

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KEDAY XR 300 mg uzatılmış salımlı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

300 mg ketiapine eşdeğer miktarda 345,41 mg ketiapin fumarat

Yardımcı maddeler:

Laktoz susuz (inek sütü kaynaklı).....47,0 mg

Trisodyum sitrat dihidrat.....114,0 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Uzatılmış salımlı tablet.

Açık sarı, bombeli, oblong film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- KEDAY XR şizofreni tedavisinde endikedir.
- KEDAY XR 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.
- KEDAY XR Majör Depresif Bozukluğu (MDB) olan, antidepresan monoterapisine yetersiz cevap veren hastalarda majör depresif nöbet tedavisinde, ekleme tedavisinde endikedir (Bkz. Bölüm 5.1).

Hekimler, tedaviye başlamadan önce KEDAY XR'ın güvenlik profiline dikkat etmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

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.

KEDAY XR günde bir kez alınmalı, yemekler ile kullanılmamalıdır. Tabletler bütün halinde yutulmalı ve bölünmemeli, çiğnenmemeli veya ezilmemelidir.

Erişkinler

Şizofreni tedavisinde ve bipolar bozukluğa eşlik eden orta – ileri derece manik atakların tedavisinde

KEDAY XR yemeklerden en az 1 saat önce verilmelidir. Tedavi başlangıcındaki günlük dozlar; birinci gün 300 mg, ikinci gün 600 mg'dır. Önerilen günlük doz 600 mg olmasına rağmen eğer klinik olarak gerekli ise günlük doz 800 mg'a çıkılabilir. Kullanılan doz, alınan klinik yanıt ve hastanın tolerabilitesine bağlı olarak, günde 400-800 mg arasında değişen etkili doz sınırları arasında kalacak şekilde ayarlanmalıdır. Şizofrenideki idame tedavisinde, doz ayarlanmasına ihtiyaç yoktur.

Bipolar bozuklukta majör depresif atakların tedavisinde

KEDAY XR yatarken 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. Önerilen günlük doz 300 mg'dır. Klinik çalışmalarda, 300 mg grubu ile karşılaştırıldığında 600 mg grubunda ilave bir fayda gözlenmemiştir (Bkz. Bölüm 5.1). Bireysel olarak hastalar 600 mg dozdan fayda görebilir. 300 mg'dan yüksek dozlar, bipolar bozukluk konusunda deneyimli doktorlar tarafından başlatılmalıdır. Bireysel olarak hastalarda, toleransla ilgili olaylar olması durumunda, klinik çalışmalarda minimum 200 mg'a kadar doz azaltılmasının değerlendirilebileceği belirtilmiştir.

Bipolar bozuklukta nökslerin önlenmesi tedavisinde

Bipolar bozukluğun akut tedavisinde KEDAY XR'a cevap vermiş hastalarda, bipolar bozukluğun manik, karma veya depresif ataklardaki rekürrenslerin önlenmesi için, yatarken aynı dozda KEDAY XR uygulanmasına devam edilmelidir. KEDAY XR dozu, her bir hastanın klinik cevabına ve toleransına bağlı olarak günde 300-800 mg'lık doz aralığında değişebilir. İdame tedavisi için en düşük etkin dozun kullanılması önemlidir.

MDB'de majör depresif atakların ekleme tedavisinde

KEDAY XR yatmadan önce kullanılmalıdır. Başlangıç dozu olarak 1. ve 2. gün 50 mg ile başlanmalı ve 3. ile 4. gün 150 mg'a çıkılmalıdır. Antidepresan etki, kısa süreli ekleme tedavisi (amitriptilin, bupropion, sitalopram, duloksetin, essitalopram, fluoksetin, paroksetin, sertralin ve venlafaksin- bakınız Bölüm 5.1) çalışmalarında günde 150 mg ve 300 mg'da ve kısa süreli monoterapi çalışmalarında günde 50 mg'da görülmüştür. Daha yüksek dozlarda advers olay riskinde artış vardır. Bundan dolayı hekimler, tedavi için günde 50 mg'dan başlayarak en düşük etkin dozun kullanıldığından emin olmalıdırlar. Daha sonra bireysel hasta değerlendirmesine bağlı olarak doz günde 150 ila 300 mg'a artırmak gereklidir.

Ketiapin çabuk-salımlı tabletlerden geçiş

Ketiapin film tablet (çabuk salımlı ketiapin tablet) kullanarak tedavileri devam eden hastalarda kullanım kolaylığı sağlamak için, kullandıkları günlük toplam doz kadar KEDAY XR günde bir kez verilerek tedavilerine devam edilebilir. Bireysel doz ayarlamalarına ihtiyaç duyulabilir.

Uygulama şekli:

KEDAY XR, günde bir defa aç karnına alınmalıdır. Tabletler bütün olarak yutulmalı, bölünmemeli, çiğnenmemeli ya da ezilmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanmasına ihtiyaç yoktur.

Karaciğer yetmezliği:

Ketiapin, yaygın olarak karaciğerde metabolize edilir. Bu nedenle KEDAY XR, karaciğer yetmezliği olduğu bilinen hastalarda, özellikle tedavinin başlangıç döneminde dikkatli kullanılmalıdır. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda tedaviye, günde 50 mg ile başlanmalıdır. Daha sonra doz, alınan klinik yanıt ve hastanın tolerabilitesine bağlı olarak, günde 50 mg'lık artışlarla, etkili doza yükseltilebilir.

Pediyatrik popülasyon:

KEDAY XR'ın 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 KEDAY XR de yaşlılarda, özellikle tedavinin başlangıç döneminde dikkatle kullanılmalıdır. Yaşlı hastalarda KEDAY XR doz titrasyonunun, genç hastalardakinden daha yavaş yapılması ve günlük terapötik dozun daha düşük tutulması gerekebilir. Ketiapinin yaşlı hastalardaki ortalama plazma klerensi, gençlerdekine kıyasla %30-50 arasında değişebilen oranlarda azalmıştır. Yaşlı hastalarda tedaviye, günde 50 mg ile başlanmalıdır. Daha sonra doz, alınan klinik yanıt ve hastanın tolerabilitesine bağlı olarak, günde 50 mg'lık artışlarla, etkili doza yükseltilebilir.

Majör depresif bozukluğu olan yaşlı hastalarda, majör depresif atakların tedavisine 1-3. günler 50 mg ile başlanmalı, 4. gün doz 100 mg'a ve 8. gün 150 mg'a yükseltilebilir. Günde 50 mg'dan başlayarak, en düşük etkin doz kullanılmalıdır. Bireysel hasta değerlendirmesine bağlı olarak dozun günde 300 mg'a yükseltilmesi gerekiyorsa bu tedavinin 22. gününden önce olmamalıdır.

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

4.3. Kontrendikasyonlar

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

KEDAY XR'ın 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

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

KEDAY XR birkaç endikasyona sahip olduğundan, hastaya konan teşhis ve uygulanan doz açısından güvenlik profili göz önünde bulundurulmalıdır.

MDB hastalarında ek tedavi olarak kullanımda uzun dönemli etkililik ve güvenlik değerlendirilmemiştir; ancak erişkin hastalarda monoterapi olarak kullanımda uzun dönemli etkililik ve güvenlik değerlendirilmiştir (Bkz. Bölüm 5.1).

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. KEDAY XR'ın 18 yaşın altındaki hastalarda kullanımı önerilmez.

Ketiapinin 18 yaşından küçük çocuklarda ve ergenlerde kullanımı, bu yaş grubunda kullanımını destekleyen veriler olmadığından önerilmez. Ketiapinle yürütülen klinik çalışmalar erişkinlerde tanımlanan (Bkz. Bölüm 4.8), bilinen güvenlik profiline ilave yan etkiler göstermiştir; 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 ketiapiin tedavisinin uzun süreli güvenlik sonuçları 26 haftadan daha fazla çalışılmamıştır. İdrak ve davranış gelişimi için uzun süreli sonuçlar bilinmemektedir.

Çocuk ve ergen hastalarla yürütülen plasebo kontrollü klinik çalışmalarda ketiapiin şizofreni, bipolar mani ve bipolar depresyon için tedavi edilen hastalarda plaseboyla karşılaştırıldığında ekstrapiramidal 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 ketiapiin tedavisinin kesilmesinden sonra intihar ile ilintili olayların potansiyel riskini dikkate almalıdır.

Ketiapiin diğer psikiyatrik koşullarda reçete edildiğinde intihar ile ilintili olayların risk artışı ile de ilişkili olabilir. İlâveten, 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 meta analiz 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 majör depresif atakları olan hastalarla yapılan kısa süreli plasebo kontrollü klinik çalışmalarda, ketiabin ile tedavi edilen genç yetişkin hastalarda (25 yaşından daha genç) plasebo ile tedavi edilenlerle kıyaslandığında intihar ile ilgili olaylar riskinde artış gözlenmiştir (sırasıyla %3,0 ve %0). MDB'li hastalarla yürütülen klinik çalışmalarda gözlenen intihar ile ilintili olayların insidansı genç erişkin hastalarda (25 yaşından daha genç) ketiabin için %2,1 (3/144) ve plasebo için %1,3 (1/75)'di.

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

Ketiabin 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 görülmesi olasıdır. Bu semptomların olduğu hastalarda doz artışı zararlı olabilir.

Tardif diskinezi

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

Somnolans ve baş dönmesi

Ketiabin tedavisi sedasyon gibi somnolans ve ilgili semptomlarla ilişkilendirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Bipolar depresyonu ve majör depresif bozukluğu olan hastaların tedavisi için yapılan klinik çalışmalarda, başlangıç genellikle tedavinin ilk 3 gününde oldu ve çoğunlukla hafif ila orta yoğunlukta idi. 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 popülasyonunda kazara incinme (düşme) görülme sıklığını artırabilir. Bu yüzden hastalara tedavinin potansiyel etkilerine aşına olana dek egzersiz yaparken dikkat etmeleri önerilmelidir.

Ketiapin; bilinen kardiyovasküler hastalığı, serebrovasküler hastalığı veya hipotansiyona zemin hazırlayan diğer koşulları bulunan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Ortostatik hipotansiyon görülürse dozun azaltılması ya da doz titrasyonunun daha kademeli yapılması, özellikle kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda düşünülmelidir.

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 görülmemiştir. 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, ketiapin 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 ketiapin tedavisi durdurulmalı ve gereken tıbbi tedavi uygulanmalıdır.

Ciddi nötropeni ve agranülositoz

Ketiapin ile yapılan klinik çalışmalarda ciddi nötropeni ($< 0,5 \times 10^9/L$) rapor edilmiştir. Ciddi nötropeni vakalarının birçoğu ketiapin 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 ketiapin kesilmelidir. 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, KEDAY XR 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

Ketiapinin aktif bir metaboliti olan Norquetiapin, birkaç muskarinik reseptör alt tipi için orta ila güçlü afiniteye sahiptir. Bu etki, ketiapin, önerilen dozlarda, antikolinerjik etkilere sahip diğer ilaçlarla birlikte ve aşırı dozda kullanıldığında, antikolinerjik etkileri yansıtan ADR'lere katkıda bulunur. Ketiapin, antikolinerjik (muskarinik) etkilere sahip ilaçları alan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Ketiapin, 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 de bakınız.

Karbamazepin veya fenitoin gibi kuvvetli hepatik enzim indükleyicisi ile ketiapinin birlikte kullanımı ketiapin plazma konsantrasyonlarında önemli oranlarda azalmaya yol açar ki bu ketiapin tedavisinin etkililiğini etkileyebilir. Hepatik enzim indükleyici alan hastalarda, ketiapin tedavisine başlama sadece hekimin ketiapinin 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: sodyum valproat).

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, yatkinlaştırıcı 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, klinik açıdan uygun şekilde 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 hipomagnesemisi olan, özellikle 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, ketiapiin ile nedensellik ilişkisi tespit edilmemiştir. Kardiyomiyopatiden ya da miyokarditten şüphelenilen hastalarda ketiapiin tedavisi yeniden değerlendirilmelidir.

Yoksunluk

Ketiapiin 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

Ketiapiinin 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. Ketiapiin, 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) ketiapiin kullanılarak yapılan, 10 haftalık, plasebo kontrollü iki çalışmada mortalite insidansı, ketiapiinle tedavi edilen hastalarda %5,5, plasebo verilen hastalarda %3,2 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmalara katılan hastalar, söz konusu popülasyonda beklenen nedenlerle ölmüştür.

Disfaji

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

Kabızlık ve intestinal tıkanma

Kabızlık intestinal tıkanma için bir risk faktörünü temsil edebilir. Kabızlık ve intestinal tıkanma ketiapiin ile bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). 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, ketiapiin 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 ketiapienin 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.

Hatalı ve kötüye kullanım

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

Laktoz

KEDAY XR tabletler laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu gibi nadir genetik problemlili hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

Sodyum

KEDAY XR her dozunda 26,72 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

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

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

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

Bilinen bir karaciğer enzim indükleyicisi olan karbamazepin tedavisi öncesinde ve sırasında verilen ketiapiin farmakokinetiğinin değerlendirildiği çok dozlu çalışmada, karbamazepinle birlikte kullanımın, ketiapiin klerensini önemli ölçüde artırdığı görülmüştür. Klerensteki bu artışla, EAA değeriyle ölçülen, sistemik ketiapiin etkisi, normal ketiapiin uygulamasına göre, karbamazepin ile birlikte kullanılan ketiapiinde ortalama %13'e düşer ancak bu düşüş, bazı hastalarda çok daha yüksek oranda gerçekleşmiştir. Bu etkileşimin bir sonucu olarak plazmadaki ketiapiin konsantrasyonları azalabilir, bu da ketiapiin tedavisinin etkililiğini azaltabilir. Ketiapiinin, bir diğer mikrozomal enzim indükleyicisi olan fenitoinle birlikte verilmesi, ketiapiin klerensinin çok yüksek oranda (%450) artmasına sebep olmuştur. Karaciğer enzim indükleyicisi kullanmakta olan hastalarda ketiapiin tedavisine başlanması sadece hekimin, ketiapiin tedavisinin faydalarının, karaciğer enzim indükörü 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 kardiyovasküler 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 immüno analizlerinde yalancı pozitif sonuçlar rapor edilmiştir. Uygun bir kromatografik teknik ile şüpheli immüno analiz tarama sonuçlarının doğrulanması tavsiye edilmektedir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü(Kontrasepsiyon)

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.

Gebelik dönemi

Birinci trimester

Bireysel raporlar ve bazı gözlemsel çalışmalarda dahi maruziyetin olduğu 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 görülmüştür (Bkz. Bölüm 5.3). Bu yüzden ketiapin 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 ketiapinin insanlarda anne sütüne geçmesi hakkında yer alan çok sınırlı verilere istinaden terapötik dozlarda ketiapinin anne sütüne geçmesi tutarlı görünmemektedir. Kuvvetli veriler mevcut olmadığından, emzirmenin çocuk için yararı ve tedavinin kadın için yararı dikkate alınarak emzirme ya da KEDAY XR tedavisinden hangisinin kesilmesi gerektiğine karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Ketiaipin insan fertilitesi üzerindeki etkileri incelenmemiştir. Sıçanlarda yükselmiş prolaktin düzeylerine bağlı etkiler görülmüştür; 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 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

Ketiaipin 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.

Ketiaipin 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 ²²
Yaygın	: Lökopeni ^{1,28} , nötrofil sayısında azalma, eozinofillerde artış ²⁷
Yaygın olmayan	: Trombositopeni, anemi, platelet sayısında azalma ¹³ , nötropeni ¹

Seyrek : Agranülositoz²⁶

Bağıışıklık 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 hastalıklar

Yaygın : Anormal rüyalar ve kabuslar, intihar düşüncesi ve intihara eğilimli davranışlar²⁰

Seyrek : Uyurgezerlik ve uykuda konuşma ile uykuya 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 diskenezi^{1,5}, senkop^{4,16}

Göz hastalıkları

Yaygın : Bulanık görme

Kardiyak hastalıklar

Yaygın : Taşikardi⁴, çarpıntı²³

Yaygın olmayan : QT uzaması^{1,12,18}, bradikardi³²

Vasküler hastalıklar

Yaygın : Ortostatik hipotansiyon^{4,16}

Seyrek : Venöz tromboembolizm¹

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın : Dispne²³

Yaygın olmayan : Rinit

Seyrek : Uyku apnesi sendromu

Gastrointestinal hastalıklar

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

Hepato-bilier hastalıklar

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

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, pireksi
Seyrek	: Nöroleptik malign sendrom ¹ , hipotermi

Laboratuvar bulguları

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

(1) Bkz Bölüm 4.4

(2) Özellikle tedavinin ilk iki haftası somnolans gözlenir ve genellikle ketiapiin uygulamasının kesilmesiyle etkisi geçer.

(3) Ketiapiin 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 ketiapiin tedavisinde düzelmiştir.

(4) Alfa-1 adrenerjik blokör aktivitesine sahip diğer antipsikotikler gibi ketiapiin 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, ketiapiin 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 ($\geq 7,0$ mmol/L) veya tokluk kan şekerinin ≥ 200 mg/dL ($\geq 11,1$ mmol/L) ölçülmesi.

(7) Plaseboya karşı ketiapiin 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 irritabilitedir. 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) Kolesterolün 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 mcg/L ($> 869,56$ pmol/L) erkekler; > 30 mcg/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 QTC değerinde, ≥ 30 milisaniyelik artışla < 450 milisaniyeden ≥ 450 milisaniyeye saptması 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.

(18) En az bir defa > 132 mmol/L'den ≤ 132 mmol/L'ye geçiş.

(19) Ketiapin XR ketiapin tedavisi sırasında ya da tedavi kesildikten sonraki erken dönemde intihar düşüncesi ve intihar davranışları olguları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

(20) Bkz. Bölüm 5.1

(21) 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.

(22) Bu reaksiyonlar sıklıkla taşikardi, baş dönmesi, ortostatik hipotansiyon ve/veya altta yatan kalp/solunum hastalığı zemininde meydana gelmiştir.

(23) 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.

(24) Yaşlı hastalarda (≥ 65 yaş) kusma sıklığında artış esas alınmıştır.

(25) Tedavi sırasındaki herhangi bir zamanda nötrofil sayısının başlangıç değeri $\geq 1,5 \times 10^9/L$ 'den $< 0,5 \times 10^9/L$ 'ye geçiş (Bkz. Bölüm 4.4).

(26) 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.

(27) 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.

(28) Tüm klinik çalışmalarda ketiapin ile metabolik advers olay raporlarına dayalı.

(29) Klinik çalışmalarda bazı hastalarda ağırlık, kan glukoz ve lipitleri içeren metabolik faktörlerin birden fazlasında kötüleşme gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

(30) Bkz. Bölüm 4.6

(31) Tedavinin başlangıcında veya sırasında meydana gelir ve hipertansiyon ve/veya baygınlık ile ilişkilendirilir. Sıklığı, bradikardi yan etkisine ve ketiapin ile yapılan klinik çalışmalardaki ilgili olaylara bağlıdır.

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

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 ketiapin 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 semptomlar^{3,4}

Yaygın : Senkop

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın : Kan basıncı artışı²

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın : Rinit

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın : Kusma

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın : İrritabilite³

(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 ve hipotansiyon) aşırıya kaçması şeklindedir. Doz aşımı QT-uzaması, nöbetler, kesintisiz epilepsi, rabdomiyoliz, 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. Disaritmî, 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: N05A H04

Etki mekanizması

Ketiapiin atipik bir antipsikotiktir. Ketiapiin ve insanlarda aktif metaboliti norketiapiin çok sayıda nörotransmitter reseptörü ile etkileşime girer. Ketiapiin ve norketiapiinin 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 ketiapiinin klinik antipsikotik özelliklerine ve düşük ekstrapiramidal yan etkisine (EPS) katkıda bulunduğuna inanılmaktadır. Ketiapiin ve norketiapiin 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. Norketiapiinin 5HT_{1A} bölgelerinde kısmi agonist etkisi ve NET inhibisyonu, antidepresan olarak ketiapiin XR'ın terapötik etkililiğine katkıda bulunuyor olabilir.

Farmakodinamik etki

Ketiapiin 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 ketiapinde tipik antipsikotiklere benzemez ve atipik bir profili vardır. Ketiapin dopamin D₂ reseptörlerini etkili bir şekilde bloke eden dozlarda, yalnızca hafif bir katalepsiye 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

Ketiapin XR'ın şizofreni tedavisindeki etkililiği, DSM-IV şizofreni kriterlerini karşılayan hastalarda yürütülen 6 haftalık plasebo kontrollü bir çalışmada ve klinik açıdan stabil olup ayakta tedavi gören hastalarda yürütülen aktif kontrollü ketiapinden, ketiapin XR'a geçiş çalışmasında ortaya konmuştur.

Plasebo kontrollü çalışmadaki primer sonuç değişkeni, PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) skorunda başlangıçtan son değerlendirmeye kadar olan değişiklik olmuştur. Plaseboya kıyasla, ketiapin XR 400 mg/gün, 600 mg/gün ve 800 mg/gün istatistiksel açıdan anlamlı iyileşme sağlamıştır. 600 mg ve 800 mg dozlarının etki boyutu, 400 mg dozuyla sağlanandan daha büyük olmuştur.

6 haftalık aktif kontrollü geçiş çalışmasındaki primer sonuç değişkeni etkililik gözlenmeyen hastaların yani, etkililik sağlanmadığından dolayı tedaviyi bırakan veya PANSS total skorları randomizasyondan itibaren herhangi bir vizitte %20 artmış olan hastaların oranı olmuştur. 400 mg ila 800 mg ketiapin tedavisiyle stabil hale gelmiş olan hastalarda günde bir kez verilen eşdeğer dozdaki ketiapin XR'a geçiş yapıldığında etkililiğin korunduğu görülmüştür.

16 hafta boyunca ketiapin XR tedavisi sürdürülmüş olan stabil şizofreni hastalarındaki uzun süreli bir çalışmada relapsın önlenmesi bakımından ketiapin XR'ın plasebodan daha etkili olduğu izlenmiştir. 6 aylık tedavi sonrasında hesaplanan relaps riski plaseboya kıyasla %68,2'ye kıyasla ketiapin XR tedavi grubu için %14,3 olmuştur. Ortalama doz 669 mg olmuştur. Ketiapin XR tedavisi ile 9 aya kadar (ortalama 7 ay) herhangi bir ilave güvenlik bulgusu ilişkilendirilmemiştir. Özellikle, EPS ile ilişkili advers olaylar ve kilo artışı, uzun dönem ketiapin XR tedavisi ile artmamıştır.

Bipolar bozukluk

Orta ila şiddetli manik epizotların tedavisinde, ketiapin, 3 ve 12. haftalarda manik semptomların azaltılmasında plaseboya kıyasla üstün etkililik göstermiştir. Ketiapin XR'ın etkililiği, ilave 3 haftalık çalışmada da plaseboya kıyasla anlamlı bulunmuştur. Ketiapin XR'ın doz aralığı 400 ila 800 mg/gün olup, ortalama doz yaklaşık 600 mg/gün idi. 3 ve 6. haftalarda akut orta ila şiddetli manik epizotlarda divalproeks ile kombinasyon verileri sınırlı olup, kombine tedavi iyi tolere edildi. Bu veriler, 3. haftada ilave etki gösterdi. İkinci çalışmada ise, 6. haftada ilave bir etki gözlenmedi.

Yapılan bir klinik çalışmada, bipolar I veya bipolar II bozuklukta depresif epizotlarda 300 mg/gün ketiapin XR, plaseboya kıyasla, MADRS total skorun azaltılmasında üstün etkililik gösterdi

Ketiapin ile yürütülen 4 ilave klinik çalışmada, bipolar I veya bipolar II bozuklukta orta ve şiddetli depresif atakları olan hastalarda, 8 hafta boyunca Ketiapin Film Tablet 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 Film Tablet 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 Film Tablete yanıt veren hastalarda uzun süreli tedavi, plaseboya kıyasla, manik semptomlar değil, fakat depresif semptomlar açısından etki gösterdi.

Ketiapinin duygudurum stabilize edici ajanlarla birlikte kullanımının değerlendirildiği iki rekürens önleme çalışmasında, ketiapin kombinasyonunun, manik, depresif veya mikst tip duygudurum epizodu olan hastalarda, duygu durum stabilize edici ajan monoterapisine kıyasla, herhangi bir duygudurum olayının önlenmesine kadar geçen sürenin artması açısından (manik, mikst tip veya depresif) üstün olduğu gösterilmiştir. Ketiapin, 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.

MDB'de majör depresif epizotlar

İki kısa süreli (6 haftalık) bir çalışmaya, önceden en az bir antidepresana yetersiz yanıt vermiş olan hastalar dahil edildi. MADRS total skorundaki iyileşme ile ölçülen depresif semptomlarda azalma bakımından, devam etmekte olan antidepresan tedavisine (amitriptilin, bupropiyon, sitalopram, duloksetin, essitalopram, floksetin, paroksetin, sertralin veya venlafaksin) ek olarak uygulanan 150 mg ve 300 mg/gün dozlarındaki ketiapin XR, tek başına antidepresan tedavisine kıyasla, üstünlük gösterdi (plaseboya kıyasla LS (low salt) ortalama değişiklik 2-3,3 puan).

MDD'de uzun dönem etkililik ve güvenilirlik, ilave tedavi olarak değerlendirilmedi; ancak, erişkin hastalarda monoterapi olarak değerlendirildi (Bkz. aşağıda).

Aşağıdaki çalışmalar ketiapin XR monoterapisi ile gerçekleştirildi; ancak, ketiapin XR yalnızca ilave tedavi olarak endikedir:

Yapılan dört monoterapi çalışmasının üçünde (8 haftaya kadar), majör depresif bozukluk olan hastalarda ketiapin XR 50 mg, 150 mg ve 300 mg/gün, Montgomery-Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği (MADRS) total skorunda iyileşme ile ölçüldüğü üzere, depresif semptomları azaltmada, plaseboya kıyasla, üstünlük gösterdi (plaseboya kıyasla LS ortalama değişiklik 2-4 puan).

Monoterapi ile relaps önleme çalışmasında, depresif epizotlu hastalar en az 12 hafta boyunca açık etiketli ketiapin XR tedavisi ile stabilize edildi ve 52 hafta süreyle günde bir kere ketiapin XR'a veya plaseboya randomize edildi. Randomizasyon fazında ortalama ketiapin XR dozu 177 mg/gün idi. Relaps insidansı, ketiapin XR ile tedavi edilen hastalarda %14,2; plasebo grubunda %34,4 idi.

Majör depresif bozukluğu olan ve demansı bulunmayan yaşlı hastalarda (66 ila 89 yaşlarında) yürütülen kısa süreli (9 haftalık) bir çalışmada, 50 mg ila 300 mg/gün aralığında esnek dozlama yapılan ketiapin XR, MADRS total skoru ile ölçülen depresif semptomları azaltma bakımından plasebo karşısında üstünlük ortaya koymuştur (plaseboya kıyasla LS ortalama değişiklik -7,54). Bu çalışmada ketiapin XR'a randomize edilen hastalara 1-3. günlerde 50 mg/gün ilaç verilmiş, bu doz 4. günde 100 mg/güne, 8. günde 150 mg/güne ve klinik yanıt ve tolerabiliteye bağlı olarak 300 mg/güne kadar arttırılabilmektedir. Ortalama ketiapin XR dozu 160 mg/gün olmuştur. Ekstrapiramidal semptom insidansı haricinde (Bkz. Bölüm 4.8), günde bir kez ketiapin XR'ın yaşlı hastalardaki tolerabilitesi yetişkinlerdeki (18-65 yaş arası) tolerabiliteyle karşılaştırılabilir düzeyde olmuştur. Randomize edilen 75 yaş üzerindeki hastaların oranı %19 olmuştur.

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 %8,0; 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 %9,0, plasebo ile %2,3 idi. Hem bipolar depresyon hem de MDB'de, advers olay insidansı (akutizasyon, 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 dozlarında daha düşük); plasebo ile %3,7 idi.

6 haftalık, randomize bir çalışmada lityum ve ketiapin XR'a 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 (%8,0), 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 itibarıyla, 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 itibarıyla, 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, ketiapin grubunda yüksek değildi.

Başlangıç nötrofil sayıları $\geq 1,5 \times 10^9/L$ olan hastalardaki tüm kısa süreli, plasebo kontrollü monoterapi çalışmalarında, en az bir kez $< 1,5 \times 10^9/L$ 'ye dönüşme oranı, ketiapin uygulanan hastalarda %1,9 iken plasebo uygulananlarda %1,5 olmuştur. Ketiapin ve plasebo ile tedavi edilen hastalarda nötrofil sayısının $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/L$ 'ye dönüşme insidansı aynı olmuştur (%0,2). Başlangıç nötrofil sayıları $\geq 1,5 \times 10^9/L$ olan hastalarla yapılan tüm klinik çalışmalarda (plasebo kontrollü, açık etiketli, aktif karşılaştırma tedavili) ketiapin uygulanan hastalarda nötrofil sayısında en az bir kez $< 1,5 \times 10^9/L$ 'ye dönüşme insidansı %2,9 iken aynı oran $< 0,5 \times 10^9/L$ değeri için %0,21 olmuştur.

Ketiapin tedavisi, tiroid hormon düzeylerinde doza bağımlı düşüş ile ilişkilendirildi. TSH düzeyinde değişiklik insidansı, ketiapin 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 ketiapin tedavisi sırasında görülen düşüş, uzun süreli tedavi ile devam etmedi. Tüm vakaların yaklaşık üçte ikisinde, ketiapin 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 ketiapinin (200-800 mg/gün) kataraktojenik potansiyelini değerlendirmek için düzenlenmiş bir klinik çalışmada şizofrenili veya şizoafektif bozukluğu olan hastalarda, en az 21 aylık maruziyette lens bulanıklığı derecesinde artış olan hastaların yüzdesi risperidona kıyasla (%10), ketiapin (%4) ile daha yüksek değildi.

Pediyatrik Popülasyon

Klinik etkililik

Ketiapinin 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, ketiapine yanıt vermediği bilinen hastalar dışlandı. Ketiapin tedavisine 50 mg/gün dozda başlandı ve doz 2. gün 100 mg/güne 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 ortalama değişiklikte farklılık, 400 mg/gün ketiapin için -5,21 ve 600 mg/gün ketiapin için -6,56 idi. Cevap oranları (YMRS iyileşmesi $\geq$ %50) ketiapin 400 mg/gün için %64, 600 mg/gün için %58 ve plasebo kolu için %37 idi.

Şizofreni çalışmasında PANSS total skorunda (aktif eksi plasebo) başlangıca kıyasla LS ortalama değişiklikte farklılık, 400 mg/gün ketiapin için -8,16 ve 800 mg/gün ketiapin için -9,29 idi. Düşük doz ya da yüksek doz ketiapin rejimi, başlangıca kıyasla PANSS total skorunda %30'luk azalma olarak tanımlanan yanıt elde edilen hasta yüzdesi açısından plasebodan 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 etkililiğin sürdürülmesi veya rekürensın önlenmesine ilişkin veri mevcut değildir.

Klinik güvenlilik

Yukarıda sözü edilen kısa süreli pediatrik ketiapin çalışmalarında, 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 %1,0 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, 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 değerlendirildiğinde, başlangıç vücut kütle indeksinde (VKİ) en az 0,5'lik standart sapma artışı, klinik olarak anlamlı değişiklik 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 uygulama sonrası iyi emilir. Ketiapin XR uygulandıktan yaklaşık 6 saat sonra ketiapin ve norketiapin pik plazma seviyelerine (T_{maks}) ulaşır. Ketiapinin aktif metaboliti olan norketiapinin 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 istatistiki 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 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.

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 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:

Yaşlılarda ortalama ketiapin klerensi, yaşları 18-65 yaş arasındaki yetişkinlere göre yaklaşık %30-50 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 EAA ve C_{maks} değeri de çocuklarda daha yüksekti (sırasıyla %62 ve %49); ergenlerde (13-17 yaş) ise bu değerler sırasıyla %28 ve %14 idi.

Ketiapin XR'ın çocuklarda ve ergenlerde kullanımına ilişkin veri mevcut değildir.

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, T3 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 fertilitesinde 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 susuz (inek sütü kaynaklı)
Mikrokristalin selüloz PH 102
Hidroksipropil metil selüloz 4000 mPa.s
Hidroksipropil metil selüloz 250 mPa.s
Trisodyum sitrat dihidrat
Magnezyum stearat
Sarı demir oksit

Film kaplama materyali No:8 (Opadry Y1 – 7000 White):
Hipromelloz
Titanyum dioksit
Poliyeten glikol 400

6.2. Geçimsizlikler

Bilinmiyor.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30 ve 60 uzatılmış salımlı tablet içeren 254µPVC/51µ PCTFE (ACLAR) Opak - Alüminyum blister ve karton kutu şeklinde ambalajlanmıştır.

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

NOBEL İLAÇ SANAYİİ ve TİCARET A.Ş.
Saray Mahallesi Dr. Adnan Büyükdeniz Caddesi No:14
Ümraniye 34768 İSTANBUL
Tel: (216) 633 60 00
Fax: (216) 633 01-02

8. RUHSAT NUMARASI

2017/132

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 15.03.2017
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ