

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА  
ARICEPT® film-coated tablets 5 mg & 10 mg  
(Donepezil hydrochloride)

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ <u>11-4080-81, 29.01.09</u>
Одобрено: <u>26 / 11.11.08</u>

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

ARICEPT 5 mg филмирани таблетки  
ARICEPT 5 mg film-coated tablets  
ARICEPT 10 mg филмирани таблетки  
ARICEPT 10 mg film-coated tablets

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка таблетка съдържа 5 mg донепезил хидрохлорид (*donepezil hydrochloride*), еквивалентен на 4,56 mg донепезил свободна база. 87,17 mg лактоза/ филмирана таблетка  
Всяка таблетка съдържа 10 mg донепезил хидрохлорид (*donepezil hydrochloride*), еквивалентен на 9,12 mg донепезил свободна база. 174,33 mg лактоза/ филмирана таблетка

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Филмирани таблетки

Таблетките донепезил 5 mg са бели кръгли биконвексни с надпис "ARICEPT" от едната страна и "5" от другата.

Таблетките донепезил 10 mg са жълти кръгли биконвексни с надпис "ARICEPT" от едната страна и "10" от другата.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

**4.1. Терапевтични показания**

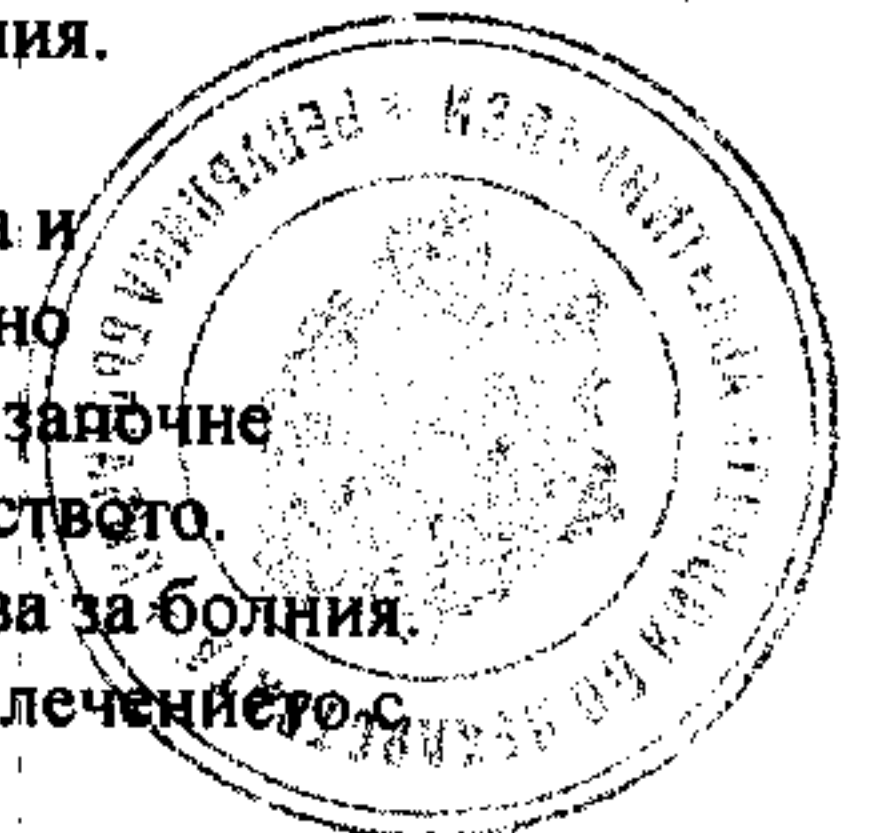
ARICEPT таблетки са показани за симптоматично лечение на леки до среднотезжки форми на деменция на Алцхаймер.

**4.2. Дозировка и начин на приложение**

Възрастни/Пациенти в старческа възраст:

Лечението се започва с доза от 5 mg/ден (еднократно дневно дозиране). ARICEPT трябва да се приема перорално вечер преди лягане. Дозата от 5 mg/ден трябва да се прилага най-малко 1 месец преди да може да се направи най-ранна оценка за повлияването от лечението и за да се достигнат равновесни концентрации на донепезил хидрохлорид. След като се направи клинична оценка на едномесечното лечение с доза 5 mg/ден, дозата на ARICEPT може да се повиши до 10 mg/ден (еднократно дневно дозиране). Максималната препоръчвана доза е 10 mg/ден. Приложението на дози над 10 mg/ден не е изследвано в клинични проучвания.

Лечението трябва да бъде започнато и провеждано от лекар с опит в диагностиката и лечението на деменция на Алцхаймер. Диагнозата трябва да бъде поставена съгласно общоприетите принципи (напр. DSM IV, ICD 10). Терапията с донепезил трябва да започне само в случай, че е осигурен болногледач, който редовно да следи приема на лекарството. Поддържащото лечение може да продължи дотогава, докато има терапевтична полза за болния. Ето защо е необходимо да се прави периодична преоценка на клиничният ефект от лечението.



**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**  
**ARICEPT® film-coated tablets 5 mg & 10 mg**  
(Donepezil hydrochloride)

донепезил. Трябва да се обмисли прекъсване на терапията, когато вече не са налице данни за терапевтичен ефект. Индивидуалното повлияване от лечението с донепезил не може да бъде прогнозирано.

При прекъсване на лечението се наблюдава постепенно изчезване на благоприятните ефекти на ARICEPT.

**Бъбречно и чернодробно увреждане:**

Подобна схема на дозиране може да бъде приложена при пациенти с бъбречно увреждане, защото това състояние не повлиява клирънса на донепезил хидрохлорид.

Поради възможността за нарастване на концентрациите на ARICEPT при лека до средно тежко чернодробно увреждане (вж. точка 5.2.) повишаването на дозата трябва да става в зависимост от индивидуалната поносимост. Няма данни за приложението на ARICEPT при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

**Деца:**

Не се препоръчва приложението на ARICEPT при деца.

**4.3. Противопоказания**

ARICEPT е противопоказан за приложение при пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към донепезил хидрохлорид, пиперидинови производни или някое от помощните вещества в състава на лекарствената форма.

**4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

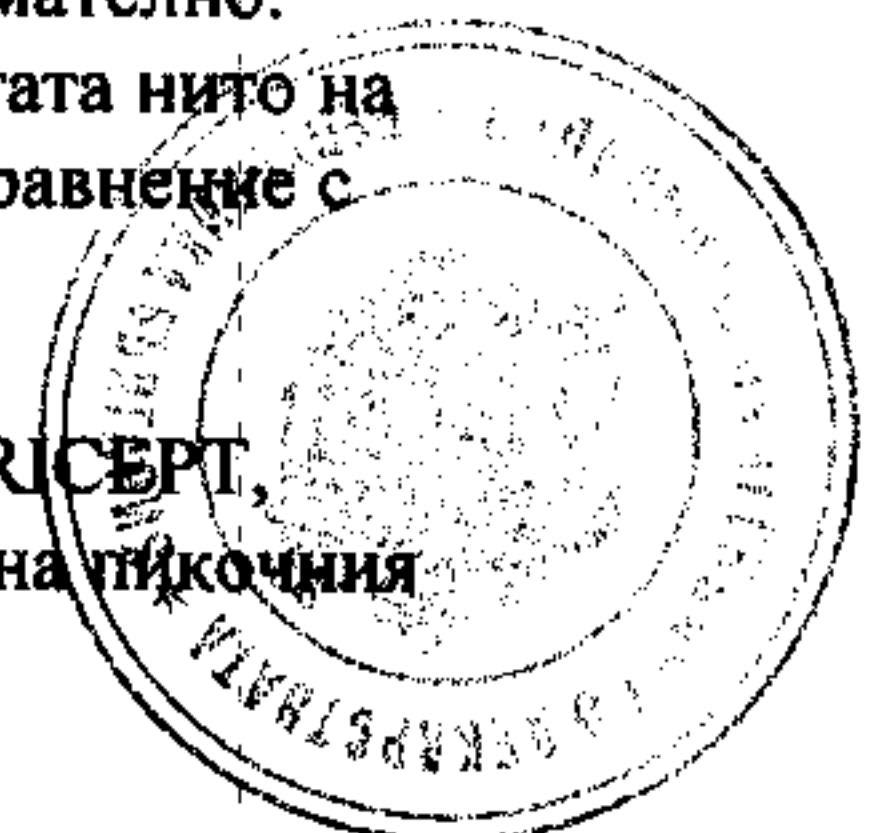
Не е изследвано приложението на ARICEPT при пациенти с тежка деменция на Алцхаймер, други видове деменция или други видове паметови разстройства (напр. възрастово нарушаване на когнитивните функции).

**Анестезия:** Като холинестеразен инхибитор е вероятно ARICEPT да потенцира ефекта на сукцинилхолиновите миорелаксанти по време на анестезия.

**Сърдечно-съдови заболявания:** Поради фармакологичното си действие холинестеразните инхибитори могат да имат ваготоничен ефект върху сърдечната честота (напр. брадикардия). Вероятността за възникване на такъв ефект може да е особено важна при пациенти със "синдром на болния синусов възел" или други суправентрикуларни нарушения в проводната система на сърцето като синоатриален или атриовентрикуларен блок. Докладвани са случаи на синкоп и припадъци. При изследване на такива пациенти трябва да се отчита възможността от възникване на сърдечен блок и дълги синусови паузи.

**Стомашно-чревни заболявания:** Пациенти с повишен риск за развитие на язви, напр. такива с анамнеза за язвена болест или такива, които приемат нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) едновременно с ARICEPT, трябва да се мониторират внимателно. Клиничните проучвания с ARICEPT обаче не показват повишаване на честотата нито на пептичната язвена болест, нито на кървенето от стомашно-чревния тракт в сравнение с плацебо.

**Урогенитални:** Въпреки че не е наблюдавано при клинични проучвания с ARICEPT, холиномиметиците могат да предизвикат обструктивни симптоми от страна на уrogenиталния мехур.



**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**  
**ARICEPT® film-coated tablets 5 mg & 10 mg**  
(Donepezil hydrochloride)

**Неврологични заболявания: Припадъци:** Счита се, че холиномиметиците могат да причинят генерализирани припадъци. Повишеното предразположение към припадъци обаче може да е симптом на болестта на Алцхаймер.

Възможно е холиномиметиците да обострят или да индуцират екстрапирамидни симптоми.

**Белодробни заболявания:** Поради холиномиметичното си действие холинестеразните инхибитори трябва да се предписват внимателно при пациенти с анамнеза за астма или обструктивна белодробна болест.

Приложението на ARICEPT едновременно с други инхибитори на ацетилхолинестеразата, агонисти или антагонисти на холинергичната система трябва да се избягва.

**Тежко чернодробно увреждане:** Няма данни за приложението на ARICEPT при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми като галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

#### Смъртност в клиничните изпитвания за съдова деменция

Проведени са 3 клинични изпитвания с продължителност 6 месеца проучващи индивиди, които отговарят на NINDS-AIREN критериите за възможна или вероятна съдова деменция (СД). NINDS-AIREN критериите са предназначени за определяне на пациентите, при които деменцията изглежда се дължи само на съдови причини и да се изключат пациенти с болестта на Алцхаймер. В първото проучване, процента на смъртност е бил 2/198 (1,0%) на донепезил хидрохлорид 5 mg, 5/206 (2,4%) на донепезил хидрохлорид 10 mg и 7/199 (3,5%) на плацебо. Във второто проучване, процента на смъртност е бил 4/208 (1,9%) на донепезил хидрохлорид 5 mg, 3/215 (1,4%) на донепезил хидрохлорид 10 mg и 1/193 (0,5%) на плацебо. В третото проучване, процента на смъртност е бил 11/648 (1,7%) на донепезил хидрохлорид 5 mg и 0/326 (0%) на плацебо. Процентът на смъртност в трите проучвания за СД обединени в групата на донепезил хидрохлорид (1,7%) е бил числено по-висок от този в групата на плацебо (1,1%), тази разлика обаче не е била статистически значима. Болшинството от смъртните случаи при пациентите приемащи донепезил хидрохлорид или плацебо изглежда е резултат от различни съдово обусловени причини, които биха могли да се очакват в тази популация на лица в старческа възраст с подлежащо съдово заболяване. Анализ на всички сериозни и нефатални и фатални съдови събития не е показал разлика в честотата на поява в групата на донепезил хидрохлорид group в сравнение с плацебо.

В обобщени проучвания за болест на Алцхаймер (n=4146), и при обединяване на тези проучвания за болестта на Алцхаймер с други проучвания за деменция, включително проучвания за съдова деменция (общо n=6888), процентът на смъртност в групите на плацебо числено е надвишавал този в групите на донепезил хидрохлорид .

#### **4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Донепезил хидрохлорид и/или някои от неговите метаболити не инхибират метаболизма на теофилин, варфарин, циметидин или дигоксин при хора. Метаболизмът на донепезил хидрохлорид не се влияе от едновременно приложение на дигоксин или циметидин. При проучвания ин витро е установено, че изоензимите 3A4 и в по-малка степен 2D6 на цитохром Р-450 участват в метаболизма на донепезил . Проучвания на лекарствени взаимодействия, проведени ин витро, са показали, че кетоконазол и квинидин, инхибитори респективно на CYP3A4 и 2D6, инхибират метаболизма на донепезил . Следователно тези и други CYP3A4



**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**  
**ARICEPT® film-coated tablets 5 mg & 10 mg**  
*(Donepezil hydrochloride)*

инхибитори като итраконазол и еритромицин и инхибитори на CYP2D6 като флуоксетин могат да инхибират метаболизма на донепезил . В проучвания при здрави доброволци кетоконазол повишава средните концентрации на донепезил с около 30%. Ензимни индуктори като рифампицин, фенитоин, карбамазепин и алкохол могат да намалят концентрациите на донепезил . Тъй като степента на инхибиране или индуциране е неизвестна, тези лекарствени комбинации трябва да се използват внимателно. Донепезил хидрохлорид може да взаимодейства с антихолинергични лекарствени средства. Съществува потенциал за синергична активност при едновременно приложение с лекарства като сукцинилхолин, други нервно-мускулни блокери или холинергични агонисти или бета-блокери, които имат ефект върху сърдечната проводимост.

**4.6. Бременност и кърмене**

**Бременност:**

Няма достатъчно данни за употребата на донепезил при бременни жени.

Експерименталните проучвания при животни не показват тератогенен ефект, но са показали пери- и постнатална токсичност (вж. точка 5.3 Предклинични данни за безопасност).

Потенциалният риск при хора не е известен.

ARICEPT не трябва да се използва по време на бременност освен в случай на категорична необходимост.

**Кърмене:**

Донепезил се екскретира в кърмата на плъхове. Не е известно дали донепезил хидрохлорид се екскретира в кърмата при хора и не са проведени проучвания при кърмачки. Следователно жените, които приемат донепезил , не трябва да кърмят.

**4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини**

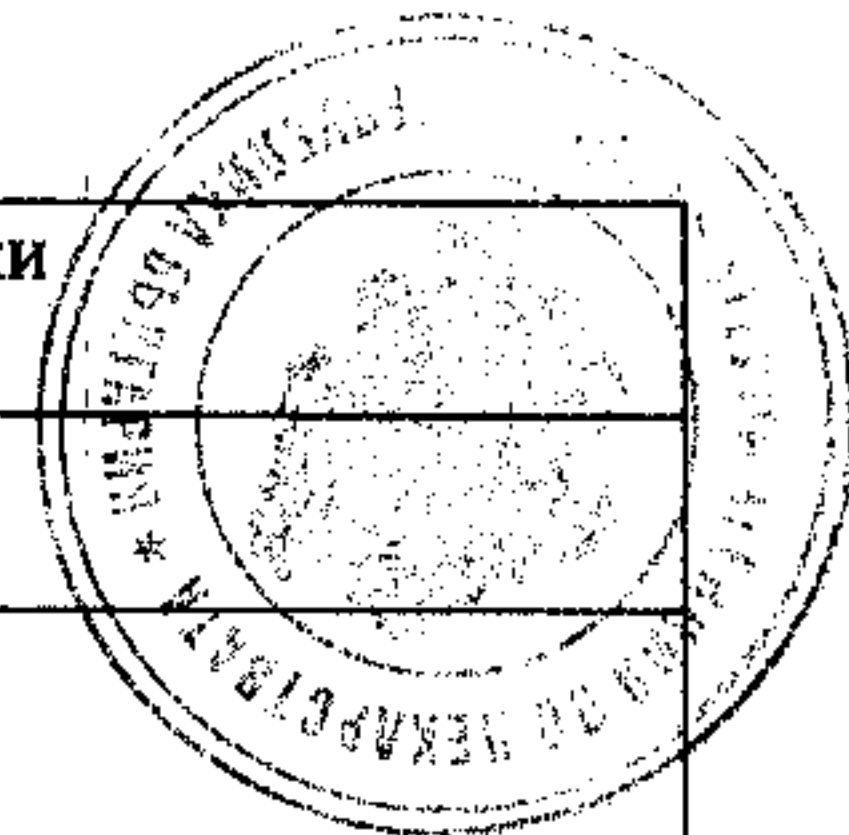
Донепезил повлиява в малка до умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Деменцията на Алцхаймер може да наруши способността за шофиране или за работа с машини. Освен това донепезил може да предизвика умора, световъртеж и мускулни крампи преди всичко в началото на лечението или при повишаване на дозата. Способността на пациентите с Алцхаймер да шофират или да работят с машини трябва да бъде оценявана рутинно от лекуващия лекар.

**4.8. Нежелани лекарствени реакции**

Най-честите нежелани лекарствени реакции са диария, мускулни крампи, умора, гадене, повръщане и безсъние.

Нежеланите лекарствени реакции, съобщавани не само като изолирани случаи, са изброени по-долу по системо-органна класификация и по честота. По честота те се определят, както следва: много чести (>1/10), чести (>1/100, <1/10), нечести (> 1/1000, < 1/100), редки (> 1/10000, <1/1000), много редки (<1/10000) и с неизвестна честота (не могат да бъдат оценени от наличните данни).

Системо-органна класификация	Много чести	Чести	Нечести	Редки
Инфекции и инфестации		Настинка		
Нарушения на метаболизма и храненето		Анорексия		
Психични		Халюцинации **		



**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**  
**ARICEPT® film-coated tablets 5 mg & 10 mg**  
*(Donepezil hydrochloride)*

нарушения		Възбуда ** Агресивно поведение**		
Нарушения на нервната система		Синкоп* Замаяност Безсъние	Припадъци*	Екстрапирамидни симптоми
Сърдечни нарушения			Брадикардия	Синоатриален блок Атривентрикуларен блок
Стомашно-чревни нарушения	Диария Гадене	Повръщане Абдоминални смущения	Стомашно-чревен кръвоизлив Стомашна и дуоденална язва	
Хепато-билиарни нарушения				Чернодробни увреждания, включително хепатит***
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив Сърбеж		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан и костите		Мускулни крампи		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Инконтиненция на урината		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Главоболие	Умора Болка		
Изследвания			Минимално повишение на серумните концентрации на мускулната креатинкиназа	
Наранявания и отравяния		Злополука		

\*При изследване на пациенти със синкоп или припадъци трябва да се има предвид възможността за сърдечен блок или дълги синусови паузи. (вж. точка 4.4.).

\*\*Честотата на случаите с халюцинации, ажитация и агресивно поведение намалява с намаляване на дозата или при прекъсване на лечението.

\*\*\*В случай на необяснимо чернодробно нарушение трябва да се обмисли прекъсване на лечението с ARICEPT.

#### 4.9. Предозиране

Определената средна летална доза на донепезил хидрохлорид след приложение на еднократна орална доза при мишки и плъхове е 45 и 32 mg/kg, респективно, или приблизително 225 и 160 пъти по-висока от максималната препоръчвана доза при хора от 10 mg дневно. Дозозависими признаци на холинергична стимулация са наблюдавани при животни и включват намалени



**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**  
**ARICEPT® film-coated tablets 5 mg & 10 mg**  
(Donepezil hydrochloride)

спонтанни движения, невъзможност за изправяне, олюляваща се походка, лакримация, клонични припадъци, потискане на дишането, саливация, миоза, фасцикулации и понижаване на повърхностната телесна температура.

Предозирането с холинестеразни инхибитори може да доведе до холинергична криза, проявяваща се със силно гадене, повръщане, повишена саливация, изпотяване, брадикардия, хипотония, потискане на дишането, колапс и конвулсии. Възможно е да възникне изразена мускулна слабост, която може да доведе до смърт при засягане на дихателната мускулатура. Както при всеки случай на предозиране се провеждат общи поддържащи мероприятия. Като антидот при предозиране на ARICEPT могат да бъдат използвани терциерни антихолинергици като atropine. Препоръчва се титриране на atropine sulphate интравенозно до постигане на необходимия ефект: начална доза от 1,0 до 2,0 mg IV с последващо дозиране според клиничното повлияване. При едновременно приложение на холиномиметици с кватернерни антихолинергици като гликопиролат е наблюдавано атипично повлияване на кръвното налягане и сърдечната честота. Не е известно дали донепезил хидрохлорид и/или неговите метаболити могат да се отстранят чрез диализа (хемодиализа, перитонеална диализа или хемофилтрация).

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

### 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за деменция, антихолинестеразни; АТС код N06DA02

Донепезил хидрохлорид е специфичен и обратим инхибитор на ацетилхолинестеразата, преобладаващата холинестераза в мозъчната тъкан. Донепезил хидрохлорид *in vitro* е 1000 пъти по-мощен инхибитор на този ензим, отколкото на бутирилхолинестеразата, ензим, който е разпространен преди всичко извън централната нервна система.

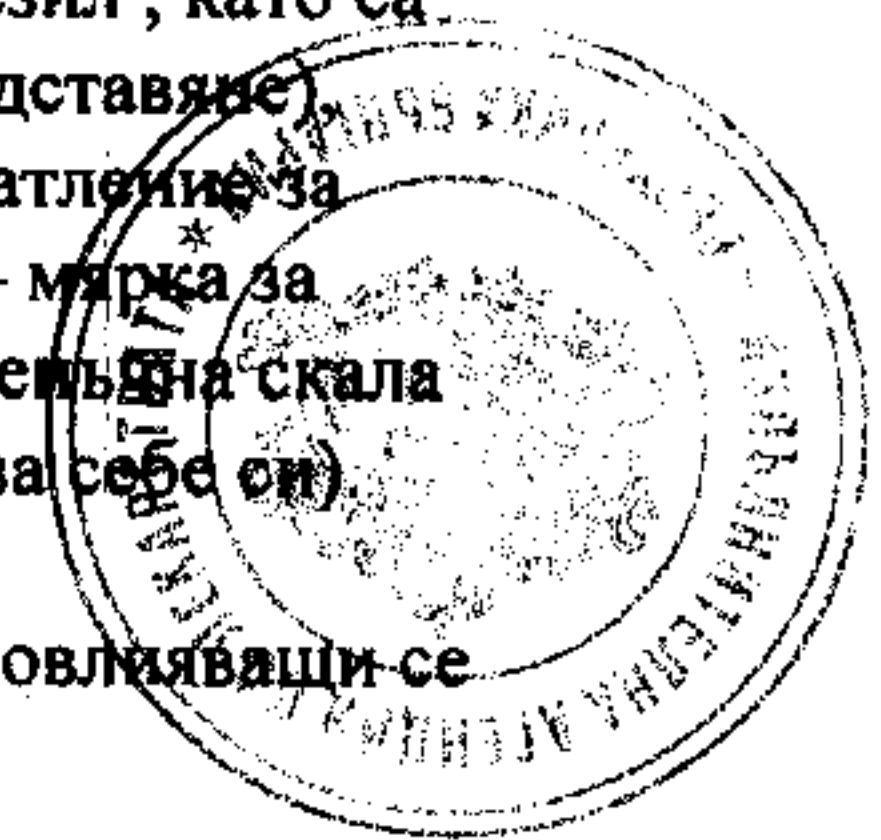
#### Деменция на Алцхаймер

При пациенти деменция на Алцхаймер, включени в клинични проучвания, приложението на ARICEPT веднъж дневно в доза 5 mg или 10 mg води до равновесно инхибиране, респ. на 63,6% и 77,3% от ацетилхолинестеразната активност (измерена в еритроцитните мембрани) при измерване след дозиране. Инхибирането на ацетилхолинестеразата (АХЕ) в еритроцитите от донепезил хидрохлорид корелира във висока степен с промените в ADAS-cog, чувствителна скала, с която се проучват определени аспекти от когнитивните функции. Не е проучен потенциалът на донепезил хидрохлорид да променя протичането на подлежаща невропатология. Ето защо не може да се счита, че ARICEPT има някакъв ефект върху развитието на заболяването.

Ефикасността на лечението с ARICEPT е изследвана в четири плацебо-контролирани клинични проучвания, 2 от които са били с продължителност 6 месеца и две – с продължителност 1 година.

В 6-месечно клинично проучване е направен анализ в края на терапията с донепезил, като са използвани три критерия за ефикасност: ADAS-Cog (мярка за когнитивното представяне), Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input – CIBIC (Впечатление за промяна на клинициста, основано на интервю и с информация от болногледача – мярка за общото функциониране) и Подскала за ежедневните дейности на Клиничната оценка на скала за деменция (мярка за възможностите в обществото, дома и хобитата и грижата за себе си).

Пациенти, които отговарят на посочените по-долу критерии, се определят като повлияващи се от лечението.



**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**  
**ARICEPT® film-coated tablets 5 mg & 10 mg**  
*(Donepezil hydrochloride)*

Повлияване = Подобряване на ADAS-Cog с минимум 4 точки  
 Липса на влошаване в CIBIC  
 Липса на влошаване по Подскалата за ежедневните дейности на Клиничната  
 оценъчна скала за деменция

	%	
	Общ брой пациенти, започнали проучването (n=365)	Повлияване Пациенти, които подлежат на оценка (n=352)
Плацебо	10%	10%
Aricept 5 mg	18%*	18%*
Aricept 10 mg	21%*	22%**

\* p<0,05

\*\* p<0,01

ARICEPT предизвиква доза-зависимо статистически значимо повишаване на процента на пациентите, които се определят като повлияващи се от лечението.

## 5.2. Фармакокинетични данни – Обща характеристика

**Абсорбция:** Максималните плазмени концентрации се достигат приблизително 3 – 4 часа след перорално приложение. Плазмените концентрации и площта под кривата нарастват пропорционално на дозата. Терминалният полуживот е приблизително 70 часа; следователно многократното приложение на еднократни дневни дози води до постепенно достигане на равновесни концентрации. Приблизително състояние на равновесна концентрация се достига в рамките на 3 седмици след започване на терапията. След достигане на равновесно състояние плазмените концентрации на донепезил хидрохлорид и свързаната с тях фармакодинамична активност показват слаба вариабилност в течение на деня.

Абсорбцията на донепезил хидрохлорид не се повлиява от приема на храна.

**Разпределение:** Донепезил хидрохлорид се свързва приблизително в 95% с човешките плазмени протеини. Свързването с плазмените протеини на активния метаболит 6-О-дезметил донепезил не е известно. Разпределението на донепезил хидрохлорид в различните телесни тъкани не е напълно проучено. Все пак в проучвания при здрави доброволци мъже е установено, че 240 ч. след приложението на 5 mg донепезил хидрохлорид, маркиран с <sup>14</sup>C, приблизително 28% от маркера не е бил установен. Това предполага, че донепезил хидрохлорид и/или неговите метаболити могат да персистират в тялото за повече от 10 дни.

**Метаболизъм/екскреция:** Донепезил хидрохлорид се елиминира както чрез отделителната система в непроменен вид, така и чрез метаболизиране от системата на цитохром P-450 до многобройни метаболити, не всички от които са идентифицирани. След приложение на еднократна доза донепезил хидрохлорид 5 mg, маркиран с <sup>14</sup>C, плазмената радиоактивност, изразена като процент от приложената доза, е била представена преди всичко като непроменен донепезил хидрохлорид (30%), 6-О-дезметил донепезил (11% – единственият метаболит, който проявява активност, подобна на тази на донепезил хидрохлорид), донепезил -цис-N-оксид (9%), 5-О- дезметил донепезил (7%) и глюкорунирания конюгат на 5-О- дезметил донепезил (3%). Приблизително 57% от цялото количество радиоактивен маркер е установено в урината (като непроменен донепезил ) и 14.5% – във фецеса, което дава основание да се счита, че биотрансформацията и екскрецията в урината са първични пътища за елиминиране. Няма данни, които да говорят за ентерохепатална рециркулация на донепезил хидрохлорид и/или някой от неговите метаболити.

Плазмените концентрации на донепезил намаляват с плазмен полуживот от приблизително 70 часа.

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**  
**ARICEPT® film-coated tablets 5 mg & 10 mg**  
(Donepezil hydrochloride)

Полът, расата и тютюнопушенето нямат клинично значим ефект върху плазмените концентрации на донепезил хидрохлорид. Фармакокинетиката на донепезил не е проучвана формално при здрави доброволци в напреднала възраст или при пациенти с Алцхаймер. Все пак средните плазмени концентрации при пациенти са сходни във висока степен с тези при здрави млади доброволци.

При пациенти с лека до средно тежка чернодробна недостатъчност се наблюдава повишение на равновесните концентрации на донепезил, повишение на средната AUC с 48% и повишение на средната  $C_{max}$  с 39% (вж. точка 4.2.).

### **5.3. Предклинични данни за безопасност**

Обширни проучвания при експериментални животни са установили, че това съединение предизвиква малко ефекти извън желаните фармакологични, които съответстват на неговото действие като холинергичен стимулатор (вж. раздел 4.9. Предозиране по-горе). Донепезил не е имал мутагенен ефект в проведените тестове за мутации с бактериални клетки и клетки от бозайници. In vitro са наблюдавани някои кластогенни ефекти при концентрации, които са били видимо токсични за клетките и са надхвърляли 3000 пъти равновесните плазмени концентрации. При in vivo използване на микронуклеарен модел при мишки не са наблюдавани кластогенни или други генотоксични ефекти. Няма данни за онкогенен потенциал при дългосрочни проучвания върху канцерогенността както при плъхове, така и при мишки.

Донепезил хидрохлорид не е имал ефект върху фертилитета на плъхове и не е бил тератогенен при плъхове или зайци, но е имал слаб ефект върху мъртворажданията и ранната преживяемост на новородените при бременни плъхове в доза 50 пъти, надхвърляща дозата, прилагана при хора (вж. точка 4.6.).

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. Списък на помощните вещества**

Лактоза монохидрат  
царевично нишесте  
микрочестална целулоза  
хипролоза  
магнезиев стеарат

#### Филмово покритие

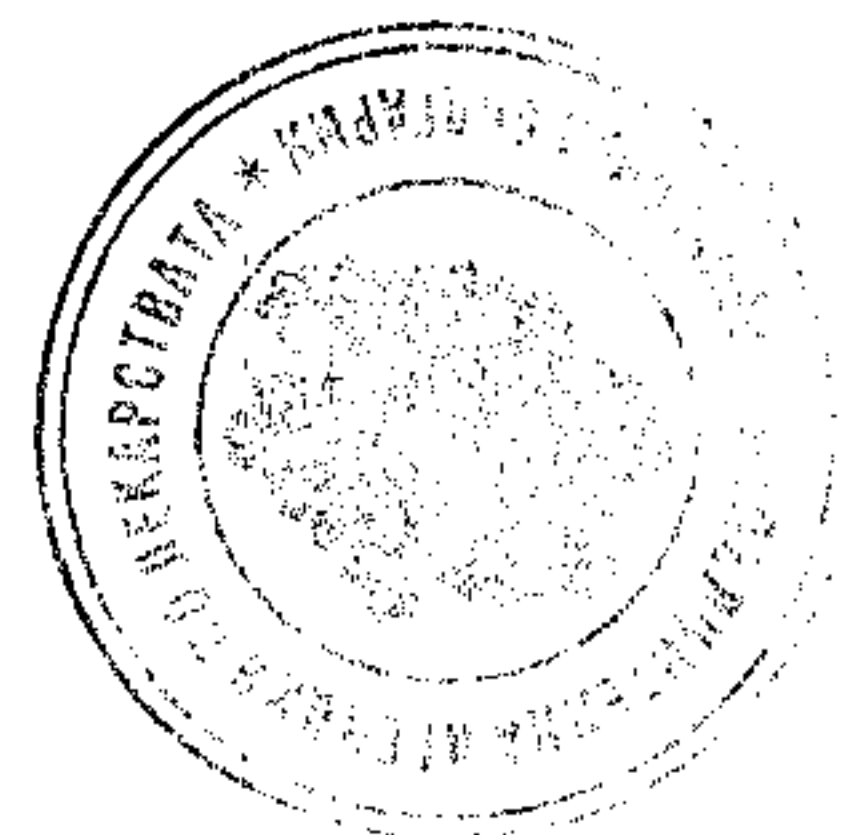
талк  
макрогол  
хипромелоза  
титанов диоксид (E171)  
жълт железен оксид (E172) (в таблетките от 10 mg)

### **6.2. Несъвместимости**

Не е приложимо

### **6.3. Срок на годност**

3 години





**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**  
**ARICEPT® film-coated tablets 5 mg & 10 mg**  
*(Donepezil hydrochloride)*

**6.4. Специални условия на съхранение**

Да се съхранява при температура под 30°C.

**6.5. Данни за опаковката**

Таблетки 5 mg: В единично-дозови блистерни ленти (PVC/Aluminium); 28 таблетки.

Таблетките 10 mg: В единично-дозови блистерни ленти (PVC/Aluminium); 28 таблетки.

**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

PFIZER EUROPE MA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, England CT13 9NJ

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Aricept 5 mg – Per. № 9800177

Aricept 10mg – Per. № 9800178

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

08.06.1998

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

<{ММ/ГГГГ}>

