Donex® ODT

Donepezil HCl

PHARMA Total Quality
شركة التقدم للصناعات الدوائية
Al-Taqaddom Pharmaceutical Industries

Presentation:
Donex® 5: Each orodispersible tablet contains 5mg of Donepezil HCl in packs of 30 tablets.
Donex® 10: Each orodispersible tablet contains 10mg of Donepezil HCl in packs of 30 tablets.
Pharmaceutical form:
Orodispersible Tablets for oral use
Pharmacotherapeutic group:
Drugs for dementia; ATC group: N06DA02
Therapeutic Indications:
Donex® is indicated for the symptomatic treatment of mild to moderately severe Alzheimer's dementia.
Posology and method of administration:
Adults/Elderly: Treatment is initiated at 5mg/ day (once-a-day dosing).
Donex® should be taken orally, in the evening, just prior to retiring.
The 5mg/ day dose should be maintained for at least one month in order to allow the earliest clinical responses to treatment to be assessed & to allow steady-state concentrations of donepezil to be achieved.
Following one-month clinical assessment of treatment at 5mg/ day, the dose of **Donex®** can be increased to 10mg/day (once-a-day dosing). The maximum recommended daily dose is 10mg. Doses greater than 10mg/day have not been studied in clinical trials.
Upon discontinuation of treatment, a gradual abatement of the beneficial effects of **Donex®** is seen.There is no evidence of a rebound effect after abrupt discontinuation of therapy.
Renal & hepatic impairment: Similar dose schedule can be followed for patients with renal or mild to moderate hepatic impairment. As clearance of donepezil is not affected by these conditions.
Children: **Donex®** is not recommended for use in children.
Contra-indications:
Donex®is contraindicated in patients with known hypersensitivity to donepezil, piperidine derivatives.
Warnings & Precautions for use:
Treatment should be initiated & supervised by a physician experienced in the diagnosis & treatment of Alzheimer's dementia. Diagnosis should be made according to accepted guidelines (e.g. DSM IV, ICD 10). Therapy with donepezil should only be started if a caregiver is available who will regularly monitor drug intake for the patient. Maintenance treatment can be continued for as long as a therapeutic benefit for the patient exists. Therefore, the clinical benefit of donepezil should be reassessed on a regular basis. Discontinuation should be considered when evidence of a therapeutic effect is no longer present. Individual response to donepezil cannot be predicted.
The use of **Donex®** in patients with other types of dementia or other types of memory impairment (e.g., age-related cognitive decline), has not been investigated.
Anaesthesia:
Donex®, as a cholinesterase inhibitor, is likely to exaggerate succinylcholine-type muscle relaxation during anaesthesia.
Cardiovascular Conditions:
Because of their pharmacological action, cholinesterase inhibitors may have vagotonic effects on heart rate (e.g., bradycardia).
The potential for this action may be particularly important to patients with "sick sinus syndrome" or other supraventricular cardiac conduction conditions, such as sinoatrial or atrioventricular block.
There have been reports of syncope & seizures. In investigating such patients the possibility of heart block or long sinusal pauses should be considered.
Gastrointestinal Conditions:
Patients at increased risk for developing ulcers, e.g., those with a history of ulcer disease or those receiving concurrent nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), should be monitored for symptoms.
However, **Donex®** showed no increase, in the incidence of either peptic ulcer disease or gastrointestinal bleeding.
Genitourinary: Although not observed in **Donex®**, cholinomimetics may cause bladder outflow obstruction.
Neurological Conditions:
Seizures: Cholinomimetics are believed to have some potential to cause generalised convulsions. However, seizure activity may also be a manifestation of Alzheimer's Disease.
Cholinomimetics may have potential to exacerbate or induce extrapyramidal symptoms.
Pulmonary Conditions: Because of their cholinomimetic actions, cholinesterase inhibitors should be prescribed with care to patients with a history of asthma or obstructive pulmonary disease.
Administration of **Donex®** concomitantly with other inhibitors of acetylcholinesterase, agonists or antagonists of the cholinergic system should be avoided.
Severe Hepatic Impairment: There are no data for patients with severe hepatic impairment.
This medicinal product contains
- Aspartame: Aspartame is a source of phenylalanine. It may be harmful if you have phenylketonuria (PKU), a rare genetic disorder in which phenylalanine builds up because the body cannot remove it properly.
- lactose: Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose - galactose malabsorption should not take this medicine
Effects on ability to drive or use machines: Donepezil has minor or moderate influence on the ability to drive & use machines. Dementia may cause impairment of driving performance or compromise the ability to use machinery. Furthermore, donepezil can induce fatigue, dizziness & muscle cramps, mainly when initiating or increasing the dose. The treating physician should routinely evaluate the ability of patients on donepezil to continue driving or operating complex machines.
Use During Pregnancy & Lactation:
Pregnancy: There are no adequate data from the use of donepezil in pregnant women. Studies in animals have not shown teratogenic effect but have shown peri & post natal toxicity. The potential risk for humans is unknown.
Donex® should not be used during pregnancy unless clearly necessary.
Lactation: Donepezil is excreted in the milk of rats. It is not known whether donepezil is excreted in human breast milk & there are no studies in lactating women. Therefore, women on donepezil should not breast feed.
Drug Interactions:
Donepezil &/ or any of its metabolites do not inhibit the metabolism of theophylline, warfarin, cimetidine or digoxin in humans. The metabolism of donepezil is not affected by concurrent administration of digoxin or cimetidine. In vitro studies have shown that the cytochrome P450 isoenzymes 3A4 & to a minor extent 2D6 are involved in the metabolism of donepezil. Drug interaction studies performed in vitro show that ketoconazole & quinidine, inhibitors of CYP3A4 & 2D6 respectively, inhibit donepezil metabolism. Therefore these & other CYP3A4 inhibitors, such as itraconazole & erythromycin, & CYP2D6 inhibitors, such as fluoxetine could inhibit the metabolism of donepezil.
Ketoconazole increased mean donepezil concentrations. Enzyme inducers, such as rifampicin, phenytoin, carbamazepine & alcohol may reduce the levels of donepezil. Since the magnitude of an inhibiting or inducing effect is unknown, such drug combinations should be used with care. Donepezil has the potential to interfere with medications having anticholinergic activity. There is also the potential for synergistic activity with concomitant treatment involving medications such as succinylcholine, other neuro-muscular blocking agents or cholinergic agonists or beta blocking agents which have effects on cardiac conduction.
Undesirable effects:
The most common adverse events are diarrhea, muscle cramps, fatigue, nausea, vomiting & insomnia.
The incidence profile for adverse events for severe Alzheimer's disease is similar to that of mild to moderately severe Alzheimer's disease. Adverse reactions reported as more than an isolated case are listed below, by system organ class & by frequency. Frequencies are defined as: very common (≥ 1/10) common (≥ 1/100, < 1/10), uncommon (≥1/1,000, < 1/100), rare (≥ 1/10,000, < 1/1,000); very rare (< 1/10000) & not known (cannot be estimated from available data).
•Infections & infestations:
Common: Common cold.
•Metabolism & nutrition disorders:
Common: Anorexia.
•Psychiatric disorders:
Common: hallucinations**, agitation**, aggressive behaviour**, abnormal dreams & aightmares**
•Nervous system disorders: Common: Syncope*, dizziness, insomnia. Uncommon: seizure*. Rare: extrapyramidal symptoms.
•Cardiac disorders: Uncommon: Bradycardia. Rare: Sino-atrial block, Atrioventricular block.
•Gastrointestinal disorders: Very Common: Diarrhoea, Nausea. Common: Vomiting, Abdominal disturbance. Uncommon: Gastrointestinal haemorrhage, Gastric & duodenal ulcers.
•Hepato-biliary disorders: Rare: Liver dysfunction including hepatitis***.
•Skin & subcutaneous tissue disorders:
Common: Rash, Pruritis.
•Musculoskeletal, connective tissue & bone disorders: Common: Muscle cramps.
•Renal & urinary disorders: Common: Urinary incontinence.
•General disorders & administration site conditions: Very Common: Headache. Common: Fatigue, Pain.
•Investigations: Uncommon: Minor increase in serum concentration of muscle creatine kinase.
•Injury & poisoning: Common: Accident
*In investigating patients for syncope or seizure the possibility of heart block or long sinusal pauses should be considered.
**Reports of hallucinations, abnormal dreams, nightmares, agitation & aggressive behaviour have resolved on dose-reduction or discontinuation of treatment.
***In cases of unexplained liver dysfunction, withdrawal of **Donex®** should be considered.
Overdose:
The estimated median lethal dose of donepezil following administration of a single oral dose in mice & rats is 45 & 32mg/kg, respectively, or approximately 225 & 160 times the maximum recommended human dose of 10mg per day. Dose-related signs of cholinergic stimulation were observed in animals & included reduced spontaneous movement, prone position, staggering gait, lacrimation, clonic convulsions, depressed respiration, salivation, miosis, fasciculation & lower body surface temperature.
Overdosage with cholinesterase inhibitors can result in cholinergic crisis characterized by severe nausea, vomiting, salivation, sweating, bradycardia, hypotension, respiratory depression, collapse & convulsions. Increasing muscle weakness is a possibility & may result in death if respiratory muscles are involved.
As in any case of overdose, general supportive measures should be utilised. Tertiary anticholinergics such as atropine may be used as an antidote for **Donex®** overdosage. Intravenous atropine sulphate titrated to effect is recommended: an initial dose of 1.0 to 2.0mg IV with subsequent doses based upon clinical response. Atypical responses in blood pressure & heart rate have been reported with other cholinomimetics when co-administered with quaternary anticholinergics such as glycopyrrolate. It is not known whether donepezil &/or its metabolites can be removed by dialysis (hemodialysis, peritoneal dialysis, or hemofiltration).
Pharmacological Properties
Donex® (donepezil) belongs to a group of medicines called anti-dementia drugs "acetylcholinesterase inhibitors". Donepezil increases the levels of a substance (acetylcholine) in the brain involved in memory function by slowing down the breakdown of acetylcholine.
Pharmacokinetic properties
Absorption: Maximum plasma levels are reached approximately 3-4 hours after oral administration. Plasma concentrations & area under the curve rise in proportion to the dose. Terminal disposition half-life is approximately
70 hours, thus, administration of multiple single-daily doses results in gradual approach to steady-state.
Approximate steady-state is achieved within 3weeks after initiation of therapy.
Once at steady-state, plasma donepezil concentrations & related pharmacodynamic activity show little variability over the course of the day. Food did not affect the absorption of donepezil.
Distribution: Donepezil is approximately 95% bound to human plasma proteins. The distribution of donepezil in various body tissues has not been definitively studied. This suggests that donepezil &/or its metabolites may persist in the body for more than 10 days.
Metabolism/Excretion: Donepezil is both excreted in the urine intact & metabolised by the cytochrome P450 system to multiple metabolites, not all of which have been identified.
Approximately 57% of the total administered radioactivity was recovered from the urine (17% as unchanged donepezil), & 14.5% was recovered from the faeces, suggesting biotransformation & urinary excretion as the primary routes of elimination.
There is no evidence to suggest enterohepatic recirculation of donepezil &/or any of its metabolites.
Plasma donepezil concentrations decline with a half-life of approximately 70 hours.
Special precautions for storage:
Do not store above 30°C.

I-Donex-DNX-LM0-R1/AE Jan. /2020

This is a medicament

- A medicament is a product which affects your health, and its consumption contrary to instructions is dangerous for you.
- Follow strictly the doctor's prescription, the method of use and the instructions of the pharmacist who sold the medicament.
- The doctor and the pharmacist are experts in medicine, its benefits and risks.
- Do not by yourself interrupt the period of treatment prescribed for you.
- Do not repeat the same prescription without consulting your doctor
- Keep medicament out of the reach of children.

COUNCIL OF ARAB HEALTH MINISTERS
UNION OF ARAB PHARMACISTS

2644

2644

Dimensions: 15 x 24 cm Pantone **2607C**

دونكس®

دونيبيزيل هيدروكلوريد

PHARMA Total Quality
شركة التقدم للصناعات الدوائية
Al-Taqaddom Pharmaceutical Industries

كيفية التزود

- دونكس ٥: كل قرص يتفكك فمويا يحتوي على دونيبيزيل هيدروكلوريد ٥ملغم في عبوات سعة٣٠ قرصاً.

دونكس ١٠: كل قرص يتفكك فمويا يحتوي على دونيبيزيل هيدروكلوريد ١٠ملغم في عبوات سعة ٣٠ قرصاً.

الشكل الصيدلاني:

أقراص تتفكك فمويا للاستعمال عن طريق الفم.

المجموعة العلاجية:

أدوية لعلاج الخرف؛ الزمرة العلاجية: N06DA02

الاستطبابات:

توصف أقراص **دونكس** لعلاج الأعراض الخفيفة إلى المعتدلة لمرض الخرف الناتج عن مرض الزهايمر.

الجرعة و طريقة تناول الدواء:

الكبار/المسنين:

يبدأ العلاج بجرعة ٥ملغم/ يوم (تعطى الجرعة مرة واحدة في اليوم).

يجب تناول جرعة **دونكس** فمويا، في المساء، فقط قبل النوم. يجب الحفاظ على جرعة ٥ملغم/يوم لمدة شهر واحد على الأقل من أجل التقييم والسماح للعلاج الوصول إلى تركيزات ثابتة من دونيبيزيل.

بعد التقييم السريري لمدة شهر من العلاج بجرعة مقدارها ٥ملغم/يوم، يمكن زيادة الجرعة من **دونكس** إلى١٠ملغم/يوم (تعطى الجرعة مرة واحدة في اليوم). الحد الأقصى الموصى به من الجرعة اليومية هي١٠ملغم. لم تدرس جرعات أكبر من ١٠ملغم/يوم في التجارب السريرية. عند التوقف عن العلاج، سيكون هناك انخفاض تدريجي للآثار المفيدة **لدونكس**.

ليس هناك أي دليل على وجود أعراض انسحابية بعد التوقف المفاجئ للعلاج.

قصور كلوي وكبدي: يمكن اتباع جدول جرعة مماثل لمرضى القصور الكلوي أو الضعف الكبدي الخفيف إلى المعتدل، كما لا يتأثر طرح دونيبيزيل بهذه الحالات.

الأطفال: لا يوصى باستعمال **دونكس** في الأطفال.

موانع الاستطباب:

يمنع استعمال **دونكس** في المرضى الذين يعانون من فرط الحساسية المعروف لدونيبيزيل ومشتقات البيبرادين.

تحذيرات واحتياطات خاصة للاستعمال:

يجب بدء العلاج والإشراف عليه من قبل طبيب ذو خبرة في تشخيص وعلاج الخرف الناتج عن الزهايمر. يجب تشخيص المرض وفقا لمبادئ توجيهية مقبولة (على سبيل المثال DSMIV، ICD10). يجب بدء العلاج مع دونيبيزيل فقط إذا كان مقدم الرعاية متاح وسوف يقوم بمراقبة تناول المريض للأدوية بشكل منتظم. يجب أن يستمر العلاج الاستمراري طالما هناك فائدة علاجية للمريض. ولذلك، يجب إعادة تقييم الفائدة السريرية من دونيبيزيل على أسس منتظمة. يجب النظر في وقف العلاج عند وجود دليل على عدم وجود فائدة علاجية. لا يمكن توقع الاستجابة لدونيبيزيل بشكل فردي.

لم يتم التحقق من استعمال **دونكس** في المرضى الذين يعانون من أنواع أخرى من الخرف أو أنواع أخرى من ضعف الذاكرة (على سبيل المثال، التدهور المعرفي المرتبط بالعمر).

التخدير: **دونكس**، كمثبط للكولين ايستيراز، فإنه من المرجح تحفيز سكسينيل كولين حيث يعمل على زيادة استرخاء العضلات أثناء التخدير.

حالات القلب والأوعية الدموية: بسبب تأثيره الدوائي، قد يكون لمثبطات الكولين ايستيراز نمط متغلب مبهم على معدل ضربات القلب (على سبيل المثال، بطء ضربات القلب). قد يكون احتمالية هذا الإجراء ذو أهمية خاصة للمرضى الذين يعانون من "متلازمة العقدة الجيبية" أو غيرها من حالات التوصيل القلبي فوق البطيني، مثل توقف جيبي أذيني أو أذيني بطيني. كانت هناك تقارير حدوث إغماء وتشنجات. في التحقيق في مثل هؤلاء المرضى يجب النظر في احتمالية حدوث توقف للقلب أو توقف جيبي طويل.

حالات الجهاز الهضمي: إن المرضى في خطر متزايد لحدوث قرحة، على سبيل المثال، الذين لديهم تاريخ لمرض القرحة أو أولئك الذين يتلقون الأدوية المضادة للالتهابات اللاستيرويدية (المسكنات) بشكل متزامن، يجب مراقبة الأعراض. ومع ذلك، لم يظهر **دونكس** أي زيادة في حالات الإصابة إما بمرض القرحة الهضمية أو النزيف الهضمي.

الجهاز التناسلي البولي: على الرغم من عدم ملاحظتها في **دونكس**، قد تسبب محاكيات الكولين حدوث عرقلة في تدفق المثانة.

حالات عصبية: تشنجات: يعتقد بأن محاكيات الكولين قد يكون لها بعض القدرة على التسبب في حدوث تشنجات عامة. ومع ذلك، فإن نشاط التشنجات قد يكون أيضا مظهر من مظاهر مرض الزهايمر.

قد يكون لمحاكيات الكولين القدرة على تفاقم أو الحث على حدوث أعراض خارج النطاق الهرمي.

الحالات الرئوية: بسبب تأثيرها المحاكي للكولين، يجب وصف مثبطات الكولين ايستيراز بحذر في المرضى الذين لديهم تاريخ من الربو أو مرض الانسداد الرئوي.

يجب تجنب إعطاء **دونكس** بالتزامن مع مثبطات الأستيل الأخرى، منبهات أو مثبطات النظام الكوليني.

قصور كبدي حاد: لا توجد بيانات عن المرضى الذين يعانون من قصور كبدي شديد.

يحتوي هذا المنتج الدوائي على:

- الأسبارتام: الأسبارتام هو مصدر للـ فينيل ألانين. قد يكون ضاراً إذا كان لديك بيلة الفينيل كيتون (PKU)، وهو اضطراب وراثي نادر يتراكم فيه الفينيل ألانين لأن الجسم لا يستطيع إزالته بشكل صحيح.

- اللاكتوز: إن المرضى الذين يعانون من مشاكل وراثية نادرة من حساسية مفرطة للجالاكتوز، نقص انزيم لاب لاكتاز أو سوء امتصاص جلوكوز-جالاكتوز يجب عدم أخذ هذا الدواء.

الآثار على القدرة على القيادة أو استعمال الآلات:

يمتلك دونيبيزيل تأثير طفيف أو معتدل على القدرة على القيادة واستعمال الآلات. قد يسبب الخرف ضعف الأداء في القيادة أو يفقد القدرة على استعمال الآلات. وعلاوة على ذلك، يمكن لدونيبيزيل إحداث كلا من التعب والدوخة وتشنج العضلات، وخاصة عند بدء أو زيادة الجرعة. يجب على الطبيب المعالج عمل تقييم روتيني لمراقبة تأثير دونيبيزيل على مواصلة قيادة السيارة أو تشغيل الآلات المعقدة.

الاستعمال اثناء الحمل والرضاعة:

الحمل: لا توجد بيانات كافية عن استعمال دونيبيزيل في النساء الحوامل. لم تُظهر الدراسات على الحيوانات تأثير ماسخ ولكن أظهرت شبه سمية بعد الولادة. المخاطر المحتملة للبشر غير معروفة. يجب عدم استعمال **دونكس** أثناء الحمل إلا عند الضرورة الملحة.

الرضاعة: يفرز دونيبيزيل في حليب الفئران. ومن غير المعروف ما إذا كان يفرز دونيبيزيل في حليب الثدي البشري، كما ليس هناك أي دراسات في النساء المرضعات. ولذلك، يجب على النساء اللواتي يتناولن دونيبيزيل عدم اتمام الرضاعة الطبيعية.

التداخلات الدوائية:

لا يثبط دونيبيزيل و/أو أي من مستقلباته من استقلاب ثيوفيلين، وارفارين، سيميتيدين أو الديجوكسين في البشر. لا يتأثر استقلاب دونيبيزيل باستعمال ديجوكسين أو سيميتيدين المتزامن.

أظهرت الدراسات المخبرية أن متشابهات الانزيم سيتوكروم P450 3A4 وإلى حد طفيف 2D6 تدخل في استقلاب دونيبيزيل. أظهرت دراسات التداخلات الدوائية والتي أجريت في المختبر أن كيتوكونازول والكينيدين، هي مثبطات CYP3A4 و 2D6 على التوالي، وتمنع استقلاب دونيبيزيل. لذلك فإن مثبطات CYP3A4 الأخرى، مثل ايتراكونازول واريثروميسين، ومثبطات CYP2D6، مثل فلوكستين يمكن أن تمنع عملية استقلاب دونيبيزيل. زاد كيتوكونازول من تراكيز دونيبيزيل. محرضات الانزيم، مثل ريفامبيسين، فينيتوين، كاربامازيبين والكحول قد تقلل من مستويات دونيبيزيل. بما أن حجم التثبيط أو التحريض غير معروف، فيجب استعمال هذه المجموعات الدوائية بحذر. يمتلك دونيبيزيل القدرة على التداخل مع الأدوية ذات النشاط المضاد للكولين. وهناك أيضا إمكانية لحدوث نشاط تآزري مع العلاج الذي ينطوي على الأدوية المتزامنة مثل سكسينيل كولين، وغيرها من أدوية حجب العصبية العضلية أو المنبهات الكولينية أو مثبطات مستقبلات بيتا والتي لها آثر على التوصيل القلبي.

آثار غير مرغوب فيها:

الأعراض السلبية الأكثر شيوعا هي الإسهال وتشنج العضلات، والتعب، والغثيان، والتقيؤ والأرق. التواتر الشخصي للإصابة بالأعراض السلبية لمرض الزهايمر الشديد، مشابه لمرض الزهايمر الخفيف إلى المتوسط الشدة.

سجلت الأعراض السلبية والتي تم الإبلاغ عن أكثر الحالات المعزولة أدناه، على حسب الجهاز والتردد. وتعرف الترددات على النحو التالي: شائعة جدا (≥١/١٠) شائعة (≥ ١/١٠٠، < ١/١٠)، غير شائعة (≥ ١/١,٠٠٠، < ١ /١٠٠)، نادرة (≥ ١/١٠,٠٠٠، < ١/ ١,٠٠٠)، نادرة جدا (< ١/١٠٠٠٠) وغير معروفة (لا يمكن تقديرها من المعلومات المتاحة).

- الانتانات والإصابة: شائعة: نزلات البرد.
- اضطرابات استقلابية وتغذية: شائعة: فقدان الشهية.
- اضطرابات نفسية: شائعة: الهلوسة**، الانفعال** والسلوك العدواني**، أحلام غير طبيعية وكوابيس**.
- اضطرابات الجهاز العصبي: شائعة: الاغماء*، الدوخة، الأرق. غير شائعة: تشنجات*. نادرة: أعراض خارج النطاق الهرمي.
- اضطرابات قلبية: غير شائعة: بطء ضربات القلب. نادرة: توقف أذيني، توقف أذيني بطيني.
- اضطرابات الجهاز الهضمي: شائعة جدا: إسهال، غثيان. شائعة: قيء، واضطرابات في البطن. غير شائعة: نزيف الجهاز الهضمي، أمراض المعدة والحموضة وقرحة الاثني عشر.
- اضطرابات الكبد والصفراء: نادرة: ضعف الكبد بما في ذلك التهاب الكبد***.
- اضطرابات الجلد والنسيج ما تحت الجلد: شائعة: طفح جلدي، حكة.
- اضطرابات عضلية هيكلية، النسيج الضام والعظام: شائعة: تشنج العضلات.
- اضطرابات الكلى والمسالك البولية: شائعة: سلس البول.
- اضطرابات عامة وحالات مكان الإعطاء: شائعة جدا: الصداع. شائعة: التعب، الألم.
- الفحوصات: غير شائعة: زيادة طفيفة في تركيز المصل من الكرياتين كيناز العضلي.
- الإصابات والتسمم: شائعة: حوادث.

* في المرضى الذين يعانون من إغماء أو تشنجات يجب النظر في احتمالية حدوث توقف قلبي أو توقف جيبي طويل.

** قد تم التخلص من الهلوسة، والأحلام غير طبيعية، والكوابيس، والإثارة، والسلوك العدواني عند خفض الجرعة أو التوقف عن العلاج.

*** في حالات قصور الكبد غير المبرر، يجب النظر في إيقاف **دونكس**.

فرط الجرعة:

كانت متوسط الجرعة الميتة المقدرة لدونيبيزيل بعد تناول جرعة واحدة عن طريق الفم في الفئران و الارانب هي ٤٥ و٣٢ملغم/ كغم، على التوالي، أو ما يقرب من ٢٢٥ و١٦٠ مرة من الحد الأقصى الموصى به في الإنسان من ١٠ملغم يوميا. ولوحظت علامات ذات صلة بالجرعة من التحفيز الكوليني في الحيوانات وتضمن انخفاض الحركة العفوية، وضعية الرقود، المشية المترنحة، الدموع، والتشنجات الارتجاجية، وخمود التنفس، ازدياد اللعاب، ضيق الحدقة، تليف وانخفاض درجة حرارة سطح الجسم. يمكن أن يؤدي فرط جرعة مثبطات الكولين إلى أزمة كولينية تتميز بحدوث غثيان شديد وقيء، وازدياد اللعاب، التعرق، بطء ضربات القلب، انخفاض ضغط الدم، وخمود الجهاز التنفسي، والانهيار والتشنجات. هناك زيادة احتمالية ضعف العضلات ويمكن أن يؤدي إلى الوفاة إذا ما تم إشراك عضلات الجهاز التنفسي. كما هو الحال في أي فرط للجرعة، يجب الاستفادة من التدابير الداعمة العامة. مضادات الكولين الثلاثية مثل الأتروبين يمكن أن تستعمل كمضاد لزيادة جرعة دونكس. يوصى بمعايرة اعطاء سلفات الأتروبين في الوريد: جرعة أولية مقدارها ١,٠-٢,٠ ملغم بالوريد مع جرعات لاحقة على أسس الاستجابة السريرية. وقد تم الإبلاغ عن استجابات شاذة في ضغط الدم ومعدل ضربات القلب مع بعض محاكيات الكولين عند تزامن اعطاءها مع مضادات الكولين الرباعية مثل غليكوبيرولات. من غير المعروف ما إذا كان دونيبيزيل و/أو مستقلباته يمكن إزالتها عن طريق الغسيل الكلوي (الغسيل الدموي، غسيل الكلى البريتوني، أو ترشيح الدم).

الخصائص الدوائية:

دونكس (دونيبيزيل) ينتمي إلى مجموعة من الأدوية تسمى الأدوية المضادة للخرف "مثبطات أستيل كولين ايستراز". يزيد دونيبيزيل من مستويات مادة (الأستيل كولين) في الدماغ والتي تشارك في وظيفة الذاكرة عن طريق إبطاء تحلل الأستيل كولين.

الخصائص الحركية:

الامتصاص: يتم الوصول إلى مستويات البلازما القصوى تقريبا بعد٣ إلى ٤ ساعات بعد تناول الجرعة عن طريق الفم. تتناسب تراكيز البلازما والمساحة تحت المنحنى مع الجرعة. يبلغ نصف عمر التخلص النهائي حوالي٧٠ ساعة، وبالتالي، تناول جرعة متعددة واحدة يوميا تعطي الوصول التدريجي للحالة المستقرة. وتتحقق الحالة المستقرة تقريبا في غضون ٣ أسابيع بعد بدء العلاج. عند الوصول لحالة الاستقرار، فان تراكيز دونيبيزيل في البلازما والنشاط الحركي للدواء تظهر تقلب قليل على مدار اليوم.

لا يؤثر الطعام على امتصاص دونيبيزيل.

التوزيع: يرتبط دونيبيزيل بما يقرب من ٩٥ ٪ ببروتينات البلازما البشرية. لم يدرس توزيع دونيبيزيل في أنسجة الجسم المختلفة بشكل نهائي. وهذا يوحي بأن دونيبيزيل و/أو مستقلباته قد تبقى في الجسم لأكثر من ١٠ أيام.

الاستقلاب/الطرح: يطرح دونيبيزيل في البول على شكلين شكله الحقيقي وبعد استقلابه بواسطة نظام السيتوكروم P450 لنواتج استقلابية متعددة، لم يتم تحديدها كلها. تم طرح حوالي٥٧ ٪ من إجمالي النشاط الإشعاعي المعطى في البول (١٧ ٪ على شكل دونيبيزيل غير متحول)، وعثر على ١٤,٥ ٪ في البراز، مما يشير إلى وجود تحول حيوي والطرح في البول يكون كطريق أساسي. ليس هناك أدلة تشير إلى إعادة تدوير معوي كبدي لمادة دونيبيزيل و /أو لأي من مستقلباته. انخفضت تركيزات دونيبيزيل في البلازما مع عمر نصف ما يقرب من٧٠ ساعة.

احتياطات خاصة للتخزين:

لا تحفظ الدواء في درجة حرارة أعلى من٣٠ °م.

I-Donex-DNX-LM0-R1/AE ٢٠٢٠/٠١

2644

2644

Dimensions: 15 x 24 cm Pantone 2607C