

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MADRİNA 100 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

100 mg ketiapine eşdeğer 115,13 ketiapin fumarat

Yardımcı madde:

Laktoz monohidrat (sıgır kaynaklı laktoz) 21,77 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet.

Bir yüzü çentikli, açık sarı renkli, yuvarlak, film kaplı tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- MADRİNA şizofreni tedavisinde endikedir.
- MADRİNA bipolar bozukluk tedavisinde endikedir:
 - Bipolar bozuklukta orta- ileri derece mani ataklarının tedavisinde
 - Bipolar bozukluğa eşlik eden majör depresif atakların tedavisinde
 - Daha önce ketiapin tedavisine yanıt vermiş olan bipolar bozukluğu olan hastalarda manik veya depresif atakların rekürrenslerinin önlenmesinde.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Her bir endikasyon için farklı dozlama şemaları mevcuttur. Bu nedenle hastaların kendi koşullarına uygun dozu aldıklarından emin olunmasını sağlayacak net bilgi verilmelidir.

MADRİNA, yiyeceklerle beraber veya ayrı olarak alınabilir.

Erişkinler

Şizofreni tedavisinde

Şizofreni tedavisinde, MADRİNA 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, mutata 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

Bipolar bozukluğa eşlik eden orta-ileri derece mani atakların tedavisinde MADRİNA 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. Mutata etkili doz aralığı günde 400 ila 800 mg'dır.

Bipolar bozukluktaki majör depresif atakların tedavisinde

MADRİNA günde bir defa yatarken alınmalıdır. 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. Önerilen günlük doz 300 mg'dır. Klinik çalışmalarda 300 mg grubuna kıyasla 600 mg grubunda ilave fayda elde edilmemiştir (Bkz. Bölüm 5.1). 600 mg'dan bireysel olarak fayda sağlanabilir. Bipolar bozukluk tedavisinde 300 mg'ın üzerindeki dozlara uzman hekim gözetiminde başlanmalıdır. Klinik çalışmalar, hastalarda bireysel olarak tolerans konusunda endişe olması durumunda, dozun minimum 200 mg'a kadar düşürülmesinin değerlendirilebileceğini göstermektedir.

Bipolar bozuklukta nükslerin önlenmesi tedavisinde

Bipolar bozukluğun akut tedavisinde, MADRİNA'ya cevap vermiş hastalarda, bipolar bozukluğun manik, karma veya depresif ataklardaki rekürrenslerinin önlenmesi için, aynı dozda MADRİNA uygulanmasına devam edilmelidir. MADRİNA 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.

Uygulama şekli:

MADRİNA, 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 doz ayarlamasına gerek yoktur.

Karaciğer yetmezliği:

Ketiapin, büyük oranda karaciğerde metabolize edilir. Bu nedenle MADRİNA, karaciğer yetmezliği olduğu bilinen hastalarda özellikle tedavinin başlangıç döneminde dikkatle kullanılmalıdır. Karaciğer bozukluğu olan hastalarda tedaviye günde 25 mg ile başlamak gerekir. Daha sonra doz, alınan klinik yanıt ve hastanın tolerabilitesine bağlı olarak, günde 25-50 mg artırılarak etkili doza yükseltilebilir.

Pediyatrik popülasyon:

MADRİNA'nın 18 yaşından küçük çocuk ve ergenlerde kullanımı, bu yaş grubunda kullanımını destekleyen yeterli veri olmadığı için önerilmez. Plasebo kontrollü klinik çalışmalardan elde edilmiş mevcut bilgiler bölüm 4.4, 4.8, 5.1 ve 5.2'de verilmiştir.



Geriyatrik popülasyon:

Diğer antipsikotikler gibi MADRİNA de yaşlılarda, özellikle de başlangıçtaki doz döneminde dikkatle kullanılmalıdır. Yaşlı hastalarda MADRİNA doz titrasyonunun, genç hastalardakinden daha yavaş yapılması ve günlük terapötik dozun daha düşük tutulması gerekebilir. Ketiapinin yaşlı hastalardaki ortalama plazma klerensi, gençlere kıyasla %30-50 arasında değişebilen oranlarda azalmıştır.

Bipolar bozukluk çerçevesinde 65 yaş üzeri hastalardaki depresif ataklarda etkililik ve güvenlik değerlendirilmemiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar

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

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Ketiapinin birçok endikasyonunun olması sebebiyle, güvenlik profili hastanın tanısı ve uygulanan doza bağlı olarak değerlendirilmelidir.

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

Pediyatrik popülasyon

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.

Ketiapinin 18 yaşından küçük çocuklarda ve ergenlerde kullanımı, bu yaş grubunda kullanımını destekleyen veriler olmadığından önerilmez. Ketiapinle yürütülen klinik çalışmalar erişkinlerde tanımlanan, bilinen güvenlik profiline ilave yan etkiler göstermiştir (Bkz. Bölüm 4.8); bazı advers olayların (iştah artışı, serum prolaktin yükselmesi, kusma, rinit ve senkop) erişkinlere kıyasla çocuklar ve ergenlerde görülme sıklığı daha fazladır ya da çocuklar ve ergenler için farklı sonuçlar (ekstrapiramidal semptomlar ve iritabilite) ortaya çıkabilir. Örneğin daha önce erişkinlerde görülmeyen bir olay (kan basıncı artışı) tanımlanmıştır. Çocuklar ve ergenlerde tiroid fonksiyon testlerinde değişiklikler de gözlenmiştir.



Ayrıca büyüme ve matürasyon üzerine ketiabin tedavisinin uzun süreli güvenlilik sonuçları 26 haftadan daha fazla çalışılmamıştır. İdrak ve davranış gelişimi için uzun süreli sonuçlar bilinmemektedir.

Çocuk ve ergen hastalarla yürütülen plasebo kontrollü klinik çalışmalarda ketiabin şizofreni, bipolar mani ve bipolar depresyon için tedavi edilen hastalarda plaseboyla karşılaştırıldığında ekstrapramidal semptomların (EPS) insidansında artış ile ilişkilendirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8).

İntihar / intihar düşüncesi veya klinik kötüleşme

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

Ayrıca, hekimler tedavi edilen hastalığın bilinen risk faktörleri nedeni ile ketiabin tedavisinin ani kesilmesinden sonra intihar ile ilintili olayların potansiyel riskini dikkate almalıdır.

Ketiabin diğer psikiyatrik koşullarda reçete edildiğinde intihar ile ilintili olayların risk artışı ile de ilişkili olabilir. İlaveten, bu koşullar majör depresif ataklara eşlik edebilir. Buna bağlı olarak, diğer psikiyatrik bozukluklar için tedavi edilen hastalar gözlemlenen majör depresif ataklar için tedavi edildiklerinde aynı önlemlerin alınması gözetilmelidir.

İntihar ile ilintili olay öyküsü olan, tedavi başlangıcından önce kayda değer oranda intihar düşüncesi sergileyen hastaların intihar düşüncesi veya intihar teşebbüsü açısından daha büyük bir risk altında oldukları bilinmektedir ve tedavi boyunca dikkatli izlem altında tutulmalıdır. Psikiyatrik bozukluğu olan erişkin hastalarda yürütülen plasebo kontrollü bir metaanaliz 25 yaşından küçük hastalarda plasebo ile kıyaslandığında antidepresanlarla intihar davranışında risk artışı göstermiştir.

Hastalar, özellikle tedavinin erken dönemlerinde ilaç tedavisi ile ilişkili olarak yüksek risk altında olanlar doz değişikliklerini takiben yakın gözetim altında tutulmalıdır. Hastalar (ve hasta bakıcılar) herhangi bir klinik kötüleşme, intihar davranışı veya düşüncesi ve beklenmeyen davranış değişikliklerinin izlenmesi gerektiği hususunda uyarılmalıdır ve eğer bu semptomlar mevcutsa derhal doktora başvurulmalıdır.

Bipolar bozuklukta major depresif atakları olan hastalarla yapılan klinik çalışmalarda, ketiabin ile tedavi edilen 25 yaş altı genç yetişkinlerde plasebo ile tedavi edilenlerle kıyaslandığında intihar ile ilgili olaylar riskinde artış gözlenmiştir (sırasıyla %3 ve %0).

Majör depresif bozukluğu olan hastaların tedavisinde kullanılan ketiabinin nüfusa dayalı retrospektif bir çalışması, ketiabinin diğer antidepresanlarla birlikte kullanıldığı sürede kendine zarar verme geçmişi olmayan 25 ila 64 yaş aralığındaki hastalarda kendine zarar verme ve intihar riskinde artış olduğunu göstermiştir.

Metabolik risk

Klinik çalışmalarda gözlenen kilo, kan şekeri (bakınız hiperglisemi) ve lipid değişiklikleri dahil metabolik profillerinde gözlenen kötüleşme riski değerlendirildiğinde, hastaların metabolik parametreleri tedavinin başlangıcında değerlendirilmeli ve tedavinin seyri sırasında



bu parametrelerdeki değişiklikler düzenli olarak kontrol edilmelidir. Bu parametrelerdeki kötüleşmeler klinik açıdan uygun olduğu şekilde yönetilmelidir (Bkz. Bölüm 4.8).

Ekstrapiramidal semptomlar

Erişkin hastalarda yürütölen plasebo kontrollü klinik çalışmalarda, bipolar bozukluğa eşlik eden depresif atakları ketiapin ile tedavi edilen hastalarda, plasebo ile karşılaştırıldığında ketiapin ekstrapiramidal semptomlarda (EPS) artış ile ilişkilendirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8 ve 5.1).

Ketiapin kullanımı, sübjektif olarak memnuniyetsiz olma veya tedirgin edici bir huzursuzluk hali ile oturma veya ayakta durma becerisinde yetersizliğe eşlik eden sık sık hareket etme ihtiyacı gelişimi ile karakterize akatizi ile ilişkilendirilmiştir. Bunun tedavinin ilk birkaç haftasında görölmesi olasıdır. Bu semptomların oluştuğu hastalarda doz artışı zararlı olabilir.

Tardif diskinezi

Tardif diskinezi belirtileri ve semptomları gelişirse, ketiapin dozunun azaltılması veya kullanımına son verilmesi düşünölmelidir. Tardif diskinezi semptomları kötüleşebilir ya da tedavi kesildikten sonra da artabilir (Bkz. Bölüm 4.8).

Somnolans ve baş dönmesi

Ketiapin 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 oldu ve çoğunlukla hafif ila orta yoğunlukta ydı. Şiddetli yoğunlukta somnolans deneyimleyen hastalar, somnolansın başlangıcından itibaren minimum 2 hafta veya semptomlar iyileşene kadar daha sık temasa gerek duyabilir ve tedavinin kesilmesinin değerlendirilmesi gerekebilir.

Ortostatik hipotansiyon

Ketiapin tedavisi genellikle başlangıç doz ayarlaması periyodunda başlayan somnolans gibi ortostatik hipotansiyon ve buna bağlı baş dönmesi ile ilişkilendirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Bu bilhassa yaşlı hasta popölasyonunda kazara incinme (düşme) görölme sıklığını artırabilir. Bu yüzden hastalara tedavinin potansiyel etkilerine aşına olana dek egzersiz yaparken dikkat etmeleri önerilmelidir.

Ketiapin; bilinen kardiyovasköler hastalığı, serebrovasköler hastalığı veya hipotansiyona zemin hazırlayan diğer koşulları bulunan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Özellikle kardiyovasköler hastalığı olan hastalarda ortostatik hipotansiyon görölürse dozun azaltılması ya da doz titrasyonunun daha kademeli yapılması düşünölmelidir.

Uyku apnesi sendromu

Ketiapin kullanan hastalarda uyku apnesi sendromu rapor edilmiştir. Eş zamanlı olarak santral sinir sistemi depresanı kullanan hastalar ile uyku apnesi öyküsü olan ya da uyku apnesi riski taşıyan aşırı kilolu/obez veya erkek hastalarda ketiapin kullanırken dikkatli olunmalıdır.

Nöbetler

Kontrollü klinik çalışmalarda nöbet insidansı bakımından ketiapin veya plasebo verilen hastalar arasında hiçbir fark görölmemiştir. Nöbet bozukluğu öyküsü olan hastalarda nöbet insidansı hakkında veri yoktur. Diğer antipsikotiklerde de olduğu gibi, nöbet geçirme hikayesi olan hastaların tedavisinde dikkatli olunması önerilmektedir (Bkz. Bölüm 4.8).



Nöroleptik malign sendrom

Nöroleptik malign sendromun, ketiabin dahil antipsikotik ilaç tedavisine eşlik edebildiği bilinmektedir (Bkz. Bölüm 4.8). Klinik belirtilere hipertermi, mental durum değişikliği, kas rijiditesi, otonom instabilite ve kreatinin fosfokinaz düzeylerinin yükselmesi dahildir. Bu durumda ketiabin tedavisi durdurulmalı ve gereken tıbbi tedavi uygulanmalıdır.

Ciddi nötropeni ve agranülositoz

Ketiabin ile yapılan klinik çalışmalarda ciddi nötropeni ($<0,5 \times 10^9/L$) rapor edilmiştir. Ciddi nötropeni vakalarının birçoğu ketiabin ile tedaviye başlanmasından sonraki birkaç ay içinde gelişmiştir. Doz ile belirgin bir ilişki yoktur. Pazarlama sonrası deneyimde, bazı olgular ölümcüldü. Olası nötropeni risk faktörlerine önceden mevcut düşük lökosit sayımı (WBC) ve ilaçla indüklenen nötropeni öyküsü dahildir. Bununla birlikte, bazı vakalar önceden mevcut risk faktörleri olmayan hastalarda meydana gelmiştir. Nötrofil sayımı $<1,0 \times 10^9/L$ olan hastalarda ketiabin tedavisi kesilmelidir. Bununla birlikte, bazı vakalar önceden mevcut risk faktörleri olmayan hastalarda meydana gelmiştir. 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).

Enfeksiyon ya da ateş ile başvuran hastalarda, özellikle bariz predispozan faktörlerin bulunmadığı durumlarda nötropeni düşünülmelidir ve bu hastaların yönetimi, yakından izleme ve acil bakım uygulanarak yapılmalıdır.

Hastalara, ketiabin tedavisi sırasında herhangi bir zamanda meydana gelebilecek, agranülositoz ya da enfeksiyon ile uyumlu belirtileri/semptomları (ör. ateş, güçsüzlük, letarji ya da boğaz ağrısı) hemen bildirmeleri söylenmelidir. Bu hastalarda, özellikle de predispozan faktörlerin bulunmadığı durumlarda, hemen lökosit sayımı ve mutlak nötrofil sayımı (MNS) yapılmalıdır.

Antikolinerjik (muskarinik) etkiler

Ketiabinin aktif bir metaboliti olan Norketiabin, birkaç muskarinik reseptör alt tipi için orta ila güçlü afiniteye sahiptir. Bu etki, ketiabin, önerilen dozlarda, antikolinerjik etkilere sahip diğer ilaçlarla birlikte ve aşırı dozda kullanıldığında, antikolinerjik etkileri yansıtan ADR'lere katkıda bulunur. Ketapiin, antikolinerjik (muskarinik) etkilere sahip ilaçları alan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Ketapiin, halihazırda tanı almış ya da üriner retansiyon, klinik olarak anlamlı prostatik hipertrofi, bağırsak tıkanıklığı veya ilişkili durumlar, artmış göz içi basıncı veya dar açılı glokom öyküsü olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5, 4.8, 5.1 ve 4.9).

Etkileşimler

Bölüm 4.5'e bakınız.

Karbamazepin veya fenitoin gibi kuvvetli hepatik enzim indükleyicisi ile ketiabinin birlikte kullanımı ketiabin plazma konsantrasyonlarında önemli oranlarda azalmaya yol açar ki bu ketiabin tedavisinin etkililiğini etkileyebilir. Hepatik enzim indükleyici alan hastalarda, ketiabin tedavisine başlama sadece hekimin ketiabinin yararlarının hepatik enzim indükleyicinin kesilmesinin yol açacağı risklerden daha fazla olduğunu düşünmesi halinde olmalıdır. İndükleyicideki herhangi bir değişimin kademeli olması önemlidir ve gerekirse indükleyici olmayan bir ilaçla değiştirilir (ör: sodium valproate).



Kilo

Ketiapin kullanan hastalarda, kilo artışı bildirilmiştir. Bu hastalar, kullanılan antipsikotik kılavuzlarına uygun olarak klinik açıdan uygun şekilde gözlemlenmeli ve yönetilmelidir (Bkz. Bölüm 4.8 ve 5.1).

Hiperglisemi

Ketiapin tedavisi sırasında hiperglisemi gelişmesi ve/veya önceden mevcut diyabetin şiddetlenmesi bazen ketoasidoz ile ilişkilendirilmiştir. Birkaç fatal olgu dahil koma nadiren bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Bazı vakalarda, yatıklaştırıcı etken olabilen, kilo artışı rapor edilmiştir. Kullanılan antipsikotik kılavuzlara göre, uygun klinik izleme tavsiye edilebilir. Ketiapin dahil herhangi bir antipsikotik ilaç ile tedavi edilen hastalar hiperglisemi belirti ve bulguları açısından (polidipsi, poliüri, polifaji ve güçsüzlük) gözlenmeli ve diyabetes mellitus hastalarının veya diyabetes mellitus risk faktörleri bulunan hastaların glukoz kontrollerinin kötüleşmesi düzenli olarak takip edilmelidir. Kilo da düzenli olarak izlenmelidir.

Lipidler

Trigliseridlerde, LDL ve toplam kolesterol düzeylerinin yükselmesi ile HDL kolesterolde düşme, ketiapin ile yürütülen klinik çalışmalarda gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Lipid düzeylerindeki değişiklikler, klinikle uyumlu olarak tedavi edilmelidir.

QT aralığının uzaması

Klinik çalışmalarda ve Kısa Ürün Bilgisi'ne uygun olarak kullanıldığında ketiapin, mutlak QT aralığının devamlı uzun olması ile ilişkili değildir. Pazarlama sonrası deneyimde, ketiapinin terapötik dozlarında (Bkz. Bölüm 4.8) ve doz aşımında (Bkz. Bölüm 4.9) QT uzaması gözlenmiştir. Diğer antipsikotiklerde de olduğu gibi ketiapin de, kardiyovasküler hastalığı olanlar veya ailelerinde QT uzaması hikayesi olan hastalarda dikkatle reçete edilmelidir. Ayrıca, ketiapin QT aralığını uzattığı bilinen ilaçlarla reçete edildiğinde veya nöroleptiklerle birlikte kullanıldığında bilhassa konjenital uzun QT sendromu, konjestif kalp yetmezliği, kalp hipertrofisi, hipokalemisi veya hipomagnezemi olan yaşlı hastalara reçete edildiğinde dikkatli olmak gerekir (Bkz. Bölüm 4.5).

Kardiyomiyopati ve miyokardit

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası deneyimde kardiyomiyopati ve miyokardit bildirilmiştir; ancak, ketiapin ile nedensellik ilişkisi tespit edilmemiştir. Kardiyomiyopatiden ya da miyokarditten şüphelenilen hastalarda ketiapin tedavisi yeniden değerlendirilmelidir.

Şiddetli Kutanöz Advers Reaksiyonlar

Stevens-Johnson Sendromu (SJS), Toksik Epi dermal Nekroliz (TEN), Akut Genelleştirilmiş Ekzantematöz Püstüloz (AGEP), Eritema Multiforme (EM) ve Eozinofili ve Sistemik Semptomlarla İlaç Reaksiyonu (DRESS) dahil olmak üzere, şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar (SCAR'lar) ketiapin tedavisi ile birlikte çok nadiren hayatı tehdit eden veya ölümcül olabilen durumlar bildirilmiştir.

SCAR'lar genellikle aşağıdaki semptomların bir veya daha fazlasıyla ortaya çıkar: kaşıntılı veya püstüllerle ilişkili olabilen yaygın deri döküntüsü, ekzfoliyatif dermatit, ateş, lenfadenopati ve olası eozinofili veya nötrofili. Bu reaksiyonların çoğu, ketiapin tedavisine başlandıktan sonraki 4 hafta içinde meydana geldi, bazı DRESS reaksiyonları ketiapin tedavisine başlandıktan sonra 6 hafta içinde meydana geldi. Bu şiddetli cilt reaksiyonlarını düşündüren belirti ve semptomlar ortaya çıkarsa, ketiapin derhal kesilmeli ve alternatif tedavi düşünülmelidir.



Yoksunluk

Ketiapin kullanılmasına aniden son verilmesinden sonra uykusuzluk, bulantı, baş ağrısı, diyare, kusma, sersemlik ve aşırı duyarlılık gibi akut yoksunluk semptomları tanımlanmıştır. Tedaviye en az bir ila iki haftalık bir periyotta 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 metaanalizde, 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.

Parkinson hastalığı (PH)/parkinsonizm olan yaşlı hastalar

MDB'li hastaların tedavisine yönelik popülasyona dayalı retrospektif bir ketiapin çalışması, 65 yaş üstü hastalarda ketiapin kullanımı sırasında ölüm riskinin arttığını göstermiştir. PD'li hastalar analizden çıkarıldığında bu ilişki mevcut değildi. PH'li yaşlı hastalara ketiapin reçete edilirse dikkatli olunmalıdır.

Disfaji

Ketiapin ile disfaji bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Aspirasyon pnömonisi riski bulunan hastalarda ketiapin dikkatli şekilde kullanılmalıdır.

Kabızlık ve intestinal tıkanma

Kabızlık intestinal tıkanma için bir risk faktörünü temsil edebilir. Kabızlık ve intestinal tıkanma ketiapin ile bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Bunlar, intestinal hareketlilik azalmasına yol açan çoklu eşzamanlı tedavi alanlar dahil intestinal tıkanma için yüksek risk altında olan hastalardaki ölümcül raporları da kapsar ve/veya kabızlık bulguları bildirilmeyebilir. İntestinal obstrüksiyon/ileus olan hastaların yönetimi yakından izlenmeli ve acil bakım uygulanarak yapılmalıdır.

Venöz tromboembolizm (VTE)

Antipsikotik ilaçların kullanımları sırasında seyrek olarak venöz tromboembolik olay (VTE) riskine neden olabileceği bildirilmiştir. Antipsikotikler ile tedavi edilen hastaların çoğu kez VTE için risk faktörleri taşımalarından ötürü, ketiapin ile tedavi öncesinde ve sırasında VTE için olası tüm risk faktörleri belirlenmeli ve gerekli önlemler alınmalıdır.

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), safra kesesi taşları ve alkol tüketimi gibi faktörlerin olduğu belirlenmiştir.

İlave bilgi

Akut orta ve şiddetli mani ataklarında ketiabinin divalproeks veya lityum ile birlikte kullanımına ait veriler kısıtlıdır. Bununla beraber bu kombinasyon tedavileri iyi tolere edilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8 ve 5.1). Elde edilen verilere göre 3. haftada aditif etki ortaya çıkmıştır.

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

Hatalı ve kötüye kullanım

Hatalı kullanım ve kötüye kullanım vakaları bildirilmiştir. Alkol veya ilaç kötüye kullanımı öyküsü olan hastalara ketiabin reçetelenirken dikkatli olunması gerekebilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Ketiabin öncelikle merkezi sinir sisteminde etkili bir ilaç olduğundan, ketiabin, yine merkezi sinir sistemini etkileyen diğer ilaçlarla ve alkolle birlikte dikkatle kullanılmalıdır.

Antikolinerjik (muskarinik) etkilere sahip başka ilaçlar almakta olan hastaların tedavisinde dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Sitokrom P450 (CYP) 3A4, ketiabinin sitokrom P450 enzim sistemi aracılığıyla gerçekleşen metabolizmasından sorumlu başlıca enzimdir. Sağlıklı gönüllülerdeki etkileşim çalışmalarında 25 mg ketiabinin, bir CYP3A4 inhibitörü olan ketokonazol ile birlikte kullanılması, ketiabin EAA değerinin 5-8 kat artmasıyla sonuçlanmıştır. Ketiabinin CYP3A4 inhibitörleriyle birlikte kullanılması, bu nedenle kontrendikedir. Ketiabinin ayrıca, greyfurt suyuyla alınması da önerilmemektedir.

Bilinen bir karaciğer enzim indükleyicisi olan karbamazepin tedavisi öncesinde ve sırasında verilen ketiabin farmakokinetiğinin değerlendirildiği çok dozlu çalışmada, karbamazepinle birlikte kullanımın, ketiabin klerensini önemli ölçüde artırdığı görülmüştür. Klerensteki bu artışla, EAA değeriyle ölçülen, sistemik ketiabin etkisi, normal ketiabin uygulamasına göre, karbamazepin ile birlikte kullanılan ketiabinde ortalama % 13'e düşer ancak bu düşüş, bazı hastalarda çok daha yüksek oranda gerçekleşmiştir. Bu etkileşimin bir sonucu olarak plazmadaki ketiabin konsantrasyonları azalabilir, bu da ketiabin tedavisinin etkililiğini azaltabilir. Ketiabinin, bir diğer mikrozomal enzim indükleyicisi olan fenitoinle birlikte verilmesi, ketiabin klerensinin çok yüksek oranda (% 450) artmasına sebep olmuştur. Karaciğer enzim indükleyicisi kullanmakta olan hastalarda ketiabin tedavisine başlanması sadece hekimin, ketiabin 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).



Ketiapin 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. Ketiapin ve tiyoridazinin birlikte kullanılması, ketiapin klerensini yaklaşık %70 oranında arttırmıştır.

Simetidin ile birlikte kullanımı takiben ketiapinin farmakokinetiğinde değişiklik olmamıştır.

Ketiapinle birlikte kullanıldığında lityumun farmakokinetiği, değişmemiştir.

Akut manisi olan erişkin hastalarda, plasebo ve ketiapin XR'a karşı lityum ve ketiapin XR'ın 6 haftalık, randomize bir çalışmasında lityum eklenen grupta plasebo eklenen gruba kıyasla gözlenen ekstrapiramidal ilintili olayların (bilhassa titreme), somnolans ve kilo alma insidansı daha yüksekti (Bkz. Bölüm 5.1).

Birlikte kullanıldığında sodyum valproat ve ketiapinin farmakokinetikleri, klinikte önem taşıyacak şekilde değişmemiştir. Valproat, ketiapin veya her ikisini birlikte alan çocuklar ve ergenlerde monoterapi gruplarına karşı kombinasyon gruplarında lökopeni ve nötropeni insidansı daha yüksek bulunmuştur.

Yaygın olarak kullanılan kardiovasküler tıbbi ürünlerle formal etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

Ketiapin, elektrolit dengesizliğine veya QT 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.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü(Kontrasepsiyon)

Ketiapinin çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kullanımı ve kontrasepsiyon hakkında yeterli bilgi mevcut değildir.

Gebelik dönemi

Ketiapinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.



Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3). Hayvan bulgularının insanlara yönelik potansiyel ilgisi bilinmemektedir.

Birinci trimester

Bireysel raporlar ve bazı gözlemsel çalışmalarda dahi maruziyetin oluştuğu gebeliklerin (yani 300-1000 gebelik sonucu) çok fazla miktarda olmayan yayınlanmış verileri malformasyonlarla ilgili olarak tedaviden kaynaklanan bir risk artışının olduğunu düşündürmemektedir. Bununla birlikte, mevcut verilere dayanılarak kesin bir sonuç çıkarılamamaktadır. Hayvanlarla yapılan çalışmalarda üreme toksisitesi görölmüştür (Bkz. Bölüm 5.3). Bu yüzden ketiabin gebelik esnasında yalnızca; beklenen faydalar, doğabilecek risklerden açıkça daha fazlaysa kullanılmalıdır.

Üçüncü trimester

Gebeliğin üçüncü trimesterinde antipsikotik ilaçlara maruz kalan yeni doğanlar, doğumu takiben şiddeti değişebilen, anormal kas hareketleri (ekstrapiramidal işaretler/ekstrapiramidal semptomlar) ve/veya ilaç kesilme semptomları açısından risk altındadırlar. Bu semptomlar, ajitasyon, hipertoni, hipotoni, tremor, somnolans, respiratuar distres veya beslenme bozukluklarını içermektedir. Dolayısı ile yeni doğanlar dikkatle izlenmelidir.

Laktasyon dönemi

Yayınlanmış raporlarda ketiabinin insanlarda anne sütüne geçmesi hakkında yer alan çok sınırlı verilere istinaden terapötik dozlarda ketiabinin anne sütüne geçmesi tutarlı görünmemektedir. Kuvvetli veriler mevcut olmadığından, emzirmenin çocuk için yararı ve tedavinin kadın için yararı dikkate alınarak emzirme ya da ketiabin tedavisinden hangisinin kesilmesi gerektiğine karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Ketiabinin insan fertilitesi üzerindeki etkileri incelenmemiştir. Sıçanlarda yükselmiş prolaktin düzeylerine bağlı etkiler görölmüştür; ancak bu etkiler insanlar açısından doğrudan ilgili değildir (Bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Santral sinir sistemi üzerindeki primer etkilerinden dolayı ketiabin 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

Ketiabin ile en çok bildirilen Advers İlaç Reaksiyonları (ADR) ($\geq 10\%$) somnolans, baş dönmesi, baş ağrısı, ağız kuruluğu, yoksunluk (ilaç kesilmesi) semptomları, serum trigliserid düzeylerinde yükselme, toplam kolesterolde (ağırlıklı olarak LDL kolesterol) artış, HDL kolesterolde düşme, ağırlık artışı, hemoglobin düşüşü ve ekstrapiramidal semptomlardır.

Ketiabin 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 azalma²²
Yaygın: Lökopeni^{1,28}, nötrofil sayısında azalma, eozinofillerde artış²⁷
Yaygın olmayan: Trombositopeni, anemi, platelet sayısında azalma¹³, nötropeni¹
Seyrek: Agranülositoz²⁶

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Hipersensitivite (alerjik deri reaksiyonları da dahil)
Çok seyrek: Anaflaktik reaksiyon⁵

Endokrin hastalıkları

Yaygın: Hiperprolaktinemi¹⁵, total T₄'de azalma²⁴, serbest T₄' de azalma²⁴, total T₃'de azalma²⁴, TSH' da artış²⁴
Yaygın olmayan: Serbest T₃' de azalma²⁴, hipotiroidizm²¹
Çok seyrek: Uygunsuz antidiüretik hormon sekresyonu

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Serum trigliserid düzeylerinde artış^{10,30}, total kolesterol (genellikle LDL kolesterol) düzeylerinde artış^{11,30}, HDL kolesterol düzeyinde azalma^{17,30}, kilo artışı^{8,30}
Yaygın: İştah artışı, hiperglisemik düzeylere yükselmiş kan glukozu^{6,30}
Yaygın olmayan: Hiponatremi¹⁹, Diabetes Mellitus^{1,5}, önceden var olan diyabetin şiddetlenmesi
Seyrek: Metabolik sendrom²⁹

Psikiyatrik hastalıkları

Yaygın: Anormal rüyalar ve kabuslar, intihar düşüncesi ve intihara eğilimli davranışlar²⁰
Seyrek: Uyurgezerlik ve uykuda konuşma ile uykuyla ilişkili yeme bozuklukları gibi ilişkili reaksiyonlar

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş dönmesi^{4,16}, somnolans^{2,16}, baş ağrısı, ekstrapiramidal semptomlar^{1,21}
Yaygın: Disartri
Yaygın olmayan: Nöbet¹, huzursuz bacak sendromu, tardif diskinezi^{1,5}, senkop^{4,16}, konfüzyonel durum

Göz hastalıkları

Yaygın: Bulanık görme

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Taşikardi⁴, çarpıntı²³
Yaygın olmayan: QT uzaması^{1,12,18}, bradikardi³²
Bilinmiyor: Kardiyomiyopati ve miyokardit



Vasküler hastalıkları

Yaygın:	Ortostatik hipotansiyon ^{4,16}
Seyrek:	Venöz tromboembolizm ¹
Bilinmiyor:	İnme ³³

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın:	Dispne ²³
Yaygın olmayan:	Rinit
Seyrek:	Uyku apnesi sendromu

Gastrointestinal hastalıkları

Çok yaygın:	Ağız kuruluğu
Yaygın:	Kabızlık, dispepsi, kusma ²⁵
Yaygın olmayan:	Disfaji ⁷
Seyrek:	Pankreatit ¹ , intestinal obstrüksiyon/ileus

Hepato-bilier hastalıkları

Yaygın:	Serum alanin aminotransaminaz (ALT) düzeylerinde yükselme ³ , Gamma-GT düzeylerinin yükselmesi ³
Yaygın olmayan:	Serum aspartat aminotransferaz (AST) düzeylerinde yükselme ³
Seyrek:	Sarılık ⁵ , hepatit

Deri ve deri-altı dokusu hastalıkları

Çok seyrek:	Anjiyoödem ⁵ , Stevens-Johnson sendromu ⁵
Bilinmiyor:	Toksik epidermal nekroliz, eritema multiforme, Akut Genelleştirilmiş Ekzantematöz Püstüloz (AGEP), eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç ilişkili döküntü (DRESS), kutanöz vaskülit

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

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

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan:	İdrar retansiyonu
-----------------	-------------------

Konjenital ve kalıtsal/genetik hastalıklar

Bilinmiyor:	Yenidoğan ilaç yoksunluk sendromu ³¹
-------------	---

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan:	Seksüel aktivitede bozukluk
Seyrek:	Priapizm, galaktore, göğüste şişme, adet düzensizliği

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın:	Yoksunluk (ilaç kesilme) semptomları ^{1,9}
Yaygın:	Hafif asteni, periferik ödem, iritabilite, ateş
Seyrek:	Nöroleptik maling sendrom ¹ , hipotermi

Laboratuvar bulguları

Seyrek:	Kan kreatinin fosfokinaz düzeylerinin seviyelerinde artış ¹⁴
---------	---

(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) Bu advers ilaç reaksiyonlarının sıklığı, ketiapin film tablet (çabuk salımlı tablet) formülasyonunun pazara verilme sonrası kullanım verileri temel alınarak hesaplanmıştır.
- (6) En az bir kez açlık kan şekerinin ≥ 126 mg/dL (≥ 7 mmol/L) veya tokluk kan şekerinin ≥ 200 mg/dL ($\geq 11,1$ mmol/L) ölçülmesi.
- (7) Plaseboya karşı ketiapin ile disfaji sıklığındaki artış sadece bipolar depresyon için yapılan klinik çalışmalarda görülmüştür.
- (8) Başlangıca göre %7'den fazla kilo artışı baz alınır. Özellikle tedavinin ilk haftalarında ortaya çıkar.
- (9) 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.
- (10) Trigliseridin en az bir defa ≥ 200 mg/dL ($\geq 2,258$ mmol/L) olarak ölçülmesi.
- (11) Kolesterolun en az bir defa ≥ 240 mg/dL ($\geq 6,2064$ mmol/L) olarak ölçülmesi. LDL kolesterolünde ≥ 30 mg/dL ($\geq 0,769$ mmol/L)'lik artış çok yaygın olarak gözlenmektedir. Hastalarda görülen bu artışın ortalaması $\geq 41,7$ mg/dL ($\geq 1,07$ mmol/L).
- (12) Aşağıdaki metine bakınız.
- (13) Plateletlerin en az bir defa $\leq 100 \times 10^9/L$ olarak ölçülmesi.
- (14) Kan kreatinin fosfokinazın klinik çalışma advers olay raporlarının nöroleptik malign sendrom ile bağlantılı olmaması baz alınmıştır.
- (15) Herhangi bir zamandaki prolaktin düzeyleri (18 yaş üzeri hastalarda): >20 $\mu\text{g/L}$ ($>869,56$ pmol/L) erkekler; >30 $\mu\text{g/L}$ ($>1304,34$ pmol/L) kadınlar.
- (16) Düşüşlere neden olabilir.
- (17) Herhangi bir zamanda HDL kolesterol: < 40 mg/dL (1,025 mmol/L) erkeklerde; < 50 mg/dL (1,282 mmol/L) kadınlarda
- (18) 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 ketiapin ile plasebo arasında benzerdir.
- (19) En az bir defa > 132 mmol/L'den ≤ 132 mmol/L'ye geçiş.
- (20) Ketiapin tedavisi sırasında ya da tedavi kesildikten sonraki erken dönemde intihar düşüncesi ve intihar davranışları olguları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).
- (21) Bkz. Bölüm 5.1
- (22) Açık etiketli ekstansiyon da dahil tüm çalışmalarda ketiapin kullanan hastaların % 11'inde en az bir kez hemoglobin düzeyinde erkeklerde < 13 g/dL (8,07 mmol/L), kadınlarda < 12 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.
- (23) Bu reaksiyonlar sıklıkla taşikardi, baş dönmesi, ortostatik hipotansiyon ve/veya altta yatan kalp/solunum hastalığı zemininde meydana gelmiştir.
- (24) Tüm çalışmalarda başlangıç sonrası herhangi bir zamanda normal başlangıç değerinden olasılıkla klinik olarak önemli değere geçiş. Total T4, serbest T4, total T3 ve serbest T3'deki değişiklikler herhangi bir zamanda $<0,8 \times \text{LLN}$ (pmol/L) ve TSH'daki değişiklik herhangi bir zamanda > 5 mIU/L olarak tanımlanmıştır.
- (25) Yaşlı hastalarda (≥ 65 yaş) kusma sıklığında artış esas alınmıştır.
- (26) Tedavi sırasındaki herhangi bir zamanda nötrofil sayısının başlangıç değeri $\geq 0,5 \times 10^9/L$ 'den $<1,5 \times 10^9/L$ 'ye geçiş (Bkz. Bölüm 4.4).
- (27) 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.



- (28) 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.
- (29) Tüm klinik çalışmalarda ketiabin ile metabolik advers olay raporlarına dayalı.
- (30) Klinik çalışmalarda bazı hastalarda ağırlık, kan glukoz ve lipitleri içeren metabolik faktörlerin birden fazlasında kötüleşme gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).
- (31) Bkz. Bölüm 4.6
- (32) Tedavinin başlangıcında veya sırasında meydana gelir ve hipertansiyon ve/veya baygınlık ile ilişkilendirilir. Sıklığı, bradikardi yan etkisine ve ketiabin ile yapılan klinik çalışmalardaki ilgili olaylara bağlıdır.
- (33) Bir retrospektif, randomize olmayan epidemiyolojik çalışmaya dayanmaktadır.

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

Ketiabin tedavisi ile ilişkili olarak Stevens-Johnson sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN), eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonunun (DRESS) dahil olduğu şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar (SCARs) raporlanmıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Yukarıda erişkinlerde tanımlanan advers ilaç etkilerinin aynılarının çocuklar ve ergenlerde de görüleceği dikkate alınmalıdır. Aşağıdaki tabloda çocuklar ve ergenlerde (10-17 yaş aralığında olanlar) erişkinlere nazaran daha sık görülen veya erişkin popülasyonunda tanımlanmamış olan yan etkileri özetlenmiştir.

Çocuklar ve ergenlerde ketiabin ile ilişkilendirilen, erişkinlere nazaran daha sık görülen veya erişkin popülasyonunda tanımlanmamış Advers İlaç Etkileri

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).

Endokrin hastalıkları

Çok yaygın: Prolaktinde yükselme¹

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: İştah artışı

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Ekstrapiramidal semptomlar¹

Yaygın: Senkop

Vasküler hastalıkları

Çok yaygın: Kan basıncı artışı²

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Rinit

Gastrointestinal hastalıkları

Çok yaygın: Kusma



Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: İritabilite²

1. Herhangi bir zamanda prolaktin seviyeleri (hastalar < 18 yaş): >20 mcg/L (>869,56 pmol/L) erkekler; >26 mcg/L (>1130,428 pmol/L) kızlar. Hastaların %1'inde daha azında prolaktin düzeyi >100 mcg/L olmuştur.
2. Klinik olarak anlamlı olan eşiklerin üzerindeki gruplara göre (Milli Sağlık Enstitüsü (the National Institutes of Health) kriterlerinden uyarlanmıştır) ya da herhangi bir zamanda > 20 mmHg sistolik veya >10 mmHg diastolik kan basıncı, çocuklar ve ergenlerde yürütülen iki akut (3-6 haftalık) plasebo kontrollü çalışmada.
3. Not: Sıklık erişkinlerde gözlenendir, ama farklı klinik çalışmalarla ilişkilendirilebilir, çocuklar ve ergenlerde erişkinlerle kıyaslanabildiği çıkarımı yapılabilir.
4. Bkz. Bölüm 5.1

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli advers ilaç 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

Semptomlar

Doz aşımında bildirilen belirti ve semptomlar genellikle, ilacın bilinen farmakolojik etkilerinin (uyuşukluk, sedasyon, taşikardi, hipotansiyon ve antikolinerjik etkiler) aşırıya kaçması şeklindedir. Doz aşımı QT-uzaması, nöbetler, kesintisiz epilepsi, rabdomyoliz, solunum depresyonu, üriner retansiyon, konfüzyon, deliryum ve/veya ajitasyon, koma ve ölüme neden olabilir. Önceden şiddetli kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda doz aşımı etkilerinde artmış bir riskle karşı karşıya olabilir (Bkz. Bölüm 4.4 Ortostatik Hipotansiyon).

Doz aşımının tedavisi

Ketiapinin 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.

Literatüre göre, hezeyan ve ajitasyonu ve bariz antikolinerjik sendromu olan hastalar 1-2 mg fizostigminle (daimi EKG izlemi altında) tedavi edilebilir. Fizostigminin kardiyak iletim üzerine olası yan etkileri nedeniyle bu standart tedavi olarak önerilmez. Fizostigmin EKG yükselmeleri yoksa kullanılabilir. Disaritmi, herhangi bir seviyede kalp durması veya QRS-genişlemesi olan vakalarda fizostigmin kullanılmaz.

Doz aşımında emilimin önlenmesi incelenmemiştir. Ciddi zehirlenme durumunda mide yıkanmalı ve eğer mümkünse alınımdan sonraki bir saat içinde uygulanmalıdır. Aktif tıbbi kömür verilmesi düşünülmelidir.

Aşırı doz ketiapiin olgularında, refrakter hipotansiyon intravenöz sıvılar ve/veya semptomimetik ajanlar gibi uygun önlemlerle tedavi edilmelidir. Ketiapinin indüklediği alfa



blokajında beta uyarımı hipotansiyonu ağırlaştırabileceğinden epinefrin ve dopaminden kaçınılmalıdır.

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

Ketiapin atipik bir antipsikotiktir. Ketiapin ve insanlarda aktif metaboliti norketiapin çok sayıda nörotransmitter reseptörü ile etkileşime girer. Ketiapin ve norketiapinin beyin serotonin (5HT₂), dopamin D₁ ve D₂ reseptörlerine afinite gösterir. D₂ reseptörlerine nazaran 5HT₂ için daha yüksek seçicilikteki reseptör antagonizminin bu kombinasyonunun tipik antipsikotiklerle karşılaştırıldığında Ketiapin IR'nin klinik antipsikotik özelliklerine ve düşük ekstrapiramidal yan etkisine (EPS) katkıda bulunduğuna inanılmaktadır. Ketiapin ve norketiapin benzodiazepin reseptörlerinde belirgin bir afiniteye sahip değildir; ancak histaminerjik ve adrenerjik alfa1 reseptörlerinde yüksek afiniteye, adrenerjik alfa2 reseptörlerinde orta düzeyde afiniteye ve bazı muskarinik reseptörlerde orta ila yüksek afiniteye sahiptir. Norketiapinin 5HT_{1A} bölgelerinde kısmi agonist etkisi ve NET inhibisyonu, antidepresan olarak Ketiapin IR'nin terapötik etkililiğine katkıda bulunuyor olabilir.

Farmakodinamik etki

Ketiapin kaçınma davranışı gibi antipsikotik aktivite testlerinde aktiftir. Dopamin agonistlerinin davranışsal ve elektrofizyolojik olarak ölçülen etkilerini bloke eder ve D₂-reseptör blokajının nörokimyasal indeksi olan dopamin metabolit konsantrasyonlarını yükseltir.

Klinik öncesi testlerde EPS'nin tahmin edilmesi ketiapiinde tipik antipsikotiklere benzemez ve atipik bir profili vardır. Ketiapin; dopamin D₂ reseptörlerini etkili bir şekilde bloke eden dozlarda, yalnızca hafif bir katelepsiye neden olur. Kronik uygulamayı takiben depolarizasyon blokajını sağlayarak, limbik sistem için seçicilik gösterir, ancak nigrostriatal dopamin içeren nöronlarda göstermez. Ketiapin akut ve kronik uygulama sonrasında haloperidole karşı duyarlı hale getirilmiş veya ilaç tedavisi görmemiş Cebus maymunlarında minimal düzeyde distoniye neden olmuştur (Bkz. Bölüm 4.8).

Klinik Etkililik

Şizofreni

Şizofreni hastalarında ketiapiinin değişik dozları kullanılarak yürütülen üç plasebo kontrollü klinik çalışmada EPS sıklığı veya antikolinerjiklerle eş zamanlı kullanım açısından ketiapiin IR ve plasebo tedavi grupları arasında herhangi bir fark yoktu. Ketiapiinin Plasebo kontrollü bir çalışmada incelenen 75 ila 750 mg/gün ketiapiin sabit dozları EPS artışı ya da eş zamanlı antikolinerjik kullanımı görülmedi. Şizofrenik relapsların önlenmesinde ketiapiin IR'nin uzun süreli etkililiği körleştirilmiş klinik çalışmalarla doğrulanmadı.



Açık etiketli çalışmalarda, başlangıçta tedaviye cevap veren şizofreni hastalarında, ketiapin klinik iyileşme göstermede etkindi; bu uzun süreli etkililiği düşündürmektedir.

Bipolar bozukluk

Plasebo kontrollü dört klinik çalışmada, orta ve şiddetli mani ataklarının tedavisi için ketiapin IR' nin 800 mg/gün'e dek olan dozları incelendi; ikisi monoterapi ve lityum ya da divalproeks ile kombinasyon tedavisiydi. EPS sıklığı veya antikolinerjiklerle eş zamanlı kullanımı açısından ketiapin IR ve plasebo grupları arasında fark yoktu.

Orta ila şiddetli manik ataklarının tedavisinde ketiapin IR iki monoterapi çalışmasında 3. ve 12. haftalarda manik semptomlarının azalmasında plaseboya nazaran üstün etki gösterdi. Takip eden manik ya da depresif atakların önlenmesinde ketiapin IR'nin etkililiğini gösteren uzun dönemli çalışma verileri yoktur. Akut orta ila şiddetli manik ataklarında divalproeks veya lityum ile kombine edilen ketiapin IR verileri 3 ve 6 hafta ile sınırlıdır. Ancak kombinasyon tedavisi iyi tolere edilmiştir. Veriler 3. haftada aditif etki göstermiştir. İkinci bir çalışmada aditif etki 6.haftada görülmemiştir.

Tedaviye yanıt veren hastalarda ketiapin IR'nin 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.

Ketiapin ile yürütülen 4 ilave klinik çalışmada, bipolar I veya bipolar II bozuklukta orta ve şiddetli depresif atakları olan hastalarda, 8 hafta boyunca ketiapin IR'nin 300 mg ve 600 mg'lık dozlarının plasebo ile tedavi edilen hastalara nazaran sonuç ölçümlerinde; MADRS'de ortalama iyileşme ve MADRS total skorunda başlangıca kıyasla en az %50'lik iyileşme olarak tanımlanan yanıtta anlamlı düzeyde üstünlük sağladı. ketiapin IR'nin 600 mg'lık dozunu alan hastalarla 300 mg'lık dozunu alanlar arasında etki şiddeti açısından bir fark gözlenmedi.

Bu çalışmaların ikisinin devam fazında, 300 veya 600 mg ketiapin IR'ye yanıt veren hastalarda uzun süreli tedavi, plaseboya kıyasla, manik semptomlar değil, fakat depresif semptomlar açısından etki gösterdi.

Ketiapin IR' nin duygudurum stabilize edici ajanlarla birlikte kullanımının değerlendirildiği iki rekürens önleme çalışmasında, ketiapin IR kombinasyonunun, manik, depresif veya mikst tip duygudurum epizodu olan hastalarda, duygudurum stabilize edici ajan monoterapisine kıyasla, herhangi bir duygudurum olayının önlenmesine kadar geçen sürenin artması açısından (manik, mikst tip veya depresif) üstün olduğu gösterilmiştir. ketiapin IR, lityum veya valproat ile birlikte günde iki kere toplam 400 mg ila 800 mg/gün dozda uygulanmıştır.

Altı haftalık, randomize bir çalışmada, akut manisi olan erişkin hastalarda, lityum ve ketiapin XR, plasebo ve ketiapin XR ile karşılaştırılmıştır. Lityum eklenen grup ve plasebo eklenen grup arasında YMRS'de (Young Mania Rating Scale) ortalama iyileşme farkı 2,8 olarak bulunmuştur ve tedaviye yanıt veren (başlangıca kıyasla YMRS'de %50'lik iyileşme) hastalar açısından bu fark %11 olarak belirlenmiştir (lityum ilave edilen grupta %79; plasebo ilave edilen grupta %68).

Manik, depresif veya mikst tip duygudurum epizodu olan hastalarda rekürens önlenmesi açısından yapılan uzun dönem (2 yıla kadar tedavi) bir çalışmada, ketiapin, bipolar I



bozukluğu olan hastalarda herhangi bir duygudurum olayının rekürensine kadar geçen süreyi artırması açısından, plaseboya kıyasla, üstün bulundu. Duygudurum olayı yaşayan hasta sayısı ketiapin grubunda 91 (%22,5), plasebo grubunda 208 (%51,5) ve lityum grubunda 95 idi (%26,1). Devam eden ketiapinden lityuma geçen hastalara kıyasla, ketiapine yanıt veren hastalarda, bu sonuç, lityum tedavisine geçişin duygudurum olayının rekürensine kadar geçen sürede bir artış ile ilişkilendirilmediğini ortaya koymuştur.

Klinik çalışmalar, ketiapinin yarılama ömrünün yaklaşık 7 saat olmasına rağmen, günde iki kere verildiğinde ketiapin IR'nin şizofreni ve manide etkili olduğunu göstermiştir. Bu ayrıca ketiapin için 5HT₂- ve D-reseptörlerinde 12 saate dek bulunduğunun belirlendiği pozitron emisyon tomografisi (PET) çalışması ile desteklenmiştir. Güvenlilik ve etkililik 800 mg/gün'den fazla olan dozlarda incelenmemiştir.

Klinik Güvenlilik

Kısa süreli, plasebo kontrollü klinik çalışmalarda, şizofreni ve bipolar manili hastalarda ekstrapiramidal semptom insidansı, plasebo ile benzer bulunmuştur (şizofreni: ketiapin ile %7,8, plasebo ile %8; bipolar mani: ketiapin ile %11,2, plasebo ile %11,4). Kısa süreli plasebo kontrollü MDB ve bipolar depresyon çalışmalarında, plaseboya kıyasla ketiapin ile tedavi edilen hastalarda ekstrapiramidal semptom oranı daha yüksek seyretmiştir. Kısa süreli, plasebo kontrollü bipolar depresyon çalışmalarında, ekstrapiramidal semptom insidansı ketiapin ile %8,9, plasebo ile %3,8 idi. Kısa süreli, plasebo kontrollü, majör depresif bozuklukta monoterapi klinik çalışmalarında, ekstrapiramidal semptom insidansı ketiapin XR ile %5,4, plasebo ile %3,2 idi. Kısa süreli plasebo kontrolü, majör depresif bozukluğu olan yaşlılarda yapılan çalışmalarda, ekstrapiramidal semptom insidansı ketiapin XR ile %9, plasebo ile %2,3 idi. Hem bipolar depresyon hem de MDB'de, advers olay insidansı (akatizi, ekstrapiramidal bozukluk, tremor, diskinezi, distoni, huzursuzluk, istemsiz kas kasılması, psikomotor hiperaktivite ve kas katılığı), tedavi gruplarında %4'ü geçmedi.

Kısa süreli sabit doz (50 mg/gün ila 800 mg/gün) plasebo kontrollü çalışmada (3 ila 8 hafta), ketiapin ile tedavi edilen hastalarda ortalama kilo artışı, 50 mg doz ile 0,8 kg ila 600 mg doz ile 1,4 kg idi (800 mg/gün doz ile daha düşük); plasebo grubunda ise 0,2 kg idi. Ketiapin ile tedavi edilen ve vücut ağırlığının $\geq$ %7'si kadar kilo artışı yaşayan hastaların oranı 50 mg/gün dozunda %5,3, 400 mg/gün dozunda %15,5 idi (600 ve 800 mg/gün dozlarda daha düşük); plasebo ile %3,7 idi.

Altı haftalık, randomize bir çalışmada lityum ve ketiapin XR'ye kıyasla plasebo ve ketiapin XR verilen akut manili erişkin hastalarda, lityum ile kombine tedavi daha fazla advers olaya neden oldu (plasebo ilave edilen grupta %48'e kıyasla lityum ilave edilen grupta %63). Güvenlilik bulguları, lityum grubunda hastaların %16,8'inde, plasebo grubunda hastaların %6,6'sında ekstrapiramidal semptom geliştiğini ortaya koydu. Bu semptomların büyük bir çoğunluğu lityum grubunda %15,6 ve plasebo grubunda %4,9 oranında bildirildiği üzere, tremor idi. Somnolans insidansı da, plasebo ilave edilen ketiapin XR grubuna kıyasla (%5,5), lityum ilave edilen ketiapin XR grubunda daha yüksekti (%12,7). Ayrıca, lityum ilave edilen grupta daha fazla hastada (%8), plasebo grubuna kıyasla (%4,7), tedavi sonrasında kilo artışı gözlemlendi ($\geq$ %7).

Uzun süreli relaps önleme çalışmalarında, hastaların ketiapin ile tedavi edildiği açık etiketli faz (4 ila 36 hafta) ve hastaların ketiapin veya plaseboya randomize edildiği randomize geri



çekilme fazı vardı. Ketiapine randomize edilen hastalarda açık etiketli fazda ortalama kilo artışı 2,56 kg idi; 48. hafta itibariyle, randomizasyon döneminde ortalama kilo artışı, açık etiketli başlangıç fazına kıyasla 3,22 kg idi. Plaseboya randomize edilen hastalarda, açık etiketli fazda ortalama kilo artışı 2,39 kg idi; 48. hafta itibariyle, açık etiketli başlangıç fazına kıyasla, 0,89 kg idi.

Demans ile ilişkili psikoza olan yaşlı hastaların katıldığı plasebo kontrollü çalışmalarda, 100 hasta yılında görülen serebrovasküler advers olay insidansı, plaseboya kıyasla, ketiapiin grubunda yüksek değildi.

Başlangıç nötrofil sayımları $\geq 1,5 \times 10^9/L$ olan hastalardaki tüm kısa süreli, plasebo kontrollü monoterapi çalışmalarında, en az bir kere $< 1,5 \times 10^9/L$ 'ye dönüşme oranı, ketiapiin uygulanan hastalarda % 1,9 iken plasebo uygulananlarda % 1,5 olmuştur. Ketiapiin ve plasebo ile tedavi edilen hastalarda nötrofil sayısının $> 0,5 - < 1 \times 10^9/L$ 'ye dönüşme insidansı 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) ketiapiin 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.

Ketiapiin tedavisi, tiroid hormon düzeylerinde doza bağımlı düşüş ile ilişkilendirildi. TSH düzeyinde değişiklik insidansı, ketiapiin grubunda %3,2, plasebo grubunda %2,7 idi. Bu çalışmalarda T3 veya T4 ve TSH düzeylerinde karşılıklı ve muhtemelen klinik açıdan anlamlı değişiklikler nadiren görüldü ve tiroid hormon düzeylerinde gözlenen değişiklikler, klinik semptomatik hipotiroidi ile ilişkilendirilmedi.

Total ve serbest T4 düzeyinde maksimum ilk 6 haftalık ketiapiin tedavisi sırasında görülen düşüş, uzun süreli tedavi ile devam etmedi. Tüm vakaların yaklaşık üçte ikisinde, ketiapiin tedavisinin sonlandırılması, tedavi süresinden bağımsız olarak, total ve serbest T4 üzerinde geriye döndürülebilir bir etki ile ilişkilendirildi.

Katarakt/ lens bulanıklıkları

Risperidona (2-8 mg/gün) karşı ketiapiin IR'nin (200-800 mg/gün) kataraktojenik potansiyelini değerlendirmek için düzenlenmiş uzun süreli bir klinik çalışmada şizofrenili veya şizoafektif rahatsızlığı olan hastalarda, en az 21 aylık maruziyette lens bulanıklığı derecesinde artış olan hastaların yüzdesi risperidona kıyasla (%10), ketiapiin IR (%4) ile daha yüksek değildi.

Pediyatrik Popülasyon

Klinik etkililik

Ketiapiin IR' nin etkililiği ve güvenliliği, mani tedavisinde 3 haftalık plasebo kontrollü bir çalışmada değerlendirildi (n=284 hasta, ABD; 10-17 yaş). Hasta popülasyonunun yaklaşık %45'inde DEHB tanısı kondu. Bununla birlikte, 6 haftalık plasebo kontrollü şizofreni tedavisi çalışması (n=222, yaş 13-17) yapıldı. Her iki çalışmada da, ketiapiin IR'ye yanıt vermediği bilinen hastalar dışlandı. ketiapiin IR tedavisine 50 mg/gün dozda başlandı ve doz 2. gün 100 mg/gün'e çıkarıldı. Takiben doz hedef doza titre edildi (mani 400-600 mg/gün; şizofreni 400-800 mg/gün); doz günde iki veya üç kere 100 mg/gün artırıldı.



Mani çalışmasında YMRS (aktif eksi plasebo) total skorunda başlangıca kıyasla LS (low salt) ortalama değışiklikte farklılık, 400 mg/gün ketiapin IR için -5,21 ve 600 mg/gün ketiapin IR için -6,56 idi. Cevap oranları (YMRS iyileşmesi $\geq$ %50) ketiapin IR 400 mg/gün için %64, 600 mg/gün için %58 ve plasebo kolu için %37 idi.

Şizofreni çalışmasında PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) total skorunda (aktif eksi plasebo) başlangıca kıyasla LS ortalama değışiklikte farklılık, 400 mg/gün ketiapin IR için -8,16 ve 800 mg/gün ketiapin IR için -9,29 idi. Düşük doz (400 mg/gün) ya da yüksek doz ketiapin rejimi (800 mg/gün), başlangıca kıyasla PANSS total skorunda $\geq$ %30'luk azalma olarak tanımlanan yanıt elde edilen hasta yüzdesi açısından plaseboda üstün değildi. Hem mani hem de şizofrenide, yüksek dozlar sayısal olarak daha düşük yanıt oranları ile sonuçlandı.

Üç kısa dönem plasebo kontrollü monoterapi çalışmasında, bipolar depresyonlu çocuklarda ve ergenlerde (10-17 yaş) ketiapin XR etkililik göstermedi.

Bu yaş grubunda etkililiğın sürdürölmesi veya rekürensın önlenmesine ilişkin veri mevcut değildir.

Klinik güvenlilik

Yukarıda sözü edilen kısa süreli pediatrik ketiapin çalışmaları, plaseboya kıyasla aktif tedavi kolunda EPS oranları, şizofreni çalışmasında %5,3'e kıyasla %12,9; bipolar mani çalışmasında %1,1'e kıyasla %3,6 ve bipolar depresyon çalışmasında %0'a kıyasla %1,1 idi. Plaseboya kıyasla aktif tedavi kolunda başlangıç vücut ağırlığının $\geq$ %7 oranında kilo artışı, şizofreni ve bipolar çalışmalarda %2,5'e kıyasla %17 ve bipolar depresyon çalışmasında %6,8'e kıyasla %13,7 idi. Plaseboya kıyasla aktif tedavi kolunda intihar ile ilişkili olay oranı, şizofreni çalışmasında %1,3'e kıyasla %1,4, bipolar mani çalışmasında %0'a kıyasla %1 ve bipolar depresyon çalışmasında %0'a kıyasla %1,1 idi. Bipolar depresyon çalışmasının tedavi sonrası uzatma takip fazında, iki hastada iki ilave intihar ile ilişkili olay görüldü; bu hastalardan biri olay sırasında ketiapin tedavisi alıyordu.

Uzun dönem güvenlilik

26 haftalık açık etiketli uzatma fazlı akut çalışmalarda (n=380), esnek doz aralığında uygulanan 400-800 mg/gün ketiapin IR, ilave güvenlilik verileri sağladı. Çocuklarda ve ergenlerde kan basıncında artış ve iştah artışı bildirildi; erişkin hastalara kıyasla, çocuklarda ve ergenlerde ekstrapiramidal semptomlar ve serum prolaktin düzeylerinde artış daha sık görüldü (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8). Kilo artışı açısından, uzun dönemde normal büyüme açısından değeriendirildiğinde, başlangıç vücut kütle indeksinde (VKİ) en az 0,5'lik standart sapma artışı, klinik olarak anlamlı değışiklik ölçütü olarak kullanıldı; en az 26 hafta süreyle ketiapin ile tedavi edilen hastaların %18,3'ü bu kriteri karşıladı.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim:

Ketiapin, oral uygulamayı takiben iyi emilir ve büyük ölçüde metabolize olur. Ketiapin biyoyararlanımı, gıda ile birlikte alındığında önemli ölçüde etkilenmez. Aktif metabolit norketiapinin kararlı durum pik molar konsantrasyonları, ketiapin için gözlemlenenin %35'idir.



Ketiapin ve norketiapinin farmakokinetiği, onaylanmış doz aralığı boyunca doğrusaldır.

Dağılım:

Ketiapin plazma proteinlerine % 83 oranında bağlanır.

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.

Radyoaktivitenin yaklaşık %73'ü idrarla ve %21'i feçesle atılmıştır.

Ketiapinin ve norketiapin dahil birçok metabolitin 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. 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:

Yaşlılarda ortalama ketiapin klirensi yaşları 18 ile 65 yaş arasında olan yetişkinlere göre yaklaşık %30 ile 50 arasında azalmıştır.

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).

Pediyatrik popülasyon:

Günde iki kez kararlı halde 400 mg ketiapin ile tedavi edilen, yaşları 10-12 arasında olan 9 çocuk ve 12 ergenden farmakokinetik veriler elde edildi. Kararlı halde doz ile normalleşen ana bileşik ketiapinin plazma düzeyleri, çocuklarda ve ergenlerde (10-17 yaş), erişkinlerinkine benzerdi; ancak çocuklarda C_{maks} değeri, erişkinlere kıyasla gözlenen aralığın daha yüksek ucundaydı. Erişkinlere kıyasla, aktif metabolit norketiapinin AUC ve C_{maks} değeri de çocuklarda (10-12 yaş) daha yüksekti (sırasıyla %62 ve %49); ergenlerde (13-17 yaş) ise bu değerler sırasıyla %28 ve %14 idi.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

İn vitro ve *in vivo* çalışma serilerinde herhangi bir genotoksisite kanıtı yoktu. Laboratuvar hayvanlarında klinikle ilintili dozları takiben sapmalar görüldü, ancak bunlar uzun süreli klinik araştırmalarla doğrulanmadı.

Sıçanlarda tiroid bezinde ortaya çıkan pigmentasyon gözlemlendi; sinomolgus maymunlarında tiroid folikül hücresi hipertrofisi, T_3 düzeylerinde azalma, hemoglobin konsantrasyonunda düşme ile kırmızı ve beyaz kan hücresi sayısında düşme; köpeklerde lens opaklığı ve katarakt gözlemlendi (Bkz. Bölüm 5.1. Katarakt/ lens bulanıklıkları).

Tavşanlarda embriyofötal toksisite çalışmasında karpal/tarsal fleksuranın fötal sıklığı arttı. Bu etki, vücut ağırlığı artışında azalma gibi bariz maternal etkilerin varlığında görüldü. Bu etkiler, maksimal terapötik dozda insanlardaki maruziyete benzer veya çok az üzerinde olan maternal maruziyet seviyelerinde görüldü. İnsanlar için bu bulgunun ilintili olup olmadığı bilinmemektedir.

Sıçanlarda bir fertilité çalışmasında erkek fertilitésinde sınırda azalma ve yalancı gebelik, diestrus dönemlerinin uzaması, koit öncesi aralığın uzaması ve gebelik oranının düşmesi görülmüştür. Bu etkiler prolaktin seviyelerinin yükselmesi ile ilişkilidir ve hormonal üreme kontrolünün türler arasında farklı olması nedeniyle insanları doğrudan ilgilendiren bir durum değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı laktoz)

Mikrokristal selüloz

Dibazik kalsiyum fosfat dihidrat

Sodyum nişasta glikolat

Povidon K-30



Magnezyum stearat
Hidroksipropil metilselüloz
Titanyum dioksit (E171)
PEG 3000
Triasetin
Sarı demir oksit (E172)
Ponceau 4R
FD&C Blue No:2

6.2. Geçimsizlikler

Bilinmiyor.

6.3. Raf ömrü

48 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30 ve 60 film tablet içeren opak PVC/ Al folyo blister ve karton kutu ambalaj

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da artık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik” lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Adı : ASET İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.
Adresi : 34460 İstinye-İstanbul
Tel : (212) 362 18 00
Faks : (212) 362 17 38

8. RUHSAT NUMARASI

2014/389

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 12.05.2014

Ruhsat yenileme tarihi:



10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

