

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ЦентроКуин 100 mg филмирани таблетки
CentroQueen 100 mg film-coated tablets

ЦентроКуин 200 mg филмирани таблетки
CentroQueen 200 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20090320/21
Разрешение №	65984-5 10-07-2024
ВГ/МА/МР	
Одобрение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка ЦентроКуин 100 mg съдържа съответно 100 mg кветиапин (*quetiapine*) (като кветиапинов хемифумарат).

Всяка филмирана таблетка ЦентроКуин 200 mg съдържа съответно 200 mg кветиапин (*quetiapine*) (като кветиапинов хемифумарат).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка филмирана таблетка от 100 mg съдържа 61,484 mg лактоза монохидрат.

Всяка филмирана таблетка от 200 mg съдържа 122,968 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

ЦентроКуин 100 mg са жълти, кръгли, двойноизпъкнали таблетки.

ЦентроКуин 200 mg са бели, кръгли, двойноизпъкнали таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

ЦентроКуин е показан за лечение на:

- Шизофрения.
- Биполарно разстройство:
 - умерени до тежки манийни епизоди при биполарно разстройство;
 - големи депресивни епизоди при биполарно разстройство;
 - предотвратяване на рецидив на маниен или депресивен епизод при пациенти с биполарно разстройство, които са се повлияли от лечението с кветиапин.

4.2 Дозировка и начин на приложение

За всяко показание съществуват различни схеми на дозиране. По тази причина трябва да е сигурно, че пациентите ще получат точна информация относно подходящата дозировка при тяхното състояние.

ЦентроКуин може да се приема с или без храна.

Възрастни:

За лечение на шизофрения:

За лечение на шизофрения ЦентроКуин трябва да се приема два пъти дневно. Общата дневна доза през първите четири дни от лечението е 50 mg (Ден 1), 100 mg (Ден 2), 200 mg (Ден 3) и 300 mg (Ден 4). От Ден 4 дозата трябва да се титрира до обичайната ефективна доза от 300 до 450 mg/дневно.



В зависимост от клиничния отговор и поносимостта на индивидуалния пациент дневната доза може да бъде пригодена в границите от 150 до 750 mg/дневно.

За лечение на умерени до тежки манийни епизоди на биполарно разстройство

За лечение на манийни епизоди при биполарно разстройство ЦентроКуин трябва да се приема два пъти дневно. Общата дневна доза през първите четири дни от лечението е 100 mg (Ден 1), 200 mg (Ден 2), 300 mg (Ден 3) и 400 mg (Ден 4). Последващо коригиране на дозата до максимум 800 mg/дневно до Ден 6 трябва да става чрез увеличение на дозата с не повече от 200 mg на ден.

Дозата може да се коригира в зависимост от клиничния отговор и поносимостта на индивидуалните пациенти в границите от 200 до 800 mg/дневно. Обичайната ефективна доза е в границите на 400 до 800 mg/дневно.

За лечение на големи депресивни епизоди при биполарно разстройство:

ЦентроКуин трябва да се приема веднъж дневно, вечер преди лягане. Общата дневна доза за първите четири дни от лечението е 50 mg (Ден 1), 100 mg (Ден 2), 200 mg (Ден 3) и 300 mg (Ден 4). Препоръчителната дневна доза е 300 mg. При клиничните проучвания не е наблюдавана допълнителна полза в групата, лекувана с доза 600 mg в сравнение с групата, лекувана с доза 300 mg при краткотрайно лечение (вж. точка 5.1). Възможно е отделни пациенти да имат подобрене от 600 mg доза. При лечение на депресивни епизоди при биполарно разстройство с доза над 300 mg, лекарството трябва да се предписва от лекар с опит в лечението на биполарно разстройство. Клиничните проучвания са показали, че при опасения, свързани с поносимостта при някои пациенти, може да се обмисли намаляване на дозата до минимум доза 200 mg кветиапин.

За предотвратяване на рецидив при биполарно разстройство:

За предотвратяване на маниев рецидив, смесени или депресивни епизоди на биполарно разстройство, пациентите, които са отговорили на лечението с кветиапин при остро биполарно разстройство, трябва да продължат лечението със същата доза. В зависимост от клиничния отговор и поносимостта на отделния пациент към лекарството, дозата може да бъде коригирана в рамките на диапазона 300 до 800 mg/дневно, приложени два пъти дневно. За поддържащо лечение е важно да се използва най-ниската ефективна доза.

Пациенти в старческа възраст:

Както всички антипсихотици, ЦентроКуин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти в старческа възраст, особено в началния период на дозиране. Периода на титриране на дозата на кветиапин може да бъде по-дълъг, а дневната терапевтична доза да бъде по-ниска, отколкото при по-млади пациенти, в зависимост от клиничния отговор и поносимостта на индивидуалния пациент. Средният плазмен клирънс на кветиапин е редуциран с 30%-50% при пациенти в старческа възраст в сравнение с по-млади пациенти.

Ефикасността и безопасността не са оценявани при пациенти на възраст над 65 години с депресивни епизоди при биполарното разстройство.

Педиатрична популация:

Не се препоръчва употребата на ЦентроКуин при деца и юноши на възраст под 18 години, поради липсата на данни в подкрепа на приложението в тази възрастова група. Наличните данни от плацебо-контролирани клинични проучвания са представени в точки 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2.

Бъбречно увреждане:

Не са необходими корекции на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане:

Кветиапин се метаболириза усилено в черния дроб. Поради това ЦентроКуин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с известно чернодробно увреждане, особено по време на началния период на дозиране. При пациенти с известно чернодробно увреждане лечението трябва да започне с 25 mg дневно. Дозата трябва да се повишава с 25 до 50 mg



дневно до достигане на ефективната доза, в зависимост от клиничния отговор и поносимостта на отделния пациент.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества изброени в точка 6.1.

Едновременното приложение на цитохром P450 3A4 инхибитори, каквито са HIV-протеазните инхибитори, азоловите антимикотици, еритромицин, кларитромицин и нефазодон е противопоказано (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Тъй като кветиапин има няколко индикации, профилът на безопасност трябва да се разгледа по отношение на диагнозата на пациента и прилаганата доза.

Педиатрична популация:

Не се препоръчва употребата на кветиапин при деца и юноши на възраст под 18 години, поради липсата на данни в подкрепа на приложението му в тази възрастова група. Клиничните проучвания с кветиапин показват, че в допълнение към познатия профил на безопасност при възрастни (вж. точка 4.8), определени нежелани реакции възникват с по-висока честота при деца и юноши, в сравнение с възрастните (повишен апетит, повишаване на серумния пролактин, повръщане, ринит и синкоп) или може да имат различни последици за децата и юношите (екстрапирамидни симптоми и раздразнителност), като е установена и нежелана реакция, която преди това не е наблюдавана в проучвания при възрастни (повишаване на кръвното налягане). При деца и юноши също така са наблюдавани промени в тестовете за функцията на щитовидната жлеза.

В допълнение, дългосрочно проследяване на последиците за безопасността на лечението с кветиапин върху растежа и узряването не е проучвано за период, надвишаващ 26 седмици. Не е известно дългосрочното влияние върху когнитивното и поведенческото развитие.

При плацебо-контролирани клинични проучвания с деца и юноши, кветиапин е свързан с повишена честота на развитие на екстрапирамидни симптоми (ЕПС), в сравнение с плацебо групата при пациенти, лекувани за шизофрения, биполярна мания и биполярна депресия (вж. точка 4.8).

Самоубийство/суицидни мисли или клинично влошаване

Депресията при биполярно разстройство е свързана с повишен риск от суицидни мисли, самонараняване и самоубийство (събития, свързани със самоубийство). Този риск съществува до достигане на значима ремисия. Тъй като през първите няколко седмици или повече от лечението може да не настъпи подобрене, пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани до поява на подобрене. Най-общо клиничният опит показва, че рискът от самоубийство може да е повишен в началните етапи от възстановяването.

В допълнение, лекарите трябва да обсъдят потенциалния риск от суицидно-свързани събития след внезапно прекратяване на лечението с кветиапин, поради известни рискови фактори при лечението на болестта.

Други психиатрични състояния, за които се предписва кветиапин също могат да бъдат свързани с повишен риск от суицидно-свързани събития. В допълнение, тези условия могат да бъдат съчетани с големи депресивни епизоди. Когато се лекуват пациенти с тежки депресивни епизоди, трябва да се имат предвид същите предпазни мерки, и да се внимава при лечението на пациенти с други психиатрични разстройства.

При пациенти с анамнеза за суицидно-свързани събития или такива, които са с изразена тенденция на суицидни мисли преди започване на лечението, са изложени с по-голям риск от рецидив на самоубийство или опити за самоубийство и трябва да бъдат обект на внимателно наблюдение по време на лечението. Един мета-анализ на плацебо-контролирани клинични проучвания с



антидепресанти при възрастни пациенти с психични нарушения е показал повишен риск от суицидно поведение с антидепресанти, в сравнение с плацебо при пациенти под 25-годишна възраст.

Лекарствената терапия трябва да се провежда с внимателно проследяване на пациентите и по-специално тези с висок риск, особено в ранните етапи от лечението и след промяна на дозата. Пациентите (и хората, които се грижат за пациентите) трябва да бъдат предупредени за необходимостта от наблюдение за евентуално клинично влошаване, суицидно поведение или мисли и необичайни промени в поведението, и при поява на такива симптоми незабавно да потърсят медицинска помощ.

При краткотрайни плацебо-контролирани клинични проучвания на пациенти с големи депресивни епизоди при биполарно разстройство, е бил наблюдаван повишен риск от суицидно-свързани събития при млади пациенти под 25 годишна възраст, които са били лекувани с кветиапин, в сравнение с пациентите лекувани с плацебо (3,0% спрямо 0%). Популационно ретроспективно проучване на кветиапин за лечение на пациенти с голямо депресивно разстройство показва повишен риск от самонараняване и самоубийство при пациенти на възраст от 25 до 64 години, без предишни опити на самонараняване при употреба на кветиапин с други антидепресанти.

Метаболитен риск

Наблюдаваният риск за влошаване на метаболитния профил, включващ промени в теглото, кръвната глюкоза (вж. хипергликемия) и липидите, което се вижда от клиничните проучвания, метаболитните показатели на пациентите трябва да бъдат оценени при започването на лечението и промените в тези показатели трябва да се контролират редовно по време на лечението. Влошаването на тези показатели трябва да се лекува според клиничната необходимост (вж. също раздел 4.8).

Сомнолентност и замаяност

Лечението с кветиапин се свързва със сомнолентност и съответните симптоми като седация (вж. точка 4.8). При клинични проучвания за лечение на пациенти с биполарна депресия, началото на тези симптоми обикновено е в рамките на 3 дни след започване на лечението, и е с лека до умерена интензивност. Пациентите изпитват сомнолентност с тежък интензитет и може да се нуждаят от по-чести контакти за минимум две седмици след появата ѝ или до подобрение на симптомите, като може да се наложи прекратяване на лечението, което трябва да се вземе под внимание.

Ортостатична хипотония

Лечението с кветиапин е свързано с ортостатична хипотония и замаяване (вж. точка 4.8), които като сънливостта, започват обикновено по време на началния период на титриране на дозата. Това може да увеличи честотата на случайни наранявания (падане), особено при пациентите в старческа възраст. Поради тази причина, пациентите трябва да бъдат съветвани да внимават, докато се запознаят с потенциалните ефекти на лекарството.

Кветиапин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с известно сърдечно-съдово заболяване, мозъчно-съдово заболяване или други състояния, предразполагащи към хипотония. При възникване на ортостатична хипотония трябва да се има предвид промяна на дозата или по-постепенно титриране, особено при пациенти със съпътстващо сърдечно-съдово заболяване.

Синдром на сънна апнея

Съобщава се за синдром на сънна апнея при пациенти, приемащи кветиапин. При пациенти, получаващи едновременно депресанти на централната нервна система и които имат анамнеза за или са изложени на риск от сънна апнея, като тези, които са с наднормено тегло, трябва да се внимава, кветиапин трябва да се прилага с повишено внимание.

Гърчове



При контролираните клинични изпитвания не е имало разлика в честотата на поява на пристъпите при пациентите лекувани с кветиапин или плацебо. Няма налични данни за честотата на пристъпите при пациенти с анамнеза за гърчове. Както и при другите антипсихотици, се препоръчва повишено внимание при лечение на пациенти с анамнеза за гърчове (вж. точка 4.8).

Екстрапирамидни симптоми (ЕПС)

В плацебо-контролирани клинични проучвания при възрастни пациенти, кветиапин е свързан с повишена честота на екстрапирамидните симптоми (ЕПС) в сравнение с плацебо при пациенти с големи депресивни епизоди при биполарно разстройство (вж. точки 4.8 и 5.1).

Употребата на кветиапин е свързана с развитието на акатизия, характеризираща се със субективно неприятно или изтощаващо безпокойство и необходимост от движение, често съпътствани от неспособност да се седи или стои на едно място. Това е най-вероятно да се наблюдава през първите няколко седмици от лечението. При пациенти, които развият такива симптоми, повишаването на дозата може да бъде вредно.

Късна дискинезия

При появата на признаци или симптоми на късна дискинезия, трябва да се обмисли намаляване на дозата или преустановяване на кветиапин. Симптомите на късна дискинезия могат да се влошат или дори да се появят след прекратяване на лечението (вж. точка 4.8).

Невролептичен малигнен синдром

Невролептичният малигнен синдром се свързва с лечението с антипсихотични лекарства, включително и с кветиапин (вж. точка 4.8). Клиничните прояви включват хипертермия, променен психичен статус, мускулна ригидност, вегетативна нестабилност и повишена креатин фосфокиназа. В такъв случай кветиапин трябва да се преустанови и да се започне подходящо лечение.

Серотонинов синдром

Съпътстващото приложение на кветиапин и други серотонинергични средства като MAO инхибитори, селективни инхибитори на реуптейка на серотонин (SSRI), инхибитори на реуптейка на серотонин и норадреналин (SNRI) или трициклични антидепресанти може да доведе до серотонинов синдром, потенциално животозастрашаващо състояние (вж. точка 4.5).

Ако съпътстващото лечение с други серотонинергични средства е клинично оправдано, препоръчва се внимателно наблюдение на пациента, особено по време на започване на лечението и повишаване на дозата. Симптомите на серотонинов синдром може да включват промени в психичния статус, вегетативна нестабилност, невромускулни нарушения и/или стомашно-чревни симптоми.

При съмнение за серотонинов синдром трябва да се обмисли намаляване на дозата или преустановяване на терапията в зависимост от тежестта на симптомите.

Тежка неутропения и агранулоцитоза

При проведени клинични проучвания с кветиапин е имало съобщения за тежка неутропения (неутрофилен брой $<0,5 \times 10^9/L$). Повечето случаи на тежка неутропения са възникнали в първите няколко месеца след започване на лечението с кветиапин. Не е установена явна дозозависима връзка. При постмаркетинговия опит някои случаи са били фатални. Възможните рискови фактори за възникване на неутропения включват предшестващ нисък брой на белите кръвни клетки (WBC) и анамнеза за лекарствено индуцирана неутропения. Въпреки това, някои случаи са възникнали при пациенти без предшестващи рискови фактори. Лечението с кветиапин трябва да се преустанови при пациенти с брой на неутрофилите $<1,0 \times 10^9/L$. Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на инфекции и да се проследява броя на неутрофилните клетки (до нарастване над $1,5 \times 10^9/L$) (вж. точка 4.8).



Неутропения трябва да се има предвид при пациенти с инфекция или повишена температура, особено при липса на очевиден предразполагащ фактор/и и трябва да се лекува според клиничната необходимост.

Пациентите трябва да бъдат съветвани незабвно да съобщават при поява на признаци или симптоми, в съответствие на агранулоцитоза или инфекция (напр. повишена температура, слабост, летаргия или възпалено гърло) по всяко време на лечението с ЦентроКуин. При такива пациенти трябва бързо да се изследва броят на WBC и абсолютният брой на неутрофилите (ANC), особено при липса на предразполагащи фактори.

Анти-холинергични (мускаринови) ефекти

Норкветиапин, активен метаболит на кветиапин, има умерен до силен афинитет към някои подтипа мускаринови рецептори. Това допринася за нежеланите лекарствени реакции, които отразяват анти-холинергични ефекти, когато кветиапин се използва в препоръчаните дози, едновременно с други лекарства, имащи анти-холинергичен ефект и при настъпване на предозиране. Кветиапин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, приемащи лекарства с анти-холинергичен (мускаринов) ефект. Кветиапин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с текуща диагноза или предходна анамнеза за задържане на урина, клинично значима хипертрофия на простата, чревна обструкция или свързани състояния, повишено вътреочно налягане или тясно-ъгълна глаукома (вж. точки 4.5, 4.8, 5.1 и 4.9).

Взаимодействия

Вижте също раздел 4.5.

Едновременното приложение на кветиапин с мощни индуктори на чернодробните ензими като карбамазепин или фенитоин може значително да понижи плазмената концентрация на кветиапин, което може да повлияе ефективността на терапията с кветиапин. При пациенти, получаващи индуктор на чернодробните ензими, започването на терапия с кветиапин трябва да стане само ако лекуващият лекар прецени, че ползата от кветиапин превишава риска от преустановяване на терапията с индуктора на чернодробните ензими. Важно е всяка промяна в дозата на индуктора на чернодробните ензими да бъде постепенна и ако е необходимо да се замени с не-индуктор (напр. натриев валпроат).

Телесно тегло

При лекувани с кветиапин пациенти има съобщения за наддаване на телесното тегло. То трябва да се проследява и контролира съгласно клиничната полза и в съответствие с ръководствата за антипсихотично лечение (вж. точки 4.8 и 5.1).

Хипергликемия

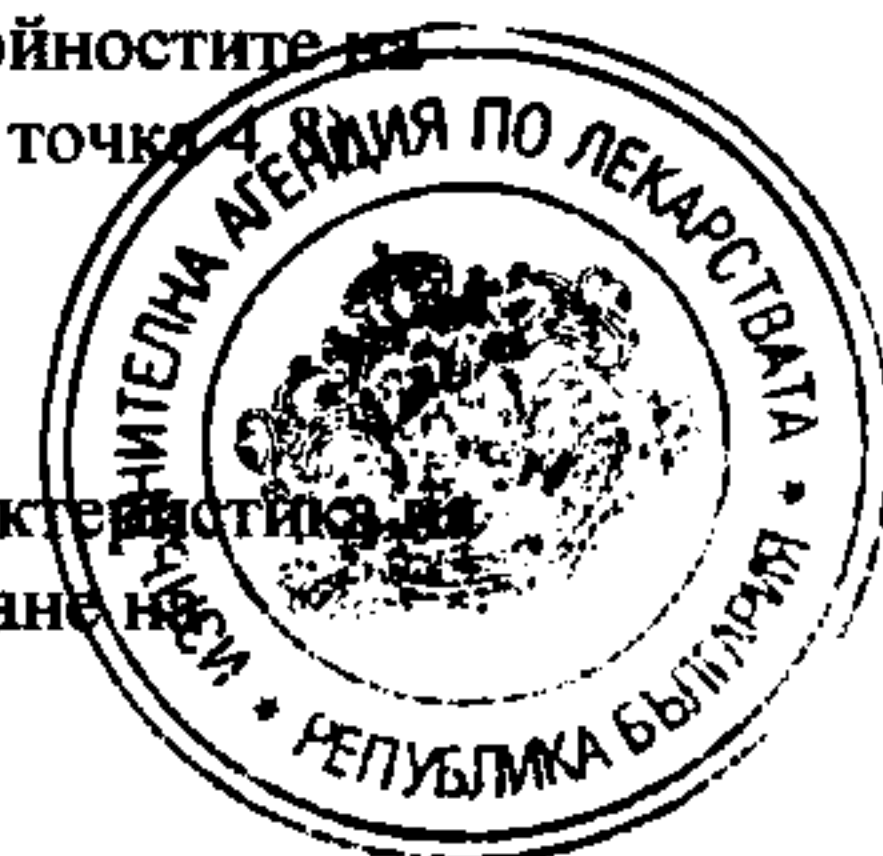
Хипергликемия и/или развитие или екзацербация на диабет, понякога свързан с кетоацидоза или кома, се съобщава рядко, включително някои фатални случаи (вж. точка 4.8). В някои случаи се съобщава за предшествашо повишаване на телесното тегло, което би могло да бъде предразполагащ фактор. Препоръчително е подходящо клинично проследяване, в съответствие с ръководствата на използвания антипсихотик. Пациентите, лекувани с антипсихотично средство, включително кветиапин, трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на хипергликемия (като напр. полидипсия, полиурия, полифагия и слабост). Пациентите със захарен диабет или с рискови фактори за захарен диабет, трябва да се проследяват редовно за влошаване на глюкозния контрол. Теглото трябва да се проследява редовно.

Липиди

Увеличение на триглицеридите, LDL и общия холестерол, и понижение на стойностите на HDL-холестерола са наблюдавани при клинични изпитвания с кветиапин (вж. точка 4.8). Липидните промени трябва да се лекуват по клинично подходящ начин.

Удължаване на QT-интервала

По време на клинични изпитвания и при приложение съобразно кратката характеристика на продукта, приложението на кветиапин не е свързано с персистиращо удължаване на QT-интервала.



абсолютния QT-интервал. По време на пост-маркетинга е наблюдавано удължаване на QT-интервала с кветиапин при терапевтична доза (вж. точка 4.8) и при предозиране (вж. точка 4.9). Както при другите антипсихотици, кветиапин трябва да се прилага с повишено внимание, когато е предписан при пациенти със сърдечно-съдово заболяване или фамилна анамнеза за удължаване на QT-интервала. Кветиапин трябва да се прилага с повишено внимание и когато е предписан заедно с лекарства, които увеличават QT-интервала и съпътстващи невролептици, особено при пациенти в старческа възраст или такива със синдром на вродено удължаване на QT-интервала, застойна сърдечна недостатъчност, сърдечна хипертрофия, хипокалиемия или химомагнезиемия (вж. точка 4.5).

Кардиомиопатия и миокардит

Кардиомиопатия и миокардит са съобщавани в клинични проучвания и по време на постмаркетинговия опит, въпреки че не е установена причинно-следствена връзка с кветиапин (вж. точка 4.8). При пациенти със съмнение за кардиомиопатия или миокардит, трябва да се преоцени лечението с кветиапин.

Тежки кожни нежелани реакции

Тежки кожни нежелани реакции, включващи Синдрома на Стивън Джоунс (ССД), токсична епидермална некролиза (ТЕН) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), които могат да бъдат животозастрашаващи или фатални са докладвани много рядко при лечение с кветиапин. SCARs обикновено се проявяват като комбинация от следните симптоми: обширен кожен обрив или екسفолитивен дерматит, треска, лимфаденопатия и възможна еозинофилия. Ако има признаци и симптоми, предполагащи поява на тежки кожни реакции, кветиапин трябва да се прекрати незабавно и да се обмисли алтернативно лечение.

Реакции на отнемане

Описани са остри симптоми на отнемане като гадене, главоболие, диария, повръщане, виене на свят, раздразнителност и безсъние след внезапно спиране на кветиапин. Препоръчва се постепенно спиране на терапията за период от поне една до две седмици (вж. точка 4.8).

Пациенти в старческа възраст с психоза, свързана с деменция

Кветиапин не е одобрен за лечение на психоза, свързана с деменция.

Приблизително 3-кратно увеличен риск от мозъчно-съдови нежелани събития е установен при рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания с някои атипични антипсихотици при популация болна от деменция. Механизмът за този увеличен риск е неизвестен. Увеличеният риск не може да бъде изключен за други антипсихотици или други популации пациенти. Кветиапин трябва да се използва с внимание при пациенти с рискови фактори за мозъчен инсулт.

При мета-анализ на атипични антипсихотични лекарства е съобщено, че пациентите в старческа възраст с психоза, свързана с деменция, са с повишен риск от смърт в сравнение с плацебо. При две 10-седмични плацебо-контролирани проучвания с кветиапин при същата популация пациенти (n=710); средна възраст 83 години (диапазон 56-99 години), рискът от смъртност при лекуваните с кветиапин пациенти е 5,5 % срещу 3,2% при плацебо групата. Смъртните случаи в тези проучвания са в следствие на разнообразни причини, които са очаквани за тази популация.

Пациенти в старческа възраст с болест на Паркинсон (ПБ) / паркинсонизъм

Популационно ретроспективно проучване на кветиапин за лечение на пациенти с голямо депресивно разстройство (MDD), показва повишен риск от смърт при употреба на кветиапин при пациенти на възраст над 65 години. Тази връзка не е била наблюдавана, когато пациентите с ПБ са били отстранени от анализа. Трябва да се внимава, ако кветиапин се предписва на пациенти в напреднала възраст с ПБ.

Дисфагия



При прием на кветиапин има съобщения за развитие на дисфагия (вж. точка 4.8). При пациенти с риск за развитие на аспирационна пневмония, кветиапин трябва да се използва с повишено внимание.

Запек и чревна обструкция

Запекът представлява рисков фактор за чревна обструкция. Има съобщения за запек и чревна обструкция при лечение с кветиапин (вж. точка 4.8). Това включва съобщения за фатален изход при пациенти с по-висок риск от чревна обструкция, включително болни, получаващи едновременно множество лекарства, които намаляват чревния мотилитет, и/или пациенти, които може да не съобщават симптоми на запек. Пациентите с чревна обструкция/илеус трябва да се наблюдават внимателно и спешно да се лекуват.

Венозна тромбоемболия (ВТЕ)

При употреба на антипсихотични лекарствени продукти са били докладвани случаи на венозна тромбоемболия (ВТЕ). Тъй като при пациентите лекувани с антипсихотици често присъстват рискови фактори за ВТЕ, преди и по време на лечение с кветиапин трябва да се идентифицират всички възможни рискови фактори и да се предприемат профилактични мерки.

Панкреатит

При клиничните проучвания и по време на пост-маркетинговия опит са съобщавани случаи на панкреатит. Сред пост-маркетинговите съобщения, въпреки че не всички случаи са свързани с рискови фактори, много пациенти са имали фактори, за които е известно, че са свързани с панкреатит, като например повишени нива на триглицеридите (вж. точка 4.4), камъни в жлъчката и консумация на алкохол.

Допълнителна информация

Данните за кветиапин в комбинация с дивалпрокс или литий при остри умерени до тежки манийни епизоди са ограничени, въпреки че комбинираната терапия се понася добре (вж. раздели 4.8 и 5.1). Данните показват адитивен ефект през седмица 3.

Лактоза

ЦентроКуин таблетки съдържат лактоза. Пациенти с рядък наследствен проблем на галактозна непоносимост, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Неправилна употреба и злоупотреба

Съобщавани са случаи за неправилна употреба и злоупотреба. Кветиапин трябва да се предписва с повишено внимание при хора с анамнеза за злоупотреба с алкохол и наркотици.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

С оглед на първичните ефекти на кветиапин върху централната нервна система, кветиапин трябва да се прилага с внимание в комбинация с други лекарства с централно действие и с алкохол.

Кветиапин трябва да се използва с повишено внимание в комбинация със серотонинергични лекарствени продукти, като MAO инхибитори, селективни инхибитори на реъртейка на серотонин (SSRI), инхибитори на реъртейка на серотонин и норадреналин (SNRI) или трициклични антидепресанти, тъй като рискът от серотонинов синдром, потенциално животозастрашаващо състояние, е увеличен (вж. точка 4.4).

Изисква се повишено внимание при лечение на пациенти приемащи други лекарства с антихолинергичен (мускаринов) ефект (вж. точка 4.4).



Цитохром Р450 (СУР) 3А4 е ензим, който е основно отговорен за цитохром Р450-медираното метаболизиране на кветиапин. В едно проучване за лекарствени взаимодействия на кветиапин при здрави доброволци, едновременното приложение на кветиапин (доза от 25 mg) с кетоназол, СУР3А4 инхибитор, е довело до 5-8кратно повишение на АUC на кветиапин. Въз основа на това едновременната употреба на кветиапин с СУР3А4 инхибитори е противопоказно. Също така не се препоръчва приема на кветиапин със сок от грейпфрут.

При проучване с многократно дозиране при пациенти за оценка за фармакокинетиката на кветиапин, прилаган преди и по време на лечението с карбамазепин (известен индуктор на чернодробни ензими), едновременното приложение на карбамазепин значително е увеличило клирънса на кветиапин. Това увеличение на клирънса е намалило системната експозиция на кветиапин (измерена чрез АUC) до средно 13% от експозицията при самостоятелно прилагане на кветиапин, въпреки че при някои пациенти е наблюдаван по-голям ефект. В резултат от това взаимодействие, може да възникнат по-ниски плазмени концентрации, което може да засегне ефективността на терапията с кветиапин. Едновременното приложение на кветиапин с фенитоин (друг индикатор на микрозомалните ензими) предизвиква значително повишение на клирънса на кветиапин с приблизително 450%. При пациенти, получаващи индуктор на чернодробните ензими, започването на терапия с кветиапин трябва да започва само тогава, когато лекарят смята, че ползата от приема на кветиапин надвишава риска от отстраняване на ензимния индуктор. Важно е всяка промяна в приема на индуктора да се извършва постепенно и ако е необходимо да се замени с продукт, който не индуцира чернодробните ензими (напр. натриев валпроат) (вж. точка 4.4).

Фармакокинетиката на кветиапин не се променя значимо от едновременното приложение на антидепресанта имипрамин (известен СУР 2D6 инхибитор) или флуоксетин (известен СУР 3А4 и СУР 2D6 инхибитор).

Фармакокинетиката на кветиапин не се променя значимо от едновременното приемане с антипсихотиците рисперидон или халоперидол. Съпътстващото приложение на кветиапин и тиоридазин е предизвикало увеличение на клирънса на кветиапина с приблизително 70%.

Фармакокинетиката на кветиапин не се променя значимо от едновременното приложение с циметидин.

Фармакокинетиката на литий не се променя значимо от едновременното приложение с кветиапин.

В 6-седмично рандомизирано проучване на литий и кветиапин таблетки с удължено освобождаване спрямо плацебо и кветиапин таблетки с удължено освобождаване при възрастни пациенти с остра мания, по-висока честота на екстрапирамидни събития (по-специално тремор), сънливост и наддаване на тегло са наблюдавани в групата с добавяне на литий в сравнение с групата с добавяне на плацебо (вж. точка 5.1).

Фармакокинетиката на натриев валпроат и кветиапин не се променят в клинично значима степен, когато са прилагани едновременно. Ретроспективно проучване на деца и юноши, които са получавали валпроат, кветиапин или и двете, установява по-висока честота на левкопения и неутропения в комбинираната група спрямо монотерапията.

Официални проучвания за взаимодействие с най-често прилаганите сърдечно-съдови лекарства не са провеждани.

Трябва да се внимава когато кветиапин се употребява едновременно с лекарства, които предизвикват електролитен дисбаланс или увеличават QT-интервала.

Има съобщения за фалшиво положителни резултати при ензимни имуноанализи за трициклични антидепресанти при пациенти, които са приемали кветиапин. Потвърждение за



съмнителни резултати от имуноанализи скрининг се препоръчва чрез подходяща хроматографска техника.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Първи триместър

Умереното количество публикувани данни от случаи на бременност с експозиция на кветиапин (т.е. между 300-1000 изхода от бременност), включително отделни съобщения и някои обсервационни клинични изпитвания, не предполагат повишен риск от малформации, дължащи се на лечението. Въз основа на наличните данни, обаче, не може да се направи категорично заключение. Проучванията при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Поради това, кветиапин трябва да се използва по време на бременност само ако ползите оправдават потенциалните рискове.

Трети триместър

Новородените, на които майките са приемали антипсихотици (включително кветиапин) по време на третото тримесечие на бременността, са изложени на риск от нежелани реакции, включително екстрапирамидни реакции и/или симптоми на отнемане, които могат да варират по тежест и продължителност след раждането. Има съобщения за възбуда, хипертония, хипотония, тремор, сънливост, респираторен дистрес или нарушение на храненето. Следователно, новородените трябва да се проследяват внимателно.

Кърмене

Въз основа на много ограничените данни от публикувани съобщения относно екскрецията на кветиапин в кърмата, екскрецията на кветиапин в терапевтични дози изглежда малко вероятна. Поради липса на надеждни данни, трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови терапията с кветиапин, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Ефектите на кветиапин върху фертилитета при човека не са оценявани. Ефекти, свързани с повишени нива на пролактин, са наблюдавани при плъхове, въпреки че те не са директно приложими при хора (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Като се имат предвид първичните ефекти върху централната нервна система, кветиапин може да повлияе дейностите, изискващи психична концентрация. Поради това пациентите трябва да се съветват да не шофират или да не работят с машини до изясняване на индивидуалната им чувствителност.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-честите докладвани нежелани реакции (ADRs) при кветиапин ($\geq 10\%$) са сомнолентност, световъртеж, главоболие, сухота в устата, симптоми на отнемане (прекротяване), повишаване на нивата на триглицеридите в серума, повишаване на общия холестерол (предимно LDL холестерол), намаляване на HDL холестерол, наддаване на тегло, намален хемоглобин и екстрапирамидни симптоми.

Честотата на НЛР, свързани с терапията с кветиапин, е дадена в таблицата по-долу (Таблица 1), според формата препоръчано от Съвета за международни организации на медицинските науки (Работна група CIOMS III; 1995).

Таблица 1 НЛР, свързани с терапията с кветиапин



Нежеланите лекарствени реакции са класифицирани по честота както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100, < 1/10$); нечести ($\geq 1/1000, < 1/100$); редки ($\geq 1/10,000, < 1/1000$); много редки ($< 1/10,000$), неизвестна честота (не могат да бъдат оценени от наличните данни).

Системно-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Понижени стойности на хемоглобина ⁽²²⁾	Левкопения ^(1,28) , намаление на броя на неутрофилите, повишаване на еозинофилите ⁽²⁷⁾	Тромбоцитопения, неутропения ¹ , анемия, намаляване броя на тромбоцитите ⁽¹³⁾	Агранулоцитоза ⁽²⁶⁾		
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност (включително алергични кожни реакции)		Анафилактична реакция ⁽⁵⁾	
Нарушения на ендокринната система		Хиперпролактинемия ⁽¹⁵⁾ , понижаване на общия T_4 ⁽²⁴⁾ , понижаване на свободния T_4 ⁽²⁴⁾ , понижаване на общия T_3 ⁽²⁴⁾ , повишаване на общия TSH ⁽²⁴⁾	Понижаване на свободния T_3 ²⁴ , хипотиреозидизъм ⁽²¹⁾		Недостатъчна секреция на антидиуретичен хормон	
Нарушения на метаболизма и храненето	Повишаване на серумните нива на триглицеридите ^(10,30) , повишаване на общия холестерол (предимно LDL холестерол) ^(11,30) , понижаване на HDL холестерола ^(17,30) , повишаване на телното ^(8,30)	Повишен апетит, повишаване на стойностите на кръвната захар до хипергликемични нива ^(6,30)	Хипонатриемия ⁽¹⁹⁾ , захарен диабет ^(1,5) , обостряне на предварително съществуващ диабет	Метаболитен синдром ⁽²⁹⁾		

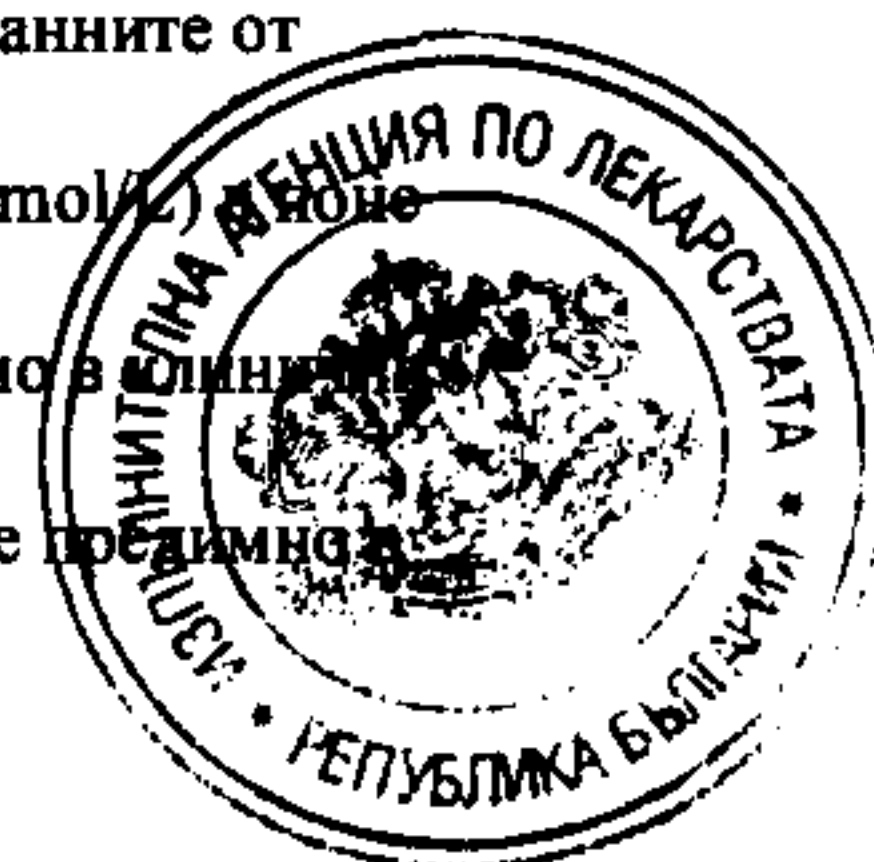


Психични нарушения		Необичайни сънища и кошмари; Суицидни намерения и поведение ⁽²⁰⁾		Сомнамбулизъм и сродните му реакции, като напр. говорене на сън и свързани със съня хранителни разстройства		
Нарушения на нервната система	Замаяност, ^(4,16) сънливост, ^(2,16) главоболие, екстрапирамидни симптоми ^(1,21)	Дизартрия	Гърчове ⁽¹⁾ , синдром на неспокойните крака, късна дискинезия ^{1,5} , синкоп ^(4,16)			
Сърдечни нарушения		Палпитация ⁽²³⁾ , тахикардия ⁽⁴⁾	Удължаване на QT интервала ^(1,12,18) , брадикардия ⁽³²⁾			Кардиомиопатия и миокардит
Нарушения на очите		Замъглено зрение				
Съдови нарушения		Ортостатична хипотония ^(4,16)		Венозна тромбоемболия ⁽¹⁾		Удар ⁽³³⁾
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Диспнея ⁽²³⁾	Ринит			
Стомашно-чревни нарушения	Сухота в устата	Запек, диспепсия, повръщане ⁽²⁵⁾	Дисфагия ⁽⁷⁾	Панкреатит ⁽¹⁾ , чревна обструкция/илеус		
Хепато-билиарни нарушения		Повишаване на серумната аланин аминотрансфераза (ALT) ⁽³⁾ , повишаване нивата на гама-GT ⁽³⁾	Повишение на серумната аспартат аминотрансфераза (AST) ⁽³⁾	Жълтеница ⁽⁵⁾ , Хепатит		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан				Ангиедем ⁽⁵⁾ , синдром на Stevens-Johnson		Токсична епидермална некрוליза, синдром на Стивенса-Джонсона, обрив



						еозинофилия и системни симптоми (DRESS), кожен васкулит
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан					Рабдомиолиза	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Задръжка на урина			
Бременност, пуерпериум и перинатални състояния						Неонатален синдром на отнемане ⁽³¹⁾
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Сексуална дисфункция	Приапизъм, галакторея, подуване на гърдите, менструални и нарушения		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Симптоми на отнемане то (прекъсване) ^(1,9)	Лека астения, периферен оток, раздразнителност, пирексия		Невролептичен малигнен синдром ⁽¹⁾ , хипотермия		
Изследвания				Повишаване на креатин фосфокиназата в кръвта ⁽¹⁴⁾		

- (1) Виж раздел 4.4. "Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба".
- (2) Сомнолетност може да се появи по време на първите две седмици на лечение и обикновено изчезва с продължаване на лечението с кветиапин.
- (3) При някои пациенти на лечение с кветиапин са били наблюдавани безсимптомни повишени нива (преминаване от нормално към >3X ULN по всяко време) на серумните трансаминази (ALT, AST) или гама-GT. Тези повишения обикновено са били обратими при продължителното лечение с кветиапин.
- (4) Както и останалите антипсихотици с алфа-1 адреноблокираща активност, кветиапин може често да индуцира ортостатична хипотония асоциирана със замаяност, тахикардия, а при някои пациенти синкоп, особено в периода на първоначално титриране на дозата (вж. точка 4.4).
- (5) Изчисляването на честотата на тези нежелани реакции е направено само въз основа на данните от постмаркетинговия опит с кветиапин.
- (6) Кръвна захар на гладно ≥ 126 mg/dL ($\geq 7,0$ mmol/L) или след храна ≥ 200 mg/dL ($\geq 11,1$ mmol/L) в един случай.
- (7) Увеличение честотата на дисфагия с кветиапин спрямо плацебо е било наблюдавано само в един случай в проучвания при биполарна депресия.
- (8) Въз основа на >7% повишение на телесното тегло спрямо изходното ниво. Наблюдава се предимно в първите седмици на лечението при възрастни.



- (9) Най-често в остри, плацебо контролирани клинични проучвания с монотерапия за оценка на симптомите при прекратяване на лечението, са били наблюдавани следните симптоми на отнемане: безсъние, гадене, главоболие, диария, повръщане, замаяност и раздразнителност. Честотата на тези реакции е намаляла значително 1 седмица след прекратяване на лечението.
- (10) Триглицериди ≥ 200 mg/dL ($\geq 2,258$ mmol/L) (пациенти ≥ 18 години) или ≥ 150 mg/dL ($\geq 1,694$ mmol/L) (пациенти < 18 години) в поне един случай.
- (11) Холестерол ≥ 240 mg/dL ($\geq 6,2064$ mmol/L) (пациенти ≥ 18 години) или ≥ 200 mg/dL ($\geq 5,172$ mmol/L) (пациенти < 18 години) в поне един случай. Много често е било наблюдавано повишение на LDL холестерола ≥ 30 mg/dL ($\geq 0,769$ mmol/L). Средната промяна при пациентите, които са получили такова повишение е била 41,7 mg/dL ($\geq 1,07$ mmol/L).
- (12) Виж текста по-долу.
- (13) Тромбоцити $\leq 100 \times 10^9/L$ в поне един случай
- (14) Въз основа на клинично проучване, съобщенията за нежелани реакции за повишени стойности на креатин фосфокиназата в кръвта не са били свързани с невролептичен малигнен синдром.
- (15) Нива на пролактин (пациенти > 18 години): > 20 $\mu\text{g/L}$ ($> 869,56$ pmol/L) мъже; > 30 $\mu\text{g/L}$ ($> 1304,34$ pmol/L) жени по всяко време.
- (16) Може да доведе до падания.
- (17) HDL-холестерол: < 40 mg/dL (1,025 mmol/L) мъже; < 50 mg/dL (1,282 mmol/L) жени по всяко време.
- (18) Честота на пациенти, при които е била установена промяна на QT-интервала от < 450 msec до ≥ 450 msec ≥ 30 msec удължаване. В плацебо контролирани клинични проучвания с кветиапин, средната промяна и честотата на пациентите с клинично значими нива на промяната са били сходни между групите на кветиапин и плацебо.
- (19) Промяна от > 132 mmol/L до ≤ 132 mmol/L в поне един случай.
- (20) По време на лечението с кветиапин или скоро след спиране на терапията (вж. точки 4.4 и 5.1) са били съобщени случаи на суицидни мисли и суицидно поведение.
- (21) Вижте точка 5.1
- (22) Във всички клинични проучвания, включително откритите удължения е било наблюдавано намаление на хемоглобина до ≤ 13 g/dL (8,07 mmol/L) за мъжете и ≤ 12 g/dL (7,45 mmol/L) за жени в поне един случай сред 11% от пациентите. За тези пациентите средното максимално намаление на хемоглобина по което и да е време е било -1,50 g/dL.
- (23) Тези съобщения често са се появявали в комбинация с тахикардия, световъртеж, ортостатична хипотония и/или подлежащо сърдечно/респираторно заболяване.
- (24) Въз основа на промени от нормални изходни до потенциално клинично значими стойности по всяко време след началото, във всички клинични проучвания. Отклоненията в общия T_4 , свободния T_4 , общия T_3 и свободния T_3 са определени като $< 0,8$ LLN (pmol/L) и промяна на TSH е > 5 mIU/L по което и да е време.
- (25) Въз основа на повишената честота на повръщане при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години).
- (26) Промяна в неутрофилния брой от $\geq 1,5 \times 10^9/L$ в началото до $< 0,5 \times 10^9/L$ по което и да е време в хода на лечението и въз основа на пациенти с тежка неутропения ($< 0,5 \times 10^9/L$) и инфекция по време на всички клинични проучвания с кветиапин (вж. раздел 4.4).
- (27) Въз основа на промяна от нормални изходни до потенциално клинично значими стойности по всяко време във всички клинични проучвания. Промените в еозинофилния брой са били дефинирани като $> 1 \times 10^9$ клетки/L по което и да е време в хода на лечението.
- (28) Въз основа на промяна от нормални изходни до потенциално клинично значими стойности по всяко време след изходното ниво във всички клинични проучвания. Промяната в левкоцитния брой е определена като $\leq 3 \times 10^9$ клетки/L по всяко време.
- (29) Въз основа на съобщенията за метаболитен синдром от всички клинични проучвания с кветиапин.
- (30) При някои пациенти е било наблюдавано в клиничните проучвания влошаване на повече от един метаболитен фактор на телесното тегло, кръвната захар и липидите (вж. точка 4.4).
- (31) Вижте точка 4.6
- (32) Може да се появят при или скоро след започване на лечението и да са свързани с хипотония и/или синкоп. Честота е определена от съобщенията за нежелани лекарствени реакции като брадикардия и свързани събития във всички клинични проучвания с кветиапин.
- (33) Въз основа на едно ретроспективно нерандомизирано епидемиологично проучване.

По време на употреба на невролептици са били съобщавани случаи на удължаване на QT-интервала, камерна аритмия, внезапна необяснима смърт, сърдечен арест и *torsades de pointes* се считат за характерни за класа ефекти.

Тежки кожни нежелани реакции (SCAR), включително синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза (TEN), лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) са съобщени във връзка с лечението с кветиапин.



Педиатрична популация

Описаните при възрастни НЛР трябва да се имат предвид и при деца и юноши. В дадената по-долу таблица са резюмирани НЛР, които се развиват с по-висока честота при деца и юноши (на възраст от 10 до 17 години), отколкото при възрастни или НЛР, които не са наблюдавани при възрастни.

Таблица 2 НЛР при деца и юноши, свързани с терапия с кветиапин, които се срещат с по-висока честота отколкото при възрастните или които не са идентифицирани сред възрастното население

Честотата на нежеланите лекарствени реакции са групирани в категории както следва: много чести (>1/10), чести (>1/100, <1/10), нечести (>1/1 000, <1/100), редки (>1/10 000, <1/1 000) и много редки (<1/10 000).

Системно-органен клас	Много чести	Чести
Нарушения на ендокринната система	Повишаване на стойностите на пролактина ¹	
Нарушения на метаболизма и храненето	Повишен апетит	
Нарушения на нервната система	Екстрапирамидни симптоми ^{3,4}	Синкоп
Съдови нарушения	Повишаване на кръвното налягане ²	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Ринит
Стомашно-чревни нарушения	Повръщане	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Раздразнителност ³

(1) Стойности на пролактина (пациенти на възраст <18 години): > 20 µg/l (>869,56 pmol/l) мъже; >26 µg/l (>1130,428 pmol/l) жени по всяко време. Повишаване на пролактина > 100 µg/l е установено при по-малко от 1% от пациентите.

(2) Въз основа на промяна до стойности, надвишаващи клинично значимите прагове (адаптирани въз основа на критериите на Националния институт по здравеопазване на САЩ) или повишаване с >20 mmHg за систолното или >10 mmHg за диастолното артериално налягане във всеки един момент в две плацебо контролирани изпитвания за лечение на остри състояния (3-6 седмици) при деца и юноши.

(3) Забележка: Честотата е сравнима с наблюдаваната при възрастни, но в сравнение с при деца и юноши раздразнителността може да бъде свързана с различни клинични последиствия.

(4) Вижте точка 5.1

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

тел: +359 2 890 34 17

уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране

Симптоми



Най-общо, съобщаваните признаци и симптоми са резултат от засилване на познатите фармакологични ефекти на активното вещество, т.е. замайване и седация, тахикардия, хипотония и анти-холинергични ефекти.

Предозирането може да доведе до удължаване на QT интервала, припадъци, епилептичен статус, рабдомиолиза, потискане на дишането, задържане на урина, объркване, делириум, и/или възбуда, кома и смърт. Пациентите с предшестващо тежко сърдечно-съдово заболяване, може да са с повишен риск от ефектите на предозирание (вж. точка 4.4, Ортостатична хипотония).

Поведение при предозирание

Кветиапин няма специфичен антидот. В случай на тежки признаци трябва да се има предвид възможността за участие на много лекарствени продукти и се препоръчват интензивни грижи, включително освобождаване и поддържане на свободни дихателни пътища на пациента, осигуряване на адекватно кислородно подаване и вентилация и мониториране и поддържане на сърдечно-съдовата система.

Въз основа на публикуваната литература, пациентите с делир, възбуда и с изразен антихолинергичен синдром могат да бъдат лекувани с физостигмин, 1-2 mg (при непрекъснато наблюдение на ЕКГ). Това не се препоръчва като стандартно лечение, поради потенциален отрицателен ефект на физостигмин върху сърдечната проводимост. Физостигмин може да се използва, ако няма отклонения в ЕКГ. Не използвайте физостигмин в случай на нарушен ритъм, всякаква степен на сърдечен блок или QRS-разширяване.

Тъй като превенцията на абсорбцията при свръхдоза не е проучена, трябва да се има предвид прилагането на стомашна промивка при тежки отравяния, по възможност да се извърши в рамките на 1 час след поглъщане. Разглежда се и прием на активен въглен.

При предозирание с кветиапин упоритата хипотония трябва да се третира с адекватни мерки, като интравенозно вливане на течности и/или симпатомиметични агенти. Трябва да се избягва прилагането на епинефрин и допамин, тъй като бета стимулацията може да влоши хипотонията при предизвикана от кветиапин алфа блокада.

Внимателно лекарско наблюдение и мониториране трябва да продължи до възстановяването на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

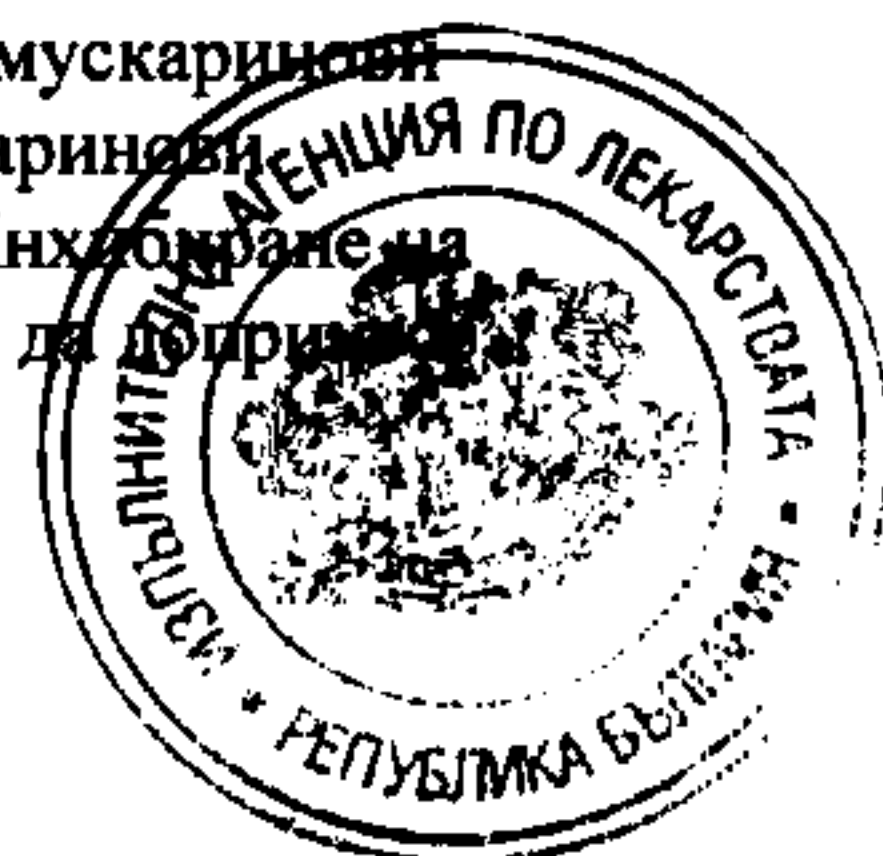
5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антипсихотици; Диазепини, Оксазепини и Тиазепини
АТС код: N05A H04

Механизъм на действие

Кветиапин е атипичен антипсихотичен агент. Кветиапин и активният човешки плазмен метаболит норкветиапин взаимодействат с широк спектър невротрансмитерни рецептори. Кветиапин и норкветиапин показват висок афинитет към мозъчните серотонинови (5HT₂) рецептори и допаминовите D₁- и D₂-рецептори. Предполага се, че тази комбинация на рецепторен антагонизъм с по-висока селективност към 5HT₂ рецептори в сравнение с D₂-рецептори, допринася за клиничните антипсихотични свойства и ниския екстрапирамиден нежелан ефект (ЕНЕ) на кветиапин в сравнение с типичните антипсихотици кветиапин и норкветиапин нямат значителен афинитет към бензодиазепиновите рецептори, но имат висок афинитет към хистаминергичните и адренергичните α₁-рецептори, и умерен афинитет към адренергичните α₂-рецептори. Кветиапин има нисък или никакъв афинитет към мускаринови рецептори, докато норкветиапин има умерен до висок афинитет към някои мускаринови рецептори, което може да обясни анти-холинергичните (мускаринови) ефекти. Инхибиране на NET и частичното агонистично действие на 5HT_{1A} места от норкветиапин може да допринася за терапевтичната ефикасност на кветиапин като антидепресант.

Фармакодинамични ефекти



Кветиапин е активен при тестове за антипсихотична активност като условно избягване. Той също така блокира действието на агонисти на допамина, което има поведенчески или електрофизиологичен израз и повишава концентрациите на метаболитите на допамина, неврохимичен индекс на блокадата на D₂-допаминовия рецептор.

При предклиничните тестове, предвиждащи ЕПС, кветиапин се различава от стандартните антипсихотици и има атипичен профил. Кветиапин не продуцира свръхчувствителност към D₂-допаминовия рецептор след хронична употреба. Кветиапин предизвиква само слаба каталепсия в дози, ефективно блокиращи допаминовете D₂-рецептори.

Кветиапин демонстрира селективност към лимбичната система като блокира деполяризацията на мезолимбичните, но не и на нигростриатусни допамин-съдържащи неврони след хронично приложение. Кветиапин показва минимална способност за предизвикване на дистония в сенсibiliзирани с халоперидол или при нетретирани с лекарства Sebus маймуни след остро и хронично приложение (вж. раздел 4.8).

Клинична ефикасност и безопасност

Шизофрения

Резултатите от три плацебо-контролирани клинични изпитвания при пациенти с шизофрения, приемащи различни дози кветиапин, не показват разлика между кветиапин и плацебо, по отношение на увеличение на ЕПС или придружаващо лечение с антихолиннергетици. Плацебо-контролираното проучване, оценяващо фиксирани дози на кветиапин в диапазона от 75 до 750 mg/ден, не даде доказателство за увеличаване на ЕПС или употребата на съпровождащи антихолиннергетици. Дългосрочната ефикасност на кветиапин с незабавно освобождаване за превенция на рецидиви не е проверено при слепи клинични проучвания. В открити проучвания, при пациенти с шизофрения, кветиапин е бил ефективен за поддържане на клиничното подобрене по време на продължителна терапия при пациенти, които показват начален отговор на лечението, което предполага известна дългосрочна ефикасност.

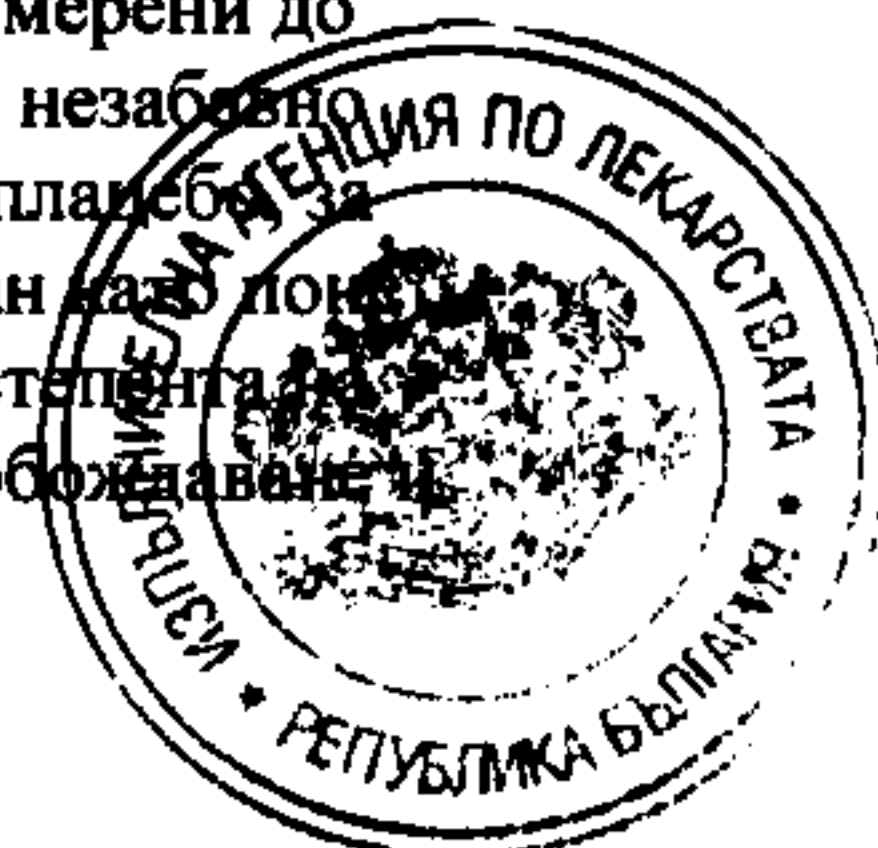
Биполарно разстройство

В четири плацебо контролирани клинични проучвания, където се изпитва дозировка на кветиапин 800mg/ден за лечение на умерени до тежки манийни епизоди, две от които като монотерапия и две като допълнителна терапия към литий или дивалпроекс, няма разлика между групите, третирани с кветиапин и плацебо по отношение на случаите на ЕПС или едновременна употреба на антихолиннергетици.

При лечение на средно тежки до тежки манийни епизоди, монотерапия с кветиапин демонстрира много по-висока ефективност от плацебо за понижаване на манийните епизоди в 3-та и 12-та седмица, при две проучвания. Няма данни от дългосрочни проучвания, които да демонстрират ефективност на кветиапин за предотвратяване на последващи маниакални или депресивни епизоди. Данните за кветиапин в комбинация с дивалпроекс или литий при остри умерено тежки до тежки манийни епизоди на 3-та и 6-та седмици са ограничени, въпреки че комбинираната терапия се толерира. Данните показват адитивен ефект на 3-та седмица. Второто проучване не демонстрира адитивен ефект на 6-та седмица.

Средната доза на кветиапин в последната седмица при отговорилите на лечението е приблизително 600 mg и приблизително 85% от отговорилите са в дозовата граница между 400 и 800 mg на ден.

В четири клинични проучвания с продължителност от 8 седмици, при пациенти с умерени до тежки депресивни епизоди с биполарно разстройство I и биполарно II, кветиапин с незабавно освобождаване 300 mg и 600 mg е значително по-добър от пациентите, лекувани с плацебо за съответните изходни мерки: средно подобрене на MADRS и за отговор, дефиниран като поне 50% подобрене в общия резултат на MADRS от изходното ниво. Няма разлика в степента на ефекта между пациентите, които са получавали 300 mg кветиапин с незабавно освобождаване и тези, които са получавали доза от 600 mg.



Във фазата на продължаване на две от тези проучвания беше показано, че продължителното лечение на пациенти, които са отговорили на кветиапин с незабавно освобождаване 300 mg или 600 mg, е ефикасен в сравнение с плацебо лечението по отношение на депресивните симптоми, но не и по отношение на маниакалните симптоми.

В две проучвания за превенция на рецидиви, оценяващи кветиапин в комбинация със стабилизатори на настроението, при пациенти с мания, епизоди на депресия или смесено настроение, комбинацията с кветиапин превъзхожда монотерапията със стабилизатори на настроението в увеличаване на времето за повтаряне на някакво настроение (маниакално, смесено или депресивно). Кветиапин се прилага два пъти дневно общо 400 mg до 800 mg на ден, като комбинирана терапия с литий или валпроат.

При 6-седмично рандомизирано изследване на литий и кветиапин с удължено освобождаване спрямо плацебо и кветиапин с удължено освобождаване при възрастни пациенти с остра мания, разликата в средното подобрене на YMRS между групата с добавка на литий и групата с плацебо е 2,8 пункта и разликата в % отговорили (дефинирани като 50% подобрене спрямо изходното ниво на YMRS) е 11% (79% в групата с добавяне на литий срещу 68% в групата с добавяне на плацебо).

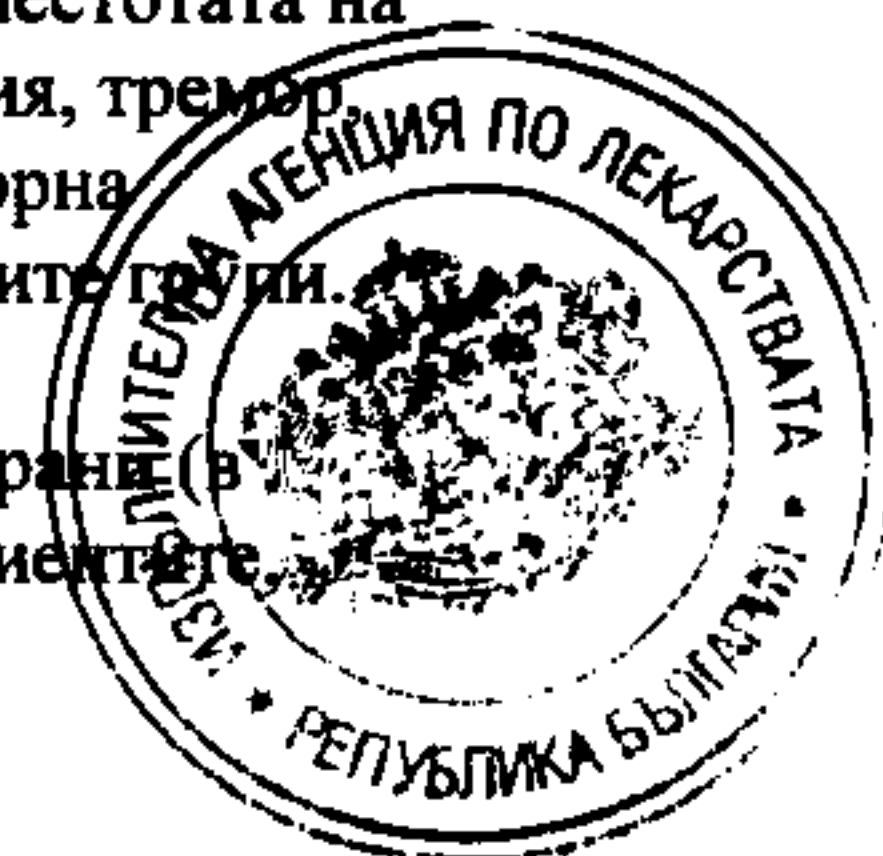
В едно дългосрочно проучване (до 2 години лечение), оценяващо превенцията на рецидиви при пациенти с маниакален, депресивен или смесен епизод на настроението, кветиапин превъзхожда плацебо при увеличаване на времето до рецидив на всяко събитие на настроението (маниакално, смесено или депресивно), при пациенти с биполярно разстройство I. Броят на пациентите с настроение е 91 (22,5%) в кветиапин група, 208 (51,5%) в групата на плацебо и 95 (26,1%) в групите за лечение с литий. При пациенти, които са отговорили на кветиапин, при сравняване на продължителното лечение с кветиапин и преминаване към литий, резултатите показват че преминаването към лечение с литий изглежда не е свързано с увеличено време за повторение на настроението.

Клиничните проучвания демонстрираха, че кветиапин е ефективен при шизофрения и мания, когато се дава два пъти дневно, въпреки че кветиапин има фармакокинетичен полуживот от приблизително 7 часа. Това се потвърждава и от данните от позитронно-емисионна томография (ПЕТ), която показва, че за кветиапин има окупиране на 5HT₂- и D₂-рецепторите до 12 часа. Сигурността и ефективността на дози над 800 mg/ден не са оценявани.

Клинична безопасност

При краткосрочни, плацебо-контролирани клинични проучвания при пациенти с шизофрения и биполярна мания, обобщената честота на екстрапирамидни симптоми е била сходна с тази на плацебо (шизофрения: 7,8% за кветиапин и 8,0% за плацебо; биполярна мания: 11,2% за кветиапин и 11,4% за плацебо). При краткосрочни, плацебо-контролирани клинични проучвания при MDD и биполярна депресия са наблюдавани високи нива на екстрапирамидни симптоми при пациенти, лекувани с кветиапин, в сравнение с тези, лекувани с плацебо. При краткосрочни, плацебо-контролирани проучвания при биполярна депресия, обобщената честота на екстрапирамидни симптоми е 8,9% за кветиапин в сравнение с 3,8% за плацебо. При клинични проучвания, краткосрочни, плацебо-контролирани с монотерапия при голямо депресивно разстройство (MDD), агрегираната честота на екстрапирамидни симптоми е 5,4% за кветиапин с удължено освобождаване и 3,2% за плацебо. При краткосрочни, плацебо-контролирани проучвания с монотерапия при възрастни пациенти с голямо депресивно разстройство (MDD), обобщената честота на екстрапирамидни симптоми е 9,0% за кветиапин с удължено освобождаване и 2,3% за плацебо. При биполярна депресия и MDD, честотата на индивидуалните нежелани събития (напр. акатизия, екстрапирамидни нарушения, тремор, дискинезия, дистония, безпокойство, неволни мускулни контракции, психомоторна хиперактивност и мускулна ригидност) не надвишават 4% във всяка от лекуваните групи.

При краткосрочни, с фиксирана доза (50 mg/d до 800 mg/d) и плацебо-контролирани (в диапазона от 3 до 8 седмици) проучвания, средното наддаване на тегло при пациентите



лекувани с кветиапин варира от 0,8 kg за дневна доза от 50 mg, до 1,4 kg за дневна доза от 600 mg (с по-слабо повишаване при дневна доза от 800 mg), в сравнение с 0,2 kg за пациентите, лекувани с плацебо. Процентът на пациентите, лекувани с кветиапин, които наддават $\geq 7\%$ от телесното тегло, варира от 5,3% за дневна доза от 50 mg до 15,5% за дневна доза от 400 mg (с по-слабо повишаване при 600 mg и 800 mg дневни дози), в сравнение с 3,7% за пациентите, лекувани с плацебо.

Едно 6-седмично рандомизирано клинично изпитване с литий и кветиапин с удължено освобождаване спрямо плацебо и кветиапин с удължено освобождаване при възрастни пациенти с остра мания показва, че комбинацията на кветиапин с удължено освобождаване с литий води до повече нежелани събития (63% спрямо 48% при кветиапин с удължено освобождаване в комбинация с плацебо). Резултатите от безопасността показват по-висока честота на екстрапирамидни симптоми, съобщавани при 16,8% от пациентите в групата с добавяне на литий и 6,6% в групата с добавяне на плацебо, повечето от които се състоят от тремор, съобщаван при 15,6% от пациентите в групата с добавяне на литий и 4,9% в групата с добавяне на плацебо. Честотата на сънливост е по-висока в групата с кветиапин с удължено освобождаване с добавяне на литий (12,7%) в сравнение с групата с кветиапин с удължено освобождаване с добавяне на плацебо (5,5%). Освен това, по-висок процент пациенти, лекувани в групата с добавяне на литий (8,0%), са наддали тегло ($\geq 7\%$) в края на лечението в сравнение с пациентите в групата с добавяне на плацебо (4,7%).

При дългосрочни проучвания за профилактика на рецидив с отворен период (в диапазона 4-36 седмици), през който пациентите са били лекувани с кветиапин, последван от рандомизиран период на спиране, през който пациентите са били рандомизирани на кветиапин или плацебо. При пациентите, които са били рандомизирани на кветиапин, средното наддаване на тегло по време на отворения период е 2,56 kg, а от 48-та седмица на периода на рандомизиране, средното увеличаване на теглото е 3,22 kg, в сравнение с изходното. При пациенти, които са били рандомизирани на плацебо, средното наддаване на тегло по време на отворения период е 2,39 kg, а от 48-та седмица на периода на рандомизиране средното наддаване на тегло е 0,89 kg в сравнение с изходното тегло.

При плацебо-контролирани проучвания при пациенти в напреднала възраст с психоза, свързана с деменция, честотата на мозъчно-съдовите инциденти на 100 пациенто-години не е била по-висока при пациентите, лекувани с кветиапин, в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо.

Във всички краткосрочни плацебо-контролирани проучвания за монотерапия при пациенти с изходен брой неутрофили $\geq 1,5 \times 10^9/L$, е установена честота на поява на поне един случай на промяна на неутрофилен брой $< 1,5 \times 10^9/L$, от 1,9% при пациенти лекувани с кветиапин, в сравнение с 1,5% при пациенти, лекувани с плацебо. Честотата на изместванията до $> 0,5$ - $< 1,0 \times 10^9/L$ е еднаква (0,2%) при пациенти, лекувани с кветиапин, както при пациентите, лекувани с плацебо. Във всички клинични изпитвания (плацебо-контролирани, отворени, с провеждана активна сравнителна терапия) при пациенти с изходен брой неутрофили $\geq 1,5 \times 10^9/L$, честотата на поне една поява на смяна към броя на неутрофилите $< 1,5 \times 10^9/L$ е 2,9% и до $< 0,5 \times 10^9/L$ е 0,21% при пациенти, лекувани с кветиапин.

Лечението с кветиапин е свързано с дозо-зависимо намаление на нивата на тироидните хормони. Честотата на промени в TSH е била 3,2% за кветиапин срещу 2,7% за плацебо. Честотата на реципрочните, потенциално клинично значими промени и на двете T₃ или T₄ и TSH в тези проучвания са редки и наблюдаваните промени в нивата на тироидните хормони не са свързани с клинично симптоматичен хипотиреоидизъм. Намаляването на общия и свободния T₄ е бил максимален през първите шест седмици от лечението с кветиапин, без допълнително намаляване по време на дългосрочно лечение. За около 2/3 от всички случаи прекратяването на лечението с кветиапин е свързано с обръщане на ефектите върху общия и свободния T₄ независимо от продължителността на лечението.

Катаракта/потъмняване на лещата



В клинично изпитване за оценка на катарактогенния потенциал на кветиапин (200-800 mg/ден) спрямо рисперидон (2-8 mg/ден) при пациенти с шизофрения или шизоафективно разстройство, процентът на пациентите с повишена степен на потъмняване на лещите не е бил по-висок при кветиапин (4%) в сравнение с рисперидон (10%) при пациенти с експозиция най-малко 21 месеца.

Педиатрична популация

Клинична ефикасност

Ефикасността и безопасността на кветиапин са проучени в 3-седмично плацебо-контролирано проучване за лечение на манични разстройства (n= 284 пациента от САЩ на възраст от 10 до 17 год.). Около 45% от пациентите от тази популация са с допълнителна диагноза ХРДВ (хиперактивно разстройство с дефицит във вниманието). В допълнение е проведено и 6-седмично плацебо-контролирано проучване за лечение на шизофрения (n=222 пациента на възраст 13-17 години). Пациентите с известна липса на отговор на кветиапин са изключени и от двете проучвания. Лечението с кветиапин е започвано в доза 50 mg/дневно с повишаване през втория ден до 100 mg/дневно. В последствие дозата се титрира до таргетната доза (манично разстройство - 400-600 mg/дневно; шизофрения - 400-800 mg/дневно) на стъпки от по 100 mg/дневно, разделени на 2 или 3 приема дневно.

В проучването за лечение на манични разстройства разликата в средната LS промяна на общия YMRS скор в сравнение с изходната стойност (група на активно лечение минус плацебо-група) е съответно (-5,21) за кветиапин 400 mg/дневно и (-6,56) за кветиапин 600 mg/дневно. Честотата на отговора към лечението (подобрене по YMRS с $\geq 50\%$) е 64% при пациентите на кветиапин 400 mg/дневно, 58% при тези на кветиапин 600 mg/дневно и 37% в плацебо групата.

В проучването за лечение на шизофрения разликата в средната LS промяна на общия PANSS скор спрямо изходния (група за активно лечение минус плацебо-група) е съответно (-8,16) за пациентите на кветиапин 400 mg/дневно и (-9,29) за пациентите на кветиапин 800 mg/дневно. Нито ниската доза (400 mg/дневно), нито високата доза (800 mg/дневно) кветиапин превъзхождат плацебо по отношение на процента пациенти, при които се постига отговор към лечението (дефиниран като понижаване с $>30\%$ на общия скор по PANSS в сравнение с изходната стойност). И при манични разстройства, и при шизофрения, по-високите дози дават по-ниска честота на отговор.

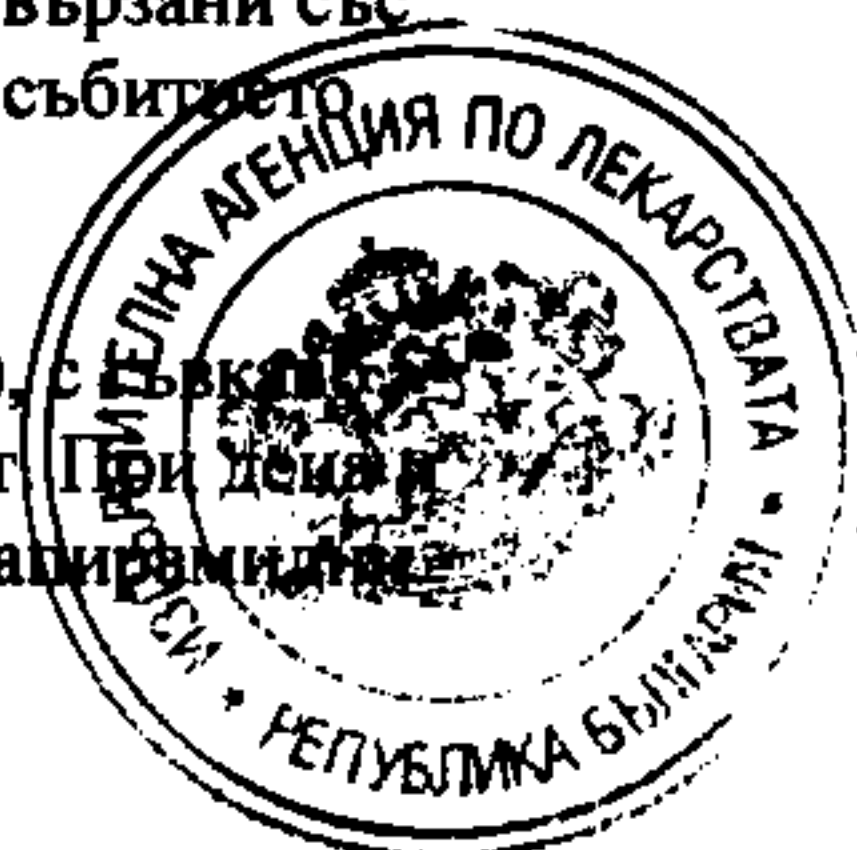
В трето краткосрочно плацебо-контролирано проучване с монотерапия с кветиапин с удължено освобождаване при деца и юноши (на възраст 10-17 години) с биполарна депресия, ефикасността не е доказана. Няма данни за продължителността на ефекта или предотвратяване на рецидиви в тази възрастова група.

Клинична безопасност

В описаните по-горе краткосрочни педиатрични проучвания с кветиапин процентите на EPS в активното рамо спрямо плацебо са били 12,9% спрямо 5,3% в проучването за шизофрения, 3,6% срещу 1,1% в проучването за биполарна мания и 1,1% срещу 0% в проучването за биполарна депресия. Процентите наддаване на тегло $\geq 7\%$ от изходното телесно тегло в активното рамо в сравнение с плацебо са 17% срещу 2,5% при шизофрения и биполарна мания и 13,7% срещу 6,8% в проучването за биполарната депресия. Процентът на свързаните със самоубийството събития в активното рамо спрямо плацебо са били 1,4% срещу 1,3% в проучването за шизофрения, 1,0% срещу 0% в изпитването за биполарна мания и 1,1% срещу 0% за биполарната депресия. По време на удължена фаза на проследяване след лечението в клинично изпитване с биполарната депресия е имало две допълнителни събития, свързани със самоубийство, при двама пациенти; един от които е бил на кветиапин по време на събитието.

Дългосрочна безопасност

Едно 26-седмично отворено удължаване на острите изпитвания (n = 380 пациенти), с удължено дозиране на кветиапин от 400-800 mg/ден, при допълнителни данни за безопасност. При деца и юноши се съобщава за повишаване на кръвното налягане и повишен апетит, екстрапирамидни



симптоми и повишаване на серумния пролактин, с по-висока честота при деца и юноши, отколкото при възрастни (вж. точки 4.4 и 4.8). По отношение на наддаването на тегло, след коригиране на нормалния растеж при по-голяма продължителност, увеличението на индекса на телесна маса от най-малко 0,5 стандартно отклонение от изходното ниво е използвано като мярка за клинично значима промяна; 18,3% от пациентите, лекувани с кветиапин в продължение на най-малко 26 седмици, отговарят на този критерий.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Кветиапин се абсорбира добре и се метаболизира в голяма степен след перорално приложение. Бионаличността на кветиапин не се променя значително от приложението с храна. Равновесните пикови моларни концентрации на активния метаболит норкветиапин са 35% от установените за кветиапин.

Фармакокинетиките на кветиапин и норкветиапин са линейни в одобрения дозов интервал.

Разпределение

Кветиапин се свързва с плазмените протеини в приблизително 83%.

Биотрансформация

Кветиапин се метаболизира в голяма степен в черния дроб, като изходното съединение се намира непроменено в урината и фецеса в по-малко от 5% от приложения радиоактивно маркиран кветиапин.

Проучванията *in vitro* са установили, че CYP3A4 е основният ензим, отговорен за цитохром P450 медирания метаболизъм на кветиапин. Норкветиапин се формира и елиминира предимно посредством CYP3A4.

Приблизително 73% от радиоактивността се екскретира с урината и 21% с фекалиите.

Доказано е, че кветиапин и няколко негови метаболити (включително норкветиапин) са слаби инхибитори на активността *in vitro* на човешките цитохромни ензими P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4. *In vitro* CYP инхибицията се наблюдава само в концентрации приблизително 5 до 50 пъти по-високи от тези, наблюдавани при препоръчаната дневна доза за човека от 300 до 800 mg. Въз основа на тези резултати *in vitro*, малко вероятно е едновременното приложение на кветиапин с други лекарства да доведе до клинично значимо лекарствено инхибиране на медирания от цитохром P450 метаболизъм на другото лекарство. От проучвания върху животни става ясно, че кветиапинът може да индуцира цитохром P450 ензими. Въпреки това проучване за специфични лекарствени взаимодействия при психотични пациенти, не се открива нарастване на цитохром P450 активността след прием на кветиапин.

Елиминиране

Елиминационния полуживот на кветиапин и норкветиапин са приблизително 7 и 12 часа съответно. Средната моларна дозова фракция на свободния кветиапин и активният метаболит на човешката плазма - норкветиапин се екскретира с урината <5%.

Специфични популации

Пол

Кинетиката на кветиапин не се различава при мъже и жени.

Пациенти в старческа възраст

Средният клирънс на кветиапин при лица в старческа възраст е приблизително с 30% по-нисък от този при пациенти на възраст от 18 до 65 години.

Бъбречно увреждане



Средният плазмен клирънс на кветиапин се намалява приблизително с 25% при лица с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min/1.73 m²), но индивидуалните стойности на клирънса са в рамките на нормалното.

Чернодробно увреждане

Средният плазмен клирънс на кветиапин намалява с приблизително 25% при лица с установено чернодробно увреждане (стабилна алкохолна цироза). Тъй като кветиапин се метаболизира екстензивно от черния дроб, се очакват увеличени плазмени нива при популация с увреден черен дроб. При тези пациенти може да се наложи коригиране на дозата (вж. раздел 4.2).

Педиатрична популация

Проби за фармакокинетични изследвания са взети от 9 деца на възраст 10-12 години и 12 юноши, които са били на лечение с 400 mg кветиапин два пъти дневно. В стационарно състояние дозата, поддържаща плазмените нива на активното вещество, кветиапин, са най-общо сходни при деца и юноши (на възраст от 10 до 17 години) и възрастни, макар че при деца C_{max} е в горната граница на наблюдавания при възрастни обхват. AUC и C_{max} на активния метаболит, норкветиапин, са по-високи, отколкото при възрастни - приблизително със съответно 62% и 49% при деца (на възраст от 10 до 12 години) и приблизително със съответно 28% и 14% при юноши (на възраст от 13 до 17 години).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Няма данни за генотоксичност в серии от *in vitro* и *in vivo* генотоксични проучвания. При лабораторни животни, изложени на клинично значими нива на експозиция, са наблюдавани следните промени, които все още не са потвърдени в дългосрочно клинично проучване: при плъхове бе наблюдавано отлагане на пигмент в щитовидната жлеза; при маймуни от вида *Сynomolgus* – хипертрофия на фоликуларните клетки, понижаване на плазмените T₃ нива, понижаване на концентрацията на хемоглобина и броя на червени и бели кръвни клетки; при кучета – потъмняване на лещата и развитие на катаракта (за катаракта/потъмняване на лещата вж. точка 5.1).

В проучване за ембрио-фетална токсичност при зайци феталната честота на карпално/тарзално огъване е увеличена. Този ефект настъпи през наличието на явни майчини ефекти, като намалено наддаване на телесно тегло. Тези ефекти са били очевидни при нива на експозиция на майката, подобни или малко над тези при хората при максимална терапевтична доза. Уместността на тази находка за хората е неизвестна.

В проучване на фертилитета при плъхове, маргинално намаляване на мъжкия фертилитет и псевдобременност, продължителни периоди на диеструс, повишен прекоитален интервал и намалена честота на бременност. Тези ефекти са свързани с повишени нива на пролактин и не е директно от значение за хората, поради видови различия в хормоналния контрол на репродукцията.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

ЦентроКуин 100 mg филмирани таблетки

Сърцевина

Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза
Повидон
Натриево нишестен гликолат тип А
Глицеролов дибехенат
Колоиден безводен силициев диоксид



Магнезиев стеарат

Обвивка

Лактоза монохидрат

Хипромелоза

Макрогол 4000

Титанов диоксид (E171)

Жълт железен оксид (E172)

ЦентроКуни 200 mg филмирани таблетки

Сърцевина

Лактоза монохидрат

Микрокристална целулоза

Повидон

Натриево нишестен гликолат тип А

Глицеролов дибехенат

Колоиден безводен силициев диоксид

Магнезиев стеарат

Обвивка

Лактоза монохидрат

Хипромелоза

Макрогол 4000

Титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Да се съхранява в оригиналната опаковка при температура под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Картонена кутия с 3 PVC/алуминиеви блистера x 10 таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

„Чайкафарма Висококачествените Лекарства” АД

бул. „Г.М.Димитров” №1,

гр. София 1172, България

тел.: +359 2 962 54 54

факс: +359 2 9603 703

e-mail: info@tchaikapharma.com



8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

CentroQueen 100 mg film-coated tablets - 20090320

CentroQueen 200 mg film-coated tablets - 20090321

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешение за употреба: 01.07.2009

Дата на подновяване на разрешението за употреба: 17.07.2014

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юни, 2024 г.

