

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SEQUA 25 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Ketiapin fumarat 28.782 mg (25 mg ketiapine eşdeğer)

Yardımcı madde(ler):

Sodyum nişasta glikolat 2.388 mg

Laktoz monohidrat 13.110 mg

Lesitin (soya) (E322) 0,07 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

SEQUA 25 mg film kaplı tablet; şeftali renkli, yuvarlak, her iki yüzeyi de düz bikonveks film kaplı tabletler şeklindedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

SEQUA şizofreni tedavisinde (erişkinler ve 13-17 yaş arası ergenler),

Bipolar bozukluk orta-ileri derecedeki mani ataklarının tedavisinde (erişkinler ve 10-17 yaş arası çocuklar, ergenler),

Bipolar bozukluktaki majör depresif atakların tedavisinde,

Bipolar bozukluktaki manik veya depresif atakları ketiapin tedavisine cevap vermiş hastalarda rekürrenslerin önlenmesinde,

Majör depresif atak tedavisinde, diğer antidepresan tedavilere cevap alınamayan durumlarda endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinlerde

Şizofreni tedavisinde: SEQUA günde 2 defa alınmalıdır.

Tedavinin ilk 4 gününde alınacak toplam günlük dozlar 1. gün 50 mg, 2. gün 100 mg, 3. gün 200 mg ve 4. gün 300 mg'dır.

4. günden sonra doz, genellikle etkili doz sınırları olan günde 300-450 mg arasında kalacak şekilde titre edilmelidir. Klinik cevaba ve hastanın toleransına bağlı olarak doz, günde 150-750 mg arasında değişebilir.

Bipolar bozukluktaki orta-ileri derecede mani ataklarının tedavisinde: SEQUA günde 2 defa alınmalıdır. Tedavinin ilk 4 gününde alınacak toplam günlük dozlar 1. gün 100 mg, 2. gün 200 mg, 3. gün 300 mg ve 4. gün 400 mg'dır. Dozun 6. gün 800 mg'a yükseltilmesi için yapılacak ayarlamalarda günlük artışlar 200 mg'ı aşmamalıdır.

Hastanın klinik cevabına ve toleransına bağlı olarak doz, günlük 200-800 mg arasında değişebilir. Etkili doz genellikle günlük 400 mg ile 800 mg arasındadır.

Bipolar bozukluktaki depresif atakların tedavisinde:

SEQUA günde 1 defa yatarken alınmalıdır. Önerilen günlük doz 300 mg'dır. Tedavinin ilk 4 gününde alınacak günlük toplam dozlar 1. gün 50 mg, 2. gün 100 mg, 3. gün 200 mg ve 4. gün 300 mg'dır. Daha yüksek günlük doz (600 mg) kullanıldığında ilave fayda elde edilmemiştir.

Klinik çalışmalarda, 600 mg ketiapin kullanan grupta, 300 mg kullanan grup ile kıyaslandığında, ilave bir fayda görülmemiştir. 600 mg'dan bireysel olarak fayda sağlanabilir. Bipolar bozukluk tedavisinde 300 mg'ın üzerindeki dozlara uzman gözetiminde başlanmalıdır. Klinik çalışmalar, hastalarda bireysel olarak tolerans konusunda endişe olması durumunda, dozun minimum 200 mg'a kadar düşürülmesinin değerlendirebileceğini göstermektedir.

Bipolar bozuklukta nükslerin önlenmesi tedavisinde: Bipolar bozukluğun akut tedavisinde, SEQUA'ya cevap vermiş hastalarda, bipolar bozukluk rekürrenslerinin önlenmesi için, aynı dozda SEQUA uygulamasına devam edilmelidir. SEQUA dozu, her bir hastanın klinik cevabına ve toleransına bağlı olarak günde iki kez 300-800 mg/gün'lük doz aralığında değişebilir. İdame tedavisi için en düşük etkin dozun kullanılması önemlidir.

Majör depresif atak tedavisinde:

SEQUA günde 2 defa alınmalıdır. Başlangıç dozu olarak bölünmüş dozlar halinde 1. ve 2. gün 50 mg ile başlanmalı ve 3. ile 4. gün 150 mg'a çıkılmalıdır. Daha sonra her bir hastanın klinik cevabına ve toleransına bağlı olarak 50 ila 300 mg'lık günlük doz aralığında aşağı ve yukarı başka ayarlamalar yapılabilir.

Uygulama şekli:

SEQUA, yiyeceklerle beraber veya ayrı olarak alınabilir.

Ağızdan alınan tabletler bir miktar su ile yutulur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

Böbrek yetmezliği olan hastalarda dozaj ayarlanmasına gerek yoktur.

Karaciğer yetmezliği:

Ketiapin, büyük oranda karaciğerde metabolize edildiğinden, bilinen karaciğer bozukluğu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Karaciğer bozukluğu olan hastalarda tedaviye günde 25 mg ile başlamak gerekir. Daha sonra doz günde 25-50 mg artırılarak etkili doz bulunur.

Pediyatrik popülasyon:

Şizofreni tedavisi için (13 ila 17 yaş arası adolesanlar) :

SEQUA, 13 ila 17 yaş arası adolesanlarda günde iki kez gıdalarla birlikte veya ayrı uygulanmalıdır. Fakat, cevap ve hasta toleransı baz alınarak SEQUA günde 3 kez uygulanabilir.

Tedavinin ilk 5 günü için toplam günlük doz 50 mg (1. gün), 100 mg (2. gün), 200 mg (3. gün), 300 mg (4. gün) ve 400 mg (5. gün)'dir. 5. günden sonra her hastanın bireysel cevabı ve toleransı baz alınarak günde 400 ila 800 mg arası etkin doz arası etkin doz aralığında doz ayarlaması yapılmalıdır. Doz ayarlamasında artışlar günde 100 mg'dan fazla olmamalıdır.

13 yaşın altındaki şizofreni hastası çocuklarda SEQUA'nın etkinliği ve güvenliliği kanıtlanmamıştır.

Bipolar bozukluk ile ilişkili manik episodların tedavisi için (10 ila 17 yaş arası çocuklar ve adolesanlar için) :

SEQUA 10 ila 17 yaş arası adolesanlarda günde iki kez gıdalarla birlikte veya ayrı uygulanmalıdır. Fakat, cevap ve hasta toleransı baz alınarak SEQUA günde 3 kez uygulanabilir.

Tedavinin ilk 5 günü için toplam günlük doz 50 mg (1. gün), 100 mg (2. gün), 200 mg (3. gün), 300 mg (4. gün) ve 400 mg (5. gün)'dir. 5. günden sonra her hastanın bireysel cevabı ve toleransı baz alınarak günde 400 ila 600 mg arası etkin doz aralığında doz ayarlaması yapılmalıdır. Doz ayarlamasında artışlar günde 100 mg'dan fazla olmamalıdır.

10 yaşın altındaki bipolar bozukluk olan çocuklarda SEQUA'nın etkinliği ve güvenliliği kanıtlanmamıştır.

Geriatrik popülasyon:

Diğer antipsikotikler gibi SEQUA da yaşlılarda, özellikle de başlangıçtaki dozaj döneminde dikkatle kullanılmalıdır. Yaşlı hastalarda tedaviye günlük 25 mg doz ile başlanmalıdır. Doz, genç hastalarda kullanılan dozdan daha düşük olacak şekilde, günlük 25 ile 50 mg'lık artışlarla etkili doza yükseltilmelidir. Ketiapinin yaşlı hastalardaki ortalama plazma klerensi, gençlere kıyasla % 30-50 arasında değişebilen oranlarda azalmıştır.

4.3. Kontrendikasyonlar

SEQUA, formülasyonunda bulunan etkin maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılıkta kontrendikedir.

SEQUA, ciddi merkezi sinir sistemi depresyonunda, kemik iliği baskılanması, kan diskrazileri, ciddi karaciğer hastalığı ve koma durumunda kontrendikedir.

SEQUA'nın HIV-proteaz inhibitörleri, azol sınıfı antifungal ilaçlar, eritromisin, klaritromisin ve nefazodon gibi, sitokrom P450 3A4 inhibitörleriyle birlikte kullanılması kontrendikedir (Bkz Bölüm 4.5).

SEQUA soya yağı ihtiva eder. Fıstık ya da soyaya alerjisi olan hastalar, bu tıbbi ürünü kullanmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

SEQUA demansa bağlı psikoz tedavisinde onaylı değildir. Konvansiyonel ve atipik antipsikotik ilaçlar, demansa bağlı psikozu olan yaşlı hastaların tedavisinde kullanıldığında ölüm riskinde artışa neden olmaktadır.

Atipik antipsikotik ilaçların meta analizinde, demansa bağlı psikozu olan yaşlı hastaların ölüm riskinde plasebo ile kıyasla artış olduğu raporlanmıştır. Bununla birlikte aynı hasta popülasyonundaki (n=710); ortalama yaş: 83, aralık 56-99 yaş), iki adet 10 haftalık plasebo

kontrollü ketiapin çalışmasında, ketiapin ile tedavi edilen hastalarda mortalite görölme sıklığı % 5.5 iken plasebo grubunda % 3.2 olmuştur. Bu çalışmalarda çeşitli sebeplerden dolayı ölen hastalar, bu hasta popölasyonundaki beklentiler ile uyumluluk göstermişlerdir. Bu veriler demanslı yaşı hastaların ölümü ile ketiapin tedavisi arasında sebepsel bir ilişki oluşturmamaktadır.

Antidepresan ilaçların çocuklar ve 24 yaşına kadar olan gençlerdeki kullanımlarının intihar düşünce ya da davranışlarını artırma olasılığı bulunmaktadır. Bu nedenle, özellikle tedavinin başlangıcı veya ilk aylarında ilaç dozunun artırılma/azaltılma ya da kesilme dönemlerinde hastanın gösterebileceği huzursuzluk, aşırı hareketlilik gibi beklenmedik davranış değişiklikleri ya da intihar olasılığı gibi nedenlerle hastanın gerek ailesi gerekse tedavi edicilerle yakinen izlenmesi gereklidir.

İntihar / intihar düşüncesi veya klinik kötölüşme:

Depresyon, intihar düşüncesi, kendine zarar verme ve intihar (intihar ile ilgili olaylar) riskinin artması ile ilişkilendirilmektedir. Bu risk anlamlı remisyon oluşana kadar devam eder. Düzelme tedavinin ilk birkaç haftasında veya daha sonrasında olmayabileceğinden, düzelme görölene kadar hastalar yakından takip edilmelidir. İntihar riskinin iyileşmenin erken evrelerinde artabileceği genel bir klinik deneyimdir.

Bipolar bozuklukta major depresif atakları olan hastalarla yapılan klinik çalışmalarda, ketiapin ile tedavi edilen 25 yaş altı genç yetişkinlerde plasebo ile tedavi edilenlerle kıyaslandığında intihar ile ilgili olaylar riskinde artış gözlenmiştir (sırasıyla %3.0 ve %0).

Buna ek olarak, tedavi edilen hastalık için bilinen risk faktörlerinden dolayı, doktorlar ketiapin tedavisinin aniden kesilmesi sonrasında intiharla ilgili olaylar konusunda olası riskleri değerlendirmelidir.

Somnolans:

Ketiaipin tedavisi sedasyon gibi somnolans ve ilgili semptomlarla ilişkilendirilmiştir. (Bkz. Bölüm 4.8) Bipolar depresyonlu hastaların tedavisi için yapılan klinik çalışmalarda, başlangıç genellikle tedavinin ilk 3 gününde olur ve baskın olarak hafif ila orta yoğunluktadır. Şiddetli yoğunlukta somnolans deneyimleyen bipolar depresyon hastaları, somnolansın başlangıcından itibaren minimum 2 hafta veya semptomlar iyileşene kadar daha sık temasa gerek duyabilir ya da tedavinin kesilmesinin değerlendirilmesi gerekebilir.

Kardiyovasküler:

Ketiapin; bilinen kardiyovasküler hastalığı, serebrovasküler hastalığı veya hipotansiyona zemin hazırlayan diğer koşulları bulunan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Ketiapin, özellikle başlangıç doz titrasyon döneminde olmak üzere ortostatik hipotansiyona neden olabildiğinden böyle bir durum karşısında dozun azaltılması ya da doz titrasyonunun daha yavaş yapılması düşünülmelidir. Kardiyovasküler hastalığı olanlarda (MI, iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği veya kalp iletim bozuklukları) düşük titrasyon ile tedavi düşünülmelidir.

Konvülsiyonlar:

Kontrollü klinik çalışmalarda konvülsiyon insidansı bakımından ketiapin veya plasebo verilen hastalar arasında hiçbir fark görülmemiştir. Diğer antipsikotiklerde de olduğu gibi, konvülsiyon anamnezi olan hastaların tedavisinde dikkatli olunması önerilmektedir. (Bkz Bölüm 4.8).

Ekstrapiramidal semptomlar:

Plasebo kontrollü klinik çalışmalarda, bipolar bozukluğa eşlik eden major depresif atakları olan hastalarda, plasebo ile karşılaştırıldığında ketiapin ekstrapiramidal semptomlarda (EPS) artış ile ilişkilendirilmiştir.

Majör depresif bozukluğu olan hastalarla yapılan, plasebo kontrollü klinik çalışmalarda ketiapin kullanan hastalardaki ekstrapiramidal semptom insidansı, plasebo verilen hastalardakinden daha yüksek bulunmuştur (tüm endikasyonlarda gözlenen ekstrapiramidal semptom sıklığı için bkz. Bölüm 4.8).

Tardif diskinezi:

Tardif diskinezi belirtileri ve semptomları gelişirse, ketiapin dozunun azaltılması veya kullanımına son verilmesi düşünülmelidir (Bkz Bölüm 4.8).

Nöroleptik Malign Sendrom:

Nöroleptik Malign Sendromun, ketiapin dahil antipsikotik ilaç tedavisine eşlik edebildiği bilinmektedir (Bkz. Bölüm 4.8). Hipertermi, mental durum değişikliği, kas rijiditesi, otonom instabilite ve kreatinin fosfokinaz düzeylerinin yükselmesi gibi, bu sendroma ait klinik belirtiler gelişirse, ketiapin tedavisi durdurulmalı ve gereken tıbbi tedavi uygulanmalıdır.

Ciddi nötropeni:

Ketiapin ile yapılan klinik çalışmalarında ciddi nötropeni ($<0,5 \times 10^9/L$) nadiren rapor edilmiştir. Ciddi nötropeni vakalarının birçoğu ketiapin ile tedaviye başlanmasından sonraki ilk birkaç ay içinde gelişmiştir. Doz ile belirgin bir ilişki yoktur. Pazarlama sonrası deneyimlerde, ketiapin tedavisinin kesilmesini takiben lökopeni ve/veya nötropeni düzelmiştir. Olası

nötropeni risk faktörleri, önceden mevcut düşük lökosit sayımı (WBC) ve ilaçla indüklenen nötropeni kapsamaktadır. Nötrofil sayımı $<1,0 \times 10^9/L$ olan hastalarda ketiabin tedavisi kesilmelidir. Bu hastalar enfeksiyon belirti ve semptomları açısından değerlendirilmeli ve nötrofil sayımı takip edilmelidir ($1,5 \times 10^9/L$ 'yi aşana kadar) (Bkz. Bölüm 5.1).

Venöz tromboembolizm:

Antipsikotik ilaçların kullanımı sırasında venöz tromboembolizm (VTE) vakaları raporlanmıştır. Antipsikotikler ile tedavi edilen hastaların çoğu kez VTE için risk faktörleri taşımalarından ötürü, ketiabin ile tedavi öncesinde ve sırasında VTE için olası tüm risk faktörleri belirlenmeli ve gerekli önlemler alınmalıdır.

Hiperglisemi:

Ketiabin tedavisi sırasında hiperglisemi gelişmesi veya önceden mevcut diyabetin şiddetlenmesi bildirilmiştir. Diyabet hastalarının ve diabetes mellitus risk faktörleri bulunan hastaların, klinikte gereken şekilde izlenmesi önerilir (Bkz. Bölüm 4.8).

Hipotiroidizm:

Ketiabin ile yürütülen klinik çalışmalarda, ketiabin verilen hastaların % 0.5'ine (4/806) karşı, plasebo verilen % 0 (0/262) hastada serbest tiroksin azalması ve % 2.7 (21/786) ketiabin kullanılan hastaya karşı, plasebo verilen % 1.2 (3/256) hastada TSH artışı görülmesine rağmen hiçbir hastada klinik olarak önemli olan tiroksin azalması veya TSH artışı birlikte görülmemiştir. Hiçbir hastada hipotiroidizm reaksiyonu yoktur.

Ketiabin ile yapılan klinik çalışmalar, terapötik doz aralığının üst ucundaki dozlarda toplam ve serbest tiroksin (T4) düzeylerinde doza bağlı olarak yaklaşık %20'lik bir düşüş olduğunu, bu etkinin tedavinin ilk 2 ila 4 haftasında en yüksek düzeyde seyrettiğini ve daha uzun süreli tedavide herhangi bir adaptasyon veya progresyon olmaksızın devam ettiğini göstermiştir. Genel olarak bu değişiklikler klinik olarak anlamlı olmayıp hastaların çoğunda TSH değişmemiş, TBG düzeyleri etkilenmemiştir. Neredeyse tüm vakalarda, tedavinin süresine bakılmaksızın toplam ve serbest T4 düzeyleri tedavinin kesilmesiyle birlikte tedavi öncesi düzeylere dönmüştür. Ketiabin alan hastaların yaklaşık % 0.4'ü (12/2791) monoterapi çalışmaları sırasında TSH'de artış yaşamıştır. TSH artışı görülen hastaların altısında tiroid replasman tedavisi gerekmiştir.

Disfaji:

Antipsikotik ilaç kullanımı sırasında özofageal dismotilite ve aspirasyon görülebilmektedir. Başta ilerlemiş Alzheimer hastalığı olanlar olmak üzere, yaşlı hastalarda aspirasyon pnömonisi

sık karşılaşılan bir morbidite ve mortalite nedenidir. Aspirasyon pnömonisi riski bulunan hastalarda ketiabin ve diğer antipsikotik ilaçlar dikkatli şekilde kullanılmalıdır.

Lipid düzeylerinde yükselmeler:

Trigliserid ve kolesterol düzeylerinin yükselmesi ketiabin ile yürütülen klinik çalışmalarda gözlenmiştir.

Lipid düzeylerindeki yükselmeler, klinikle uyumlu olarak tedavi edilmelidir.

Metabolik risk:

Klinik çalışmalarda gözlenen kilo, kan şekeri (bakınız hiperglisemi) ve lipid değişiklikleri değerlendirildiğinde, hastaların (başlangıçta normal değerleri olanlar dahil) metabolik risk profillerinde kötüleşme olabileceği dikkate alınmalı ve klinikle uyumlu olarak tedavi edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.8).

Pankreatit:

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası deneyim süresince pankreatit bildirilmiştir. Pazarlama sonrası raporlarda tüm vakalar risk faktörleri ile ilişkilendirilemezken, çoğu hastada pankreatitle ilişkili olabileceği bilinen, trigliserid düzeylerinde yükselme (Bkz. Bölüm 4.4 Lipidler), safra kesesi taşları ve alkol tüketimi gibi faktörlerin olduğu belirlenmiştir.

Transaminaz düzeylerinde yükselmeler:

Serum transaminazlarında (başta ALT olmak üzere) asemptomatik, geçici ve geri dönüşümlü yükselmeler bildirilmiştir. Şizofreni çalışmalarında, 6 haftalık plasebo kontrollü çalışmalara katılan tüm hastalarda transaminaz düzeylerinde normal referans aralığının üst sınırının 3 katından fazla artış görülen hasta oranı, ketiabin kullanan hastalarda yaklaşık %1 iken plasebo grubunda %2 olmuştur.

Şizofreni çalışmalarında, 3-6 haftalık plasebo kontrollü veriler, transaminaz düzeylerinde normal referans aralığının üst sınırının 3 katından fazla artış görülen hasta oranı, ketiabin kullanan hastalarda yaklaşık %6 iken plasebo grubunda %1 olduğunu göstermektedir. Karaciğer enzim düzeylerindeki bu artışlar genelde tedavinin ilk 3 haftası içinde görülmüş ve devam eden ketiabin tedavisi sırasında çalışma öncesi düzeylere hemen dönmüştür.

Katarakt:

Uzun süreli ketiabin tedavisi sırasında bazı hastalarda lens değişiklikleri gözlenmiş ancak nedensellik ilişkisi gösterilmemiştir.

Tedavinin başlangıcında, tedaviden kısa bir süre sonra ve her 6 ayda bir, katarakt oluşumunu tespit etmek üzere göz kontrollerinin yapılması önerilmektedir.

QT aralığının uzaması:

Klinik çalışmalarda ve Kısa Ürün Bilgisi'ne uygun olarak kullanıldığında ketiapin, mutlak QT aralığının devamlı uzun olması ile ilişkili değildir. Bununla birlikte doz aşımında (Bkz. Bölüm 4.9) QT uzaması gözlenmiştir. Diğer antipsikotiklerde de olduğu gibi ketiapin de, kalp hastalığı olanlar veya ailelerinde QT uzaması hikayesi olan hastalarda dikkatle reçete edilmelidir. Ayrıca, özellikle yaşlı hastalarda, QTc aralığını uzattığı bilinen ilaçlarla ve nöroleptiklerle birlikte kullanımda, konjenital uzun QT sendromu olan hastalarda, konjestif kalp yetmezliğinde, kalp hipertrofisi, hipokalemi veya hipomagnezemide reçete edildiğinde dikkatli olmak gerekir (Bkz. Bölüm 4.5).

Yoksunluk semptomları:

Ketiapin dahil antipsikotik ilaçların kullanılmasına aniden son verilmesine uykusuzluk, bulantı, baş ağrısı, diyare, kusma, sersemlik, aşırı duyarlılık gibi çekilme semptomlarının eşlik edebildiği bildirilmiştir. Tedaviye yavaş yavaş son verilmesi önerilir (Bkz. Bölüm 4.8).

Demansla-ilişkili psikoza olan, yaşlı hastalar:

Ketiapinin demansla-ilişkili psikoz tedavisinde kullanılması onaylı değildir.

Demansı olan hasta popülasyonlarında bazı atipik antipsikotiklerle yapılan, randomize, plasebo-kontrollü çalışmalarda serebrovasküler advers olay riskinin yaklaşık 3-kat arttığı görülmüştür. Bu risk artışının mekanizması bilinmemektedir. Risk artış olasılığı, diğer antipsikotiklerde veya diğer hasta popülasyonlarında göz ardı edilemez. Ketiapin, inme risk faktörleri olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Atipik antipsikotik ilaçlara ait bir meta-analizde, atipik antipsikotiklerin, demansla ilişkili psikoza olan yaşlı hastalarda, plaseboya kıyasla ölüm riskinde artışa neden olma olasılığı taşıdığı rapor edilmiştir. Bununla birlikte aynı hasta popülasyonunda (n=710; ortalama yaş 83, yaş aralığı 56-99) ketiapin kullanılarak yapılan, 10-haftalık, plasebo-kontrollü iki çalışmada mortalite insidansı, ketiapinle tedavi edilen hastalarda % 5.5, plasebo verilen hastalarda % 3.2 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmalara katılan hastalar, söz konusu popülasyonda beklenen nedenlerle ölmüştür. Bu veriler, demansı olan yaşlı hastalarda ketiapin tedavisiyle mortalite arasında nedensel bir ilişki olduğunu göstermemektedir.

Çocuklarda ve adolesanlarda kullanımı (10 ila 17 yaş arası) :

Yetişkin hastalarda tanımlanmış advers reaksiyonların hepsinin çocuklar ve adolesanlarda ketiapin ile yapılan klinik çalışmalarda gözlenmemesine karşın, yukarıda yetişkinler için belirtilenlerle aynı kullanım için özel uyarılar ve önlemler çocuklar için de dikkate alınmalıdır.

İlaveten, kan basıncı ve tiroid fonksiyon testlerinde değişimler ve kilo ve prolaktin düzeylerinde artışlar gözlenmiştir ve klinik açıdan uygun bir biçimde yönetilmelidir (Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler kısmına bakınız).

Kilo artışı:

Ketiapin kullanan hastalarda, kilo artışı bildirilmiştir. Bu hastaların, antipsikotik kılavuzlarına uygun olarak klinik açıdan uygunluğu gözlemlenmeli ve yönetilmelidir.

Laktoz uyarısı:

SEQUA tabletler laktoz içerir. Galaktoz intoleransı, lapp laktaz yetmezliği veya glükoz-galaktoz malabsorpsiyonu gibi nadir genetik problemlili hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

Sodyum uyarısı:

SEQUA her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan az sodyum ihtiva eder; bu dozda herhangi bir yan etki gözlenmez.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Ketiapin öncelikle merkezi sinir sisteminde etkili bir ilaç olduğundan, ketiapin, yine merkezi sinir sistemini etkileyen diğer ilaçlarla ve alkolle birlikte dikkatli kullanılmalıdır.

Sitokrom P450 (CYP) 3A4, ketiapinin sitokrom P450 enzim sistemi aracılığıyla gerçekleşen metabolizmasından sorumlu başlıca enzimdir. Sağlıklı gönüllülerdeki etkileşim çalışmalarında 25 mg ketiapinin, bir CYP3A4 inhibitörü olan ketokonazol ile birlikte kullanılması, ketiapin EAA değerinin 5-8 kat artmasıyla sonuçlanmıştır.

Ketiapinin CYP3A4 inhibitörleriyle birlikte kullanılması, bu nedenle kontrendikedir. Ketiapinin ayrıca, greyfurt suyuyla alınması da önerilmemektedir.

Azol sınıfı antifungal ilaçlar, klaritromisin, diklofenak, doksisiklin, eritromisin, imatinib, izoniazid, nefazodon, nikardipin, propofol, protease inhibitörleri kinidin, telitromisin ve verapamil gibi güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte kullanılan ketiapinin plazma konsantrasyonları, klinik çalışmalar sırasında hastalarda gözlenenden önemli ölçüde daha yüksek olabilir. Böyle bir durumda daha düşük ketiapin dozları kullanılmalıdır. Yaşlılar ve fiziksel durumu iyi olamayan hastaları özellikle düşünmek gerekir. Risk- fayda oranı her hasta için ayrı değerlendirilmelidir.

Bilinen bir karaciğer enzim indükleyicisi olan karbamazepin tedavisi öncesinde ve sırasında verilen ketiapin farmakokinetiğinin değerlendirildiği çok dozlu çalışmada, karbamazepinle

birlikte kullanımın, ketiapin klerensini önemli ölçüde artırdığı görülmüştür. Klerensteki bu artışla, EAA değeriyle ölçülen, sistemik ketiapin etkisi, normal ketiapin uygulamasına göre, karbamezin ile birlikte kullanılan ketiapinde ortalama % 13'e düşer ancak bu düşüş, bazı hastalarda çok daha yüksek oranda gerçekleşmiştir. Bu etkileşimin bir sonucu olarak plazmadaki ketiapin konsantrasyonları azalabilir ve ketiapin tedavisinin etkinliği azalabilir. Ketiapinin, bir diğer mikrozomal enzim indükleyicisi olan fenitoinle birlikte verilmesi, ketiapin klerensinin çok yüksek oranda (% 450) artmasına sebep olmuştur. Karaciğer enzim indükleyicisi kullanmakta olan hastalarda ketiapin tedavisine başlanması sadece hekimin, ketiapin tedavisinin faydalarının, karaciğer enzim indüktörü tedavisine son verilmesinden doğacak risklerden fazla olduğunu düşündüğü takdirde başlanmalıdır. İndükleyici ilaçta yapılacak herhangi bir değişiklik, yavaş yavaş gerçekleştirilmeli ve gerekirse bunun yerine, karaciğer enzim indükleyicisi olmayan bir ilaca (örneğin sodyum valproata) geçilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

Ketiaipin farmakokinetiği, bilinen bir CYP 2D6 inhibitörü olan antidepresan imipramin veya bilinen bir CYP 3A4 ve CYP 2D6 inhibitörü olan fluoksetinle birlikte verildiğinde, önemli ölçüde değişmemiştir.

Birer antipsikotik olan risperidon veya haloperidol ile birlikte kullanılması, ketiapinin farmakokinetiğinde önemli değişikliklere neden olmamıştır. Ketiaipin ve tiyoridazinin birlikte kullanılması, ketiapin klerensini yaklaşık %70 oranında arttırmıştır.

Simetidin ile birlikte kullanımı takiben ketiapinin farmakokinetiğinde değişiklik olmamıştır.

Ketiaipinle birlikte kullanıldığında lityumun farmakokinetiği, değişmemiştir.

Orta-ileri derece mani ataklarında ketiapinin divalproeksle veya lityumla birlikte kullanılmasına ait veriler sınırlıdır; ancak bu kombine tedaviler iyi tolere edilmiştir (Bkz. bölüm 4.8 ve 5.1). Veriler, üçüncü haftada aditif etki olduğunu göstermiştir. İkinci bir çalışmada altıncı haftada herhangi bir aditif etki görülmemiştir.

Birlikte kullanılan sodyum valproat ve ketiapinin farmakokinetikleri, klinikte önem taşıyacak şekilde değişmemiştir.

Hipotansiyonu indüklemeye potansiyeli olduğundan ketiapin bazı antihipertansif ilaçların etkilerini artırabilir.

Ketiaipin, elektrolit dengesizliğine veya QTc aralığının uzamasına sebep olduğu bilinen ilaçlarla birlikte dikkatle kullanılmalıdır.

Ketiapin alan hastalarda metadon ve trisiklik antidepresanlar için enzim immünoanalizlerinde yalancı pozitif sonuçlar rapor edilmiştir. Uygun bir kromatografik teknik ile şüpheli immünoanaliz tarama sonuçlarının doğrulanması tavsiye edilmektedir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Ketiapinin kullanılmış olduğu gebelikleri takiben, neonatal yoksunluk semptomları gözlenmiştir. Gebeliğin üçüncü trimesteri sırasında antipsikotiklere (ketiapin dahil) maruz kalan yenidoğanlar, ekstrapiramidal semptomlar ve/veya yoksunluk semptomları dahil olmak üzere, doğumu takiben şiddeti değişebilen advers reaksiyonlar açısından risk altındadır. Ajitasyon, hipertoni, hipotoni, tremor, somnolans, respiratuar distres ve beslenme bozukluğu bildirimleri olmuştur. Bu nedenle yenidoğanlar dikkatle izlenmelidir.

Gebelik dönemi

Ketiapinin gebe kadınlardaki etkinlik ve güvenilirliği, henüz gösterilmemiştir. Ketiapinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri yoktur. Hayvanlarla yapılan çalışmalarda üreme toksisitesi görülmüştür (Bkz. Bölüm 5.3). Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonel/fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (Bkz. Bölüm 5.3). Gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Ketiapin gebe kadınlarda yalnızca; beklenen faydalar, doğabilecek risklerden açıkça daha fazlaysa kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Ketiapinin insanlarda anne sütüne geçtiğini gösteren yayımlanmış raporlar mevcuttur; ancak anne sütüne geçen miktarla ilgili veriler tutarlı olmadığından bebeklerini emziren anneler, ketiapin kullandıkları süre boyunca emzirmeyi durdurmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Sıçanlarda prolaktin düzeylerinin yükselmesiyle ilgili etkiler (erkek fertilitesinde sınırda azalma, yalancı gebelik, diestrus dönemlerinin uzaması, koit-öncesi aralığın uzaması ve gebelik

oranının düşmesi) görülmüştür ama bu, hormonal üreme kontrolünün türler arasında farklı olması nedeniyle insanları doğrudan ilgilendiren bir durum değildir.

Ketiapin teratojen etkiye sahip değildir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Santral sinir sistemi üzerindeki primer etkilerinden dolayı ketiapin zihinsel dikkatin gerekli olduğu aktivitelerde karışıklığa neden olabilir. Bu nedenle hastalara, bu konudaki bireysel yatkınlıkları bilininceye kadar, araç ya da makine kullanmamaları önerilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Somnolans, baş dönmesi, ağız kuruluğu, hafif asteni, kabızlık, taşikardi, ortostatik hipotansiyon ve dispepsi ketiapin kullanımında en sık bildirilen advers ilaç reaksiyonlarıdır.

Kilo artışı, senkop, nöroleptik malign sendrom, lökopeni, nötropeni ve periferik ödem diğer antipsikotiklerde olduğu gibi ketiapin tedavisine de eşlik edebilir.

Ketiapin tedavisine eşlik eden advers ilaç reaksiyonları aşağıda sıklık şeklinde listelenmiştir.

Sıklıklar şu şekilde tanımlanır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$); çok seyrek ($< 1/10,000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın:	Hemoglobinde azalma ²³
Yaygın:	Lökopeni ^{1,29} , nötrofil sayısında azalma, eozinofilde artış ²⁸
Yaygın olmayan:	Trombositopeni, anemi, platelet sayısında azalma ¹⁴
Seyrek:	Agranülositoz ²⁷
Bilinmiyor:	Nötropeni ¹

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan:	Aşırı duyarlılık (alerjik deri reaksiyonları da dahil)
Çok seyrek:	Anaflaktik reaksiyon ⁶

Endokrin hastalıkları

Yaygın:	Hiperprolaktinemi ¹⁶ , total T ₄ 'de azalma ²⁵ , serbest T ₄ ' de azalma ²⁵ , total T ₃ 'de azalma ²⁵ , TSH' da artış ²⁵
Yaygın olmayan:	Serbest T ₃ ' de azalma ²⁵ , hipotiroidizm ²²
Çok seyrek:	Uygunsuz antidiüretik hormon sekresyonu

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın:	Serum trigliserid düzeylerinde artış ^{11, 31} , total kolesterol (genellikle LDL kolesterol) düzeylerinde artış ^{12,31} , HDL kolesterol düzeyinde azalma ^{18,31} , kilo artışı ^{9, 31}
Yaygın:	İştah artışı, hiperglisemik düzeylere yükselmiş kan glukozu ^{7,31}
Yaygın olmayan:	Hiponatremi ²⁰ , Diabetes Mellitus ^{1,5,6}
Seyrek:	Metabolik sendrom ³⁰

Psikiyatrik hastalıkları

Yaygın:	Anormal rüyalar ve kabuslar, intihar düşüncesi ve intihara eğilimli davranışlar ²¹
Seyrek:	Uyurgezerlik ve uykuda konuşma uyku ile ilişkili yeme bozuklukları gibi diğer ilişkili olaylar

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın:	Baş dönmesi ^{4,17} , somnolans ^{2,17} , baş ağrısı
Yaygın:	Senkop ^{4,17} , ekstrapiramidal semptomlar ^{1,22} , disartri
Yaygın olmayan	Nöbet ¹ , huzursuz bacak sendromu, tardif diskinezi ^{1,6}

Göz hastalıkları

Yaygın:	Bulanık görme
---------	---------------

Kardiyak hastalıklar

Yaygın:	Taşikardi ⁴ , çarpıntı ²⁴
Yaygın olmayan	QT uzaması ^{1,13,19} , bradikardi ³³

Vasküler hastalıkları

Yaygın:	Ortostatik hipotansiyon ^{4,17}
Seyrek:	Venöz tromboembolizm ¹

Solunum sistemi hastalıkları

Yaygın:	Rinit, dispne ²⁴
---------	-----------------------------

Gastrointestinal hastalıkları

Çok yaygın:	Ağız kuruluğu
Yaygın:	Kabızlık, dispepsi, kusma ²⁶
Yaygın olmayan:	Disfaji ⁸
Seyrek:	Pankreatit ¹

Hepato-bilier hastalıkları

Yaygın:	Serum transaminaz (ALT, AST) düzeylerinde yükselme ³ , Gamma-GT düzeylerinin yükselmesi ³
Seyrek:	Sarılık ⁶ , hepatit

Deri ve deri-altı dokusu hastalıkları

Çok seyrek:	Anjiyoödem ⁶ , Stevens-Johnson sendromu ⁶
Bilinmiyor:	Toksik epidermal nekroliz, eritema multiforme

Kas-iskelet hastalıkları

Çok seyrek:	Rabdomiyoliz
-------------	--------------

Gebelik, puerperiyum ve perinatal durumlar

Bilinmiyor:	Yenidoğan ilaç yoksunluk sendromu ³²
-------------	---

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan:	Seksüel aktivitede bozukluk
Seyrek:	Priapizm, galaktorea, göğüste şişme, adet bozukluğu

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın:	Yoksunluk (ilaç kesilme) semptomları ^{1,10}
Yaygın:	Hafif asteni, periferik ödem, iritabilite, ateş
Seyrek:	Nöroleptik malign sendrom ¹ , hipotermi

Laboratuvar bulguları

Seyrek:	Kan kreatinin fosfokinaz düzeylerinin seviyelerinde artış ¹⁵
---------	---

- (1) Bkz Bölüm 4.4
- (2) Özellikle tedavinin ilk iki haftası somnolans gözlenir ve genellikle ketiapin uygulamasının kesilmesiyle etkisi geçer.
- (3) Ketiapin uygulanan bazı hastalarda serum transaminaz (ALT, AST), veya gama-GT düzeylerinde asemptomatik yükselmeler (herhangi bir zamanda normalden $\geq 3X$ ULN'ye geçiş) gözlenmiştir. Bu yükselmeler genellikle devam eden ketiapin tedavisinde düzelmiştir.
- (4) Alfa-1 adrenerjik blokör aktivitesine sahip diğer antipsikotikler gibi ketiapin de; özellikle başlangıçtaki doz titrasyon döneminde olmak üzere göz kararması, taşikardi ve bazı hastalarda senkop ve ortostatik hipotansiyona neden olabilmektedir (bkz bölüm 4.4).
- (5) Önceden mevcut diyabetin şiddetlenmesi, çok nadir vakalarda bildirilmiştir.
- (6) Bu advers ilaç reaksiyonlarının sıklığı, ketiapin film tablet (çabuk salımlı tablet) formülasyonunun pazara verilme sonrası kullanım verileri temel alınarak hesaplanmıştır.
- (7) En az bir kez açlık kan şekerinin ≥ 126 mg/dL (≥ 7.0 mmol/L) veya tokluk kan şekerinin ≥ 200 mg/dL (≥ 11.1 mmol/L) ölçülmesi.
- (8) Plaseboya karşı ketiapin ile disfaji sıklığındaki artış sadece bipolar depresyon için yapılan klinik çalışmalarda görülmüştür.
- (9) Başlangıca göre %7'den fazla kilo artışı baz alınır. Özellikle tedavinin ilk haftalarında ortaya çıkar.
- (10) Aşağıdaki yoksunluk semptomları sıklıkla tedavi kesilmesi semptomlarının değerlendirildiği akut plasebo kontrollü, monoterapi klinik çalışmalarda gözlenmiştir, bu semptomlar uykusuzluk, bulantı, baş ağrısı, ishal, kusma, baş dönmesi ve iritabilitedir. Bu reaksiyonların görülme sıklığı, tedavinin kesilmesinden 1 hafta sonra belirgin derecede düşmüştür.
- (11) Trigliseridin en az bir defa ≥ 200 mg/dL (≥ 2.258 mmol/L) olarak ölçülmesi.
- (12) Kolesterolun en az bir defa ≥ 240 mg/dL (≥ 6.2064 mmol/L) olarak ölçülmesi. LDL kolestrolünde ≥ 30 mg/dL (≥ 0.769 mmol/L)'lik artış çok yaygın olarak gözlenmektedir. Hastalarda görülen bu artışın ortalaması ≥ 41.7 mg/dL (≥ 1.07 mmol/L).
- (13) Aşağıdaki metine bakınız.
- (14) Plateletlerin en az bir defa $\leq 100 \times 10^9/L$ olarak ölçülmesi.
- (15) Kan kreatinin fosfokinazın klinik çalışma advers olay raporlarının nöroleptik malign sendrom ile bağlantılı olmaması baz alınmıştır.

- (16) Herhangi bir zamandaki prolaktin düzeyleri (18 yaş üzeri hastalarda): $> 20 \mu\text{g/L}$ ($> 869.56 \text{ pmol/L}$) erkekler; $> 30 \mu\text{g/L}$ ($> 1304.34 \text{ pmol/L}$) kadınlar.
- (17) Düşüşlere neden olabilir.
- (18) Herhangi bir zamanda HDL kolesterol: $< 40 \text{ mg/dL}$ (1.025 mmol/L) erkeklerde; $< 50 \text{ mg/dL}$ (1.282 mmol/L) kadınlarda.
- (19) QTC değerinde, ≥ 30 milisaniyelik artışla < 450 milisaniyeden ≥ 450 milisaniyeye sapması olan hastaların insidansı. Ketiapin ile gerçekleştirilen plasebo kontrollü çalışmalarda, ortalama değişiklik ve klinik olarak anlamlı düzeye sapma gösteren hastaların insidansı ketiapiin ile plasebo arasında benzerdir.
- (20) En az bir defa $> 132 \text{ mmol/L}$ 'den $\leq 132 \text{ mmol/L}$ 'ye geçiş.
- (21) Ketiapin tedavisi sırasında ya da tedavi kesildikten sonraki erken dönemde intihar düşüncesi ve intihar davranışları olguları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).
- (22) Bkz Bölüm 5.1
- (23) Açık etiketli ekstansiyon da dahil tüm çalışmalarda ketiapiin kullanan hastaların % 11'inde en az bir kez hemoglobin düzeyinde erkeklerde $< 13 \text{ g/dL}$ (8.07 mmol/L), kadınlarda $< 12 \text{ g/dL}$ (7.45 mmol/L)'ye düşüş ortaya çıkmıştır. Bu hastalarda, herhangi bir zamanda hemoglobindeki ortalama en yüksek düşüş 1.50 g/dL 'dir.
- (24) Bu reaksiyonlar sıklıkla taşikardi, baş dönmesi, ortostatik hipotansiyon ve/veya altta yatan kalp/solunum hastalığı zemininde meydana gelmiştir.
- (25) Tüm çalışmalarda başlangıç sonrası herhangi bir zamanda normal başlangıç değerinden olasılıkla klinik olarak önemli değere geçiş. Total T_4 , serbest T_4 , total T_3 ve serbest T_3 'deki değişiklikler herhangi bir zamanda $< 0.8 \times \text{LLN}$ (pmol/L) ve TSH'daki değişiklik herhangi bir zamanda $> 5 \text{ mIU/L}$ olarak tanımlanmıştır.
- (26) Yaşlı hastalarda (≥ 65 yaş) kusma sıklığında artış esas alınmıştır.
- (27) Tedavi sırasındaki herhangi bir zamanda nötrofil sayısının başlangıç değeri $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$ 'den $< 1.5 \times 10^9/\text{L}$ 'ye geçiş
- (28) Tüm çalışmalarda başlangıç sonrası herhangi bir zamanda normal başlangıç değerinden olasılıkla klinik olarak önemli değere geçiş. Eozinofillerdeki değişiklikler herhangi bir zamanda $\geq 1 \times 10^9$ hücre/L olarak tanımlanmıştır.
- (29) Tüm çalışmalarda başlangıç sonrası herhangi bir zamanda normal başlangıç değerinden olasılıkla klinik olarak önemli değere geçiş. WBC'lerdeki değişiklikler herhangi bir zamanda $\leq 3 \times 10^9$ hücre/L olarak tanımlanmıştır.
- (30) Tüm klinik çalışmalarda ketiapiin ile metabolik advers olay raporlarına dayalı.
- (31) Klinik çalışmalarda bazı hastalarda ağırlık, kan glukoz ve lipitleri içeren metabolik faktörlerin birden fazlasında kötüleşme gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4).
- (32) Bkz Bölüm 4.6
- (33) Tedavinin başlangıcında veya sırasında meydana gelir ve hipertansiyon ve/veya baygınlık ile ilişkilendirilir. Sıklığı, bradikardi yan etkisine ve ketiapiin ile yapılan klinik çalışmalardaki ilgili olaylara bağlıdır.

Ekstrapiramidal semptomlar:

Şizofreni ve bipolar mani tedavisinde kısa süreli, plasebo-kontrollü klinik çalışmalarda, ekstrapiramidal semptomların kümelenmiş insidansı plaseboya benzer bulunmuştur (şizofreni: ketiapin için % 7.8 ve plasebo için % 8.0; bipolar mani: ketiapin için % 11.2 ve plasebo için % 11.4). Bipolar depresyon tedavisinde, kısa süreli plasebo-kontrollü klinik çalışmalarda, ekstrapiramidal semptomların kümelenmiş insidansı plasebo ile karşılaştırıldığında ketiapin için % 8.9 ve plasebo için % 3.8 bulunmasına rağmen, tek olarak görülen (akatizi, ekstrapiramidal bozukluk, tremor, diskinezi, distoni, huzursuzluk, istem dışı kas kasılmaları, psikomotor hiperaktivite ve kas sertliği gibi) advers etkilerin sıklığı bütün tedavi gruplarında genel olarak düşük bulunmuş ve % 4'ü geçmemiştir. Şizofreni ve bipolar bozukluklarda yapılan uzun dönemli çalışmalarda, tedavide aniden ortaya çıkan ekstrapiramidal semptom kümelenmiş insidansı ketiapin ile plasebo arasında benzer bulunmuştur.

QT uzaması, ventriküler aritmi, ani açıklanmamış ölüm, kardiyak arrest ve torsades de pointes nöroleptiklerin kullanımı ile rapor edilen vakalardır ve sınıf etkileri oldukları düşünülmektedir.

Tiroid hormon düzeyleri:

Ketiapin tedavisine, tiroid hormonu düzeylerinde dozla ilişkili azalmalar eşlik etmiştir. Kısa süreli plasebo kontrollü klinik çalışmalarda, tiroid hormon seviyelerindeki olasılıkla klinik olarak önemli değişimlerin insidansı belirtilen şekildedir: total T₄: ketiapin için % 3.4, plasebo için % 0.6; serbest T₄: ketiapin için % 0.7, plasebo için % 0.1; total T₃: ketiapin için % 0.54, plasebo için % 0.0 ve serbest T₃: ketiapin için % 0.2, plasebo için % 0.0. TSH'daki değişikliklerin insidansı ketiapin için % 3.2, plasebo için % 2.7 idi. Kısa süreli plasebo kontrollü monoterapi çalışmalarında, T₃ ve TSH için karşılıklı ve olasılıkla klinik olarak önemli değişikliklerin insidansı hem ketiapin hem de plasebo için % 0.0 idi ve T₄ ve TSH'daki değişikliklerde ketiapin için % 0.1, plasebo için % 0.0 idi. Tiroid hormonu seviyelerindeki bu değişiklikler genellikle klinik olarak semptomatik hipotiroidizmle ilişkili değildir. Total ve serbest T₄ düzeylerindeki azalma, ketiapin tedavisinin ilk 6 haftasında en üst düzeye ulaşır ve uzun süreli tedavi sırasında daha fazla azalma olmaz. Hemen bütün vakalarda, ketiapin tedavisinin durdurulmasına, tedavi süresi ne olursa olsun total ve serbest T₄ düzeylerinin normale dönmesi eşlik etmiştir. TBG' nin (Tiroksin Bağlayıcı Globulin) ölçüldüğü 8 hastada, TBG seviyesi değişmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklar ve adolesanlar (10 ila 17 yaş arası) :

Yukarıda yetişkinler için tanımlanan advers olayların benzerleri çocuklar ve adolesanlar için de değerlendirilmelidir. Aşağıda yetişkin popülasyona göre çocuklarda ve adolesan hastalarda (10 ila 17 yaş arası) daha sık gözlenen veya yetişkin popülasyonda tanımlanmamış advers olaylar verilmiştir.

Ketiapin tedavisine eşlik eden advers ilaç reaksiyonları aşağıda sıklık şeklinde listelenmiştir.

Sıklıklar şu şekilde tanımlanır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$), çok seyrek ($< 1/10,000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: İştah artışı

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Ekstrapiramidal semptomlar¹

Genel bozukluklar ve uygulana bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: İritabilite²

Laboratuvar bulguları

Yaygın: Prolaktin seviyelerinde artış³, kan basıncında artış⁴

- (1) Bkz. Bölüm 5.1
- (2) Not: Görülme sıklığı yetişkinlerde gözlenen ile uyumludur, ancak iritabilite, yetişkinlerle karşılaştırıldığında çocuk ve adolesanlarda farklı klinik etkiler ile ilişkili olabilmektedir.
- (3) Prolaktin düzeyleri (18 yaşın altındaki çocuklar): Herhangi bir zamanda >20 µg/L erkekler; > 26 µg/L kadınlar. Hastaların %'den daha azında prolaktin düzeyi >100 µg/L'ye yükselir.
- (4) Çocuklarda ve adolesanlarda iki akut (3-6 hafta) plasebo kontrollü çalışmada klinik açıdan belirgin eşiklerdeki kaymalar (Ulusal Sağlık Kriteri Enstitüsünden uyarlanmış) veya sistolik kan basıncı için > 20 mmHg veya diastolik kan basıncı için > 10 mmHg artış baz alınır.

Çocuklarda ve adolesanlarda kilo alımı:

Şizofreni hastası adolesanlarda (13-17 yaş arası) yapılan 6 haftalık plasebo-kontrollü bir çalışmada ketiapin grubunda ortalama kilo artışı 2.0 kg iken plasebo grubunda 0.4 kg'dır. Ketiapin ile tedavi edilen hastaların %21'i ve plasebo ile tedavi edilen hastaların % 7'si vücut ağırlıklarının %7'sine eşit veya daha fazla kilo almıştır.

Bipolar mani olan çocuklarda ve adolesanlarda (10-17 yaş arası) yapılan 3 haftalık plasebo-kontrollü bir çalışmada, ketiapin grubunda ortalama kilo artış 1.7 kg iken plasebo grubunda 0.4 kg'dır. Ketiapin ile tedavi edilen hastaların % 12'si ve plasebo ile tedavi edilen hastaların % 0'ı vücut ağırlıklarının %7'sine eşit veya daha fazla kilo almıştır.

Yukarıdaki iki çalışmada yer alan hastaların katıldığı açık etiketli çalışmada hastaların % 63'ü (241/380) ketiapin ile 26 haftalık tedaviyi tamamlamıştır. 26 haftalık tedaviden sonra, vücut ağırlıklarındaki ortalama yükselme 4.4 kg'dır. Hastaların %45'i vücut ağırlıklarının % 7'sine eşit veya daha fazla kilo almıştır, normal büyümeye göre ayarlanmamıştır. 26 haftanın üzerinde normal büyüme ayarlaması için, klinik açıdan belirgin değişimin ölçüsü olarak, VKİ'de başlangıca göre en az 0.5 standart sapma artışı kullanılmıştır; ketiapin kullanan hastaların % 18.3'ü 26 haftalık tedavi sonrası bu kriteri karşılamaktadır.

Çocuklar ve Adolesan Popülasyonda Ekstrapiramidal Semptomlar:

Bağımsız advers olayların (örn: akatizi, titreme, ekstrapiramidal bozukluk, hipokinezi, uykusuzluk, fizikomotor hiperaktivite, kas sertliği, diskinezi) insidansının genelde düşük olması ve hiçbir tedavi grubunda % 4.1'i aşmamasına rağmen, şizofreni hastası adolesanlarda (13-17 yaş arası) kısa süreli plasebo kontrollü monoterapi çalışmasında, ketiapin için ekstrapiramidal semptomlarının kümelenmiş insidansı %12.9 iken plasebo için %5.3'tür. Bipolar mani olan çocuklar ve adolesan hastalarda (10-17 yaş arası) yapılan kısa süreli plasebo kontrollü monoterapi çalışmasında, ketiapin için ekstrapiramidal semptomların kümelenmiş insidansı % 3.6 iken, plasebo için %1.1'dir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir.

(www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; Tel: 0 800 314 00 08; Faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalarda 13.6 gram akut doz aşımını takiben ve pazarlama sonrasında ketiabinin tek başına kullanıldığı 6 grama kadar dozlarda fatal sonuçlar rapor edilmiştir. Buna rağmen 30 grama kadar olan ketiabin akut doz aşımını takiben sağkalım rapor edilmiştir. Pazarlama sonrasında, yalnızca ketiabin doz aşımına bağlı ölüm, koma veya QT-uzaması çok ender bildirilmiştir.

Şiddetli kardiyovasküler hastalıkların daha önceden mevcut olduğu hastalar, doz aşımının etkilerine karşı artmış bir riskle karşı karşıya olabilir. (bkz. Bölüm 4.4 Kardiyovasküler)

Doz aşımında bildirilen belirti ve semptomlar genellikle, ilacın bilinen farmakolojik etkilerinin (uyuşukluk, sedasyon, taşikardi ve hipotansiyon) aşırıya kaçması şeklindedir.

Doz aşımının tedavisi:

Ketiabinin spesifik bir antidotu yoktur. Şiddetli doz aşımı belirtileri karşısında, hastanın aynı anda birkaç farklı ilaç almış olabileceği de düşünülmeli ve yoğun bakım uygulanmalıdır. Açık bir hava yolunun sağlanıp devam ettirilmesi, yeterli oksijenasyon ve ventilasyon sağlanması, kardiyovasküler sistemin izlenmesi ve desteklenmesi, bu gibi vakalarda alınması gereken önlemlerdir. Doz aşımında emilimin önlenmesi incelenmemiştir ama ciddi zehirlenme durumunda mide yıkanmalı ve eğer mümkünse bu alınımdan sonraki bir saat içinde uygulanmalıdır. Aktif tıbbi kömür verilmesi düşünülmelidir.

Aşırı doz ketiabin olgularında, refrakter hipotansiyon intravenöz sıvılar ve/veya semptomimetik ajanlar gibi uygun önlemlerle tedavi edilmelidir (ketiabinin indüklediği alfa blokajında beta uyarımı hipotansiyonu ağırlaştırabileceğinden epinefrin ve dopaminden kaçınılmalıdır)⁹.

Hasta iyileşinceye kadar, yakın tıbbi gözetim altında tutulmalı ve izlenmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antipsikotikler; Diazepinler, oksazepinler, tiazepinler

ATC kodu: NO5AH04

Etki mekanizması:

Ketiabin çok sayıda nörotransmitter reseptörüyle etkileşime giren, atipik bir antipsikotiktir. Beyindeki serotonin (5HT₂) reseptörlerindeki affinitesi, dopamin D1 ve D2

reseptörlerindekiinden daha fazladır. Ketiapin ayrıca histaminerjik ve adrenerjik alfa-1 reseptör affinitesi yüksek, adrenerjik alfa-2 ve 5HT_{1A} reseptör affinitesi düşük olan bir ilaçtır ama kolinerjik müskarinik reseptör veya benzodiyazepin reseptörü affinitesi hemen hemen hiç yoktur. Ketiapin, koşullandırılmış sakınma gibi antipsikotik etki testlerinde aktiftir.

Farmakodinamik Etki:

Hayvanlar üzerinde yapılarak antipsikotiklerin ekstrapiramidal semptomlara yol açma eğiliminin tahmin edilmesini sağlayan çalışmaların sonuçları ketiapinin; dopamin D₂ reseptörlerini etkili bir şekilde bloke eden dozlarda, yalnızca hafif bir katalepsiye neden olduğunu, kronik uygulamayı takiben motor fonksiyonda rolü olan A9 nigrostriatal dopamin içeren nöronlardan çok, mezolimbik A10 dopaminerjik nöronlarında depolarizasyon bloğunu oluşturduğunu ve nöroleptiklere karşı duyarlı hale getirilmiş maymunlardaki distoniye yol açma eğiliminin akut ve kronik uygulamada minimal düzeyde olduğunu göstermiştir.

Klinik Etkililik:

Şizofreni:

Klinik çalışmalarda, ketiapinin şizofreninin hem pozitif hem de negatif semptomlarının tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Karşılaştırmalı klinik çalışmalarda, ketiapinin klorpromazin ve haloperidol gibi standart antipsikotik ilaçlar kadar etkili olduğu ortaya konmuştur.

Bipolar Mani:

Klinik bir çalışmada bipolar mani hastalarındaki manik semptomların azaltılmasında 400 ila 800 mg/gün arasındaki dozlarda uygulanan ketiapin monoterapisinin etkili olduğu izlenmiştir. Ketiapinin etkisi 4. gün'de anlamlılığa ulaşmış ve çalışmanın sonuna dek (3. hafta) korunmuştur.

Klinik çalışmalarda bipolar mani bozukluğu olan hastalardaki manik semptomların azaltılmasında ketiapinin monoterapi veya ek tedavi olarak etkili olduğu gösterilmiştir. Tedaviye yanıt veren hastalarda ketiapinin son haftadaki ortalama medyan dozu yaklaşık 600 mg/gün olmuş ve yanıt verenlerin yaklaşık %85'i 400 ila 800 mg/gün doz aralığında yer almıştır.

Bipolar Depresyon:

Hızlı döngülü olan ve olmayan bipolar I ve bipolar II hastaları içeren bir klinik çalışmada 300 mg/gün dozundaki ketiapinin XR'nin bipolar depresyon hastalarında etkili olduğu gösterilmiştir. MADRS total skorunun azaltılmasında ketiapin plaseboya üstün gelmiştir.

Ketiapin XR'nin antidepresan etkisi 8.gün'de (1. Hafta) anlamlılığa ulaşmış ve çalışmanın sonuna dek (8. hafta) korunmuştur.

Hızlı döngülü olan ve olmayan bipolar I ve bipolar II hastaların yer aldığı iki klinik çalışmada, 300 ve 600 mg/gün dozlarındaki ketiapinin bipolar depresyon hastalarında etkili olduğu gösterilmiş, ancak, kısa süreli tedavi süresince 600 mg ile herhangi bir ek fayda gözlenmemiştir.

Her iki çalışmada da, MADRS total skorunun azaltılmasında ketiapin XR plaseboya üstün gelmiştir. Ketiapinin antidepresan etkisi 8.gün'de (1.hafta) anlamlılığa ulaşmış ve çalışmaların sonuna dek (8. hafta) korunmuştur. Uyku saatinde 300 veya 600 mg ketiapin ile tedavi, bipolar depresyon hastalarında depresif semptomları ve anksiyete semptomlarını azaltmıştır. Tedaviden kaynaklanan mani epizotlarının sayısı plaseboya kıyasla ketiapinin her iki dozunda da daha düşük olmuştur. Plasebo karşısında 300 mg doz grubu ile, MADRS 10. maddesiyle ölçülen intiharla ilgili düşüncelerin azalmasında ve Q-LES-Q(SF) ile ölçülen genel yaşam kalitesi ve doyumla ilişkili çeşitli işlevsellik alanlarında istatistiksel açıdan anlamlı iyileşmeler görülmüştür.

Erişkin hastalarda ketiapin ile yapılan iki bipolar depresyon klinik çalışmasında antidepresan etkililiğin devamlılığı ortaya konmuştur. Bu çalışmalar 8 haftalık plasebo kontrollü akut fazı takip eden en az 26 hafta olmakla birlikte 52 haftaya kadar süren plasebo kontrollü devam fazını içermiştir. Hastaların devam fazına randomize edilebilmeleri için akut faz sonunda stabil durumda olmaları şart koşulmuştur. Her iki çalışmada da herhangi bir duygudurum olayının (depresif, mikst veya manik) rekürensine kadar geçen süre bakımından ketiapin plaseboya üstün gelmiştir. Birleştirilmiş çalışmalardaki risk azalması %49 olmuştur. Plaseboya karşı ketiapin için mizaç olayı riski 300 mg doz ile %41 oranında ve 600 mg doz ile %55 oranında azalmıştır.

Bipolar Bozukluğun İdame Tedavisinde Rekürensın Önlenmesi:

Rekürensın önlenmesine yönelik monoterapi tedavisinde ketiapinin etkililiği DSM-IV Bipolar I Bozukluk kriterlerini karşılayan 1226 hastada yürütölen plasebo kontrollü bir çalışmada ortaya konmuştur. Çalışmada en yakın zamandaki duygudurum epizodu psikotik özelliklerle veya psikotik özellikler olmaksızın manik, mikst veya depresif olan hastalar yer almıştır. Açık etiketli fazda hastaların randomize edilebilmeleri için ketiapin ile minimum 4 hafta süresince stabil olmaları şart koşulmuştur. Randomizasyon fazında, hastalar ketiapin (günde 300 ila 800 mg; ortalama günlük doz 546 mg) ile tedaviye devam etmiş veya 104 haftaya kadar olan süreyle lityum ya da plasebo kullanmışlardır. Herhangi bir mizaç olayının (manik, mikst veya depresif) rekürensine kadar geçen süre olan primer sonlanım noktası açısından ketiapin plaseboya üstün

gelmiştir. Duygudurum, manik ve depresif olaylar için risk azalması sırasıyla % 74, % 73, ve % 75 olmuştur.

Reküransin önlenmesine yönelik kombinasyon tedavisinde ketiapiinin etkililiği DSM-IV Bipolar I Bozukluk kriterlerini karşılayan 1326 hastada yürütülen plasebo kontrollü 2 çalışmada ortaya konmuştur. Çalışmalarda en yakın zamandaki duygudurum epizodu psikotik özelliklerle veya psikotik özellikler olmaksızın manik, mikst veya depresif olan hastalar yer almıştır. Açık etiketli fazda hastaların randomize edilebilmeleri için duygudurum stabilize edici bir ilaçla (lityum veya valproat) kombinasyon halindeki ketiapiin ile minimum 12 hafta süresince stabil olmaları şart koşulmuştur. Randomizasyon fazında, hastalar duygudurum stabilize edici bir ilaçla kombinasyon halinde ketiapiin (günde 400 ila 800 mg; ortalama günlük doz 507 mg) ile tedaviye devam etmiş veya 104 haftaya kadar olan süreyle duygudurum stabilize edici bir ilaçla kombinasyon halinde plasebo kullanmışlardır. Herhangi bir duygudurum olayının (manik, mikst veya depresif) reküransine kadar geçen süre olan primer sonlanım noktası açısından ketiapiin plaseboya üstün gelmiştir. Herhangi bir duygudurum, manik ve depresif olaylar için risk azalması sırasıyla % 70, % 67, ve % 74 olmuştur.

Majör Depresif Bozukluk:

Klinik çalışmalarda, DSM-IV majör depresif bozukluk kriterlerini karşılayan hastaların tedavisinde ketiapiinin monoterapi veya ek tedavi olarak etkili olduğu gösterilmiştir.

Üç kısa süreli (6 veya 8 haftalık) monoterapi çalışmasında çalışmaya katıldıkları sırada Hamilton Depresyon Değerlendirme Skalası (HAM-D) total skoru ortalama 26 olan 1445 hasta randomize edilmiştir. Montgomery-Asberg Depresyon Değerlendirme Skalası (MADRS) total skorundaki iyileşme ile ölçülen depresif semptom azalması bakımından 50 mg, 150 mg ve 300 mg dozlarındaki ketiapiin XR, plasebo karşısında üstünlük sağlamıştır. 4. güne kadar MADRS total skorundaki değişiklik ile ölçülen majör depresif bozukluk semptomlarında iyileşme bakımından istatistiksel anlamlılıkta iyileşme gözlenmiştir. Ketiapiin XR aynı zamanda Hamilton Anksiyete Değerlendirme Skalası (HAM-A) total skoruyla ölçülen anksiyete semptomlarındaki iyileşme bakımından da iyileşme sağlamıştır. Hastaların çoğuna günde bir kez 150 mg veya günlük 300 mg doz uygulanmıştır (bir çalışmada 50 mg/gün sabit ketiapiin XR dozu kullanılmıştır.)

İki kısa süreli (6 haftalık) çalışmada, önceden en az bir antidepresana yetersiz yanıt vermiş olan ve çalışmaya dahil olma sırasında ortalama HAM-D total skoru 24 olan 919 hasta yer almıştır. (MADRS) total skorundaki iyileşme ile ölçülen depresif semptomlarda azalma bakımından, devam etmekte olan antidepresan tedavisine ek olarak uygulanan 150 mg ve 300 mg

dozlarındaki ketiapin XR, tek başına antidepresan tedavisine üstün gelmiştir. 1. Haftaya kadar MADRS total skoru ile ölçülen majör depresif bozukluk semptomlarında iyileşme bakımından istatistiksel anlamlılıkta iyileşme gözlenmiştir. Ketiapin XR aynı zamanda HAM-A total skoruyla ölçülen anksiyete semptomlarındaki iyileşme bakımından da iyileşme sağlamıştır.

Demans bulunmayan yaşlı hastalarda (66 ila 89 yaşlarında) 50 mg ila 300 mg aralığında esnek dozlama yapılan ketiapin XR, MADRS total skoru ile ölçülen depresif semptomları azaltma bakımından plasebo karşısında üstünlük ortaya koymuştur. Bu çalışmada ketiapine randomize edilen hastalara 1-3. günlerde 50 mg/gün ilaç verilmiş, bu doz 4. gün'de 100 mg/gün'e, 8. gün'de 150mg/gün'e ve klinik yanıt ve tolerabiliteye bağlı olarak 300 mg/gün'e kadar arttırılabilmektedir. Ekstrapiramidal semptomlara dair insidans haricinde (bkz. bölüm 4.8), günde bir kez ketiapin XR'in yaşlı hastalardaki tolerabilitesi yetişkinlerdeki (18-65 yaş arası) tolerabiliteyle karşılaştırılabilir düzeyde olmuştur.

Randomize edilen 75 yaş üzerindeki hastaların oranı %19 olmuştur. Ortalama ketiapin XR dozu 160 mg/gün olmuştur.

Klinik Güvenlilik:

İntihar / intihar düşüncesi veya klinik bozulma:

Bütün endikasyonlar ve bütün yaştaki hastalarda yürütülen kısa dönemli plasebo kontrollü klinik çalışmalarda, intiharla ilgili olayların görülme sıklığı, hem ketiapin (75/9238), hem de plasebo (37/4745) için % 0.8'tur.

Şizofrenik hastalarla yürütülen çalışmalarda, intiharla ilgili olayların görülme sıklığı, 18 - 24 yaş arası hastalarda ketiapin için % 1.4 (3/212) ve plasebo için % 1.6 (1/62), 25 yaş ve üzerindeki hastalarda ketiapin için % 0.8 (13/1663) ve plasebo için % 1.1 (5/463) ve 18 yaşın altındaki hastalarda ketiapin için % 1.4 (2/147) ve plasebo için % 1.3 (1/75) olarak bulunmuştur. Bipolar mani tanılı hastalarla yürütülen çalışmalarda, intiharla ilgili olayların görülme sıklığı, 18- 24 yaş arasındaki hastalarda hem ketiapin (0/60) için hem de plasebo için (0/58) % 0, yaşları 25 yaş ve daha büyük olan hastalarda hem ketiapin (6/496) hem de plasebo için (6/503) % 1.2 ve 18 yaşın altındaki hastalarda ketiapin için %1.0 (2/193) ve plasebo için %0 (0/90) olarak bulunmuştur (Bkz. Bölüm 4.4).

Bipolar depresif hastalarla yürütülen çalışmalarda, intiharla ilgili olayların görülme sıklığı, 18- 24 yaş arası hastalarda ketiapin için % 3.0 (7/233) ve plasebo için % 0 (0/120), yaşları 25 yaş ve daha büyük olan hastalarda hem ketiapin (19/1616) hem de plasebo için (11/622) % 1.8

bulunmuştur. 18 yaşın altındaki bipolar depresif hastalarda yürütölmüş herhangi bir çalışma yoktur.

Başlangıç nötrofil sayımları $\geq 1.5 \times 10^9/L$ olan hastalardaki tüm kısa süreli, plasebo-kontrollü monoterapi çalışmalarında, en az bir $< 1.5 \times 10^9/L$ nötrofil sayımına sapma olayının insidansı, ketiapin uygulanan hastalarda % 1.9 iken plasebo uygulananlarda % 1.3 olmuştur. $> 0.5 - < 1.0 \times 10^9/L$ 'ye sapma insidansı ketiapin uygulanan hastalar ile plasebo uygulananlarda aynı olmuştur (% 0.2). Başlangıç nötrofil sayımları $\geq 1.5 \times 10^9/L$ olan hastalardaki tüm klinik çalışmalarda (plasebo kontrollü, açık etiketli, aktif karşılaştırma tedavili) ketiapin uygulanan hastalarda en az bir $< 1.5 \times 10^9/L$ nötrofil sayımına sapma olayının insidansı % 2.9 iken aynı oran $< 0.5 \times 10^9/L$ değeri için % 0.21 olmuştur.

Katarakt/ lens bulanıklıkları:

Risperidona karşı ketiapinin kataraktojenik potansiyelini değerdendirmek için düzenlenmiş uzun süreli bir klinik çalışmada şizofrenili veya şizoafektif rahatsızlığı olan hastalarda, 200-800 mg/gün dozlarda ketiapin ile 2 yıllık, LOCS II Lens Bulanıklığı Sınıflandırma Sistemi lens bulanıklığı derecesi (LOCS II için Nükleer opaklık, kortikal ve posterior subkapsüler standartlar) olay artış sıklığı, 2 ila 8 mg/gün Risperidon en az 21 ay süresince tedavi edilen hastalarda eşdeğerdur. (Bakınız Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri)⁴. LOCS II Lens Bulanıklığı Sınıflandırma Sistemi lens bulanıklığı derecesi (LOCS II için Nükleer opaklık, kortikal ve posterior subkapsüler standartlar) artışı 2 yıllık olay sıklığı açısından en az 21 ay süresince tedavi edilen hastalarda 200-800 mg/gün dozlarda ketiapin, günde 2 ila 8 mg dozda risperidon ile eşdeğerdur (Bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri)⁴.

Çocuklar ve adolesanlar (10 ila 17 yaş arası):

Bipolar Mani :

Çocuklarda ve adolesanlarda (10 ila 17 yaş arası) Bipolar I mani ile ilişkili akut manik nöbetlerin tedavisinde ketiapinin etkinliği, 3 haftalık çift-kör, plasebo kontrollü, çok merkezli bir çalışmada gösterilmiştir. Manik nöbet için DSM-IV teşhis kriterini karşılayan hastalar randomize olarak 3 tedavi grubuna ayrılmıştır, bunlar: Ketiapin 400 mg/gün (n=95), ketiapin 600 mg/gün (n=98) veya plasebo (n=91) şeklindedir. Çalışma ilacı 50 mg/gün ile başlatılmış ve 2. günde 100 mg/güne yükseltilmiştir. Daha sonra doz, 100 mg/gün artış kullanılarak günde 2 veya 3 kez verilen 400 veya 600 mg hedef doza titre edilmiştir. Primer etkinlik değışkeni, toplam YMRS skorunda başlangıçtan itibaren gözlenen ortalama değışimdir.

Çalışma sonuçları, plasebo ile karşılaştırıldığında 400 mg/gün ve 600 mg/gün ketiapinin daha kuvvetli etkinliğini gösterir. 400 mg doz ile karşılaştırıldığında 600 mg dozun daha etkin olduğu kanıtlanmamıştır.

Şizofreni :

Adolesanlarda (13 ila 17 yaş arası) şizofreni tedavisinde ketiapinin etkinliği, 6 haftalık çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada gösterilmiştir. Şizofreni için DSM-IV teşhis kriterini karşılayan hastalar randomize olarak 3 tedavi grubuna ayrılmıştır, bunlar: ketiapin 400 mg/gün (n=73), ketiapin 800 mg/gün (n=74) veya plasebo (n=75) şeklindedir. Çalışma ilacı 50 mg/gün ile başlatılmış ve 2. günde 100 mg/güne yükseltilmiştir. Daha sonra doz, 100 mg/gün artış kullanılarak günde 2 veya 3 kez verilen 400 veya 800 mg hedef doza titre edilmiştir. Primer etkinlik değişkeni, toplam Pozitif ve Negatif Sendrom Skalasında başlangıçtan itibaren gözlenen ortalama değişimdir.

Çalışma sonuçları, plasebo ile karşılaştırıldığında 400 mg/gün ve 800 mg/gün ketiapinin etkinliğini gösterir. 400 mg doz ile karşılaştırıldığında 800 mg dozun daha etkin olduğu kanıtlanmamıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Ketiapin oral uygulamayı takiben iyi emilir ve yaygın olarak metabolize olur. Ketiapin yaklaşık % 83 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Aktif metabolit olan norketiapinin sabit düzeylerdeki maksimum molar konsantrasyonları, ketiapinin % 35'i kadardır.

Emilim:

Ketiapin, oral kullanım sonrası iyi emilir. Ketiapin XR uygulandıktan yaklaşık 6 saat sonra ketiapin ve N-desalkil ketiapin pik plazma seviyelerine (t_{maks}) ulaşılır. Ketiapinin aktif metaboliti olan N-desalkil ketiapinin sabit düzeylerdeki maksimal molar konsantrasyonları, ketiapinin % 35'i kadardır.

Ketiapin ve norketiapinin farmakokinetiği günde bir kez uygulanan 800 mg'a kadar dozlarda doğrusal ve doz ile orantılıdır. Günde bir defa kullanılan ketiapin XR ile günde iki defa aynı günlük toplam dozda kullanılan çabuk salımlı ketiapin (ketiapin film tablet) karşılaştırıldığında, Eğri Altındaki Alan (EAA) değeri eşit fakat sabit durumda maksimal plazma konsantrasyonu (C_{maks}) % 13 düşük bulunmuştur. Ketiapin XR, ketiapin çabuk salımlı tabletle (ketiapin film

tablet) karşılaştırıldığında, norketiapin metabolitin Eğri Altındaki Alan(EAA) değeri %18 düşüktür.

Besinlerin ketiapin biyoyararlanımı üzerindeki etkilerinin incelendiği bir çalışmada, yağ bakımından zengin bir yemeğin, ketiapin XR tabletlerin C_{maks} ve EAA (Eğri Altındaki Alan) değerlerinde istatistik anlama sahip sırasıyla yaklaşık % 50 ve % 20 oranında artışlara neden olduğu bildirilmiştir. Yüksek yağ içeren bir yemeğin formülasyon üzerindeki etkisinin daha büyük olabileceği göz ardı edilemez.

Buna karşılık az miktarda yağ içeren bir yemeğin, ketiapinin C_{maks} ve EAA değerleri üzerinde anlamlı etki yapmadığı bulunmuştur. Ketiapin XR'ın günde bir defa aç karnına alınması önerilmektedir.

Dağılım:

Ketiapin vücutta yaygın olarak dağılır, görünür dağılım hacmi 10 ± 4 L/kg'dır.

Terapötik konsantrasyonlarda plazma proteinlerine % 83 oranında bağlanır. *In vitro*, ketiapin, varfarin veya benzodiazepinin insan serum albumine bağlanmasını etkilememiştir. Bu bağlamda, ne varfarin ne de benzodiazepin ketiapinin bağlanmasını etkilememiştir.

Biyotransformasyon:

Ketiapin yaygın olarak karaciğerden metabolize edilir ve radyoaktif olarak işaretlenmiş ketiapin verilmesinden sonra idrar veya dışkı ile değişmemiş olarak çıkan miktar ana bileşiğin % 5'inden daha azdır.

Ketiapinin sitokrom P450 aracılığıyla metabolize edilmesinden sorumlu başlıca enzimin CYP3A4 olduğu, *in vitro* araştırmalarda gösterilmiştir. Norketiapin oluşması ve eliminasyonu esasen CYP3A4 enzimi tarafından gerçekleştirilir.

Ketiapinin ve norketiapin dahil birçok metabolitinin insan sitokrom P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 ve 3A4 aktivitelerinin zayıf inhibitörleri olduğu *in vitro* olarak gösterilmiştir. İnsanlarda *in vitro* CYP inhibisyonu yalnızca, günde 300-800 mg arasında değişen ketiapin dozlarına eşlik eden plazma konsantrasyonlarının 5-50 katı daha yüksek konsantrasyonlarda gerçekleşir. Bu *in vitro* sonuçlara göre ketiapinin diğer ilaçlarla birlikte verilmesinin, sitokrom P450 sistemi aracılığıyla metabolize edilen diğer ilaçların metabolizmasını klinikte önem taşıyacak derecede inhibe etmesi olası değildir. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda ketiapin, sitokrom P450 enzimlerinin indüksiyonuna neden olabileceği izlenimini vermiştir. Buna rağmen psikotik hastalarda yapılan, özel bir etkileşim çalışmasında ketiapin uygulamasından sonra sitokrom P450 aktivitesinde hiçbir yükselme olmadığı bulunmuştur.

Eliminasyon:

Ketiapinin ve norketiapinin eliminasyon yarı-ömürleri, sırasıyla 7 ve 12 saattir. Radyoaktif olarak işaretlenmiş ilacın yaklaşık % 73'ü idrarla ve % 21'i dışkıyla uzaklaştırılır. Toplam radyoaktivitenin % 5'den daha az bir miktarını temsil eden ilaçla ilişkili madde ise değişmeden vücuttan atılır.

Serbest ketiapinin ve insan plazmasındaki aktif metabolit olan norketiapinin ortalama molar doz fraksiyonunun % 5'ten daha küçük bir bölümü, idrarla vücuttan atılır.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Günde bir defa uygulanan 800 mg'a kadar dozlarda ketiapin ve norketiapin farmakokinetiği doğrusal ve doz orantılıdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Cinsiyet:

Ketiapinin erkeklerle kadınlar arasındaki farmakokinetiğinde fark yoktur.

Yaşlılar (≥ 65 yaş)

Yaşlılarda ortalama ketiapin klerensi, yaşları 18 ile 65 yaş arasındaki yetişkinlere göre yaklaşık % 30-50 arasında azalmıştır.

Çocuklar ve adolesanlar (10 ila 17 yaş arası):

Kararlı durumda ana bileşenin (ketiapin) farmakokinetiği çocuklarda ve adolesanlarda (10 ila 17 yaş arası) yetişkinlere benzerdir, fakat aktif metabolitin (norketiapin) EAA ve C_{maks} değerleri sırasıyla %45 ve %31 olmak üzere çocuklarda ve adolesanlarda yetişkinlere göre daha yüksektir. Fakat ağırlığa göre ayarlandığında çocuklarda ve adolesanlarda ana bileşenin EAA ve C_{maks} değerleri yetişkinlere göre daha düşük iken, sırasıyla %41 ve %39, metabolitin (norketiapin) farmakokinetiği benzerdir (Bölüm 4.2 Pozoloji ve Uygulama Şekline bakınız).

Böbrek Yetmezliği:

Ketiapinin ortalama plazma klerensi, şiddetli böbrek bozukluğu (kreatinin klerensi < 30 ml/dakika/1.73m²) olan hastalarda, yaklaşık % 25 oranında azalmıştır ama bireysel klerens değerleri, normal insanlardaki sınırlar arasındadır.

Karaciğer yetmezliği:

Bilinen karaciğer yetmezliği olan (stabil alkolik siroz) vakalarda ortalama plazma klerensi yaklaşık % 25 azalmıştır. Ketiapin geniş olarak karaciğer tarafından metabolize edildiğinden karaciğer bozukluğu olan kişilerde plazma seviyelerinde yükselme beklenir. Bu grup hastalarda

doz ayarlaması gerekli olabilir (Bkz. Bölüm 4.2). Ciddi karaciğer yetmezliğinde kullanılmamalıdır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Akut toksisite çalışmaları:

Ketiapinin akut toksisitesi düşüktür. Sıçanlarda ve farelerde 500 mg/kg oral ya da 100 mg/kg intraperitoneal dozlar verilmesinden sonra, etkili bir nöroleptik için tipik bulgular ve bu arada motor aktivite azalması, pitosis, righting refleksinin kaybolması, ağız çevresinde sıvılar ve konvülsiyonlar görülmüştür.

Tekrarlanan doz toksisitesi çalışmaları:

Sıçanlarda, köpeklerde ve maymunlarda yapılan çoğul-doz çalışmalarında ketiapin, antipsikotik bir ilacın merkez sinir sistemi üzerindeki beklenen etkilerine (düşük dozlarda sedasyon; yüksek dozlarda tremor, konvülsiyonlar veya şiddetli halsizlik) neden olmuştur.

Ketiapinin veya metabolitlerinin bir dopamin D₂ reseptör antagonisti aktivitesinden kaynaklanan hiperprolaktineminin görülme oranı, türden türe değişmişse de en belirgin olarak sıçanlarda görülmüş ve 12 aylık bir çalışmada bununla bağlantılı olarak meme hiperplazisi, hipofiz ağırlığının artması, uterus ağırlığının azalması ve dişilerde büyümenin hızlanması gözlemlenmiştir.

Sıçanlarda, farelerde ve maymunlarda, hepatik enzim endüksiyonuyla bağlantılı olarak karaciğerde, reversibl morfolojik ve fonksiyonel etkilerle karşılaşmıştır.

Sıçanlarda ve maymunlarda tiroid follikül hücresi hipertrofisi ve plazma tiroid hormonu düzeylerinde buna bağlı değişiklikler gözlemlenmiştir.

Özellikle tiroide olmak üzere çeşitli dokularda ortaya çıkan pigmentasyona, herhangi bir morfolojik ya da fonksiyonel etki eşlik etmemiştir.

Köpeklerde kalp atım sayısı geçici olarak yükselmiş; ancak buna, herhangi bir kan basıncı değişikliği eşlik etmemiştir.

6 ay boyunca günde 100 mg/kg ketiapin verilen köpeklerdeki posterior trianguler katarakt gelişmesi, lensteki kolesterol biyosentezinin inhibisyonuyla bağdaşmaktadır. Günde 225 mg/kg'a kadar çıkan dozlar verilen Cynomolgus maymununda ya da kemirgenlerde katarakt gözlemlenmemiştir. Klinik çalışmalarda, ilaçla bağlantılı kornea opasiteleri bildirilmemiştir (Bölüm 5.1 Farmakodinamik özelliklere bakınız).

Toksisite çalışmalarının hiçbirinde nötrofil azalması veya agranülositoz kanıtı görülmemiştir.

Karsinojen etki çalışmaları:

Sıçanlara günde 0, 20, 75 ve 250 mg/kg'lık dozlar verildiğinde dişi hayvanlardaki meme adenokarsinomu insidansı, uzun süreli hiperprolaktinemi nedeniyle bütün dozlarda artış göstermiştir.

Günde 250 mg/kg dozlar verilen erkek sıçanlarda ve günde 250 ve 750 mg/kg ketiapin verilen erkek farelerde tiroid follikül hücreli selim adenoma insidansı; kemirgenlere özgü olan karaciğerdeki tiroksin klirensi artışıyla bağlantılı olarak yükselmiştir.

Üreme çalışmaları:

Sıçanlarda prolaktin düzeylerinin yükselmesiyle ilgili etkiler (erkek fertilitesinde sınırda azalma, yalancı gebelik, diestrus dönemlerinin uzaması, koit-öncesi aralığın uzaması ve gebelik oranının düşmesi) görülmüştür ama bu, hormonal üreme kontrolünün türler arasında farklı olması nedeniyle insanları doğrudan ilgilendiren bir durum değildir.

Ketiapin teratojen etkiye sahip değildir.

Mutajen etki çalışmaları:

Ketiapin ile yapılan genetik toksisite çalışmaları, ürünün mutajen ya da klastojen etkide olmadığını göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Prejelatinize nişasta

Sodyum nişasta glikolat

Laktoz monohidrat

Povidon

Kolloidal silikondioksit

Talk

Magnezyum stearat

Opadry II 85G34788 Pink İçeriği:

Titanyum dioksit (E171)

Sarı demir oksit (E172iii)

Siyah demir oksit (E172i)

Kırmızı demir oksit (E172ii)

Polivinil alkol
Talk
Polietilen glikol
Lesitin (soya) (E322)

6.2. Geçimsizlikler

Yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30, 60 ve 90 film kaplı tablet içeren, Opak PVC / PVDC - Alüminyum blister ve karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Neutec İlaç San. Tic. A.Ş.
Yıldız Teknik Üniversitesi Davutpaşa Kampüsü
Teknoloji Geliştirme Bölgesi D1 Blok Kat:3
Esenler / İSTANBUL
Telefon: 0 850 201 23 23
Faks: 0 212 482 24 78
e-mail: bilgi@neutec.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

233/17

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 04.07.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ