

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

20100052/18

BG/MK/MP-45860-1

06-06-2019

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Квелукс 100 mg филмирани таблетки
Kvelux 100 mg film-coated tablets

Квелукс 200 mg филмирани таблетки
Kvelux 200 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Квелукс 100 mg филмирани таблетки:

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg кветиапин (като кветиапин фумарат)
Помощни вещества с известно действие: 21,7 mg лактоза (като лактоза монохидрат) за филмирана таблетка.

Квелукс 200 mg филмирани таблетки:

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg кветиапин (като кветиапин фумарат)
Помощни вещества с известно действие: 43,4 mg лактоза (като лактоза монохидрат) за филмирана таблетка.

За пълния списък на помощните вещества, виж точка 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Квелукс 100 mg филмирани таблетки:

Жълта, кръгла (с диаметър приблизително 8,8 mm) филмирана таблетка с делителна черта от едната страна.
Таблетката може да бъде разделена на четири равни дози.

Квелукс 200 mg филмирани таблетки:

Бяла, кръгла (с диаметър приблизително 11,5 mm) филмирана таблетка с делителна черта от едната страна.
Таблетката може да бъде разделена на четири равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Квелукс е показан за лечение на:

- шизофрения
- биполарно разстройство
 - лечение на умерени до тежки манийни епизоди при биполарно разстройство
 - лечение на големи депресивни епизоди при биполарно разстройство
 - за профилактика на рецидив на манийни и депресивни епизоди при пациенти с биполарно разстройство, които са се повлиявали от лечение с кветиапин в миналото.



4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

За всяко показание са налични различни терапевтични схеми. Поради това трябва да е сигурно, че пациентите получават ясна информация за подходящата за тяхното състояние дозировка.

Възрастни

За лечение на шизофрения:

Общата дневна доза за първите 4 дни от терапията е 50 mg кветиапин (ден 1), 100 mg кветиапин (ден 2), 200 mg кветиапин (ден 3) и 300 mg кветиапин (ден 4).

От ден 4 нататък дозата трябва да бъде титрирана до обичайната ефективна доза от 300 до 450 mg кветиапин дневно. В зависимост от клиничния отговор и поносимостта на всеки пациент, дозата може да бъде адаптирана в границите от 150 до 750 mg кветиапин дневно.

За лечение на умерени до тежки манийни епизоди при биполарно разстройство:

Общата дневна доза за първите четири дни от терапията е 100 mg кветиапин (ден 1), 200 mg кветиапин (ден 2), 300 mg кветиапин (ден 3) и 400 mg кветиапин (ден 4). Последващо адаптиране на дозата до 800 mg кветиапин дневно до ден 6 трябва да се прави с нарастване от не повече от 200 mg кветиапин дневно.

Дозата може да бъде адаптирана в зависимост от клиничния отговор и поносимостта на всеки отделен пациент в границите от 200 до 800 mg кветиапин дневно. Обичайната ефективна доза е в границите от 400 до 800 mg кветиапин дневно.

За лечението на големи депресивни епизоди при биполарно разстройство:

Квелукс трябва да се прилага веднъж дневно преди лягане. Общата дневна доза за първите четири дни от терапията е 50 mg кветиапин (ден 1), 100 mg кветиапин (ден 2), 200 mg кветиапин (ден 3) и 300 mg кветиапин (ден 4). Препоръчителната дневна доза е 300 mg кветиапин.

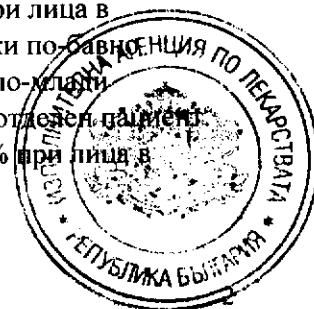
При клинични проучвания не е наблюдавана допълнителна полза при групата, приемаща 600 mg, в сравнение с групата с 300 mg (вж. точка 5.1). Възможно е отделни пациенти да имат полза от дозата от 600 mg. Приемът на дози, по-високи от 300 mg кветиапин трябва да се започва само от лекари с опит в лечението на биполарно разстройство. Клинични проучвания са показали, че в случай на проблеми, свързани с поносимостта при някои пациенти, може да се обмисли намаляване на дозата до минимум от 200 mg кветиапин.

За превенция на рецидиви при биполарно разстройство

За превенция на рецидив на манийни, смесени или депресивни епизоди при биполарно разстройство, пациенти които са се повлияли от лечение с Квелукс през острата фаза на биполарно разстройство, трябва да продължат терапията със същата доза. Дозата може да бъде коригирана в зависимост от клиничния отговор и индивидуалната поносимост на всеки пациент, в рамките на 300 до 800 mg кветиапин на ден, прилаган в два приема. Важно е да се отбележи, че най-ниската ефективна доза се използва като поддържаща доза.

Старческа възраст

Както при други антипсихотици, Квелукс трябва да се прилага внимателно при лица в старческа възраст, особено в началния период на дозиране. Може да се наложи по-бавно титриране на дозата, а дневната терапевтична доза да е по-ниска от тази при по-млади пациенти, в зависимост от терапевтичния отговор и поносимостта при всеки отделен пациент. Установено е намаляване на средния плазмен клирънс на кветиапин с 30-50 % при лица в старческа възраст в сравнение с по-млади пациенти.



Не е правена оценка на ефикасността и безопасността при пациенти над 65 години с депресивни епизоди в рамките на биполярно разстройство.

Пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане не е необходимо коригиране на дозата.

Пациенти с чернодробно увреждане

Кветиапин се метаболизира в значителна степен в черния дроб. По тази причина Квелукс трябва да се прилага внимателно при пациенти с известно чернодробно увреждане, особено по време на началния период на дозиране. При пациенти с известно чернодробно увреждане трябва да се започне с 25 mg кветиапин 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.

Педиатрична популация

Квелукс не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18 годишна възраст, поради липса на данни в подкрепа на употребата при тази възрастова група. Наличните данни от плацебо контролирани клинични проучвания са представени в точки 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2.

Забележка

В случай на дози, които не могат да се постигнат/приложат с тези лекарствени продукти, могат да се използват други налични продукти, съдържащи кветиапин в по-малки количества.

Начин на приложение

Квелукс може да се прилага със или без храна.

4.3 Противопоказания

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

Едновременното приложение на инхибитори на цитохром P 450 3A4, като HIV протеазните инхибитори, азоловите антимиотици, еритромицин, кларитромицин и нефазодон, е противопоказано (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Тъй като кветиапин има няколко показания, профилът му на безопасност трябва да се разглежда спрямо индивидуалната диагноза на всеки пациент и дозата, която се приема.

Педиатрична популация

Кветиапин не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18 години поради липса на данни в подкрепа на употребата в тази възрастова група. Клинични проучвания с кветиапин показват, че в допълнение на известния профил на безопасност при възрастни (вж. точка 4.8), някои нежелани реакции възникват с повишена честота при деца и юноши в сравнение с възрастните (повишен апетит, повишен серумен пролактин, повръщане, ринит и синкоп) или е възможно да имат различна усложнения при деца и юноши (екстрапирамидни симптоми и раздразнителност), както и идентифициране на нежелана реакция, която не е наблюдавана при проучванията при възрастни (повишено кръвно налягане). Промени в изследванията на функцията на щитовидната жлеза също са наблюдавани при деца и юноши.

В допълнение, дългосрочните ефекти по отношение на безопасността на лечението с кветиапин спрямо растежа и развитието не са проучени за период по-дълъг от 26 седмици. Дългосрочни



влияния върху когнитивното и поведенческо развитие не са известни.

Плацебо контролирани клинични проучвания при деца и юноши показват връзка на лечението с кветиапин с повишена честота на екстрапирамидните симптоми в сравнение с плацебо при пациенти, лекувани за шизофрения, биполярна мания и биполярна депресия (вж. точка 4.8).

Самоубийство/суицидни мисли или влошаване на клиничното състояние

Депресията при биполярното разстройство е свързано с повишен риск от суицидни мисли, самонараняване и самоубийство (събития, свързани със самоубийство). Рискът съществува до възникването на значителна ремисия. Тъй като е възможно да няма подобрене през първите няколко седмици или по-дълъг период от лечението, пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани до началото на подобряването. Като общ клиничен опит се счита, че рискът от самоубийство може да нарасне през ранните етапи от възстановяването.

В допълнение, лекарите трябва да имат предвид потенциалния риск от поява на суицидни събития след рязко прекратяване на лечението с кветиапин, поради известните рискови фактори на лекуваното заболяване.

Другите психични състояния, за които се предписва кветиапин, могат също да бъдат свързани с повишен риск от суицидни събития. В допълнение, тези състояния могат да бъдат комбинирани с големи депресивни епизоди. Същите предпазни мерки, които се прилагат при лечение на пациенти с големи депресивни епизоди, трябва да се спазват и при лечение на пациенти с други психични нарушения.

Пациенти с анамнеза за суицидни събития, или проявяващи в значителна степен суицидни идеи преди започване на лечението, са изложени на по-голям риск от суицидни мисли или опити за самоубийство и трябва да бъдат внимателно наблюдавани по време на лечението. Мета-анализ на плацебо контролирани клинични проучвания върху действието на антидепресанти при възрастни с психични разстройства показва повишен риск от суицидно поведение при употреба на антидепресанти в сравнение с плацебо при пациенти на възраст под 25 години.

Лечението, особено в началото и при промени на дозата трябва да бъде съпътствано от строго наблюдение на пациентите, особено на тези с по-висок риск. Пациентите (и грижещите се за тях) трябва да бъдат предупредени за нуждата да наблюдават за влошаване на клиничното състояние, суицидно поведение или мисли и необичайни промени в настроението и незабавно да потърсят медицинска помощ, ако се появят тези симптоми.

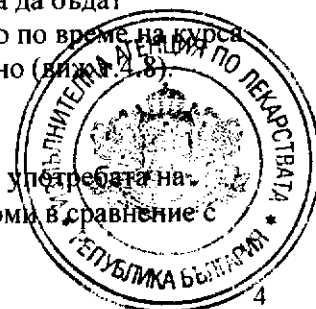
При краткосрочни плацебо-контролирани клинични проучвания на пациенти с големи депресивни епизоди при биполярно разстройство е наблюдаван повишен риск от събития, свързани със самоубийство, при млади пациенти под 25-годишна възраст, лекувани с кветиапин, в сравнение с пациенти, лекувани с плацебо (съответно 3,0 % спрямо 0 %).

Метаболитен риск:

Поради очаквания риск от влошаване на метаболитния профил, включително промяна на телесното тегло, кръвната захар (виж хипергликемия) и липидите, което е било наблюдавано при клинични проучвания, метаболитните показатели на пациентите трябва да бъдат изследвани преди започване на лечението и да бъдат контролирани редовно по време на курса на лечение. Влошаването на тези показатели трябва да се коригира клинично (виж т. 4.8).

Екстрапирамидни симптоми

При плацебо контролирани клинични проучвания при възрастни пациенти, употребата на кветиапин е била свързана с повишена честота на екстрапирамидни симптоми в сравнение с



плацебо при пациенти, лекувани за големи депресивни епизоди при биполарно разстройство (вж. точка 4.8 и 5.1).

Употребата на кветиапин е била свързана с развитие на акатизия, характеризираща се със субективно неприятно или изтощително безпокойство и нужда от движение, често придружавани от невъзможност да се седи или да се стои на едно място. По-вероятно е това се случи през първите седмици на лечението. При пациенти, които развиват тези симптоми, увеличаването на дозата може да се окаже опасно за тях.

Късна дискинезия

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

Сомнолентност и замаяност

Лечението с кветиапин е свързано с появата на сомнолентност и подобни симптоми като седиране (вж. точка 4.8). При клинични проучвания за лечение на пациенти с биполарна депресия появата обикновено е през първите 3 дни от лечението и предимно е с лека до умерена интензивност. Възможно е пациенти, които изпитват тежка сомнолентност, да се нуждаят от почест контакт в продължение на минимум 2 седмици от възникването на сомнолентност или докато настъпи подобрене на симптомите, като може да се наложи обмисляне на спиране на лечението.

Ортостатична хипотония

Лечението с кветиапин е било свързано с ортостатична хипотония и замаяност (вж. точка 4.8), които, подобно на сомнолентност, обикновено се появяват в началото на титриране на дозата. Това може да увеличи честотата на поява на случайно нараняване (падане), особено при пациенти в старческа възраст. Следователно, пациентите трябва да бъдат посъветвани да подхождат с повишено внимание преди да се запознаят с потенциалните ефекти на този лекарствен продукт.

Кветиапин трябва да се прилага внимателно при пациенти с известно сърдечно-съдово или мозъчно-съдово заболяване, или други състояния, предразполагащи към хипотония. Намаляване на дозата или постепенно титриране трябва да се обмисли, при поява на ортостатична хипотония, особено при пациенти със съпътстващо сърдечно-съдово заболяване.

Синдром на сънна апнея

Докладвани са случаи на синдром на сънна апнея при пациенти, които приемат кветиапин. При пациенти, които получават в същото време депресанти на централната нервна система и които имат минала анамнеза за рядко срещан риск от сънна апнея, особено ако са с наднормено тегло/затлъстяване или са от мъжки пол, кветиапин трябва да се използва с повишено внимание.

Гърчове

В контролирани клинични проучвания няма разлика в честотата на поява на гърчове при пациенти, лекувани с кветиапин или с плацебо. Няма налични данни за честотата на поява на гърчове при пациенти с анамнеза за гърчове. Както и при други антипсихотици, препоръчва се повишено внимание при лечение на пациенти с анамнеза за гърчове (вж. точка 4.8).

Невролептичен малигнен синдром

Невролептичният малигнен синдром е бил свързан с лечение с антипсихотични лекарства, включително кветиапин (вж. точка 4.8). Клиничните прояви включват хипертермия, променено психично състояние, мускулна ригидност, автономна нестабилност и повишена креатинфосфокиназа. Ако това се случи, лечението с кветиапин трябва да се прекрати и да се приложи подходящо поддържащо лечение.



Тежка неутропения и агранулоцитоза

При клинични проучвания на кветиапин е имало съобщения за случаи на тежка неутропения (брой на неутрофилите $< 0,5 \times 10^9/l$). Повечето случаи на тежка неутропения са възникнали в рамките на няколко месеца след започване на лечение с кветиапин. Не е имало явна зависимост от дозата на лекарствения продукт. Постмаркетинговият опит включва няколко смъртни случая. Възможните рискови фактори за неутропения включват предшестващ нисък брой на левкоцитите (БКК) и анамнеза за неутропения, индуцирана от някои лекарствени продукти. Някои случаи са възникнали обаче при пациенти без предшестващи рискови фактори. Кветиапин трябва да бъде спрял при пациенти с брой на неутрофилите $< 1,0 \times 10^9/l$. Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на инфекция, а броят на неутрофилите да се проследява (докато не надхвърли $1,5 \times 10^9/l$) (вижте точка 5.1).

При пациенти с инфекция или повишена температура, особено в отсъствието на изяви предразполагащи фактори трябва да се обърне внимание на неутропения и да бъде овладяна с подходящи клинични средства.

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да докладват незабавно при появата на признаци/симптоми типични за агранулоцитоза или инфекция (напр. повишена температура, слабост, летаргия или възпалено гърло) по всяко време на лечение с кветиапин. При такива пациенти трябва да се прави навременно преброяване на белите кръвни клетки и абсолютен брой на неутрофилите (ACN), особено при отсъствие на преразполагащи фактори.

Антихолинергични (мускаринови) ефекти

Норкветиапин, активен метаболит на кветиапин, има умерен до силен афинитет за някои мускаринови рецепторни субтипове. Това допринася за НЛР свързани с антихолинергични ефекти, когато кветиапин се използва в препоръчителните дози, когато се използва едновременно с други лекарства, притежаващи антихолинергични ефекти, както и при предозиране.

Кветиапин трябва да се използва с повишено внимание от пациенти, които приемат терапия с антихолинергични (мускаринови) ефекти. Кветиапин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с настояща диагноза или предишна анамнеза за ретенция на урината, клинично значима хипертрофия на простатата, обструкция на червата или свързани състояния, повишено вътреочно налягане или тясноъгълна глаукома (виж точки 4.5, 4.8, 5.1 и 4.9).

Взаимодействия

Вижте точка 4.5.

Едновременната употреба на кветиапин с мощни индуктори на чернодробните ензими като карбамазепин и фенитоин съществено понижава плазмените концентрации на кветиапин, което би могло да промени ефикасността на лечението с кветиапин. При пациенти, получаващи индуктори на чернодробните ензими, лечение с кветиапин трябва да започва, само ако лекуващият лекар счита, че ползите от кветиапин надвишават рисковете от отстраняване на индуктора на чернодробните ензими. Важно е всяка промяна на индуктора да се извършва постепенно и, ако е необходимо, да бъде заменен с не-индуктор (напр. натриев валпроат).

Тегло

Съобщавано е за увеличаване на теглото при пациенти, които са били лекувани с кветиапин. В такива случаи трябва да се извършва проследяване и коригиране на терапията според клиничните възможности, съобразено с практическите ръководства за антипсихотично лечение (виж точки 4.8 и 5.1).

Хипергликемия

Има съобщения за редки случаи на хипергликемия и/или развитие или обостряне на диабет, в някои случаи свързан с кетоацидоза или кома, включително и с фатален изход (виж точка 4.8). В някои случаи има данни за предварително наддаване на тегло, което може да се дължи на



предразполагащ фактор. Препоръчва се подходящо клинично наблюдение, в съответствие с утвърдените препоръки за лечение с антипсихотици. Пациентите лекувани с какъвто и да е антипсихотик, включително кветиапин, трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на хипергликемия (като полидипсия, полиурия, полифагия и слабост). Пациентите със захарен диабет или с повишен риск от развитие на захарен диабет, трябва редовно да бъдат проследявани за влошен глюкозен толеранс. Теглото трябва да се контролира редовно.

Липиди

При клинични проучвания с кветиапин е наблюдавано повишаване на триглицеридите, LDL и общия холестерол и понижаване на HDL холестерола (вж. също така точка 4.8). Промenenите нива на липидите трябва да се третираат както е клинично обосновано.

Удължаване на QT-интервала

При клинични проучвания и употреба в съответствие с кратката характеристика на продукта, кветиапин не е свързан с персистиращо удължаване на абсолютния QT-интервал. Въпреки това, при постмаркетингови проучвания с приложение на кветиапин в терапевтични дози (вижте точка 4.8) и при предозиране (вж. точка 4.9) е наблюдавано удължаване на QT-интервала. Както при другите антипсихотици, кветиапин трябва да се прилага внимателно при болни със сърдечно-съдови заболявания или с фамилна анамнеза за наблюдавано удължаване на QT-интервала. Кветиапин трябва да се прилага внимателно както когато е предписан едновременно с лекарства, за които е известно, че удължават QT-интервала, така и при едновременно приложение с антипсихотици, особено при пациенти в старческа възраст, пациенти със синдром на вродено удължаване на QT-интервала, застойна сърдечна недостатъчност, сърдечна хипертрофия, хипокалиемия или хипомагниемия (вж. точка 4.5).

Кардиомиопатия и миокардит

В клинични проучвания и в пост-маркетинговия период са докладвани случаи на кардиомиопатия и миокардит, но не е доказана взаимовръзка с кветиапина. Лечението с кветиапин трябва да бъде преоценено при пациенти с подозирана кардиомиопатия и миокардит.

Отнемане

Остри симптоми на отнемане като безсъние, гадене, главоболие, диария, повръщане, световъртеж и раздразнителност са описани при внезапно преустановяване на приема на кветиапин. Препоръчва се постепенно преустановяване на лечението в продължение на най-малко една до две седмици (вж. точка 4.8).

Неправилна употреба и злоупотреба

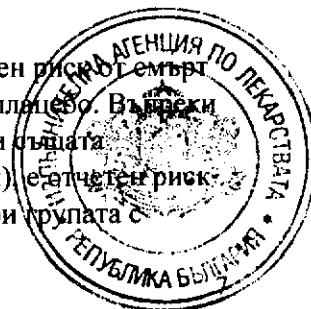
Докладвани са случаи на неправилна употреба и злоупотреба. Може да е необходимо повишено внимание когато се предписва кветиапин на пациенти с минала анамнеза за злоупотреба с алкохол или наркотици.

Пациенти в старческа възраст с психоза, свързана с деменция

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

При рандомизирани, плацебо контролирани проучвания с някои атипични антипсихотици при популация с деменция, е установено приблизително трикратно увеличение на риска от мозъчно-съдови нежелани събития. Механизмът за този увеличен риск не е известен. Повишеният риск не може да бъде изключен по отношение на други антипсихотици или популации от пациенти. Кветиапин трябва да се използва внимателно при пациенти с рискови фактори за мозъчен инсулт.

При мета-анализ на атипични антипсихотици се съобщава, че е налице повишен риск от смърт при лицата в старческа възраст с психоза, свързана с деменция в сравнение с плацебо. Въпреки това, при две 10-седмични плацебо контролирани проучвания с кветиапин при същата популация пациенти (n=710, средна възраст 83 години, диапазон 56-99 години) е отчетен риск от смъртност при третираните с кветиапин пациенти от 5,5 % спрямо 3,2 % при групата с



плацебо. Пациентите в тези проучвания са починали по различни причини, които отговарят на очакванията за тази популация.

Дисфагия

Съобщава се дисфагия (вижте точка 4.8) при приложение на кветиапин. Кветиапин трябва да се прилага внимателно при пациенти с повишен риск от аспирационна пневмония.

Запек и чревни нарушения

Запекът представлява рисков фактор за чревно нарушение. При лечение с кветиапин са докладвани случаи на запек и чревни обструкции (виж точка 4.8). Това включва доклади за фатален край при пациенти, които са с по-висок риск от чревни нарушения, включително такива, получаващи едновременно няколко лекарства, които понижават чревния мотилитет и/или не са докладвали симптоми на запек. Пациенти с чревни нарушения/илеус трябва да се наблюдават внимателно и да се предприемат спешни мерки

Венозен тромбоемболизъм

При употреба на антипсихотици се съобщават случаи на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ). Тъй като при пациентите, лекувани с антипсихотици често са на лице придобити рискови фактори за ВТЕ, всички възможни рискови фактори за ВТЕ трябва да се идентифицират преди и по време на лечението с кветиапин и да се предприемат профилактични мерки.

Панкреатит

При клинични проучвания и от постмаркетинговия опит е докладван панкреатит. В докладите от постмаркетинговия опит не всички случаи са били свързани с рискови фактори, но при много от пациентите са налице фактори, свързани с появата на панкреатит, като повишени нива на триглицериди (вижте точка 4.4), камъни в жлъчката и консумация на алкохол.

Допълнителна информация

Данните за кветиапин в комбинация с дивалпрокс или литий при остри умерено тежки до тежки манични епизоди са ограничени, въпреки че комбинираното лечение е било с добра поносимост (вж. точки 4.8 и 5.1). Данните показват адитивни ефекти на третата седмица от лечението.

Лактоза

Филмираните таблетки Квелукс съдържат лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Ларр-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

Необходимо е да се обръща внимание на пациентите, получаващи други лекарства с антихолинергични (мускаринови) ефекти (виж точка 4.4).

Цитохром Р 450 (СУР) 3 А4 е ензим, който е първично отговорен за цитохром Р 450 медирания метаболизъм на кветиапин. В проучване за лекарствени взаимодействия при здрави доброволци при едновременно прилагане на кветиапин (доза от 25 mg) с кетоконазол, СУР3А4 инхибитор, е установено от 5- до 8-кратно повишаване на АUC на кветиапин. Въз основа на тези данни, едновременната употреба на кветиапин с СУР3А4 инхибитори е противопоказана. Също така, не се препоръчва прием на кветиапин със сок от грейвфрут.

При проучване с многократно дозиране при пациенти за оценка на фармакокинетиката на кветиапин, приеман преди и по време на лечение с карбамазепин (известен индуктор на



чернодробните ензими), едновременното приложение на карбамазепин значително е повишило клирънса на кветиапин. Повишаването на клирънса е намалило системната експозиция на кветиапин (определена чрез AUC) до средно 13 % от експозицията при самостоятелното прилагане на кветиапин, въпреки че при някои пациенти е наблюдаван по-голям ефект. Това взаимодействие може да доведе до по-ниски плазмени концентрации, което би могло да окаже влияние върху ефикасността на лечението с кветиапин. Едновременното приложение на кветиапин с фенитоин (друг индуктор на микрозомални ензими) предизвиква значително повишаване на клирънса на кветиапин с приблизително 450 %. Пациентите, които приемат индуктор на чернодробните ензими трябва да започват лечение с кветиапин, само ако лекуваният лекар прецени, че ползата от кветиапин надвишава риска от отнемането на индуктора на чернодробните ензими. Важно е всяка промяна в лечението с индуктори на чернодробни ензими да се извършва постепенно. При необходимост, това лекарство може да се замени с не-индуктор (напр. натриев валпроат) (вж. точка 4.4).

Фармакокинетиката на кветиапин не се променя значително при едновременно приложение на антидепресантите имипрамин (известен CYP 2D6 инхибитор) или флуоксетин (известен CYP 3A4 и CYP 2D6 инхибитор).

Фармакокинетиката на кветиапин не се променя значително при едновременно приложение на антипсихотиците рисперидон или халоперидол. При едновременен прием на кветиапин и тиоридазин, обаче, е установено повишаване на клирънса на кветиапин с приблизително 70 %.

Фармакокинетиката на кветиапин не се променя значително при едновременно приложение със циметидин.

Фармакокинетиката на лития не се променя значително при едновременно приложение с кветиапин.

В едно 6-седмично, рандомизирано изпитване на литий и кветиапин с удължено освобождаване в сравнение с плацебо и кветиапин с удължено освобождаване при възрастни пациенти с остра мания е наблюдавана по-висока честота на събития, свързани с екстрапирамидната система (по-специално, тремор), сомнолентност и повишаване на телгто в групата с литий като допълнително лечение в сравнение с групата с плацебо (вж. точка 5.1).

Фармакокинетиката на натриев валпроат и кветиапин не се променя в клинично значима степен при съвместен прием. При едно ретроспективно проучване с деца и юноши, приемащи натриев валпроат, кветиапин или комбинация от двата лекарствени продукта, при групата, приемаща комбинацията, се наблюдава по-висока честота на поява на левкопения и неутропения в сравнение с групата на монотерапия.

Не са провеждани официални проучвания за взаимодействия с често използвани сърдечно-съдови лекарства.

Трябва да се внимава при едновременното приложение на кветиапин с лекарствени продукти, които предизвикват електролитен дисбаланс или удължават QT-интервала.

Има съобщения за фалшиво положителни резултати при ензимно имуноизследване за метадон и трициклични антидепресанти при пациенти, които са приемали кветиапин. Препоръчва се при несигурни резултати от имунологичен скрининг да се извърши проверка чрез подходящ хроматографски метод.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Първи триместър



Ограниченото количество на публикувани данни за експозиция при бременни (т.е. между 300-1000 бременности), включително индивидуални доклади и няколко проучвания не предполагат повишен риск от малформации в следствие на лечението. Предвид това на базата на наличните данни не може да бъде направено категорично заключение. Проучванията при животни показват 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

Новородени, изложени на антипсихотици (включително кветиапин) по време на третия триместър на бременността, са изложени на риск от поява на нежелани реакции, включително екстрапирамидни симптоми и/или симптоми на отнемане, които могат да варират в тежестта и продължителността си след раждането. Има данни за ажитираност, хипертония, хипотония, тремор, сомнолентност, респираторен дистрес или нарушения в храненето. Следователно, новородените трябва да бъдат наблюдавани внимателно.

Кърмене

Въз основа на ограничените данни от публикувани доклади за екскрецията на кветиапин в кърмата, отделеното количество кветиапин в терапевтични дози е непостоянно. Поради липсата на категорични данни, трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се спре лечението с кветиапин, на базата на ползата от кърменето за бебето или ползата на лечението за майката.

Фертилитет

Ефектът на кветиапин върху човешкия фертилитет не е оценен. Ефекти във връзка с повишените нива на пролактин са наблюдавани при плъхове, въпреки че тези ефекти не са пряко свързани с хората (вж. точка 5.3 Предклинични данни).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Имайки предвид първичните ефекти върху централната нервна система, кветиапин може да предизвика сомнолентност и замаяност и да окаже влияние върху дейностите, които изискват психична концентрация. Поради това, пациентите трябва да бъдат съветвани да не шофират или работят с машини до изясняване на индивидуалната им чувствителност.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции (НЛР) при употребата на кветиапин ($\geq 10\%$) са сомнолентност, световъртеж, главоболие, сухота в устата, симптоми на отнемане (прекръпяване на лечението), повишение в серумните нива на триглицеридите, повишение на общия холестерол (предимно LDL холестерола), понижаване на HDL холестерола, повишаване на теллото, понижаване на хемоглобина и екстрапирамидни симптоми.

Табличен вид на нежеланите реакции

Честотата на поява на НЛР, свързани с терапия с кветиапин е изброена по-долу (Таблица 1) според препоръките на съвета на международните организации за медицински науки CIOMS (CIOMS III Working Group 1995).

Таблица 1 Възможни нежелани реакции при терапия с кветиапин

За оценка на нежеланите лекарствени реакции е използвано следното групиране в зависимост от честотата:

Много често: $\geq 1/10$
Често: $\geq 1/100$ до $< 1/10$



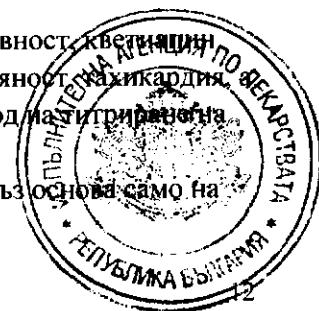
Нечести:	($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)
Редки:	($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)
Много редки:	($< 1/10\ 000$)
С неизвестна честота:	(от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Нежелани лекарствени реакции (НЛР) според системено-органен клас и честота		
MedDRA системено-органен клас	Честота	НЛР
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Намален хемоглобин ²²
	Чести	Левкопения ^{1, 28} , намален брой на неутрофилите, намален брой на еозинофилите ²⁷
	Нечести	Неутропения ¹ , Тромбоцитопения, анемия, намален брой на тромбоцитите ¹³
	Редки	Агранулоцитоза ²⁶
Нарушения на имунната система	Нечести	Свръхчувствителност (включително кожни алергични реакции)
	Много редки	Анафилактична реакция ⁵
Нарушения на ендокринната система	Чести	Хиперпролактинемия ¹⁵ , понижаване на общия T_4 ²⁴ , понижаване на свободния T_4 ²⁴ , намалени нива на общ T_3 ²⁴ , повишаване на TSH ²⁴
	Нечести	Намалени нива на свободен T_3 ²⁴ , хипотиреоидизъм ²¹
	Много редки	Неправилна секреция на антидиуретичен хормон
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Повишаване на серумните нива на триглицеридите ^{10,30} , повишаване общия холестерол (предимно LDL холестерол) ^{11,30} , понижаване на HDL холестерол ^{17,30} , увеличаване на телесното тегло ^{8,30}
	Чести	Повишен апетит, повишаване на кръвната глюкоза до хипергликемични нива ^{6,32}
	Нечести	Хипонатриемия ¹⁹ , захарен диабет ^{1,5} . Обостряне на предшестваш диабет
	Редки	Метаболитен синдром ²⁹
Психични нарушения	Чести	Необичайни сънища и кошмари, суицидни идеи и суицидно поведение ²⁰
	Редки	Сомнамбулизъм и свързани реакции като говорене на сън и свързани с храненето нарушения на съня.
Нарушения на нервната система	Много чести	Замаяност ^{4,16} , сомнолентност ^{2,16} , главоболие, екстрапирамидни симптоми ^{1,21}
	Чести	Дизартрия
	Нечести	Гърчове ¹ , синдром на неспокойните крака, късна дизкинезия ^{1,5} , синкоп ^{4,16}
Нарушения на очите	Чести	Замъглено зрение
Сърдечни нарушения	Чести	Тахикардия ⁴ , Палпитации ²³
	Нечести	Удължаване на QT-интервала ^{1,14,18} , Брадикардия ³²
Съдови нарушения	Чести	Ортостатична хипотония ^{4,16}
	Редки	Венозен тромбоемболизъм ¹
Респираторни, гръдни и	Чести	Диспнея ²³

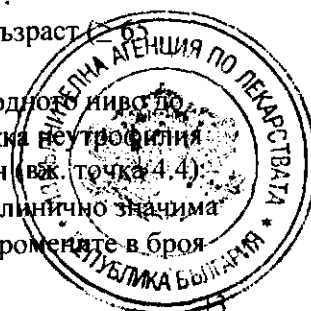


медиастинални нарушения	Нечести	Ринит
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Сухота в устата
	Чести	Констипация, диспепсия, повръщане ²⁵
	Нечести	Дисфагия ⁷
	Редки	Панкреатит ¹ , Чревни нарушения, Илеус
Хепатобилиарни нарушения	Чести	Повишаване на серумните аланин аминотрансминази (ALT) ³ , повишаване на нивата на гама-GT ³
	Нечести	Повишаване на серумните аспарат трансминази (AST) ³
	Редки	Жълтеница ⁵ , хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много редки	Ангиоедем ⁶⁵ синдром на Stevens-Johnson ⁵
	С неизвестна честота	Токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе, лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан.	Много редки	Рабдиомиолиза
Бъбречни и уринарни нарушения	Нечести	Задръжка на урина
Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период	С неизвестна честота	Синдром на отнемане при новородени ³¹
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	Сексуална дисфункция
	Редки	Приапизъм, галакторея, подуване на гърдите, менструални нарушения
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Симптоми на отнемане (прекъсване) ^{1,9}
	Чести	Лека астения, периферен оток, раздразнителност, пирексия
	Редки	Невролептичен малигнен синдром ¹ , хипотермия
Изследвания	Редки	Повишени нива на креатин фосфокиназата в кръвта ¹⁴

- (1) Вижте точка 4.4
- (2) Сомнолентност може да възникне през първите две седмици на лечението и обикновено отшумява с продължаване на кветиапин.
- (3) При някои пациенти, приемащи кветиапин, е наблюдавано асимптомно повишаване (промени от нормални нива до > 3 x ULN по всяко време) на нивата на серумните трансминази (ALT, AST) или гама-GT. Това повишаване обикновено е било обратимо при продължаване на лечението с кветиапин.
- (4) Както при други антипсихотици с алфа 1-адренергична блокадна активност, кветиапин често може да предизвика ортостатична хипотония, свързана със замаяност, тахикардия, при някои пациенти и със синкоп, особено по време на началния период на титриране на дозата (вж. точка 4.4).
- (5) Изчисляването на честотата на тези нежелани лекарствени реакции е въз основа само на постмаркетингови данни.



- (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 поне един случай.
- (7) Увеличаване на честотата на дисфагия при лечение с кветиапин спрямо плацебо е наблюдавано само в клиничните проучвания с биполарна депресия.
- (8) Въз основа на повече от 7 % увеличение на телесното тегло от изходното ниво. Възниква предимно през първите няколко седмици на лечението при възрастни.
- (9) При клинични проучвания с плацебо контролирана монотерапия в острата фаза за оценка на симптомите при прекъсване на лечението, най-често са наблюдавани следните симптоми на отнемане: безсъние, гадене, главоболие, диария, повръщане, световъртеж и раздразнителност. Честота на тези реакции намалява значително след първата седмица от прекъсване на лечението.
- (10) Триглицериди ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) (при пациенти ≥ 18 години) или ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (при пациенти < 18 години), отчетени поне един път.
- (11) Холестерол ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (при пациенти ≥ 18 години) или ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (при пациенти < 18 години), отчетен поне един път. Много често се наблюдава повишение на LDL холестерола над 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l). Средната промяна при пациенти с такова повишение е $41,7$ mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l).
- (12) Вижте текста по-долу.
- (13) Тромбоцити $\leq 100 \times 10^9/l$, отчетени поне в един случай.
- (14) Въз основа на съобщения за нежелани събития от клинични проучвания за креатинфосфокиназа в кръвта, увеличението не е свързано с невролептичен малигнен синдром.
- (15) Нива на пролактин (при пациенти > 18 години): > 20 μ g/l ($> 869,56$ pmol/l) при мъже; > 30 μ g/l ($> 1304,34$ pmol/l) при жени, в който и да е момент.
- (16) Може да доведе до падания.
- (17) HDL холестерол: < 40 mg/dl ($1,025$ mmol/l) при мъже; < 50 mg/dl ($1,282$ mmol/l) при жени, по всяко време.
- (18) Честота при пациенти, които имат промяна на QTc от < 450 msec до ≥ 450 msec с повишение от ≥ 30 msec. При плацебо контролирани проучвания с кветиапин средната промяна и честотата при пациенти, които имат промяна на QTc до клинично значимо ниво са подобни между кветиапин и плацебо.
- (19) Промяна от > 132 mmol/l до ≤ 132 mmol/l поне в един случай.
- (20) Случаи на суицидни идеи и суицидно поведение са докладвани по време на терапия с кветиапин и скоро след прекратяването и (вж. точки 4.4 и 5.1).
- (21) Вижте точка 5.1.
- (22) Понижаване на хемоглобина до ≤ 13 g/dl ($8,07$ mmol/l) при мъже, ≤ 12 g/dl ($7,45$ mmol/l) при жени, поне в един случай се наблюдава при 11 % от пациентите, лекувани с кветиапин от всички проучвания, включително и откритите им продължения. При тези пациенти средното-максимално понижение на хемоглобина е било $1,50$ g/dl в който и да е момент.
- (23) Тези доклади често се наблюдават при установяването на тахикардия, замаяност, ортостатична хипотония и/или съществуващо сърдечно/респираторно заболяване.
- (24) Въз основа на промяната от нормални изходни нива до потенциални клинично значими стойности в който и да е момент след изходното ниво във всички проучвания. Промените в общия T₄, свободния T₄, общ T₃ и свободния T₃ са определени като $< 0,8 \times LLN$ (pmol/l), а промяната на нивата на TSH е > 5 mIU/l в който и да е момент.
- (25) Въз основа на повишената честота на повръщане при лица в старческа възраст (≥ 65 години).
- (26) Въз основа на промени в броя на неутрофилите от $\geq 1,5 \times 10^9/L$ от изходното ниво до $< 0,5 \times 10^9/L$ по всяко време на лечението и въз основа на пациенти с тежка неутрофилия ($< 0,5 \times 10^9/L$) и инфекции по време на клинични проучвания с кветиапин (вж. точка 4.4).
- (27) Въз основа на отклонения в нормалните изходни нива до потенциални клинично значими стойности по всяко време след изходното ниво във всички проучвания. Промените в броя



- на еозинофилите са определени като $>1 \times 10^9$ клетки/l по всяко време.
- (28) Въз основа на отклонения в нормалните изходни нива до потенциално клинично значими стойности по всяко време след изходното ниво във всички проучвания. Промените в нивата на белите кръвни клетки са определени като $\leq 3 \times 10^9$ клетки/l по всяко време.
- (29) Въз основа на докладите за нежелана лекарствена реакция на метаболитен синдром във всички клинични проучвания с кветиапин.
- (30) В клиничните проучвания при някои пациенти е наблюдавано влошаване на повече от един метаболитен фактор, като тегло, глюкоза в кръвта и липиди (вижте точка 4.4).
- (31) Вижте точка 4.6.
- (32) Може да се появи в началото на терапията и да бъде свързана с хипотония и/или синкоп. Честотата е определена въз основа на доклади за нежелана лекарствена реакция на брадикардия и свързани събития от всички клинични проучвания с кветиапин.

Съобщавани са случаи на удължаване на QT-интервала, камерна аритмия, внезапна необяснима смърт, сърдечен арест и torsades de pointes при употребата на антипсихотици, и се счита, че те са класови ефекти.

Съобщавани са тежки кожни нежелани реакции (SCARs), включително синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN), лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) при лечение с кветиапин.

Педиатрична популация

Нежеланите лекарствени реакции, описани по-горе при възрастни, трябва да се имат предвид и при деца и юноши. В следващата таблица (Таблица 2) са обобщени НЛР, които възникват с по-висока честота при деца и юноши (10-17 години) в сравнение с възрастни или НЛР, които не са регистрирани при възрастни.

Таблица 2: Възможни нежелани реакции при деца и юноши свързани с терапия с кветиапин, които са се проявили с по-висока честота в сравнение с възрастните или които не са наблюдавани при възрастни.

За оценка на нежеланите лекарствени реакции е използвано следното групиране в зависимост от честотата:

<i>Много често:</i>	($\geq 1/10$)
<i>Често:</i>	($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
<i>Нечесто:</i>	($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)
<i>Редки:</i>	($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)
<i>Много редки:</i>	($< 1/10\,000$)
<i>С неизвестна честота:</i>	(от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Нежелани лекарствени реакции (НЛР) според системно-органен клас и честота		
MedDRA системно-органен клас	Честота	НЛР
Ендокринни нарушения	Много често:	Повишен пролактин ¹
Нарушения на метаболизма и храненето	Много често	Повишен апетит
Нарушения на нервната система	Много често	Екстрапирамидни симптоми ²
	Често	Синкоп
Съдови нарушения	Много често	Повишаване на кръвното налягане ³



Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Ринит
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Повръщане
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Раздразнителност ³

- (1) Пролактинови нива (при пациенти < 18 години): > 20 µg/l (> 869,56 pmol/l) при мъже; 26 µg/l (> 1130,428 pmol/l) при жени, по всяко време. По-малко от 1 % от пациентите имат повишаване на пролактиновите нива > 100 µg/l.
- (2) Базирайки се на промени над клинично значимите граници (адаптирано въз основа на критериите на Националния институт по здравеопазване) или повишаване над 20 mm Hg за систолно или над 10 mm Hg за диастолно артериално налягане по всяко време при две краткосрочни (3-6 седмици) плацебо контролирани проучвания за лечение на остри състояния при деца и юноши.
- (3) Забележка: честотата съответства на наблюдаваната при възрастни, но раздразнителността може да бъде свързана с различни клинични влияния при деца и юноши в сравнение с възрастни.
- (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 национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми

В общи линии, докладваните симптоми и признаци са в резултат на усилване на известните фармакологични ефекти на активното вещество, т. е. сънливост и седация, тахикардия, хипотония и антихолинергични ефекти.

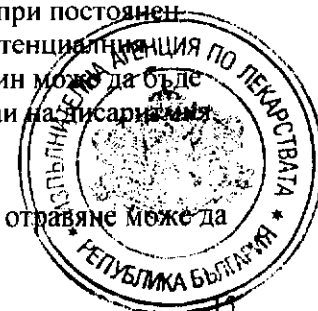
Предозирането може да доведе до удължаване на QT-интервала, пристъпи, епилептичен статус рабдомиолиза, респираторна депресия, задръжка на урина, обърканост, делириум и/или възбуда, кома и смърт. Възможно е да има повишен риск от ефектите на предозиране при пациенти с предшестващо тежко сърдечно-съдово заболяване (вж. точка 4.4 Ортостатична хипотония).

Лечение

Няма специфичен антидот на кветиапин. При тежки признаци трябва да се има предвид възможността за участие на множество лекарствени продукти, като се препоръчват интензивни грижи, включващи осигуряване и поддържане на свободни дихателни пътища, адекватно кислородно подаване и вентилация и мониториране и поддържане на сърдечно-съдовата система.

Въз основа на публикуваната литература, пациенти с делириум и възбуда и чист антихолинергичен синдром могат да бъдат повлияни с физостигмин, 1-2 mg (при постоянен ЕКГ мониторинг). Това не се препоръчва като стандартно лечение, поради потенциалния негативен ефект на физостигмин върху сърдечната проводимост. Физостигмин може да бъде използван, ако няма отклонения от ЕКГ. Не използвайте физостигмин в случаи на дисаритмия, степен на сърдечен блок или разширяване на QRS – интервала.

Тъй като превенцията на абсорцията при предозиране не е проучена, при тежко отравяне може да



се приложи стомашна промивка и при възможност да се направи до един час след приема. Възможно е да се обсъди приложение на активен въглен.

При случай на предозиране с кветиапин, рефракторната хипотония трябва да се лекува с подходящи мерки, като интравенозно вливане на течности и/или симпатикомиметици. Епинефрин и допамин трябва да бъдат избягвани, тъй като бета-стимулацията може да влоши хипотонията в условията на кветиапин-индуцирана алфа-блокада.

Внимателното лекарско наблюдение и мониториране трябва да продължат 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 от невротрансмитерни рецептори. Кветиапин и норкветиапин показват афинитет към мозъчните серотонинови (5HT₂) и допамините D₁ и D₂ рецептори. Предполага се, че тази комбинация от рецепторен антагонизъм с по-висока селективност към 5HT₂ в сравнение с D₂ рецепторите допринася за клиничните антипсихотични свойства и слабите екстрапирамидни нежелани реакции (ЕПС) на кветиапин в сравнение с типичните антипсихотици. Кветиапин и норкветиапин нямат висок афинитет към бензодиазепиновите рецептори, но притежават висок афинитет към хистаминергичните и адренергичните α₁ рецептори и умерен афинитет към адренергичните α₂ рецептори. Кветиапин също има нисък или нулев афинитет към мускаринови рецептори, докато норкветиапин има умерен до висок афинитет към някои мускаринови рецептори, което може да обясни антихолинергичните (мускаринови) ефекти. Потискането на норепинефриновия транспортер (NET) и частичното агонистично действие на 5HT_{1A} рецептори от норкветиапин могат да доведат до антидепресивен терапевтичен ефект на кветиапин.

Фармакодинамични ефекти

Кветиапин е активен при тестове за антипсихотична активност като условно рефлекторно избягване. Той също така блокира действието на агонисти на допамина, изразено поведенчески или електрофизиологично и повишава концентрациите на метаболитите на допамина, неврохимичния индекс на блокадата на D₂-допамините рецептори.

При предклинични тестове, предвиждащи ЕПС, кветиапин се различава от типичните антипсихотици и има атипичен профил. Кветиапин не продуцира свръхчувствителност към D₂-допамините рецептори след хронична употреба. Кветиапин предизвиква само слаба катаlepsия в дози, които ефективно блокират D₂-допамините рецептори. Кветиапин показва селективност към лимбичната система, като блокира деполяризацията на мезолимбичните, но не и на нигростриатусните допамин-съдържащи неврони след хронично приложение. След остро или хронично приложение, кветиапин показва минимална способност за предизвикване на дистония в сенсibiliзирани с халоперидол или при нетретирани с лекарствени средства Сibus маймуни (вж. точка 4.8).

Клинична ефективност



Шизофрения

При три плацебо контролирани клинични проучвания при пациенти с шизофрения, при които са използвани различни дози кветиапин, не е установена разлика между групите, третирани с кветиапин и плацебо по отношение честотата на ЕПС или едновременната употреба на антихолинергетици. При плацебо контролирано проучване, оценяващо фиксирани дози на кветиапин между 75 и 750 mg/ден, не е доказано увеличаване на ЕПС или употребата на съпровождащи антихолинергетици. Дългосрочната ефикасност на кветиапин с незабавно освобождаване за превенция на рецидиви при шизофрения не е проверявана в слепи клинични проучвания. В открити проучвания, при пациенти с шизофрения, е доказана ефективност на кветиапин за поддържане на клинично подобрене при продължителна терапия на пациенти, показали първоначален терапевтичен отговор, което предполага дълготрайна ефективност.

Биполарно разстройство

При четири плацебо контролирани клинични проучвания за оценка на дневни дози на кветиапин до 800 mg/ден за лечение на умерено изразени до тежки манийни епизоди, при две от които лекарственият продукт е приложен като монотерапия, а при другите в комбинация с литий или дивалпроекс, не е установена разлика между групите, третирани с кветиапин и плацебо по отношение на случаите на ЕПС или едновременна употреба на антихолинергетици.

При две проучвания с монотерапия за лечение на средно тежки до тежки манийни епизоди, кветиапин демонстрира значително по-висока ефективност в сравнение с плацебо за намаляване на манийните симптоми на 3-та и 12-та седмица. Няма данни от дългосрочни проучвания за ефективността на кветиапин за предотвратяване на следващи манийни или депресивни епизоди. Данните за комбинирано приложение на кветиапин с дивалпроекс или литий при остри умерено тежки до тежки манийни епизоди на 3-та и 6-та седмица са ограничени. Въпреки това, комбинираното лечение е било с добра поносимост. Данните показват адитивен ефект на 3-та седмица. При второ проучване не е установен адитивен ефект на 6-та седмица.

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

При 4 клинични проучвания, с продължителност от 8 седмици, включващи пациенти със средно тежки до тежки депресивни епизоди при биполарно разстройство I или II, кветиапин с незабавно освобождаване 300 mg и 600 mg е със значително по-добра ефективност в сравнение с лекуваните с плацебо пациенти за съответните измервания на изхода: средно подобрене на оценката по скалата MADRS и за отговора, определен като най-малко 50 % подобрене в общата оценка по скалата MADRS от началното ниво. Няма разлика в степента на ефекта между пациентите, приемали доза 300 mg кветиапин с незабавно освобождаване и пациентите, приемали доза 600 mg.

Във фазата на продължение при две от тези проучвания е установено, че дългосрочното лечение на пациенти, отговорили на кветиапин с незабавно освобождаване 300 mg или 600 mg, е ефективно в сравнение с лечението с плацебо по отношение на симптомите на депресия, но не и по отношение на манийните симптоми.

При две проучвания за превенция на рецидиви, оценяващи кветиапин в комбинация със стабилизатори на настроението при пациенти с манийни, депресивни или смесени епизоди, комбинацията с кветиапин е с по-добра ефективност от монотерапия със стабилизатори на настроението за увеличаване на времето за рецидивирание при който и да е от епизодите (манийни, смесени или депресивни). Кветиапин е прилаган два пъти дневно с общи дози от 400 mg до 800 mg на ден като комбинирана терапия на литий или валпроат.



В едно 6-седмично, рандомизирано изпитване на литий и кветиапин с удължено освобождаване в сравнение с плацебо и кветиапин с удължено освобождаване при възрастни пациенти с остра мания, разликата по скалата YMRS в средното подобрене между групата с литий като допълнително лечение и групата с плацебо като допълнително лечение е 2,8 точки, а процентната разлика по отношение на броя пациенти, отговорили на лечението (което се дефинира като 50% подобрене спрямо изходния резултат по YMRS), е 11% (79% в групата с литий като допълнително лечение спрямо 68% в групата с плацебо като допълнително лечение).

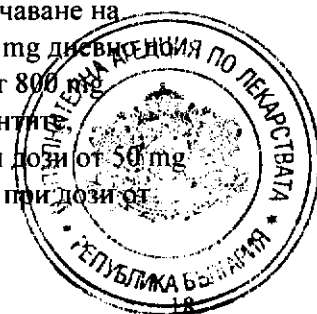
При едно дългосрочно проучване (лечение до 2 години), оценяващо превенцията на рецидиви при пациенти с манийни, депресивни или смесени епизоди, кветиапин превъзхожда плацебо по отношение на удължаването на периода до рецидив (маниен, смесен или депресивен) при пациенти с биполарно разстройство. Броят на пациентите с разстройство на настроението в е бил съответно групата на кветиапин 91 (22,5%), 208 (51,5%) в групата на плацебо и 95 (26,1%) в групата, лекувана с литий. При пациенти, които са се повлияли от кветиапин, при сравняване на продължително лечение с кветиапин спрямо прекъсване на литий, резултатите показват, че прекъсването на лечение с литий не изглежда да увеличава времето до рецидив на емоционален пристъп.

При клинични проучвания е отчетено, че кветиапин е ефективен при шизофрения и мания при прилагане два пъти дневно, въпреки че кветиапин има фармакокинетичен полуживот приблизително 7 часа. Това се потвърждава и от данните от позитронно-емисионната томография (ПЕТ), която идентифицира, че за кветиапин има окупиране на 5HT₂- и D₂ рецепторите до 12 часа. Не е правена оценка на безопасността и ефикасността на дози над 800 mg/ден.

Клинична безопасност

При краткосрочни, плацебо контролирани клинични проучвания върху лечението на шизофрения и биполарна мания общата честота на поява на екстрапирамидни симптоми е била подобна на тази при плацебо (шизофрения: 7,8% за кветиапин и 8,0% за плацебо; биполарна мания: 11,2% при кветиапин и 11,4% при плацебо). По-високи стойности за екстрапирамидни симптоми са били наблюдавани при пациенти, лекувани с кветиапин в сравнение с такива, подложени на плацебо в краткосрочни плацебо контролирани клинични проучвания върху лечението на голямо депресивно разстройство (MDD) и биполарна депресия. При краткосрочни, плацебо контролирани проучвания на биполарна депресия общата честота на поява на екстрапирамидни симптоми е била 8,9% при кветиапин спрямо 3,8% при плацебо. При краткосрочни, плацебо контролирани проучвания с монотерапия на голямо депресивно разстройство общата честота на поява на екстрапирамидни симптоми е била 5,4% при кветиапин с удължено освобождаване и 3,2% при плацебо. При краткосрочни, плацебо-контролирани проучвания на монотерапия при лица в старческа възраст с голямо депресивно разстройство, общата честота на поява на екстрапирамидни симптоми е 9,0% при кветиапин с удължено освобождаване и 2,3% при плацебо. При биполарно разстройство, както и при голямо депресивно разстройство честота на поява на отделните нежелани реакции (напр. акатизия, екстрапирамидни нарушения, тремор, дискинезия, дистония, безпокойство, неволеви мускулни съкращения, психомоторна хиперактивност и мускулна ригидност) не е надвишила 4% в никоя от третираните групи.

При краткосрочни, плацебо контролирани клинични проучвания с фиксирани дози (от 50 mg/ден до 800 mg/ден), с продължителност от 3 до 8 седмици, средното увеличаване на теглото при пациенти, приемащи кветиапин, варира между 0,8 kg при дози от 50 mg дневно до 1,4 kg при дози от 600 mg дневно (с по-малко увеличаване на теглото при дози от 800 mg дневно) спрямо 0,2 kg при пациентите, лекувани с плацебо. Процентът от пациентите, лекувани с кветиапин, които са наддали на тегло с $\geq 7\%$ варира между 5,3% при дози от 50 mg дневно до 15,5% при дози от 400 mg дневно (с по-малко увеличаване на теглото при дози от 600 mg и 800 mg дневно) спрямо 3,7% при пациентите, лекувани с плацебо.



Данните от едно 6-седмично, рандомизирано изпитване на литий и кветиапин с удължено освобождаване в сравнение с плацебо и кветиапин с удължено освобождаване при възрастни пациенти с остра мания показват, че комбинацията от кветиапин с удължено освобождаване и литий води до повече нежелани събития (63% спрямо 48% при кветиапин с удължено освобождаване в комбинация с плацебо). Резултатите относно безопасността показват по-висока честота на екстрапирамидни симптоми, съобщени при 16,8 % при пациентите в групата с литий като допълнително лечение и 6,6% в групата с плацебо като допълнително лечение, по-голямата част от които са случаи на тремор, съобщени при 15,6% от пациентите в групата с литий и 4,9% в групата с плацебо. Честотата на сомнолентност е по-висока в групата на кветиапин с удължено освобождаване и литий (12,7%) в сравнение с тази на кветиапин с удължено освобождаване и плацебо (5,5%). Освен това, при по-висок процент от пациентите, лекувани с групата с литий като допълнително лечение (8,0%) е имало повишаване на теглото ($\geq 7\%$) в края на лечението в сравнение с пациентите от групата с плацебо като допълнително лечение (4,7%).

Едно дългосрочно проучване на превенция на рецидив е имало отворен период (вариращ от 4 до 36 седмици), по време на който пациентите са лекувани с кветиапин, последван от рандомизиран период на отнемане, по време на който пациентите са рандомизирани към кветиапин или плацебо. При пациенти, рандомизирани с кветиапин, средното увеличаване на тегло по време на отворения период е било 2,56 kg, а до седмица 48 - 3,22 kg спрямо изходните стойности при отворения период. При пациентите, които са били рандомизирани към плацебо, средното увеличение на теглото по време на отворения период е било 2,39 kg, а до седмица 48 на рандомизирания период - 0,89 kg спрямо изходните стойности при отворения период.

При плацебо контролирани проучвания в старческа възраст с психоза, свързана с деменция, честотата на поява на мозъчно-съдови нежелани реакции на 100 пациенто-години не е била по-висока при пациенти, лекувани с кветиапин спрямо пациенти, лекувани с плацебо.

При всички краткосрочни плацебо контролирани проучвания на монотерапия при пациенти с изходен неутрофилен брой $\geq 1,5 \times 10^9/l$, честотата на поява на поне един случай с неутрофилен брой $< 1,5 \times 10^9/l$ е била 1,9 % при пациентите, лекувани с кветиапин в сравнение с 1,5 % при тези третирани с плацебо. Честотата на случаите с неутрофилен брой $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$ е била една и съща (0,2 %) при пациентите, третирани с кветиапин и при тези, приемали плацебо. При всички клинични проучвания (плацебо контролирани, отворени, с провеждана активна сравнителна терапия) при пациенти с изходен неутрофилен брой $\geq 1,5 \times 10^9/l$ честотата на поява на поне един случай с неутрофилен брой $< 0,5 \times 10^9/l$ е била 2,9 %, а при $< 0,5 \times 10^9/l$ е била 0,21 % при пациенти, лекувани с кветиапин.

Лечението с кветиапин е било свързано с дозо-зависимо понижаване на нивата на тироидните хормони. Честотата на поява на отклонение в нивата на TSH е била 3,2 % при пациенти, лекувани с кветиапин, спрямо 2,7 % при пациенти, лекувани с плацебо. Появата на реципрочни, потенциално клинично значими отклонения в нивата на T₃ или T₄ и TSH в тези проучвания е била рядка и наблюдаваните промени в нивата на тироидните хормони не са свързани с клинично симптоматен хипотиреоидизъм. Намаляването на нивата на общ и свободен T₄ е било максимално през първите шест седмици от лечението с кветиапин, без по-нататъшно намаляване при дългосрочно лечение. При около 2/3 от всички случаи прекратяване на лечението с кветиапин е било свързано с обратимост на ефектите върху нивата на общ и свободен T₄, независимо от продължителността на лечение.

Катаракта/опакитети на лещата

В едно клинично проучване, оценяващо катарактогенния потенциал на кветиапин (200-800 mg/ден) сравнен с рисперидон (2-8 mg/дневно) при пациенти с шизофрения или шизоафективно разстройство, процентът пациенти с повишена степен на опакитет на лещата не е по-висок при



кветиапин (4 %) спрямо рисперидон (10 %) при пациенти, подложени на лечение поне 21 месеца.

Педиатрична популация

Клинична ефикасност

Ефективността и безопасността на кветиапин са проучени в 3 седмично плацебо контролирано проучване върху лечението на мания (n=284 пациенти от САЩ, на възраст 10-17 години). Около 45% от популацията пациенти има допълнителна диагноза Синдром на дефицит на вниманието и хиперактивност. В допълнение, проведено е 6 седмично плацебо контролирано проучване върху лечението на шизофрения (n=222 пациенти на възраст 13-17 години). И при двете проучвания пациентите, които не са се повлияли от кветиапин са изключени. Лечението с кветиапин е започнато с доза 50 mg/ден, която е повишена на втория ден до 100 mg/ден; впоследствие дозата е титрирана до желаната терапевтична доза (мания 400-600 mg/ден; шизофрения 400-800 mg/ден) като са използвани стъпки от 100 mg/ден, прилагани 2 или 3 пъти дневно.

В проучване за лечение на манийни разстройства, разликата в средната промяна на LS стойността от изходната за общия резултат (активни минус плацебо) по скалата на Йънг за оценка на манийни разстройства (YMRS – Young Mania Rating Scale) е – 5,21 за кветиапин 400 mg/ден и – 6,56 за кветиапин 600 mg/ден. Степента на повлияване (подобрене по YMRS \geq 50 %) е 64 % за кветиапин 400 mg/ден, 58 % за 600 mg/ден и 37 % за плацебо.

В проучване за лечение на шизофрения, разликата в средната промяна на LS стойността от изходната за общия резултат (активни минус плацебо) по скалата за позитивни и негативни синдроми (PANSS) е – 8,16 за кветиапин 400 mg/ден и – 9,29 за кветиапин 800 mg/ден. Нито ниската дозировка (400 mg/ден), нито високата дозировка (800 mg/ден) кветиапин са показали предимство спрямо плацебо по отношение на частта пациенти, показали отговор към терапията, определен като понижение с \geq 30% на общия скор по PANSS в сравнение с изходната стойност. И при мания, и при шизофрения, по-високите дози водят до по-ниска честота на отговор към терапията.

В трето краткосрочно плацебо-контролирано изпитване на монотерапия с кветиапин с удължено освобождаване при пациенти деца и юноши (възраст 10-17 години) с биполярно разстройство не е демонстрирана ефикасността.

Няма данни по отношение на поддържането на ефекта или профилактиката на рецидив при тази възрастова група.

Клинична безопасност

В описаните по-горе краткосрочни педиатрични изпитвания с кветиапин честотата на ЕПС в рамото с активно лечение спрямо рамото с плацебо са 12,9% спрямо 5,3% в изпитването при шизофрения, 3,6% спрямо 1,1% в изпитването при биполярна мания и 1,1% спрямо 0% в изпитването при биполярна депресия. Честотата на повишаване на телесното тегло с \geq 7% спрямо изходното ниво в рамото с активно лечение в сравнение с рамото с плацебо е 17% спрямо 2,5% в изпитванията при шизофрения и биполярна мания, и 13,7% спрямо 6,8% в изпитването при биполярна депресия. Честотата на събития, свързани със самоубийство, в рамото с активно лечение в сравнение с рамото с плацебо са 1,4% спрямо 1,3% в изпитването при шизофрения, 1,0% спрямо 0% в изпитването при биполярна мания и 1,1% спрямо 0% в изпитването при биполярна депресия. По време на фаза на проследяване след лечението в изпитването при биполярна депресия е имало 2 допълнителни събития, свързани със самоубийство при двама пациенти; един от тези пациенти е приемал кветиапин към момента на събитието.

Дългосрочна безопасност

26 седмично открито удължаване на проучвания за лечение на остри състояния (n=380 пациенти) с кветиапин, при гъвкаво дозиране с 400-800 mg/ден, предоставя допълнителни данни за безопасност. Повишаване на кръвното налягане е съобщавано при деца и юноши.



както и повишен апетит, екстрапирамидни симптоми и повишени нива на серумния пролактин са съобщавани с по-висока честота при деца и юноши в сравнение с възрастни (вижте точки 4.4 и 4.8). По отношение на повишаването на теглото, след коригиране на стойностите спрямо нормалното дългосрочно развитие, повишение от най-малко 0,5 стандартно отклонение от изходното ниво при Индекса на телесна маса (ИТМ) е използвано като мярка за клинично значима промяна; 18,3% от пациентите, лекувани с кветиапин в продължение на поне 26 седмици, са изпълнили този критерий.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение, кветиапин се абсорбира добре и се метаболизира интензивно. Приемът с храна не оказва значително влияние върху бионаличността на кветиапин. Равновесните пикови моларни концентрации на активния метаболит норкветиапин са 35 % от тези наблюдавани за кветиапин.

Фармакокинетиката на кветиапин и норкветиапин е линейна в рамките на одобрения дозов диапазон.

Разпределение

Кветиапин се свързва с плазмените протеини около 83%.

Биотрансформация

Кветиапин се метаболизира в значителна степен в черния дроб, като в изходното съединение се съдържат под 5 % от непроменения лекарствен материал в урината или фекалиите след приложение на радиоактивно белязан кветиапин. При *in vitro* проучвания е установено, че CYP 3A4 е основният ензим, отговорен за цитохром P450 медиацията на метаболитизъм на кветиапин. Норкветиапин се образува и елиминира предимно чрез CYP3A4.

Приблизително 73 % от радиоактивността се излъчва 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. Инхибиране *in vitro* на CYP се наблюдава само при концентрации приблизително 5 до 50 пъти по-високи от тези, наблюдавани при дневна доза за човек от 300 до 800 mg/ден. Въз основа на тези *in vitro* резултати, малко вероятно е едновременното приложение на кветиапин с други лекарства да доведе до клинично значимо лекарствено инхибиране на медиацията от цитохром P450 метаболитизъм на другият лекарствен продукт. От проучванията при опитни животни се установява, че кветиапин може да индуцира цитохром P450 ензимите. Въпреки това, в проучване за специфични лекарствени взаимодействия при психотични пациенти не се открива нарастване на активността на цитохром P450 след прием на кветиапин.

Елиминиране

Елиминационният полуживот на кветиапин и норкветиапин са приблизително 7 и съответно 12 часа. Средната моларна дозова фракция на свободния кветиапин и активния плазмен метаболит при хора норкветиапин се излъчват < 5 % с урината.

Специални популации

Пол

Кинетиката на кветиапин не се различава при мъже и жени.

Старческа възраст

Средният клирънс на кветиапин при лица в старческа възраст е приблизително 30 до 50 % по-



нисък от този при възрастни между 18 и 65 години.

Пациенти с бъбречно увреждане

При лица с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min/1,73m²) е установено намаляване на средния плазмен клирънс на кветиапин с приблизително 25 % , но индивидуалните стойности на клирънса са в границите на тези за здрави лица.

Пациенти с чернодробно увреждане

Средният плазмен клирънс на кветиапин намалява приблизително с 25 % при лица с установено чернодробно увреждане (стабилна алкохолна цироза). Тъй като кветиапин се метаболизира в голяма степен в черния дроб, очакват се повишени плазмени нива при популация с чернодробно увреждане. При тези пациенти може да се наложи корекция на дозата (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Фармакокинетични данни са извлечени от 9 деца на възраст 10-12 години и 12 юноши на лечение с поддържане на постоянни плазмени концентрации с дози от 400 mg кветиапин два пъти дневно. При стационарни плазмени концентрации, коригираните спрямо дозата плазмени нива на изходното вещество, кветиапин, при деца и юноши (10-17 години) е като цяло подобно на това при възрастни, въпреки че C_{max} при деца е в горната граница на интервала, наблюдаван при възрастни. AUC и C_{max} за активния метаболит, норкветиапин, са по-високи, приблизително 62 % и 49 % при деца (10-12 години), и съответно 28 % и 14 % при юноши (13-17 години), в сравнение с възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Серия *in vitro* и *in vivo* проучвания не са показали данни за генотоксичност. При лабораторни животни, изложени на клинично значими нива на експозиция, са били наблюдавани следните промени, които все още не са потвърдени в дългосрочно клинично проучване:

При плъхове е било наблюдавано отлагане на пигмент в щитовидната жлеза; при маймуни *supraorbitalis* – хипертрофия на фоликуларните клетки, намаляване на плазмените нива на T₃, понижаване на концентрацията на хемоглобин и на броя на червените и белите кръвни клетки; а при кучета – помътняване на лещата и катаракта (за катаракта/потъмняване на лещата виж точка 5.1).

В проучване на ембриофеталната токсичност при зайци е повишена честотата на карпални/тарзални изкривявания. Този фект се наблюдава в присъствието на изявени ефекти при майката, като ограничено наддаване на тегло. Тези ефекти са налице при експозиция на майката на нива близки до или малко над тези при хора, приемащи максимална терапевтична доза. Значението на тези резултати при хората не е известна.

При проучване на фертилността при плъхове са наблюдавани слабо намаляване на мъжката фертилност, псевдобременност, удължен период на репродуктивния цикъл, повишен прекоитален интервал и намалена честота на забременяване. Тези ефекти са свързани с повишените нива на пролактин и не са директно свързани с човека поради видови различия в хормоналния контрол на възпроизвеждането.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Калциев хидрогенфосфат дихидрат



Целулоза, микрокристална
Лактоза монохидрат
Магнезиев стеарат
Повидон (К 29/32)
Силициев диоксид, колоиден хидратиран
Натриев нишестен гликолат, тип А

Покритие на таблетката:

Хипромелоза
Лактоза монохидрат
Макрогол 4000
Титанов диоксид (Е 171)

В допълнение за Квелукс 100 mg филмирани таблетки Железен оксид жълт (Е 172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6 месеца след първо отваряне на HDPE-бутилка

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Квелукс 100 mg филмирани таблетки:

PVC/COC/PVDC/Алуминиев, PVC/PVDC/ Алуминиев или PVC/PE/PVDC/ Алуминиев блистер, съдържащ 6, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120 или 180 филмирани таблетки
PVC/COC/PVDC/Алуминиев, PVC/PVDC/ Алуминиев или PVC/PE/PVDC/ Алуминиев перфориран блистер, съдържащ 1x100 филмирани таблетки
HDPE-бутилки с PP или PE винтови капачки с изсушител (силикагел), съдържащи 100, 120, 250 или 500 филмирани таблетки

Квелукс 200 mg филмирани таблетки:

PVC/COC/PVDC/Алуминиев, PVC/PVDC/ Алуминиев или PVC/PE/PVDC/ Алуминиев блистер, съдържащ 6, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120 или 180 филмирани таблетки
PVC/COC/PVDC/Алуминиев, PVC/PVDC/ Алуминиев или PVC/PE/PVDC/ Алуминиев перфориран блистер, съдържащ 1x100 филмирани таблетки
HDPE-бутилки с PP или PE винтови капачки с изсушител (силикагел), съдържащи 100, 250 или 500 филмирани таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz d.d.
Verovskova 57, 1000 Ljubljana
Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Квелукс 100 mg филмирани таблетки: 20100057
Квелукс 200 mg филмирани таблетки: 20100058

9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Първо РУ: 03.02.2010
Подновяване на РУ: 23.07.2013

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

11/2018

