KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KETİLEPT 200 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Ketiapin (ketiapin fumarat olarak) 200 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı) 32 mg

Yardımcı maddeler için, bkz. 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

Film Kaplı Tablet

Yuvarlak, bikonveks film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- KETİLEPT şizofreni tedavisinde endikedir.
- KETİLEPT 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 / uygulama sıklığı ve süresi :

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

KETİLEPT, yiyeceklerle beraber veya ayrı olarak alınabilir.

Erişkinler

Şizofreni tedavisinde

Şizofreni tedavisinde, KETİLEPT 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, mutat 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 derecedeki mani ataklarının tedavisinde KETİLEPT 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. Mutat etkili doz aralığı günde 400 ila 800 mg'dır.

Bipolar bozukluktaki majör depresif atakların tedavisinde

KETİLEPT 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, KETİLEPT'e cevap vermiş hastalarda, bipolar bozukluğun manik, karma veya depresif ataklardaki rekürrenslerinin önlenmesi için, aynı dozda KETİLEPT uygulanmasına devam edilmelidir. KETİLEPT 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 :

KETİLEPT, 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 KETİLEPT, 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 yanıta ve hastanın tolerabilitesine bağlı olarak, günde 25-50 mg artırılarak etkili doza yükseltilebilir.

Pediyatrik popülasyon:
KETİLEPT'in 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 KETİLEPT de yaşlılarda, özellikle de başlangıçtaki doz döneminde dikkatle kullanılmalıdır. Yaşlı hastalarda KETİLEPT 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 azalmışır.

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

4.3. Kontrendikasyonlar

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

KETİLEPT'in HIV-proteaz inhibitorleri, azol sınıfı antifungal ilaçlar, eritromisin, klaritromisin ve nefazodon gibi, sitokrom P450 3A4 inhibitorleriyle birlikte kullanılması kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.5).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

KETİLEPT'in birçok endikasyonunun olması sebebiyle, güvenlilik profili hastanın tanısı ve uygulanan doza bağlı olarak değerlendirilmelidir.

KETİLEPT 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 güvenlilik 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 ketiapin 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 ketiapin 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. Düzelme tedavinin ilk birkaç haftasında veya daha sonrasında olmayabileceğinden, düzelme 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 ketiapin tedavisinin ani kesilmesinden sonra intihar ile ilintili olayların potansiyel riskini dikkate almalıdır.

Ketiapin 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 başvurmalıdır.

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

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 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 görülmesi olasıdır. Bu semptomların oluştuğu hastalarda doz artışı zararlı olabilir.

Tardif diskinezi

Tardif diskinezi belirtileri ve semptomları gelişirse, ketiapin 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

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 yoğunluktaydı. 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 aşina olana dek egzersiz yaparken dikkat etmeleri önerilmelidir.

Ketiapin; bilinen kardiyovasküler hastalığı, serebrovasküler hastalığı veya hipotansiyona zemin hazırlayan diğer koşulları bulunan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Özellikle kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda ortostatik hipotansyon görülürse dozun azaltılması ya da doz titrasyonunun daha kademeli yapılması 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 x 109/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 $<1,0x10^9$/L olan hastalarda ketiapin 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 (1,5x109/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, KETİLEPT 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, özelikle 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 bakınız.

Karbamazepin veya fenitoin gibi kuvvetli hepatik enzim indükleyicisi ile ketiapinin birlikte kullanımı ketiapin plasma 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: 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, yatkınlaştırıcı 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 diabetes 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 hipomagnesemisi 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.

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 psikozu 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 psikozu 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.

Disfaji

Ketiapin ile disfalji 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 ketiapinin 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 ketapin reçetelenirken dikkatli olunması gerekebilir.

Laktoz

KETİLEPT her bir tablette 62,1 mg laktoz monohidrat içerir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

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

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

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

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 ketiapine karşı lityum ve ketiapinin 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.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri 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 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 KETİLEPT tedavisinden hangisinin kesilmesi gerektiğine karar verilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Ketiapinin 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

Ketiapin ile en çok bildirilen Advers İlaç Reaksiyonları (ADR) (≥%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.

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

Sıklıklar şu şekilde tanımlanır:

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

Kan ve lenf sistem hastalıkları

Çok yaygın:	Hemoglobinde azalma[22]
Yaygın:	Lökopeni[1,28], nötrofil sayısında azalma, eozinofilde artış[27]
Yaygın olmayan:	Trombositopeni, anemi, platelet sayısında azalma[13], nötropeni[1]
Seyrek:	Agranülositoz[26]

Bağışıklık sistemi hastalıkları

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

Endokrin hastalıkları

Yaygın:	Hiperprolaktinemi[15], total T_4'de azalma[24], serbest T_4'de azalma[24], total T_3'de azalma[24], TSH'da artış[24]
Yaygın olmayan:	Serbest T_3'de azalma[24], hipotiroidizm[21]
Çok seyrek:	Uygunsuz antidüretik hormon sekresyonu

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok Yaygın:	Serum trigliserid düzeylerinde artış[10,30], total kolestrol (genellikle LDL kolestrol) düzeylerinde artış[11,30], HDL kolestrol düzeylerinde azalma[17,30], kilo artışı[8,30]
Yaygın:	İştah artışı, hiperglisemik düzeyleri yükselmiş kan glukozu[6,30]
Yaygın olmayan:	Hiponatremi[19], Diabetes Mellitus[1,5,], önceden var olan diyabetin şiddetlenmesi
Seyrek:	Metabolik sendrom[29]

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın:	Anormal rüyalar ve kabuslar, intihar düşüncesi ve intihara eğilimli davranışlar[20]
Seyrek:	Uyurgezerlik ve uykuda konuşma, uyku ile 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:	Nöbet[1], huzursuz bacak sendromu, tardif diskinesi[1,5] , senkop[4,16]

Göz hastalıkları

Yaygın: Bulanık görme

Kardiyak hastalıkları

Yaygın: Taşikardi[4], çarpıntı[23]

Yaygın olmayan: QT uzaması[1,12,18], bradikardi[32]

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Ortostatik hipotansiyon[4,16]

Seyrek: Venöz tromboembolizm[1]

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Dispne[23]

Yaygın olmayan: Rinit

Seyrek: Uyku apnesi sendromu

Gastrointestinal hastalıkları

Çok Yaygın: Ağız kuruluğu

Yaygın: Kabızlık, dispepsi, kusma[25]

Yaygın olmayan: Disfaji[8]

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

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok seyrek: Rabdomiyoliz

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: İdrar retansiyonu

Konjenital ve kalıtımsal/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 malign 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 ≥ 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 (≥ 7,0 mmol/L) veya tokluk kan şekerinin ≥ 200 mg/dL (≥ 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 irritabilitedir. Bu reaksiyonların görülme sıklığı, tedavinin kesilmesinden 1 hafta sonra belirgin derecede düşmüştür.

(10) Trigliseridin en az bir defa ≥ 200 mg/dL (≥ 2,258 mmol/L) olarak ölçülmesi.

(11) Kolesterolun en az bir defa ≥ 240 mg/dL (≥ 6,2064 mmol/L) olarak ölçülmesi. LDL kolestrolümde ≥ 30 mg/dL (≥ 0,769 mmol/L)'lik artış çok yaygın olarak gözlenmektedir. Hastalarda görülen bu artışın ortalaması ≥ 41,7 mg/dL (≥1,07 mmol/L).

(12) Aşağıdaki metine bakınız.

(13) Plateletlerin en az bir defa ≤100 x 109/L olarak ölçülmesi.

(14) Kan kreatinin fosfokinazın klinik çalışma advers olay raporlarının nöroleptik malign sendrom ile bağlantılı olmaması baz alınmıştır.

(15) Herhangi bir zamandaki Pprolaktin düzeyleri (18 yaş üzeri hastalarda): >20 µg/L (>869,56 pmol/L) erkekler; >30 µg/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) KETİLEPT 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 x 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 ≥ 0,5 x 109/L'den <1,5 x 109/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 ≥ 1 x 109 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 ≤ 3 x 109 hücre/L olarak tanımlanmıştır.

(29) Tüm klinik çalışmalarda ketiapin 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 ketiapin ile yapılan klinik çalışmalardaki ilgili olaylara bağlıdır.

QT uzaması, ventriküler aritmi, ani açıklanmamış ölüm, kardiyak arest ve torsades de pointes nöreoleptiklerin 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 ilişklendirilen, erişkinlere nazaran daha sık görülen veya erişkin popülasyonunda tanımlanmamış Advers İlaç Etkileri

Sıklıklar şu şekilde tanımlanır:
Çok yaygın (≥ 1/10), yaygın (≥1/100 ila <1/10), yaygın olmayan (≥1/1,000 ila <1/100), seyrek (≥1/10,000 ila <1/1,000), çok seyrek (<1/10,000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Endokrin hastalıkları
Çok yaygın: Prolaktinde yükselme[1]

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Çok yaygın: İştah artışı

Sinir sistemi hastalıkları
Çok yaygın: Ekstrapiramidal semptomlar[1]
Yaygın: Senkop

Vasküler hastalıkları
Çok yaygın: Kan basıncı artışı[2]

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Yaygın: Rinit
Gastrointestinal hastalıkları
Çok yaygın: Kusma

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: İritabilite[2]

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 reaksiyonlann raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

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. 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 ketiapin olgularında, refrakter hipotansiyon intravenöz sıvılar ve/veya sempatomimetik 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: N05AH04

Etki mekanizması

Ketiapin atipik bir antipsikotiktir. Ketiapin ve insanlarda aktif metaboliti norketiapin çok sayıda nörotransmiter 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 KETİLEPT'in 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 5HT1A bölgelerinde kısmi agonist etkisi ve NET inhibisyonu, antidepresan olarak KETİLEPT'in 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 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

Şizofreni hastalarında ketiapinin değişik dozları kullanılarak yürütülen üç plasebo kontrollü klinik çalışmada EPS sıklığı veya antikolinerjiklerle eş zamanlı kullanım açısından KETİLEPT ve plasebo tedavi grupları arasında herhangi bir fark yoktu. Ketiapinin Plasebo kontrollü bir çalışmada incelenen 75 ila 750 mg/gün ketiapin sabit dozları EPS artışı ya da eş zamanlı antikolinerjik kullanımı görülmedi. Şizofrenik relapsların önlenmesinde KETİLEPT Film Tablet'in 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 KETİLEPT'in 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 KETİLEPT ve plasebo grupları arasında fark yoktu.

Orta ila şiddetli manik ataklarının tedavisinde KETİLEPT iki monoterapi çalışmasında 3. ve 12. haftalarda manik sempromlarının azalmasında plaseboya nazaran üstün etki gösterdi. Takip eden manik ya da depresif atakların önlenmesinde KETİLEPT'in etkililiğini gösteren uzun dönemli çalışma verileri yoktur. Akut orta ila şiddetli manik ataklarında divalproeks veya lityum ile kombine edilen KETİLEPT 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 KETİLEPT'in 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 KETİLEPT Film Tabletin 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. KETİLEPT Film Tabletin 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 KETİLEPT 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, plasebo ve ketiapin 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 rekürensin 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 ragmen, günde iki kere verildiğinde KETİLEPT'in 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 etkilik 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 %8,0; 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 ile %5,4, plasebo ile %3,2 idi. Kısa süreli plasebo kontrolü, majör depresif bozukluğu olan yaşlılarda yapılan çalışmalarda, ekstrapiramidal semptom insidansı ketiapin ile %9,0, 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 ≥%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 ketiapine kıyasla plasebo ve ketiapin 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 grubuna kıyasla (%5,5), lityum ilave edilen ketiapin grubunda daha yüksekti (%12,7). Ayrıca, lityum ilave edilen grupta daha fazla hastada (%8,0), plasebo grubuna kıyasla (%4,7), tedavi sonrasında kilo artışı gözlendi (≥%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 psikozu olan yaşlı hastaların katıldığı plasebo kontrollü çalışmalarda, 100 hasta yılında görülen serebrovasküler advers olay insidansı, plaseboya kıyasla, ketiapin grubunda yüksek değildi.

Başlangıç nötrofil sayımları ≥ 1,5x109/L olan hastalardaki tüm kısa süreli, plasebo kontrollü monoterapi çalışmalarında, en az bir kere < 1,5x109/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-< 1,0x109/L'ye dönüşme insidansı aynı olmuştur (% 0,2). Başlangıç nötrofil sayımları ≥1,5x109/L olan hastalardaki tüm klinik çalışmalarda (plasebo kontrollü, açık etiketli, aktif karşılaştırma tedavili) ketiapin uygulanan hastalarda en az bir < 1,5x109/L nötrofil sayımına sapma olayının insidansı % 2,9 iken aynı oran < 0,5x109/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 KETİLEPT'in (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), KETİLEPT (%4) ile daha yüksek değildi.

Pediyatrik Popülasyon

Klinik etkililik

KETİLEPT'in 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, KETİLEPT'e yanıt vermediği bilinen hastalar dışlandı. KETİLEPT 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 değişiklikte farklılık, 400 mg/gün KETİLEPT için -5.21 ve 600 mg/gün KETİLEPT için -6,56 idi. Cevap oranları (YMRS iyileşmesi ≥%50) KETİLEPT 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 değişiklikte farklılık, 400 mg/gün KETİLEPT için -8,16 ve 800 mg/gün KETİLEPT için -9,29 idi. Düşük doz (400 mg/gün) ya da yüksek doz ketiapin rejimi (800 mg/gün), 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 etkililik göstermedi.

Bu yaş grubunda etkililiğin sürdürülmesi veya rekürensin 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 ≥%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 KETİLEPT, 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. KETİLEPT uygulandıktan yaklaşık 6 saat sonra ketiapin ve norketiapin pik plazma seviyelerine (Tmaks) ulaşılır. Ketiapinin aktif metaboliti olan N-desalkil ketiapinin sabit düzeylerdeki maksimal molar konsantrasyonları, ketiapinin % 35'i kadardır.

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 bileşiği %5'inden daha azdır.

Ketiapinin sitokrom P450 aracılığıyla metabolize edilmesinden sorumlu başlıca enzimin CYP3A4 olduğu in vitro invitro 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 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. 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 ketiapinin klerensi, yaşları 18 ila 65 arasında olan yetişkinlere göre yaklaşık %30 ile 50 arasında azalmıştır.

Böbrek yetmezliği:
Ketiapinin ortalama plazma klerensi, şiddetli böbrek bozukluğu (kreatinin klerensi <30 ml/dk/1,73m^2) 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).

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 gözlendi; 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 gözlendi (Bkz. Bölüm 5.1. Katarakt/ lens bulanıklıkları).

Pediatrik 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.

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 fertilite 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

Koloidal susuz silika
Magnezyum stearat
Povidon K90
Sodyum nişasta glikolat (tip A)
Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı)
Mikrokristalin selüloz
Opadry II 33G28523 Beyaz
Opadry II 33G24283 Pembe

6.2. Geçimsizlikler

Bilinmiyor.

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki sıcaklıkta orijinal ambalajında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutuda, her blisterde 10 film kaplı tablet bulunan 3 veya 6 blister ve kulanma talimatı bulunur.

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Farma-tek İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Ümraniye / İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2018 / 490

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 05.08.2016
Ruhsat yenileme tarihi: 10.09.2018

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ