

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GYREX® 400 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir tablet 400 mg Ketiapin baz içerir (460.52 mg Ketiapin fumarat olarak).

#### Yardımcı maddeler:

Bir tablette; 82.80 mg Laktoz monohidrat, 72 mg Sodyum nişasta glikolat bulunur. Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film Kaplı Tablet.

Sarı renkli, oval, bombeli, bir yüzünde "Q400" logosu bulunan, film kaplı tabletler.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

GYREX®,

- Şizofreni tedavisinde,
- Bipolar bozuklukların eşlik ettiği mani ataklarının tedavisinde,
- Bipolar bozuklukta orta-ileri derecede şiddette depresif atakların akut (8 hafta) tedavisinde endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji:

GYREX®, yemek sırasında ya da yemeklerden ayrı olarak, günde iki kez alınmalıdır.

##### Uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinlerde:

Şizofreni tedavisinde

Tedavinin ilk 4 günündeki toplam günlük doz 50 mg (1. gün), 100 mg (2. gün), 200 mg (3. gün) ve 300 mg'dır (4. gün).

Dördüncü günden itibaren, GYREX®'in olağan etkin dozu günde 300 mg'dır.

Her hastadaki klinik yanıt ve hastanın gösterdiği toleransa bağlı olarak, doz günde 150-750 mg aralığında ayarlanabilir.

Günlük 800 mg'dan daha yüksek dozların güvenilirliği klinik çalışmalarda incelenmemiştir.

Bipolar bozuklukların eşlik ettiği mani ataklarının tedavisinde

Tedavinin ilk 4 günündeki toplam günlük doz 100 mg (1. gün), 200 mg (2. gün), 300 mg (3. gün) ve 400 mg'dır (4. gün). Daha sonra dozun 800 mg'a çıkartılması sırasında 6. güne kadar günlük doz artırımını 200 mg'ı geçmemelidir. Doz her hastadaki klinik yanıt ve hastanın gösterdiği toleransa göre günlük 200-800 mg'lık bir sınır içinde ayarlanabilir. Etkin doz genellikle günde 400-800 mg arasındadır.

Bipolar bozukluktaki orta-ileri derecede şiddette depresif atakların akut (8 hafta) tedavisinde GYREX<sup>®</sup>, günde bir kez yatmadan önce alınmalıdır. Önerilen günlük doz 300 mg'dır. Doz ayarlama planı 1-4. günlerde sırasıyla 50, 100, 200 ve 300 mg/gün şeklindedir. Daha yüksek dozlarla (600 mg) herhangi ilave bir yarar görülmemiştir.

**Uygulama şekli:** GYREX<sup>®</sup>, oral yolla kullanılır.

**İdame tedavisi:**

Şizofrenik hastalarda ketiapinin ne kadar süre verileceği sorusunun yanıtına ilişkin kanıt bulunmamasına rağmen, idame tedavisinin etkinliği diğer birçok antipsikotik ilaç için iyice belirlenmiştir.

Bu sebeple, hastaların GYREX<sup>®</sup>'i almayı sürdürmeleri önerilmektedir; düzelmenin sürdürülmesi için gerekli en düşük dozun kullanılması önerilmektedir.

Hastalar, idame tedavisine ihtiyaç duyup duymadıklarının belirlenmesi için düzenli aralıklarla incelenmelidir.

**Eskiden ketiapin kullanmış olan hastalarda kesilen tedavinin yeniden başlatılması:**

Bu tür hastalara ilişkin de herhangi bir veri bulunmamaktadır. Eğer eskiden görmekte olduğu ketiapin tedavisini kesmiş olan hastalarda GYREX<sup>®</sup>'in yeniden kullanılması gerekirse; GYREX<sup>®</sup>'i kesmelerinin üzerinden henüz bir hafta geçmemiş olan hastalarda tedaviye yeniden başlanıldığında, idame tedavisinde kullanılan dozla tedavi sürdürülebilir. GYREX<sup>®</sup> tedavisini kesmelerinin üzerinden bir haftadan fazla bir zaman geçen hastalarda hastanın klinik yanıtına göre etkili dozun belirlenmesi için başlangıç titrasyon programı uygulanmalıdır.

**Diğer antipsikotiklerden geçiş:**

Diğer antipsikotiklerden ketiapine geçiş ya da ketiapin ile diğer antipsikotiklerin birlikte kullanılmalarına ilişkin sistemli bir şekilde derlenmiş herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Bazı şizofrenik hastalarda almakta oldukları antipsikotik tedavinin hemen kesilmesi mümkün olsa da, hastaların çoğunda ilacın yavaş yavaş kesilmesi çok daha uygun olacaktır. Bütün hastalarda, geçiş sırasında iki antipsikotik ilacın birlikte kullanılması gerektiğinde, birlikte uygulama süresi mümkün olduğunca kısa tutulmalıdır.

Şizofrenik hastaların depo antipsikotiklerden GYREX<sup>®</sup>'e geçişlerinde, eğer tıbben uygunsuzsa, GYREX<sup>®</sup> tedavisine bir sonraki enjeksiyon döneminde başlanmalıdır. Önceki depo antipsikotik tedavisinin ekstrapiramidal yan etkilerinden dolayı mevcut tedavinin sürdürülmesinin gerekli olup olmadığı düzenli aralıklarla değerlendirilmelidir.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek yetmezliği:**

- Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi = 10-30 ml/dakika/1,73 m<sup>2</sup>) olan hastalarda ketiapinin oral plazma klerensi yaklaşık %25 azalmasına rağmen, klinik çalışmada ilacın plazma düzeyinin, aynı ketiapin dozunun alınmasından sonra normal ve böbrek yetmezliği olan hastalarda değişmediği gösterilmiştir. Bu sebeple, bu hastalarda GYREX<sup>®</sup> dozunun ayarlanması gerekmemektedir.

**Karaciğer yetmezliği:**

- Ketiapin karaciğerde yaygın bir şekilde metabolize olmaktadır ve karaciğeri bozuk hastalarda normal karaciğer fonksiyonuna sahip hastalara kıyasla oral plazma klerensi %25 daha düşüktür. Bu sebeple, karaciğer rahatsızlığı olduğu bilinen hastalarda özellikle tedavinin başlangıç döneminde ilacın dozunu değiştirmek gerekebilir.

Önerilen başlangıç dozu günde 25 mg'dır. Bu doz, klinik yanıt ve hastanın gösterdiği toleransa bağlı olarak, etkili doza erişinceye kadar günde 25-50 mg'lık artışlar şeklinde artırılmalıdır.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Ketiapinin güvenilirlik ve etkinliği çocuklarda ve adolesanlarda belirlenmemiştir. GYREX®'in 18 yaşın altındaki hastalarda kullanımı önerilmez.

#### **Geriyatrik popülasyon:**

Diğer antipsikotiklerde olduğu gibi GYREX®, özellikle başlangıçtaki doz ayarlama dönemi sırasında yaşlılarda dikkatli şekilde kullanılmalıdır.

Yaşlı hastalarda önerilen başlangıç dozu günde 25 mg'dır. Bu doz, genellikle genç hastalarinkinden daha düşük olan etkili doza erişinceye kadar günde 25-50 mg artırılmalıdır.

Klinik çalışmada gösterildiği gibi ketiapinin oral plazma klerensi, 65 yaş ve üstü hastalarda %30-50 oranında azalabilmektedir ve bu hastalarda dozun ayarlanması gerekebilir.

Yaşlı hastalardakine benzer şekilde, güçten düşmüş ya da hipotansif reaksiyonlara eğilimi olan hastalarda daha yavaş doz titrasyonu ve daha düşük düzeyde terapötik doz uygulanması önerilmektedir.

#### **4.3. Kontrendikasyonlar**

GYREX® ürünün herhangi bir bileşenine karşı aşırı duyarlılık gösteren hastalarda kontrendikedir.

Ketiapinin güvenilirlik ve etkinliği çocuklarda ve adolesanlarda belirlenmiş değildir.

#### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

**UYARI: DEMANSLI YAŞLI HASTALARDA ARTAN ÖLÜM RİSKİ (Aşağıdaki detaylı bilgilere bakınız).**

- **Atipik antipsikotik ilaçlar artan ölüm riski ile ilişkilendirilmektedir.**
- **Ketiapinin demans ile ilişkili psikoz görülen yaşlı hastalarda kullanımı onaylanmamıştır.**

- Demans ile ilişkili psikozlu yaşlı hastalarda artan mortalite: Ketiapin dahil atipik antipsikotik ilaçlar demans ile ilişkili psikozlu yaşlı hastalarda artan mortalite riski ile ilişkilendirilmektedir: Mortalite nedenleri çeşitlidir.

- Hiperglisemi ve Diabetes Mellitus (DM): Ketiapin dahil atipik antipsikotiklerle tedavi uygulanan hastalarda ketoasidoz, hiperosmolar koma ve mortalite bildirilmiştir. Atipik antipsikotik tedavisi gören hastaların tümü polidipsi, poliüri, polifaji ve güçsüzlük dahil hiperglisemi semptomları için izlenmelidir. Tedaviye başlanırken DM için risk faktörleri bulunan hastalara tedaviden önce ve tedavi sırasında kan glukoz testi yapılmalıdır.

- Malign Nöroleptik Sendrom (MNS): Ketiapin dahil antipsikotik ilaçlar ile ölümcüllük riski yüksek semptom kompleksi bildirilmiştir.

Klinik çalışmalarda, olası MNS vakaları, hastaların yaklaşık %0,1'inde olmak üzere oldukça nadir şekilde bildirilmiştir ("4.8. İstenmeyen etkiler" bölümüne bakınız). Hipertermi, zihinsel durumun değişmesi, kas sertliği, otonomik instabilite (düzensiz kalp ritmi ya da kan

basıncı, terleme, aritmi) ve kreatinin fosfokinazın artışı hastalığın klinik belirtileridir. Böyle bir durumda, GYREX® tedavisi kesilmeli ve uygun tıbbi tedavi uygulanmalıdır.

- Kardiyovasküler hastalık: Kardiyovasküler hastalığı, serebrovasküler hastalığı ya da hipotansiyona yatkın diğer hastalıkları olan hastalarda GYREX® dikkatli şekilde kullanılmalıdır.
- Ortostatik hipotansiyon: Ketiapin tedavisi ile özellikle başlangıçtaki doz titrasyon döneminde baş dönmesi, taşikardi ve senkop ile ilişkilendirilmiştir.
- QTc uzaması: Klinik çalışmalarda, ketiapin QTc aralığında kalıcı bir artışa yol açmamıştır. Ancak, diğer antipsikotiklerde olduğu gibi, özellikle yaşlılarda, QTc aralığını uzattığı bilinen ilaçlarla birlikte ketiapin verildiğinde dikkatli olunmalıdır. Ketiapin uzun QT sendromu / Torsades de Pointes'e neden olabilir. Bu nedenle tanısı konmuş veya şüpheli konjenital uzamış QT sendromu veya Torsades de Pointes hastalarında kesinlikle kullanılmamalıdır. Kadınlarda Torsades de Pointes oluşma riski erkeklerden daha fazla olabilir.
- Lökopeni, nötropeni ve agranülositoz: GYREX® dahil atipik antipsikotikler ile lökopeni, nötropeni ve agranülositoz bildirilmiştir. Lökosit (WBC) sayımı düşük olan veya eskiden lökopeni/nötropeni geçirmiş olan hastalar, tedavinin ilk birkaç ayında sıklıkla uygulanan tam kan sayımı (CBC) ile izlenmeli ve diğer etken faktörlerin bulunmadığı durumlarda WBC'de düşüşün ilk işaretinde GYREX® tedavisi kesilmelidir.
- Tardif diskinezi: Akut veya kronik tardif diskinezi gelişebilir.
- Katarakt: Uzun süreli ketiapin tedavisi sırasında hastalarda lens değişiklikleri gözlenmiştir. Tedavinin başlangıcında ve tedavi sırasında her 6 ayda bir lens muayenelerinin yapılması önerilmektedir.
- Hiperlipidemi: Ketiapin verilen şizofrenik hastaların sırasıyla %11 ve %17'sinde başlangıç düzeyine kıyasla kolesterol ve trigliserid düzeylerinde artış gözlenirken plasebo grubunda hafif düşüşler kaydedilmiştir. Bu değişiklikler, ketiapin tedavisi gören hastalarda gözlenen kilo artışı ile yalnızca zayıf bir ilişki göstermiştir ("**4.8. İstenmeyen etkiler**" bölümüne bakınız).
- Ketiapin, demans ile ilişkili psikozlu yaşlı hastalar için onaylanmamış olup, kullanılmamalıdır. Diğer yeni nesil (atipik) antipsikotik ilaçlarda olduğu gibi bu ilaç da demanslı olan yaşlı hastaların psikozlarında kullanıldığında serebrovasküler olaylar, enfeksiyon, kalp yetmezliği ile ani ölüm ve benzeri nedenlerle ölüm riskinde artışa neden olma olasılığı taşımaktadır.
- Epileptik nöbetler: Kontrollü klinik çalışmalarda, ketiapin ya da plasebo verilen hastalarda epileptik nöbet insidansı açısından bir fark saptanmamıştır. Diğer antipsikotiklerde olduğu gibi, GYREX® eskiden epileptik nöbet geçirmiş olan hastalarda ve nöbet eşiğini güçlü bir şekilde düşürebilecek olan durumlarda (örneğin; Alzheimer hastalığı, 65 yaşından büyük olmak) kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.
- İntihar: 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, düzelme görülene kadar hastalar yakından takip edilmelidir. İntihar riskinin iyileşmenin erken evrelerinde artabileceği genel bir klinik deneyimdir. Ketiapinin reçete edildiği diğer psikiyatrik durumlar da intihar ile ilgili olayların artma riski ile ilişkili olabilir. Buna ek olarak bu durumlar majör depresif bozuklukla birlikte olabilir. Bu sebepten majör depresif bozukluğu olan hastaları tedavi ederken alınan önlemlerin aynısı diğer psikiyatrik bozuklukları olan hastaları tedavi ederken de alınmalıdır.

İntihar ile ilgili olay öyküsü olan hastaların veya tedaviye başlamadan önce önemli derecede intihar fikri sergileyen hastaların, intihar düşüncesi veya intihar girişimi açısından büyük risk altında oldukları bilinmeli ve bu hastalar tedavi boyunca dikkatle takip edilmelidir. Psikiyatrik bozukluğu olan yaklaşık 4400 çocuk ve adolesan ve 77000 erişkin hastada antidepresan ilaçlara ilişkin olarak yapılan plasebo kontrollü klinik çalışmaların FDA tarafından yürütülen bir meta-analizi, çocuklarda, adolosanlarda ve 25 yaşın altındaki genç erişkin hastalarda plaseboya kıyasla antidepresanların intihar davranış riskini artırdığını göstermiştir. Bu meta-analiz ketiapin ile yürütülen klinik çalışmaları içermemektedir.

Antidepresan ilaçların çocuklar ve 24 yaşına kadar olan gençlerdeki kullanımlarının, intihar düşünce ya da davranışlarını arttırma olasılığı bulunmaktadır. Bu nedenle özellikle tedavinin başlangıcı ve ilk aylarında, ilaç dozunun arttırılma/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 edicilerce yakinen izlenmesi gereklidir.

- Hipotiroidizm: Ketiapinle yapılan klinik çalışmalar, terapötik doz aralığının üst ucundaki dozlarda toplam ve serbest tiroksin (T4) düzeylerinde doza bağlı olarak yaklaşık %20'lik bir düşüş olduğunu, bu etkinin tedavinin ilk 2 ila 4 haftasında en yüksek düzeyde seyrettiğini ve daha uzun süreli tedavide herhangi bir adaptasyon veya progresyon olmaksızın devam ettiğini göstermiştir. Genel olarak bu değişiklikler klinik olarak anlamlı olmayıp hastaların çoğunda TSH değişmemiş, TBG düzeyleri etkilenmemiştir. Neredeyse tüm vakalarda, tedavinin süresine bakılmaksızın toplam ve serbest T4 düzeyleri tedavinin kesilmesiyle birlikte tedavi öncesi düzeylere dönmüştür. Ketiapin alan hastaların yaklaşık %0,4'ü (12/2791) monoterapi çalışmaları sırasında TSH'da artış yaşamıştır. TSH artışı görülen hastaların altısına tiroid replasman tedavisi uygulanmıştır. Ketiapinin adjuvan tedavi olarak lityum veya divalproatla birlikte uygulandığı mani çalışmalarında, plasebo uygulanan hastaların %7'sine kıyasla (15/203), ketiapin verilen hastaların %12'sinde (24/196) TSH düzeylerinde artış gözlenmiştir. TSH düzeylerinde artış görülen ketiapin alan hastaların 3'ünde aynı zamanda düşük serbest T4 düzeyleri gözlenmiştir ("**4.8. İstenmeyen etkiler**" bölümüne bakınız).

- Disfaji: Antipsikotik ilaç kullanımı sırasında özofageal dismotilite ve aspirasyon görülebilmektedir. Başta ilerlemiş Alzheimer hastalığı olanlar olmak üzere, yaşlı hastalarda aspirasyon pnömonisi sık karşılaşılan bir morbidite ve mortalite nedenidir. Aspirasyon pnömonisi riski bulunan hastalarda GYREX® ve diğer antipsikotik ilaçlar dikkatli şekilde kullanılmalıdır.

- Transaminaz düzeylerinde yükselmeler: Serum transaminazlarında (başta ALT) asemptomatik, geçici ve geri dönüşlü yükselmeler bildirilmiştir. Şizofreni çalışmalarında, 3 ila 6 haftalık plasebo kontrollü çalışmalara katılan tüm hastalarda transaminaz düzeylerinde normal referans aralığın üst sınırının 3 katından fazla artış görülen hasta oranı, ketiapin grubunda yaklaşık %6 iken plasebo grubunda %1 olmuştur.

Akut bipolar mani çalışmalarında 3 ila 12 haftalık plasebo kontrollü çalışmalara katılan tüm hastalarda transaminaz düzeylerinde normal referans aralığın üst sınırının 3 katından fazla

artış görülen hasta oranı ketiapin ve plasebo gruplarında yaklaşık %1'di. Karaciğer enzim düzeylerindeki bu artışlar genelde tedavinin ilk 3 haftası içinde görülmüş ve devam eden ketiapin tedavisi sırasında çalışma öncesi düzeylere dönmüştür (“4.8. İstenmeyen etkiler” bölümüne bakınız).

- Venöz tromboembolizm: Antipsikotik ilaçlarla venöz tromboembolizm (VTE) olguları rapor edilmiştir. Antipsikotik ile tedavi edilen hastalarda sıklıkla venöz tromboembolizme sebep olan risk faktörleri de bulunmaktadır. Olası bütün risk faktörleri GYREX<sup>®</sup> tedavisi başlangıcında ve tedavi süresince belirlenmeli ve koruyucu önlemler alınmalıdır.
- Akut geri çekilme reaksiyonları: Bulantı, kusma ve uykusuzluğu içeren akut geri çekilme semptomları, yüksek dozda verilen antipsikotik ilaçların aniden kesilmesinden sonra nadiren görülmüştür. Psikotik semptomlar yeniden ortaya çıkabilir ve istemsiz hareket bozukluklarının (akatizi, distoni ve diskinezi gibi) görüldüğü bildirilmiştir. Bu sebeple, tedavinin yavaş yavaş kesilmesi uygundur.
- Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.
- Bu tıbbi ürün her bir tablette 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında “sodyum içermez”.

#### 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

- GYREX<sup>®</sup> santral sinir sistemini etkileyen diğer ilaçlarla birlikte verildiğinde özellikle dikkatli olunmalıdır.
- *In vitro* enzim inhibisyon çalışmalarının sonuçlarına göre *in vivo* ketiapin ve 9 metaboliti, sitokrom P450 enzimlerini (IA2, 2C9, 2C19, 2D6 ve 3A4) içeren metabolik süreçleri zayıf şekilde inhibe etmektedir. CYP3A4, ketiapinin sitokrom P450 aracılı metabolizmasından birinci derecede sorumlu olan enzimdir.
- Fenitoin: GYREX<sup>®</sup> ile fenitoinin birlikte uygulanması, fenitoin sitokrom P450 3A4 izoenziminin indükleyicisi olduğundan, ketiapinin oral plazma klerensinin artışına yol açmaktadır. Ketiapin (250 mg günde 3 kez) ve fenitoinin (günde iki kez 100 mg) birlikte uygulanması ketiapinin ortalama oral plazma klerensinin 5 kat artmasına yol açmıştır. Ketiapin ile fenitoin ya da hepatik enzimleri artıran diğer ilaçları (örneğin; karbamazepin, barbitüratlar, rifampisin, glukokortikoidler) alan hastalarda şizofrenik semptomların kontrol altında tutulması için GYREX<sup>®</sup>'in yüksek dozları gerekebilir. Fenitoinin kesildiği ve/veya yerine enzimi indükleme etkisi olmayan valproat kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.
- Karbamazepin: Karbamazepin tedavisi sırasında ve tedaviden önce verilen ketiapinin farmakokinetiğinin belirlenmesi için hastalarda yapılan çoklu doz çalışmada, karbamazepinin birlikte uygulanması, ketiapinin klerensini anlamlı düzeyde artırmıştır. Klerensteki bu artış, bazı hastalarda daha fazla etki görülse de, ketiapinin sistemik maruziyetinin (EAA ile ölçülmüştür) ketiapinin tek başına uygulanması sırasında elde edilen miktarın ortalama %13'üne inmesine yol açmıştır. Bu etkileşimin sonucunda plazma konsantrasyonu daha düşük olabilmektedir ve bu sebeple bu tür hastalarda daha yüksek GYREX<sup>®</sup> dozlarının kullanılması düşünülmelidir.

Şizofreni tedavisinde GYREX®'in günlük maksimum dozunun 750 mg olduğu unutulmamalıdır. Yüksek dozlarda tedavinin sürdürülmesi her hastada yarar/zarar değerlendirilmesinin dikkatlice yapılmasından sonra gündeme gelmelidir.

- P450 3A inhibitörleri: Güçlü bir sitokrom P450 3A inhibitörü olan ketokonazolün (günde 200 mg, 4 gün) birlikte kullanımı ketiapienin plazma klerensinde %84'lük bir azalmaya yol açarak ketiapienin maksimum plazma konsantrasyonunda ortalama %235'lik bir artışa neden olmuştur.

Dolayısıyla, GYREX®, ketokonazol ve diğer sitokrom P450 inhibitörleri; azol türü antifungallar ile makrolid antibiyotikler (örneğin; itraconazol, flukonazol ve eritromisin) ile birlikte uygulandığında dikkatli olunmalı, GYREX®'in dozu uygun bir şekilde düşürülmelidir (“5.2. Farmakokinetik özellikler” bölümüne bakınız).

- Simetidin: Simetidin (çeşitli P450 metabolize eden izoenzimleri baskılayıcı olarak bilinen) günlük dozunun birçok kez uygulanması (400 mg günde 3 kez, 4 gün), ketiapienin (150 mg günde 3 kez) ortalama oral plazma klerensinde %20'lik bir azalmaya yol açmıştır. GYREX® simetidin ile birlikte verildiğinde GYREX®'in dozunda ayarlama yapmak gerekmemektedir.

- Tioridazin: Tioridazin (günde 2 kez 200 mg), ketiapienin (günde 2 kez 300 mg) oral plazma klerensini %65 oranında artırmıştır.

- Risperidon ve haloperidol: Antipsikotik haloperidol (günde 2 kez 7,5 mg) ya da risperidonun (günde 2 kez 3 mg) ketiapienin (günde 2 kez 300 mg) ile birlikte uygulanması, ketiapienin kararlı durum farmakokinetiğini değiştirmemiştir.

- Fluoksetin ve imipramin: Bilinen bir CYP3A4 ve CYP2D6 inhibitörü olan antidepresan fluoksetin (günde 1 kez 60 mg) ya da bilinen bir CYP2D6 inhibitörü imipraminin (günde 2 kez 75 mg), ketiapienin (günde 2 kez 300 mg) ile birlikte kullanılması ketiapienin kararlı durum farmakokinetiğini değiştirmemiştir.

- Antipirin: Ketiapienin günlük dozlarının birçok kez uygulanmasının (günde 750 mg'a kadar, günde 3 kez) antipirin ya da antipirin metabolitlerinin klerensi üstünde klinik açıdan anlamlı bir etkisi olmamıştır. Bu bulgular ketiapienin, antipirinin sitokrom P450 aracılı metabolizmasından sorumlu olan hepatik enzimleri anlamlı düzeyde uyarmadığını göstermektedir.

- Lityum: Ketiapienin (250 mg günde 3 kez) lityumla birlikte uygulanmasının lityumun kararlı-durum farmakokinetiğine ilişkin hiç bir parametre üzerinde etkisi bulunmamıştır.

- Lorazepam: Ketiapienin (250 mg günde 3 kez) uygulaması sırasında lorazepamın (2 mg, tek doz) ortalama oral plazma klerensi %20 azalmıştır.

- Sigara içmenin ketiapienin plazma klerensi üzerinde herhangi bir etkisi yoktur.

- Klinik çalışmaların sonuçlarına göre, ketiapienin psikiyatrik hastalarda alkolün zihinsel ve motor etkilerini güçlendirmektedir, bu sebeple GYREX® tedavisi sırasında alkol alınmamalıdır.

- Sarı kantaron (*Hypericum perforatum*), Kedi otu (*Valerian*), kava kava ketiapienin santral sinir sistemi depresan etkilerini artırabilirler.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:** Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

**Pediyatrik popülasyon:** Pediyatrik popülasyona ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

#### 4.6. Gebelik ve laktasyon

##### Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve-veya embriyonel/fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir ("**5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**" bölümüne bakınız). Gerekli olmadıkça kullanılmalıdır.

##### **Gebelik dönemi**

Ketiapinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvan çalışmaları üreme toksisitesine dair kanıtlar göstermiştir ("**5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**" bölümüne bakınız). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

GYREX® gebelikte yalnızca mutlak gerekli olduğu durumlarda (potansiyel yararları fetusa yönelik potansiyel riskten fazla olduğunda) kullanılmalıdır.

##### **Laktasyon dönemi**

Klinik öncesi çalışmaların sonuçlarına göre, ketiapin, emziren hayvanların sütüne geçmektedir.

Ancak, ketiapinin insanda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Bu sebeple GYREX® ile tedavi sırasında emzirme durdurulmalıdır.

##### **Üreme yeteneği /Fertilite**

Sıçanlarda yapılan çalışmalarda erkek fertilitesinde belirgin azalma ve yalancı gebelik, kızılaşma dönemleri arasındaki sürenin uzaması ve gebelik oranının azalması görülmüştür ("**5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**" bölümüne bakınız).

#### 4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Santral sinir sistemi üzerindeki etkileri göz önüne alındığında, GYREX® hastanın dikkatini azaltabilir, bu sebeple tedavinin başlangıç döneminde - her hasta için ayrı saptanacak dönem boyunca - araç ve makine kullanmamalıdır. Daha sonraki kısıtlama boyutu her hasta için ayrı olarak değerlendirilmelidir.

#### 4.8. İstenmeyen etkiler

Ketiapin uygulanması sırasında en sık bildirilen yan etkiler uyku hali, sersemlik hali, ağız kuruluğu, hafif asteni, konstipasyon, taşikardi, ortostatik hipotansiyon ve dispepsidir.

Klinik çalışmalardan özetlenen verilere göre, yan etkiden dolayı tedaviyi kesen hastaların sayısı, plasebo ve ketiapin verilen gruplarda hemen hemen aynıdır.

Diğer antipsikotiklerde olduğu gibi, ketiapin tedavisinde senkop, malign nöroleptik sendrom, lökopeni, nötropeni ve periferik ödem gözlenmiştir.

Ketiapin ile gözlenen yan etkiler, vücut sistemlerinde aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır:

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 ( $< 1/10.000$ ).

#### **Kan ve lenfatik sistem hastalıkları**



Yaygın: Lökopeni (kısım c'ye bakınız.)  
 Yaygın olmayan: Eozinofili  
 Çok seyrek: Nötropeni (kısım c'ye bakınız.)

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık

#### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın: Kilo alma (kısım d'ye bakınız.)  
 Çok seyrek: Hiperglisemi (kısım a ve g'ye bakınız.), diabetes mellitus (kısım a ve g'ye bakınız.)

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Çok yaygın: Sersemlik hali (kısım a ve f'ye bakınız.), uyku hali (kısım b'ye bakınız.)  
 Yaygın: Senkop (kısım a ve f'ye bakınız.)  
 Yaygın olmayan: Epileptik nöbet (kısım a'ya bakınız.)

#### **Kardiyak hastalıklar**

Yaygın: Taşikardi (kısım a ve f'ye bakınız.)

#### **Vasküler hastalıklar**

Yaygın: Ortostatik hipotansiyon (kısım a ve f'ye bakınız.)

#### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın: Rinit

#### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Ağız kuruluğu, konstipasyon, dispepsi

#### **Üreme sistemi ve meme hastalıkları**

Seyrek: Priapizm

#### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın: Hafif asteni, periferik ödem  
 Seyrek: Malign nöroleptik sendrom (kısım a'ya bakınız.)

#### **Araştırmalar**

Yaygın olmayan: Gamma-GT düzeylerinde yükselmeler (kısım e'ye bakınız.), tok karnina serum trigliserid düzeylerindeki yükselmeler, total kolesterolde yükselme ("4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri" bölümüne bakınız).

- (a) ("4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri" bölümüne bakınız).
- (b) Genellikle tedavinin ilk iki haftası içinde uyku hali oluşabilir ve bu durum genellikle GYREX®'in sürekli uygulanması sırasında ortadan kalkmaktadır.
- (c) Ketiapin ile yapılan kontrollü klinik çalışmalarda kalıcı şiddetli nötropeni ya da agranülositoz vakası bildirilmemiştir. Pazarlama sonrası deneyime göre, ketiapin tedavisinin kesilmesinden sonra lökopeni ve/veya nötropeni ortadan kalkmaktadır. Önceden var olan düşük lökosit sayısı ve ilaca bağlı lökopeni ve/veya nötropeni geçirmiş olmak, lökopeni ve/veya nötropeniye ilişkin olası risk faktörleridir.
- (d) Kilo alma genellikle tedavinin ilk haftalarında ortaya çıkmaktadır.

(e) Ketiapin verilen hastaların bazılarında serum transaminaz (ALT, AST) ya da gamma-GT düzeylerinde asemptomatik yükselmeler gözlenmiştir. Bu artışlar genellikle ketiapin tedavisinin ilerleyişiyle ortadan kalkmaktadır (“4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri” bölümüne bakınız).

(f) Alfa-1-adrenerjik blokaj etkinliğine sahip diğer antipsikotiklerde olduğu gibi, GYREX® özellikle başlangıçtaki doz titrasyon dönemi sırasında sersemlik hali ile bağlantılı bir şekilde ortostatik hipotansiyona, taşikardiye ve bazı hastalarda senkopa yol açabilmektedir (“4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri” bölümüne bakınız).

(g) Ketiapin tedavisi sırasında çok nadir vakalarda önceden mevcut olan diabetes mellitus’un alevlenmesi ve hiperglisemi saptanmıştır (“4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri” bölümüne bakınız).

(h) Antipsikotik ilaçlarla pulmoner emboli ve derin ven trombozu şeklinde olmak üzere venöz tromboembolizm olguları rapor edilmiştir.

Ketiapin tedavisinde tiroid hormon düzeylerinde (T4 ve serbest T4) doza bağlı hafif düşüşler gözlenmiştir. Bu düşüş ketiapin tedavisinin ilk iki-dört haftasında en yüksek düzeydedir ve uzun süreli tedavi sırasında başka bir azalma da görülmemiştir. Hemen hemen bütün vakalarda, ketiapin tedavisinin kesilmesiyle, tedavinin süresinden bağımsız olarak, T4 ve serbest T4 düzeyleri üzerindeki etki tersine dönmüştür.

T3 ve revers T3’deki hafif azalmalar sadece ketiapinin daha yüksek dozlarında gözlenmiştir.

TSH (Tiroid Stimüle Edici Hormon) ve TBG (Tiroksin Bağlayıcı Protein) değişmemiştir.

Klinik açıdan anlamlı düzeyde bir hipotiroidizm gözlenmemiştir (“4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri” bölümüne bakınız).

Diğer antipsikotiklerde olduğu gibi, ketiapin QTc aralığının uzamasına yol açabilir, ancak klinik çalışmalarda bu durum kalıcı bir artış göstermemiştir.

Akut çekilme reaksiyonları bildirilmiştir (“4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri” bölümüne bakınız).

#### 4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalarda, ketiapinin doz aşımına ilişkin deneyim kısıtlıdır. Ketiapin 20 g’a kadar çıkan dozlarda kullanılmıştır; herhangi bir ölüm vakası görülmediği gibi hastalarda herhangi bir sekel kalmadan iyileşme gözlenmiştir.

Pazarlama sonrası deneyimde, ölüm ya da koma ya da QT uzamasıyla sonuçlanan, tek başına alınan ketiapinin aşırı dozuna ilişkin olarak çok nadir bildirimde bulunulmuştur.

Genel olarak, bildirilen belirtiler ve semptomlar ilacın bilinen farmakolojik etkilerinin, örneğin; uyku hali ve sedasyon, taşikardi ve hipotansiyonun aşırıya kaçmasından kaynaklanmıştır.

GYREX®’e karşı spesifik bir antidot bulunmamaktadır. Şiddetli zehirlenme olgularında, çok sayıda ilacın olaya karışma olasılığı göz önüne alınmalıdır. Solunum yolunun açık tutulup korunması, yeterli düzeyde oksijen verilip havalandırma sağlanması ve kardiyovasküler sistemin izlenip desteklenmesi gibi yoğun bakım yöntemleri önerilmektedir.

Hasta iyileşinceye kadar yakın tıbbi kontrol ve gözlem sürdürülmelidir.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Antipsikotik, ATC kodu: N05AH04

Etki mekanizması:

Ketiapin beyinde çok çeşitli nörotransmitter reseptörleri üzerinde antagonist etki gösteren atipik antipsikotik bir maddedir.

Ketiapin, serotonin ( $5HT_{1A}$  ve  $5HT_2$ ), dopamin ( $D_1$  ve  $D_2$ ), histamin ( $H_1$ ) ve adrenerjik (alfa-1 ve alfa-2) reseptörlerine bağlanır ve dopamin  $D_1$  ve  $D_2$  reseptörlerine kıyasla  $5HT_2$  reseptörünün daha güçlü inhibitörüdür.

Ketiapinin histaminerjik ( $H_1$ ) ve adrenerjik alfa-1 reseptörlerine de afinitesi yüksektir ve adrenerjik alfa-2 reseptörlerine afinitesi daha düşüktür; ancak kolinerjik muskarinik ya da benzodiazepin reseptörlerine karşı belirgin bir afinitesi bulunmamaktadır.

Diğer antipsikotik ilaçlarda olduğu gibi, ketiapinin etki mekanizması bilinmemektedir. Molekülün antipsikotik ve nadir görülen ekstrapiramidal yan etkileri olasılıkla onun spesifik reseptör-antagonizma kombinasyonundan kaynaklanmaktadır.

Ketiapinin etkinliği antipsikotik etkinliğe ilişkin testlerde (koşullandırılmış kaçınma gibi) gösterilmiştir.

Ketiapinin uyku hali oluşturan etkileri histamin ( $H_1$ ) reseptörlerine karşı gösterdiği yüksek afinite ile açıklanabilir.

Benzer şekilde, ketiapin tedavisi sırasında gözlenen ortostatik hipotansiyon, adrenerjik alfa-1 reseptörlerine karşı gösterdiği yüksek afinite ile açıklanabilir.

Ekstrapiramidal semptom yatınlığına ilişkin hayvan çalışmalarının sonuçları ketiapinin dopamin  $D_2$  reseptör bloke edici dozlarda sadece zayıf derecede katalepsiye neden olduğunu göstermiştir. Ketiapin selektif olarak mezolimbik sistemi etkilemektedir. Ketiapinin A9 nigrostriatal nöronlara (motor fonksiyona katılmaktadır) kıyasla mezolimbik A10 nöronlarının ateşlenme oranını selektif olarak azalttığı görülmektedir.

Ketiapin nöroleptike duyarlı maymunlarda en alt düzeyde distonik eğilime yol açmaktadır.

Farklı dozların kullanıldığı (75-750 mg günlük ketiapin dozu) araştırma dahil plasebo kontrollü üç klinik çalışmanın sonuçları ekstrapiramidal semptomların insidansı ya da ek olarak antikolinerjik ilaç kullanımı açılarından ketiapin ile plasebo grupları arasında herhangi bir farkın olmadığını göstermektedir.

Ketiapin prolaktin düzeyinde kalıcı bir artışa yol açmamaktadır. Çoklu sabit dozun uygulandığı klinik çalışmada, önerilen doz sınırları içinde uygulanan ketiapin ile plasebo arasında çalışmanın sonunda prolaktin düzeyi açısından herhangi bir fark saptanmamıştır.

Klinik çalışmalarda, ketiapinin şizofreninin hem pozitif hem de negatif semptomlarının tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Kıyaslamalı olarak klorpromazin ile yapılan bir ve haloperidol ile yapılan iki klinik çalışmada da ketiapin benzer etkinlik sergilemiştir.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

Ketiapin çok iyi emilmekte ve yaygın bir şekilde metabolize olmaktadır. Plazma metabolitleri belirgin farmakolojik aktiviteye sahip değildir.

**Emilim:** Ketiapin, oral uygulamadan sonra hızla emilmektedir. Ketiapinin doruk plazma konsantrasyonuna 1,5 saat içinde erişilmektedir. Ketiapinin biyoyararlanımı besinlerden anlamlı düzeyde etkilenmemektedir.

**Dağılım:** Ketiapin vücutta yaygın bir şekilde dağılmaktadır, görünür dağılım hacmi  $10 \pm 4$  L/kg'dır.

Terapötik konsantrasyonlarda plazma proteinlerine %83 oranında bağlanmaktadır.

*İn vitro*, ketiapin, varfarin ya da benzodiazepinin insan serum albümine bağlanmasını etkilememiştir. Bu bağlamda, ne varfarin ne de benzodiazepin ketiapinin bağlanmasını etkilememiştir.

Klinik çalışmalarda ketiapinin günde iki kez verildiğinde etkili olduğu gösterilmiştir.

Ketiapinin eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 7 saat olmasına rağmen, pozitron emisyon tomografi (PET) ile yapılan çalışmanın verileri ketiapinin uygulanmasından sonra 12 saat süreyle  $5HT_2$  ve  $D_2$  reseptörlerinin tutulduğunu göstermiştir.

**Biyotransformasyon:** Ketiapin karaciğerde yaygın bir şekilde sulfoksidasyon ve oksidasyon ile metabolize olmaktadır.

*In vitro* araştırmalarda, CYP3A4'ün ketiapin metabolizmasından sorumlu olan başlıca enzim olduğu saptanmıştır.

Vücutta oluşan ana metabolitlerin belirgin bir etkinliği yoktur.

**Eliminasyon:** Ketiapinin eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 7 saattir.

<sup>14</sup>C işaretli ketiapinin tek dozunun uygulanmasından sonra dozun %5'inden daha azı değişmemiş ilaç şeklinde atılmaktadır, ki bu durum ketiapinin yaygın bir metabolizmaya maruz kaldığını göstermektedir; radyoaktivitenin yaklaşık %73'ü idrarda ve %21'i de dışkıda atılmaktadır.

**Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:** Ketiapinin farmakokinetiği terapötik doz sınırları içinde lineer bir nitelik göstermekte ve cinsiyetten ya da ırktan etkilenmemektedir.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

**Yaş:** Yaşlılarda ortalama ketiapin klerensi, yaşları 18 ila 65 arasında olan yetişkinlere göre yaklaşık %30 ile 50 arasında azalmıştır.

**Cinsiyet:** Ketiapinin farmakokinetiği üzerinde cinsiyetin etkisi yoktur.

**İrk:** Ketiapinin farmakokinetiği üzerinde ırkın etkisi yoktur.

**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:** Ketiapinin ortalama plazma klerensi şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 30 ml/dakika/1,73 m<sup>2</sup>'den az) ve şiddetli karaciğer yetmezliği (alkolik siroz) olan hastalarda yaklaşık %25 oranında azalmıştır.

**İlaç-ilaç etkileşimi:** Ketokonazol tedavisi öncesinde ve sırasında kullanılmış olan ketiapin farmakokinetiğini değerlendirmek amacıyla sağlıklı gönüllülerle yapılan çok dozlu çalışma sonucunda, ketokonazol ile birlikte kullanımın ketiapinin C<sub>max</sub> ve EAA değerlerinin sırasıyla %235 ve %522 artmasına ve oral klerensin %84 oranında azalmasına neden olduğu görülmüştür. Ketiapinin ortalama yarı-ömrü (t<sub>1/2</sub>) 2,6 saatten 6,8 saate uzamış, t<sub>max</sub> değerinde ise değişiklik görülmemiştir.

Ketiapin ve bazı metabolitlerinin, insan sitokrom P450 izoenzimlerinin (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 ve 3A4 aktiviteleri) zayıf inhibitörü oldukları ve bu durumun sadece, insanlardaki olağan etkili doz aralığının (300-450 mg/gün) en azından 10-50 kat daha yüksek olan konsantrasyonlarda gözlemlendiği saptanmıştır. Bu *in vitro* bulgular bağlamında, GYREX<sup>®</sup>'in diğer ilaçlarla birlikte uygulanmasının, diğer ilacın sitokrom P450 aracılı metabolizmasının klinik açıdan anlamlı düzeyde inhibisyonuna yol açması beklenmemektedir.

**Sigara kullanımı:** Sigaranın ketiapinin oral klerensinde herhangi bir etkisi yoktur.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri**

Ketiapinin akut toksisitesi düşüktür. Farelerde ve sıçanlarda oral (500 mg/kg vücut ağırlığı) ya da periton boşluğuna (100 mg/kg vücut ağırlığı) uygulamadan sonra elde edilen bulgular etkili bir nöroleptik ilaca özgü belirtilerdir (motor aktivitenin azalması, pitozis, doğrulma refleksinin kaybı, tükürük artışı ve konvülsiyonlar).

Sıçanlarda, köpeklerde ve maymunlarda yapılan çoklu doz çalışmalarında ketiapin ile bir antipsikotik ilaçtan beklenen santral sinir sistemi etkileri (örneğin; düşük dozlarda sedasyon ve daha yüksek dozlarda tremor, konvülsiyonlar ya da bitkinlik) gözlenmiştir.

Ketiapin ve metabolitlerinin dopamin D<sub>2</sub> reseptörü üzerindeki antagonist etkisiyle oluşan hiperprolaktinemi, türler arasında değişiklik göstermiş ve en belirgin şekilde sıçanlarda ortaya çıkmıştır.

On iki aylık bir çalışmada memede hiperplazi, pitüiter ağırlığının artışı, uterus ağırlığının azalışı ve dişilerde büyümenin artışı gibi bir dizi etki gözlenmiştir.

Fare, sıçan ve maymunda hepatik enzim induksiyonuna paralel olarak karaciğerde morfolojik ve fonksiyonel etkiler gözlenmiştir.

Sıçanda ve maymunda tiroid foliküler hücre hipertrofinin yanı sıra plazma tiroid hormon düzeyinde de değişiklik saptanmıştır.

Bir dizi dokuda - özellikle tiroidde - pigmentasyon gözlenmiştir ancak bu durum herhangi bir morfolojik ya da fonksiyonel etkiyle bağlantılı değildir.

Köpekte kan basıncının etkilenmediği geçici taşikardi ortaya çıktığı gözlenmiştir.

Köpeklerde 100 mg/kg/gün dozunda 6 ay sonra görülen posterior üçgen katarakt, göz merceğinde kolesterol biyosentezinin inhibisyonu ile paralel seyretmiştir. Günlük 225 mg/kg dozuna kadar Cynomolgus maymunlarında ya da kemirgenlerde katarakt gözlenmemiştir.

Klinik çalışmalarındaki izleme döneminde insanda ilaca bağlı korneal opaklık gözlenmemiştir. Toksikite çalışmalarının hiçbirinde nötrofil azalmasına ya da agranülositoza ilişkin herhangi bir kanıt elde edilmemiştir.

Sıçanda uzun süreli hiperprolaktinemiye uygun olarak uygulanan 20, 75 ve 250 mg/kg/gün dozuyla yapılan çalışmada, memede adenokarsinoma insidansı bütün dişi sıçanlarda artmıştır. Erkek sıçanda (doz: 250 mg/kg/gün) ve farede (doz: 250 ve 750 mg/kg/gün) hepatik tiroksin klerensinin artışına bağlı olarak ortaya çıkan kemirgenlere özgü bilinen mekanizmalara uygun şekilde, tiroid foliküler hücre benign adenoma insidansında artış saptanmıştır.

Üreme çalışmaları:

Üremeye ilişkin hormonal kontrol sistemindeki farklılıklardan dolayı elde edilen bulgular insana doğrudan uygulanamasa da, sıçanlarda prolaktin düzeyinin artışına ilişkin etkiler (erkek fertilitesinde belirgin azalma ve yalancı gebelik, kızışma dönemleri arasındaki sürenin uzaması ve gebelik oranının azalması) görülmüştür.

Ketiapinin teratojenik, mutajenik ya da klastojenik etkisi saptanmamıştır.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Povidon K30  
Kalsiyum hidrojen fosfat dihidrat  
Mikrokristalin selüloz  
Sodyum nişasta glikolat  
Laktoz monohidrat  
Magnezyum stearat  
HPMC 15 cP  
Titanyum dioksit  
Talk  
Polietilenglikol 6000  
Sarı demir oksit

### 6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

### 6.3. Raf ömrü

24 aydır.

### 6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız.

**6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi**

30 ve 60 tabletlik PVC/Aluminyum folyo blister ambalajlarda sunulmaktadır.

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

Özel bir gereklilik yoktur.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

**7. RUHSAT SAHİBİ**

Berksam İlaç Ticaret A.Ş.  
Okmeydanı, Boruçiçeđi Sok. No:16  
34382 Şişli- İSTANBUL  
Tel no: 0212 220 64 00  
Faks no: 0212 222 57 59

**8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

226/5

**9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 16.07.2010

Ruhsat yenileme tarihi: ---

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

---