

## 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

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА</b>
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ <u>11-53M-5392/01.07.09</u>
Одобрено: <u>36/28.07.09</u>

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка 100 mg или 200 mg съдържа съответно 100 mg или 200 mg кветиапин (под формата на хемифурамат)

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

ЦентроКуин 100 mg таблетки са жълти.

ЦентроКуин 200 mg таблетки са бели.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на шизофрения.

Лечение на умерени до тежки манийни епизоди.

ЦентроКуин не предотвратява рецидиви от манийни или депресивни епизоди при биполарно разстройство. Няма налични данни при биполарно разстройство след 8 седмици. (виж 5.1)

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

ЦентроКуин може да се приема със или без храна.

#### **Възрастни:**

За лечение на шизофрения ЦентроКуин трябва да се приема два пъти дневно. Общата дневна доза за първите четири дни от лечението е 50 mg (1-ия ден), 100 mg (2-ия ден), 200 mg (3-тия ден) и 300 mg (4-тия ден). След четвъртия ден нататък препоръчаната дневна доза е от 300 до 450 mg. Тя може да се корегира в зависимост от клиничния отговор и поносимостта на отделния пациент в границите от 150 до 750 mg дневно.

За терапия на манийни епизоди, асоциирани с биполарно разстройство ЦентроКуин трябва да се приема два пъти дневно. Общата дневна доза за първите четири дни от лечението е 100 mg (1-ия ден), 200 mg (2-ия ден), 300 mg (3-тия ден) и 400 mg (4-тия ден). Последващо коригиране на дозата до 800 mg дневно до ден 6-ти трябва да става чрез увеличаване на дозата с не повече от 200 mg на ден. Дозата може да се корегира в зависимост от клиничния отговор и поносимостта на отделния пациент в границите от 200 до 800 mg на ден. Обичайната ефективна доза е в границите от 400 до 800 mg на ден.

#### **Пациенти в напреднала възраст:**



Както при другите антипсихотици, ЦентроКуин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти в напреднала възраст особено в началния период на дозиране. Честотата на титриране на дозата на ЦентроКуин може да е необходимо да става по-бавно, а дневната терапевтична доза да е по-ниска, отколкото при по-млади пациенти. Средният плазмен клирънс на кветиапин е редуциран с 30%-50% при лица в напреднала възраст в сравнение с по-млади пациенти.

#### **Деца и юноши:**

Безопасността и ефективността на ЦентроКуин при деца и юноши не са оценявани.

#### **Бъбречно увреждане:**

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

#### **Чернодробно увреждане:**

Кветиапин се метаболизира значително от черния дроб. Поради това ЦентроКуин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с известно чернодробно увреждане 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.

Съпътстващото приложение на инхибитори на цитохром P450 3A4, каквито са HIV-протеазните инхибиторни, азоловите антимиотици, еритромицин, кларитромицин и нефазодон е противопоказно.

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

#### **Сърдечно-съдови:**

ЦентроКуин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с известно сърдечно-съдово заболяване, мозъчно-съдова болест или други състояния, предразполагащи към хипотония. Кветиапин може да предизвика ортостатична хипотония, особено по време на началния период на повишаване на дозата и следователно, трябва да се прецени нуждата от намаляване на дозата или постепенно титриране на дозата, ако това се случи.

#### **Гърчове:**

При контролираните клинични изпитвания не е имало разлика в честотата на поява на гърчовете между пациентите лекувани с ЦентроКуин или плацебо. Както при другите антипсихотични средства, препоръчва се повишено внимание при лечение на пациенти с анамнеза за гърчове.

#### **Екстрапираמידални симптоми (ЕПС):**

При плацебо-контролирани клинични проучвания при шизофрения и мания, рискът от екстрапираמידални симптоми в препоръчвания дозов диапазон не е по-различен от този при плацебо. При краткосрочни, плацебо-контролирани клинични проучвания при биполарна депресия, рискът от ЕПС е по-висок при пациенти лекувани с ЦентроКуин в сравнение с тези на плацебо.

#### **Късна дискинезия:**

Ако се появят признаци или симптоми на късна дискинезия, трябва да се обмисли намаляване на дозата или преустановяване на ЦентроКуин.

#### **Невролептичен малигнен синдром:**

Невролептичният малигнен синдром се свързва с лечението с антипсихотични лекарства, включително кветиапин. Клиничните прояви включват хипертермия, променен психичен статус, мускулна ригидност, вегетативна нестабилност и повишена креатинфосфокиназа. В такъв случай ЦентроКуин трябва да се преустанови и да се започне подходящо лечение.



## **Тежка неутропения**

### **Взаимодействия:**

Виж също раздел 4.5.

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

### **Хипергликемия:**

Хипергликемия или екзацербация на съществуващ диабет са докладвани в много редки случаи при лечение с кветиапин. Подходящото клинично мониториране е желателно при диабетици и пациенти с рискови фактори за развитие на диабет.

### **Липиди**

Наблюдава се увеличение на триглицеридите и холестерола.

### **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 абсолютния QT-интервал. Въпреки това при предозиране е наблюдавано удължаване на QT-интервала. 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 QTс-интервала и съпътстващи невролептици, особено при пациенти в напреднала възраст или такива със синдром на вродено удължаване на QT-интервала, застойна сърдечна недостатъчност, сърдечна хипертрофия, хипокалиемия или хипомагниемия.

### **Реакции на отнемане:**

Остри симптоми на отнемане като гадене, повръщане и безсъние са описани след внезапно спиране на антипсихотици, включително и ЦентроКуин. Препоръчва се постепенно спиране на терапията.

### **Пациенти в напреднала възраст с психоза, свързана с деменция:**

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

Приблизително 3-кратно увеличен риск от мозъчно-съдови нежелани събития е установен при рандомизирани, палцебо контролирани проучвания с някои атипични антипсихотици при популация от дементно болни. Механизъм за този увеличен риск е неизвестен. Увеличеният риск не може да бъде изключен за други антипсихотици или други популации пациенти. ЦентроКуин 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 напреднала 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 тертирането с кветиапин пациенти е 5,5 % срещу 3,2% при плацебо групата. Пациентите в тези проучвания са починали от различни причини, съответстващи на очаквания за тази популация. Тези данни не установяват причинно-следствена връзка между лечението с кветиапин и смъртта при пациенти с деменция в напреднала възраст.



### **Допълнителна информация:**

Данните за ЦентроКуин в комбинация с дивалпроекс или литиум при средно тежки до тежки манийни епизоди са органичени, въпреки че комбинираната терапия е добре толерирана. (виж раздели 4.8 и 5.1). Данните показват адитивен ефект през седмица 3. Второто проучване не демонстрира адитивен ефект през седмица 6. Няма налични данни за комбинациите след седмица 6.

### **Лактоза**

ЦентроКуин таблетки съдържат лактоза. Пациенти с наследствен проблем на галактозна непоносимост, Ларр-лактозен 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 ефекти върху централната нервна система на кветиапин, ЦентроКуин трябва да се прилага с внимание в комбинация с други лекарства с централно действие и с алкохол.

Цитохром P450 (CYP) 3A4 е ензим, който е първично отговорен за цитохром P450 медирания метаболизъм на кветиапин. В едно проучване за лекарствени взаимодействия на кветиапин при здрави доброволци, едновременното приложение на кветиапин (доза от 25 mg) с кетоконазол, CYP3A4 инхибитор, е довело до 5-8 кратно повишение на AUC на кветиапин. Въз основа на това едновременната употреба на кветиапин с CYP3A4 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 AUC) 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 ЦентроКуин. Едновременното приложение на ЦентроКуин 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 ЦентроКуин надвишава риска от отстраняване на ензимния индуктор. Важно е всяка промяна на индуктора да е постепенна и ако е необходимо да се замести с не-индуктор (напр. натриев валпроат).

Фармакокинетиката на кветиапин не се променя значимо от едновременното приложение на антидепресанта имипрамин (известен CYP 2D6 инхибитор) или флуоксетин (известен CYP 3A4 и CYP 2D6 инхибитор).

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

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

Фармакокинетиката на натриев валпроат и ЦентроКуин не се променят в клинично значима степен, когато са прилагани едновременно.

Съответни 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 QTc-интервала.



#### 4.6 Бременност и кърмене

Безопасността и ефективността на ЦентроКуин по време на бременност не са установени. До сега няма индикации за увреждания от тестове при животни, въпреки че не са изследвани възможните ефекти върху феталното око. Поради това по време на бременност ЦентроКуин трябва да се употребява само ако ползата оправдава потенциалния риск. При проследяване на бременности, при които е прилаган ЦентроКуин са наблюдавани неонатални симптоми на отнемане.

Степента на екскреция на кветиапин в кърмата е неизвестна. Поради това жени, които кърмят трябва да се съветват да избягват кърменето по време на приема на ЦентроКуин.

#### 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 нежелани реакции при ЦентроКуин са сомнолентност, световъртеж, сухота в устата, лека астения, запек, тахикардия, ортостатична хипотония и диспепсия.

Както при другите антипсихотични средства, лечението с ЦентроКуин може да се съпровожда от синкоп, невролептичен малигнен синдром, левкопения, неуропения и периферно отоци.

Нежеланите лекарствени реакции, свързани с приема на ЦентроКуин са поместени във формат , препоръчан от Съвета на Международните Организации за Медицински Науки.

Честотите на нежеланите реакции са степенувани както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ) и много редки ( $< 1/10,000$ ).

Нарушения на кръвта и лимфната система	
Чести:	Левкопения <sup>(3)</sup>
Нечести:	Еозинофилия
Много редки:	Неутропения <sup>(3)</sup>
Нарушения на имунната система	
Нечести:	Свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много редки:	Хипергликемия, <sup>(1,6,7)</sup> Diabetes Mellitus <sup>(1,6,7)</sup>
Нарушения на нервната система	
Много чести:	Замаяност, <sup>(5)</sup> сомнолентност, <sup>(2)</sup> главоболие
Чести:	Синкоп <sup>(5)</sup>
Нечести:	Гърч <sup>(1)</sup>
Много редки:	Тардивна дискинезия <sup>(7)</sup>
Сърдечни нарушения	
Чести:	Тахикардия <sup>(5)</sup>
Съдови нарушения	



<i>Чести:</i>	Ортостатична хипотензия <sup>(5)</sup>
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
<i>Чести:</i>	Ринит
Стомашно-чревни нарушения	
<i>Чести:</i>	Сухота в устата, запек, диспепсия
Хепато-билиарни нарушения	
<i>Редки:</i>	Жълтеница <sup>(7)</sup>
<i>Много редки:</i>	Хепатит <sup>(7)</sup>
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
<i>Много редки:</i>	Ангиоедем, <sup>(7)</sup> синдром на Stevens-Johnson <sup>(7)</sup>
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
<i>Редки:</i>	Приапизъм
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
<i>Чести:</i>	Лека астения, периферен едем
<i>Редки:</i>	Злокачествен невролептичен синдром <sup>(1)</sup>
Проучвания	
<i>Чести:</i>	Покачване на теглото, увеличаване на серумните
<i>Нечести:</i>	трансаминази (ALT, AST) <sup>(4)</sup> Увеличаване на гама-GT нивата, <sup>(4)</sup> увеличения в нивата на серумните триглицериди, увеличение на общия холестерол,

<sup>(1)</sup> Виж раздел 4.4. "Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба".

<sup>(2)</sup> Сомнолетност може да се появи по време на първите две седмици на лечение и обикновено изчезва с продължаване на лечението с ЦентроКуин.

<sup>(3)</sup> Не са наблюдавани случаи на продължителна тежка неутропения или агранулоцитоза по време на контролирани клинични проучвания с ЦентроКуин. По време на пострегистарционния период преустановяването на лечението с ЦентроКуин е последвано от отзвучаване на левкопенията и/или неутропения. Възможни рискови фактори за левкопения и/или неутропения включват съществуващи преди това ниски нива на левкоцити и анамнеза за лекарство-индуцирана левкопения и/или неутропения.

<sup>(4)</sup> Асимптомично повишаване нивото на серумната трансаминаза (ALT, AST) или gamma-GT нива е наблюдавано при някои пациенти, лекувани с ЦентроКуин. Това повишение обикновено е обратимо при продължение на лечението с ЦентроКуин.

<sup>(5)</sup> Както при други антипсихотици с алфа-1 адренергична блокадна активност, ЦентроКуин може обичайно да предизвика ортостатична хипотензия, свързана със замайване, тахикардия и при някои пациенти синкоп, особено по време на първоначалното титриране на дозата (Виж раздел 4.4 „Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба“).

<sup>(6)</sup> Хипергликемия и екзарцербация на предшестващ диабет са съобщавани в много редки случаи

<sup>(7)</sup> Изчисляването на честотата за тези нежелани реакции е въз основа само на постмаркетингови данни.

Лечението с ЦентроКуин е свързано със слабо дозо-зависимо намаление на нивата на тироидните хормони, особено на общия Т4 и свободния Т4. Понижението на общия и свободния Т4 е максимално в първите 2 до 4 седмици от лечението с ЦентроКуин без по-нататъшно снижаване в периода на дългосрочно лечение. В почти всички случаи спирането на лечението на ЦентроКуин е свързано с обратно развитие на ефектите върху общия и свободния Т4 независимо от продължителността на лечението. По-малки снижения на общия Т3 и обратим Т3 са установявани само при по-високи дози. Нивата на TBG не са се променяли и като цяло не са наблюдавани реципрочни повишения в TSH без данни кветиапин да причинява клинично значим хипотиреоидизъм.

#### 4.9. Предозиране

При клинични проучвания е съобщено за преживяване при остро предозиране до 30 g кветиапин. Повечето пациенти, които са предозирали не съобщават за нежелани събития или се възстановяват.



напълно от съобщаваните събития. При едно клинично проучване се съобщава за случай на смърт след свръхдоза от 13,6 g на самостоятелно приложен кветиапин. От пост-маркетинговия опит има много редки съобщения за самостоятелно предозиране на кветиапин, които да са довели до смърт или кома или QT-удължаване.

Пациенти с предшестващо тежко сърдечно-съдово заболяване са с вероятно повишен риск от ефектите на предозиране ( виж 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба).

Като цяло, съобщените признаци са тези, в резултат от засилване за познатите фармакологични ефекти на лекарството, т.е. сънливост и седация, тахикардия и хипотензия.

Няма специален антидот на кветиапин. В случаи на тежки признаци трябва да се има предвид възможността за участие на множество лекарства, като се препоръчват интензивни грижи, включващи установяване и поддържане на свободни дихателни пътища на пациента, осигуряване на адекватно кислородно подаване и вентилация и мониториране и поддържане на сърдечно-съдовата система. Тъй като превенцията на абсорбцията при свръхдоза не е проучена, трябва да се има предвид прилагането на стомашна промивка (ако пациентът е в безсъние след интубация) и на активен въглен заедно с лактасив.

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

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антипсихотици; АТС код: N05A H04

#### *Механизъм на действие*

Кветиапин е атипично антипсихотично средство, което взаимодейства с широк спектър невротрансмиторни рецептори. Кветиапин показва висок афинитет към мозъчните серотонинови (5 HT<sub>2</sub>) рецептори и допаминовите D<sub>1</sub>- и D<sub>2</sub>-рецептори. Предполага се, че тази комбинация на рецепторен антагонизъм с по-висока селективност към 5 HT<sub>2</sub> рецептори в сравнение с D<sub>2</sub>-рецептори допринася за клиничните антипсихотични свойства и ниския екстрапирамиден нежелан ефект на ЦентроКуин. Кветиапин има и висок афинитет към хистаминергичните и адренергичните α<sub>1</sub>-рецептори, с по-нисък афинитет към адренергичните α<sub>2</sub>- и серотонин 5 HT<sub>1A</sub>-рецептори. Кветиапин няма забележим афинитет към холинергичните, мускариновите или бензодиазепиновите рецептори.

#### *Фармакодинамични свойства*

Кветиапин е активен при тестове за антипсихотична активност като условно рефлукторно 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 D<sub>2</sub>-допаминовия рецептор.

При предклиничните тестове, предвиждащи ЕПС, кветиапин се различава от стандартните антипсихотици и има атипичен профил. Кветиапин не продуцира свръхчувствителност на D<sub>2</sub>-допаминовия рецептор след хронична употреба. Кветиапин предизвиква само слаба каталепсия в дози, ефективно блокиращи допаминовите D<sub>2</sub>-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. Резултатът от тези тестове предполага, че ЦентроКуин трябва да има минимална ЕПС склонност, а като такъв агент и хипотетично по-ниска способност за продуциране на тардивна дискинезия (виж раздел 4.8)



## **Клинична ефективност**

Резултатите от три плацебо контролирани клинични изпитвания при пациенти с шизофрения, включително едно, в което дозировката варира от 75 до 750 mg дневно, не показват разлика между ЦентроКуин и плацебо по отношение на увеличение на ЕПС или придружаващо лечение с антихолинергици. 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 холинергетици.

В четири контролирани проучвания, където се изпитва дозировка на ЦентроКуин 800mg/ден за лечение на манийни епизоди при биполарно афективно разстройство, две от които като монотерапия и две като допълнителна терапия към литий или валпроат, няма разлика между ЦентроКуин и плацебо по отношение на случаите на ЕПС или едновременна употреба на антихолинергици.

При плацебо-контролирани проучвания при пациенти в напреднала възраст със свързана с деменцията психоза, рискът от цереброваскуларни инциденти на 100 пациенти за година не е по-висок при лекуваните с кветиапин в сравнение с плацебо.

При лечение на средно тежки до тежки манийни епизоди, монотерапия с ЦентроКуин демонстрира много по-висока ефективност от плацебо за понижаване на манийните епизоди в 3-та и 12-та седмица, при две проучвания. Данните за ЦентроКуин в комбинация с дивалпроекс и литий при средно тежки или тежки манийни епизоди на 3-та и 6-та седмици са ограничени. Данните показват адитивен ефект на 3-та седмица. Второто проучване не демонстрира адитивен ефект на 6-та седмица. Няма достъпни данни за комбинацията след седмица 6. Средната доза на ЦентроКуин 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.

Няма данни от дългосрочни проучвания, които да демонстрират ефективност на ЦентроКуин при превенция на последващи манийни епизоди.

За разлика от много други антипсихотици, кветиапин не предизвиква постоянно повишение нивата на пролактин, което се смята за особеност на атипичните антипсихотици. В едно клинично проучване с многократни фиксирани дози при пациенти с шизофрения няма разлика в нивата на пролактин между ЦентроКуин в препоръчаните дозови граници и плацебо.

Клиничните проучвания демонстрираха, че ЦентроКуин е ефективен при шизофрения и мания, когато 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 идентифицира, че за кветиапин има окупиране на 5 HT<sub>2</sub> - и D<sub>2</sub> -рецепторите до 12 часа. Сигурността и ефективността на дози над 800 mg/ден не са оценявани. Дългосрочна ефективност на кветиапин за превенция на рецидивите не е проверявана в слепи клинични проучвания. В открити проучвания, при пациенти с шизофрения кветиапин е ефективен за поддържането на клиничното подобрене при продължаване на терапия при пациенти, показали първоначален терапевтичен отговор, което предполага известна дългосрочна ефективност.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Кветиапин се резорбира добре и се метаболизира в голяма степен след перорално приложение. Елиминационния полуживот на кветиапин е 7 часа и се свързва с плазмените протеини около 83%. Кинетиката на кветиапин не се различава при мъже и жени.

Средният клирънс на кветиапин при лица в напреднала възраст е приблизително с 30% до 50% по-нисък от този при възрастните между 18 до 65 години.

Средният плазмен клирънс на кветиапин се намалява приблизително с 25% при лица с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), но индивидуалните стойности на клирънса са в граници при нормални лица.





Кветиапин се подлага на значителен метаболизъм в черния дроб, като на изходното съединение се падат под 5% от непроменения лекарствен материал в урината или фекалиите след въвеждане на белязан кветиапин. Приблизително 73% от радиоактивността се екскретира с урината и 21% с фекалиите. Средният палзмен клирънс на кветиапин намалява с приблизително 2,5% при лица с установено чернодробно увреждане (стабилна алкохолна цироза). Тъй като кветиапин се метаболизира екстензивно в черния дроб, се очакват увеличени плазмени нива при популация с увреден черен дроб. При тези пациенти може да се наложи коригиране на дозата. (виж раздел 4.2)

Проучванията *in vitro* са установили, че CYP3A4 е основният ензим, отговорен за цитохром P450 медирания метаболизъм на кветиапин.

Доказано е, че кветиапин и няколко негови метаболити са слаби инхибитори на активността на човешките цитохром P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4, но само в концентрации поне 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 клинически значимо лекарствено инхибиране на цитохром P450 ензимите. Въпреки това проучване за специфични лекарствени взаимодействия при психотични пациенти, не се откри нарастване на цитохром P450 активността след прием на кветиапин.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Няма данни за генотоксичност в серии *in vitro* и *in vivo* проучвания за генотоксичност. При лабораторни животни, изложени на клинично значими нива на експозиция, са наблюдавани следните девиации, които все още не са потвърдени в дългосрочно клинично проучване: при плъхове бе наблюдавана депозиция на пигмент в щитовидната жлеза; при маймуни *synotolagus* – хипертрофия на фоликуларните клетки, понижаване на плазмените Т3 нива, понижаване на концентрацията на хемоглобина и броя на червени и бели кръвни клетки; при кучета – потъмняване на лещата и катаракта. Въз основа на тези находки ползата от лечението с кветиапин трябва да бъде балансирана спрямо рисковете за безопасност на пациента.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

#### ЦентроКуин 100 mg филмирани таблетки

<i>Сърцевина</i>	<i>mg</i>	<i>Обвивка</i>	<i>mg</i>
Лактоза монохидрат	61.484	Лактоза монохидрат	
Микрокристална целулоза	61.484	Хипромелоза	
Повидон	10.000	Макрогол 4000	
Натриево нишестен гликолат тип А	33.000	Титаниев диоксид (E171)	
Глицеролов дибехенат	15.000	Жълт железен оксид (E172)	9.000
Силициев диоксид, колоиден безводен	0.900		
Магнезиев стеарат	3.000		

#### ЦентроКуин 200 mg филмирани таблетки

<i>Сърцевина</i>	<i>mg</i>	<i>Обвивка</i>
Лактоза монохидрат	122.968	Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза	122.968	Хипромелоза
Повидон	20.000	Макрогол 4000
Натриево нишестен гликолат тип А	66.000	Титаниев диоксид (E171)
Глицеролов дибехенат	30.000	
Силициев диоксид, колоиден безводен	1.800	
Магнезиев стеарат	6.000	



## **6.2 Несъвместимости**

Не са известни.

## **6.3 Срок на годност**

2 години.

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.  
Да се съхранява под 25 °С.

## **6.5 Данни за опаковката**

30 таблетки Al/PVC/алуминиеви блистери.

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

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШИТЕЛНОТО ЗА УПОТРЕБА**

„Чайкафарма Висококачествените Лекарства” АД  
бул. „Г.М.Димитров”1, гр. София 1172, България

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШИТЕЛНОТО ЗА УПОТРЕБА**

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШИТЕЛНОТО ЗА УПОТРЕБА**

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

