميزز قد يكون لها تأثير مشابه لتوتر العصب المبهم على سرعة القلب (مثل بطئ القلب). وقد يشكل تأثير هذا المفعول أهمية خاصة لدى المرضى الذين يعانون متلازمة اعتلال القلب الجيبي أو حالات أخرى من اضطرابات التوصيل القلبي فوق البطيني مثل الاحصار الأذيني الجيبي أو الاحصار الأذيني البطيني. لقد وجدت حالات اغفاء 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 للصابة 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 للشفانة 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 أيضاً احد مظاهر مرض الزهايمر.

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

وينبغي تجنب استخدام أريسيبت بالتزامن مع غيره من منبطات أستيل كولينستراز. أو مستقبلات أو خصوم للجلاكتاز. أو نصح الاكثناز 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 التعصب للجلاكتاز. أو نقص اللاكتاز لاب أو سوء امتصاص الجلوكوسيدالكتاز.لايؤخذ عدم أخذ هذا الدواء.

نسبة الوفيات في التجارب السريرية الناجمة عن الخرف بسبب تلف الأوعية الدموية: أجريت ثلاث جّارب سريرية هذه سنة أشهر لدراسة الأشخاص الذين تنطبق عليهم معايير (نينزاد إيرين) بسبب احتمال الخرف الناجم عن تلف الأوعية الدموية. صممت معايير (نينزاد 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 دونيزيل هايدروكلورايد 5 ملغم. 5/206 (2.4%) من مستخدمي دونيزيل هايدروكلورايد 10 ملغرام و 7/199 (3.5%) على الدواء البديل. في الدراسة الثانية. كانت نسبة الوفيات 4/208 (1.9%) من مستخدمي دونيزيل هايدروكلورايد 5 ملغرام. 3/215 (4.1%) من مستخدمي دونيزيل هايدروكلورايد 10 ملغرام و 1/193 (0.5%) من مستخدمي الدواء البديل. في الدراسة الثالثة. كانت نسبة الوفيات في 11/648 (1.7%) من مستخدمي دونيزيل هايدروكلورايد 5 ملغرام و 0/326 (0%) من مستخدمي الدواء البديل. وكانت نسبة الوفيات في دراسات تلف الأوعية الدموية الثلاث مجتمعة في مجموعة دونيزيل هايدروكلورايد (1.7%) أعلى عددياً من مجموعة الدواء البديل (1.1%). مع ذلك كان هذا الإختلاف كبير احصائياً.

*اختبار فيشر الدقيق (على الوجود): جرعة الدواء مقابل الدواء البديل: الدراسة 1 (307) 5 ملغرام (ب=0.1747). 10 ملغرام (ب=0.5694). الدراسة 2 (308) 5 ملغرام (ب =0.3796). 10 ملغرام (ب=0.6253). الدراسة 3 (319) 5 ملغرام (ب=0.0197). الخرف الناتج عن تلف الأوعية الدموية مجتمع مع الدونيزيل (ب=0.3529).

تظهر الغالبية العظمى من الوفيات بين المرضى الذين يستخدمون إما دونيزيل 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 الإختلاف في نسبة الظهور لدى الفئة المواظبة على دونيزيل هايدروكلورايد مقارنة بالدواء البديل.

في الدراسات الجمعية حول مرض الزهايمر (n=4146). لدى جميع هذه الدراسات حول مرض الزهايمر مع الدراسات حول أنواع الخرف الأخرى ما فيها الدراسات المتعلقة بالخرف الناجم عن تلف الأوعية الدموية كان (المجموع n=6888). وكانت نسبة الوفيات في فئة الدواء البديل تزيد عددياً عن فئة مستخدمي الدونيزيل هايدروكلورايد.

4.5 التفاعلات الدوائية مع العلاجات الأخرى و أنواع أخرى من التفاعلات.

يمنع دونيزيل هايدروكلوريد / أو أي من عناصره من عملية التمثيل الغذائي. الثيوفيلين السيميتيدين الوارفارين أو الديجوكسين لدى البشر كما لا تتأثر عملية التمثيل الغذائي للهايدروكلوريد دونيزيل بتناول الديجوكسين أو السيميتيدين بشكل متزامن. أظهرت الدراسات الخيرية أن السيتوكروم P450 أيزونترز 3A4 وإلى حد ما 2D6 يتشارك في التمثيل الغذائي للدونيزيل. نين الدراسات التي أجريت حول تفاعل الأدوية في المختبر أن الكيتوكونازول وكينيدين. منبطات 2D6 و CYP3A4 على التوالي. وتنع أيضا الدونيزيل. وذلك يمكن لمنبطات CYP3A4 وغيرها. مثل الايتراكونازول والايترومييسين ومنبطات CYP2D6. مثل فلوكستين منع استقلاب الدونيزيل. في دراسة أجريت على متطوعين بصحة جيدة. لوحظ زيادة متوسط تركيزات الكيتوكونازول الدونيزيل بنحو 30 ٪. محرضات الأترين . مثل الريفامبيسين كـريزبين الفينيتوين الكحول يمكن أن تخفض من مستويات الدونيزيل. بما أن حجم تأثير التثبيط غير معروف. يجب استخدام هذا المزيج من الأدوية بعناية. لدى الدونيزيل هايدروكلوريد القدرة على التدخل في عمل الأدوية المنشطة للكولين. وهناك أيضا احتمال لنشاط تعاوني مع ما يصاحب ذلك العلاج من أدوية مثل سكسينيل كولين وكلاء العصبية العضلية الأخرى أو العرقلة أو الكولينية ناهضات بيتا وكلاء منع والتي له أثر في تغذية القلب.

4.6 الحمل و الرضاعة

الحمل:

لا توجد بيانات كافية عن استخدام الدونيزيل 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:

بغرز الدونيزيل في حليب الفتران ومن غير المعروف ما إذا كانت تفرز هايدروكلوريد الدونيزيل في حليب الإنسان وليس هناك دراسات لدى النساء المرضعات. لذلك فإن النساء اللاتي تستخدمن الدونيزيل لا ينبغي أن ترضع.

4.7 التأثير على القدرة على القيادة واستخدام الآلات

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

4.8 التأثيرات غير المستحبة

الآثار الجانبية الأكثر شيوعا هي الإسهال. وتقلصات في العضلات . والتعب . 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	شائع جدا	شائع	غير شائع	نادر
الأض	فقدان الشهية	الهوسة** التحريض** العدوانية**		
واضطرابات الغذائية		إغماء* دوخة أرق		
الاضطرابات النفسية		إغماء* دوخة أرق		
اضطرابات الجهاز العصبي	شائع جدا	شائع	غير شائع	نادر
اضطرابات القلب		بطء القلب	الاستيلاء*	الأعراض خارج الهرمية
اضطرابات الجهاز الهضمي	الاسهال الغثيان	القيء اضطرابات البطن	نزف الجهاز الهضمي وفرقة المعدة	اختلال وظيفة الكبد بما في ذلك التهاب الكبد ***
اضطرابات الكبدية الصفراوية				
اضطرابات الجلدية والانسجة			طفح جدي حكة	
اضطرابات العضلات والعظام. والتسبج الضام			تشنج العضلات	
اضطرابات الكلي والمسالك البولية			سلس البول	
الاضطرابات العامة وظروف الموقع	الصداع	الارهاق الألم	زيادة طفيفة في تركيز مصل الكرياتين الدم في العضلات	
التحفيقات				
الاضابات والتسمم		الحوادث		

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

** نتج من تقارير الهلوسة. والانفعالات والسلوك العدواني الحد من الجرعة أو وقف العلاج *** في حالات ضعف الكبد غير المبررة. ينبغي النظر في الانسحاب من أريسيبت.

4.9 فرط الجرعة

متوسط الكمية الممبئة المقدرة من دونيزيل هايدروكلوريد المعطاة كجرعة واحدة عن طريق الفم للفران و الجرزان 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 . وضعية الاستلقاء على البطن مشبية مترنحة. اصماغ اختلاج ارجاجي. تثبيط التنفس. سيل لللعاب. تضيق باحدقة. خزم. وانخفاض حرارة سطح الجسم. قد يؤدي فرط جرعة منبطات الكولين استميزز الى ازمة كولينرجية تصنف بغثيان شديد. قيء. سيل لللعاب. تعرق. بطئ القلب. هبوط ضغط الدم. تثبيط التنفس.وهن واعياء واختلاجات. من المحتمل زيادة ودهن 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 إلى 2 ملغرام عن طريق الوريد وتعطى الجرعات التالية حسب الاستجابة السريرية. وقد 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 دونيزيل هايدروكلوريد / أو مستقبلاته يمكن ازالتها عن طريق الديليزة (ببال الدم. ببال صفاقي تصفية الدم).

5.الخصائص الدوائية

5.1 الخصائص البيناميكية للدواء

المجموعة الدوائية: أدوية العتة؛ رمز N06DA02 ATC.

دونيزيل هايدروكلوريد هو منبط معكس ونوعي لـ ستيل كولين استميزز. الكولين استميزز الغالب في الدماغ. دونيزيل هايدوكلوريد أقوى بما يزيد عن 1000 مرة كمثبط لهذا الأترع من بيتريل كولين استميزز وهو اترع يوجد بشكل رئيسي خارج الجهاز العصبي المركزي.

حالات مرض الزهايمر الخفيفة الي معتدلة

المرضى الذين يعانون من الخرف الزهايمر المشاركين 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 هايدروكلوريد الدونيزيل يرتبط بتغيرات في ADAScog. وهو مقياس حساس يدرس جوانب مختارة من الإدراك. لم يتم دراسته بعد احتمالات تغيير هايدروكلوريد الدونيزيل مسار العصبية الكانصة. وبالتالي الدونيزيل هايدروكلوريد (أريسيبت ®) لا يمكن اعتباره أن يكون له أي تأثير على تطور المرض.

وقد تم التحقق من فعالية علاج مرض الزهايمر مع أريسيبت في أربع جّارب مراقبة. جّريتان لمدة 6 أشهر وجّريتان لمدة سنة واحدة.

في التجارب السريرية لـ 6 أشهر تم التحليل في نهاية العلاج باستخدام دونيزيل ومزيج من معايير الفعالية هي ثلاثة معايير: معيار ADAScog (مقياسا للأداء المعرفي). الانطباع للتغيير المبني على مقابلة الطبيب مع مدخلات مؤدي الرعاية (وهو (أستيلكولينستراز) في خلايا الدم الحمراء هايدروكلوريد الدونيزيل يرتبط بتغيرات في ADAScog. وهو مقياس حساس يدرس جوانب مختارة من الإدراك. لم يتم دراسته بعد احتمالات تغيير هايدروكلوريد الدونيزيل مسار العصبية الكانصة. وبالتالي الدونيزيل هايدروكلوريد (أريسيبت ®) لا يمكن اعتباره أن يكون له أي تأثير على تطور المرض.

المرضى المدرجين أدناه هم الذين استوفو المعايير واعتبروا كمستجيبين للعلاج الاستجابة* خسين ADAScog بما لا يقل عن 4 نقاط CIBIC عدد حالات التدهور في CIBIC

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

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

*السكان> 0.05

**السكان> 0.01

أنتجت 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 جّارب لمدة 6 أشهر.

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

Sev وهو مقياس وظيفي في التجارب الثلاثة).

المرضى المدرجين أدناه هم الذين استوفو المعايير واعتبروا كمستجيبين العلاج. الاستجابة* تطور SIB بما لا يقل عن 4 نقاط

أي تدهور في CGI-I - CIBIC

أي تدهور sev - ADL - ADCS

	% الاستجابة		
	نية لعلاج السكان	تقييم السكان	
	n = 571	n = 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 3-4 ساعات من تناوله عن طريق الفم. وترتفع التراكمز والمنطقة الواقعة تحت النحس ارتفاعاً طورياً تبعاً للجرعة المعطاة. ويبلغ نصف عمر الإزاحة النهائي تقريبا 70 ساعة. وبالتالي فإن إعطاء الدواء بشكل منتابح بمعدل جرعة واحدة يوميا يؤدي تدريجياً لمرحلة استقرار.

يتم الوصول إلى حالة استقرافي غضون ثلاث أسابيع من بدء العلاج. وعند الوصول لحالة الثبات فإن تركيز دونيزيل هايدروكلوريد في البلازما وتأثير الدواء في الجسم يشهد تذبذباً طفيفاً أثناء اليوم.

تناول الطعام ليس له تأثير على امتصاص دونيزيل هايدروكلوريد .

الانتشار: 95% من دونيزيل هايدروكلوريد يرتبط بروتينات البلازما. ارتباط المستقلب الفعال 60-أوبوسميتيل دونيزيل بروتينات البلازما غير معروف. إن انتشار دونيزيل 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 عيار 5 ملليغرام دونيزيل هايدروكلوريد معلمة بـ 14C ما يقارب من 28% من الجرعة المعلمة لم تظهر ويشير ذلك إلى أن دونيزيل هايدروكلوريد وأو مستقبلاته قد تبقى في الجسم لأكثر من 10 أيام.

الاستقلاب/ الطرح: دونيزيل هايدروكلوريد يتم طرحه في البول بشكله السليم والمستقلب عن طريق جهاز الصيغ الحلووي 450 إلى عدة مستقبلات لم يتم التعرف عليها كلها. بعد إعطاء جرعة واحدة عيار 5 ملليغرام من دونيزيل هايدروكلوريد المعلم بـ 14C. النشاط الإشعاعي في البلازما يعبر عنه كنسبته من الجرعة المعطاة. وجدت مبدئياً كمركب كامل من دونيزيل هايدروكلوريد (30%). -أوب- ديسميتيل دونيزيل (11%وهو المستقلب الوحيد الذي له نشاط مشابه لدونيزيل هايدروكلوريد) دونيزيل سيس "إن-أوكسيد (9). 5 - أو - ديسميتيل دونيزيل (7%) والرباط الجلوكور نويد لـ -أ5- ديسميتيل دونيزيل (3%). لم تخضع سلامة ما يقارب 57% من إجمالي الجرعة المشعة المعطاة وجد في البول (17% على شكل دونيزيل غير مسغلب) و 14.5% عثر عليه في البراز بما يشير إلى حؤل حوي وأن الاسقاط الأولي يتم عن طريق البول. ولا يوجد دليل على إعادة التدوير المعوي الكبدي للدونيزيل هايدروكلوريد وأو أي من مستقبلاته.

تركيزات دونيزيل في البلازما تهبط ويبلغ نصف عمر الدواء ما يقارب 70 ساعة.

ليس هناك أثر طبي كبير لنحس أوالعرق أوتاريخ التحذين على تركيزات البلازما من هايدروكلوريد الدونيزيل. لم يتم دراسة الأثر الدوائي للدونيزيل رسميا على المسنين. أو في مرضى الزهايمر. ومع ذلك متوسط مستويات البلازما في المرضى تتناسب مع نتائج الخطوعين الأصحاء الشباب.

وكان المرضى الذين يعانون من إختلال كبدي خفيف الى معتدل زيادة في تركيزات الدونيزيل: متوسط AUC بنسبة 7 48 ومتوسط Cmax بنسبة 39 ٪ (النظر 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 دوائياً والتناجمة عن تأثيره الكولينرجي (النظر للجزء 4.9 أعلاه).

ليس للدونيزيل تأثير محدد للطفره حسب معايير الطفرات في البكتيريا والندبيات. لكن لوحظ تأثيرات هامة للخلايا في الأبحاث ضمن الزجاج (Invitro) عند الوصول لتراكيز سامة صريحة للخلايا والتي تفوق التركيز الثابت للدواء في البلاسما بثلاث آلاف مرة.

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

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

كما لم يكن لدونيزيل تأثير على الخصوبة لدى الجرزان. ولا تأثيرات مشوهة على الأرنب أو الجرزان وإما له تأثير بسيط على نسب وفيات الأجنة وحياة المواليد الجدد عندما أعطى للجرزان الحوامل بجرعة تفوق خمسين ضعف الجرعة الدوائين للإنسان (انظر القسم 6.4 أعلاه).

6. الخصائص الدوائية

6.1 لائحة المسوغات

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

يحتوي الشرط المغلف على تلك. بولي إثيلين غلايسول. هايدروكسي بروبيل . ميثيل سيللوز. ونيثانويوم داي أوكسيد.

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/ ألتنيوم). معبأ في علب من 28

6.6 إرشادات الاستخدام / المناولة

لا يوجد ارشادات خاصة

7. المفضوض بالتسويق

ايساي تايوان ، اف ، رقم 18، جالك ان اي رد مقطع 1، تايبيه، تايوان

8. رقم الموافقة للتسويق

33RR/AN/2011, 32RR/AN/2011

9. تاريخ مراجعة النص

أكتوبر/ 2013

مصنع من قبل:

شركة بورا الدوائية المحودة تايوان



6-10 كويسيكأوا -4 كروم. بونكيو كو

طوكيو. اليابان 8088-112