

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SEROQUEL 300 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Ketiapin 300 mg (345.39 ketiapin fumarat olarak)

#### Yardımcı madde:

Laktoz monohidrat 62.10 mg

Sodyum nişasta glikolat 54.00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız

### 3.FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Beyaz, kapsül şeklinde film kaplı tabletler

### 4.KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

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

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

Bipolar bozukluktaki majör depresif atakların tedavisinde,

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

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi :

##### *Erişkinlerde :*

Şizofreni tedavisinde: SEROQUEL günde 2 defa alınmalıdır.

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

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

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

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

Bipolar bozukluktaki depresif atakların tedavisinde: SEROQUEL günde 1 defa yatarak alınmalıdır. Önerilen günlük doz 300 mg'dır. Tedavinin ilk 4 gününde alınacak günlük toplam dozlar 1.gün 50 mg, 2. gün 100 mg, 3.gün 200 mg ve 4.gün 300 mg'dır. Daha yüksek günlük doz (600 mg) kullanıldığında ilave fayda elde edilmemiştir.

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

Bipolar bozuklukta nükslerin önlenmesi tedavisinde: Bipolar bozukluğun akut tedavisinde, SEROQUEL'e cevap vermiş hastalarda, bipolar bozukluk rekürrenslerinin önlenmesi için, aynı dozda SEROQUEL uygulanmasına devam edilmelidir. SEROQUEL 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 :**

SEROQUEL, yiyeceklerle beraber veya ayrı olarak alınabilir. Ağızdan alınan tabletler bir miktar su ile yutulur.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler :**

##### **Böbrek yetmezliği:**

Böbrek yetmezliği olan hastalarda dozaj ayarlamasına gerek yoktur.

##### **Karaciğer yetmezliği:**

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

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

#### **Pediyatrik popülasyon :**

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

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

Tedavinin ilk 5 günü için toplam günlük doz 50 mg ( 1. gün), 100 mg (2. gün), 200 mg (3. gün), 300 mg (4. gün) ve 400 mg (5. gün)'dir. 5. günden sonra, her hastanın bireysel cevabı ve toleransı baz alınarak günde 400 ila 800 mg arası etkin doz aralığında doz ayarlaması yapılmalıdır. Doz ayarlamasında artışlar günde 100 mg'dan fazla olmamalıdır. 13 yaşın altındaki şizofreni hastası çocuklarda SEROQUEL'in etkinliği ve güvenliliği kanıtlanmamıştır.

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

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

Tedavinin ilk 5 günü için toplam günlük doz 50 mg ( 1. gün), 100 mg (2. gün), 200 mg (3. gün), 300 mg (4. gün) ve 400 mg (5. gün)'dir. 5. günden sonra, her hastanın bireysel cevabı ve toleransı baz alınarak günde 400 ila 600 mg arası etkin doz aralığında doz ayarlaması yapılmalıdır. Doz ayarlamasında artışlar günde 100 mg'dan fazla olmamalıdır. 10 yaşın altındaki bipolar bozukluk olan çocuklarda SEROQUEL'in etkinliği ve güvenliliği kanıtlanmamıştır.

#### **Geriatrik popülasyon :**

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

#### **4.3 Kontrendikasyonlar**

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

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

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

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

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

Atipik antipsikotik ilaçların meta analizinde, demansa bağlı psikozu olan yaşlı hastaların ölüm riskinde plasebo ile kıyasla artış olduğu raporlanmıştır. Bununla birlikte aynı hasta popülasyonundaki (n=710); ortalama yaş:83, aralık 56-99 yaş), iki adet 10 haftalık plasebo kontrollü SEROQUEL çalışmasında, SEROQUEL ile tedavi edilen hastalarda mortalite görülme sıklığı % 5.5 iken plasebo grubunda % 3.2 olmuştur. Bu çalışmalarda çeşitli sebeplerden dolayı ölen hastalar, bu hasta popülasyonundaki beklentiler ile uyumluluk göstermişlerdir. Bu veriler demanslı yaşlı hastaların ölümü ile SEROQUEL tedavisi arasında sebepsel bir ilişki oluşturmamaktadır.

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

İntihar / intihar düşüncesi veya klinik kötüleşme:

Depresyon, intihar düşüncesi, kendine zarar verme ve intihar (intihar ile ilgili olaylar) riskinin artması ile ilişkilendirilmektedir. Bu risk anlamlı remisyon oluşana kadar devam eder. Düzeltme tedavinin ilk birkaç haftasında veya daha sonrasında olmayabileceğinden,

düzelme görülene kadar hastalar yakından takip edilmelidir. İntihar riskinin iyileşmenin erken evrelerinde artabileceği genel bir klinik deneyimdir.

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

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

#### Somnolans:

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 olur ve baskın olarak hafif ila orta yoğunluktadır. Şiddetli yoğunlukta somnolans deneyimleyen bipolar depresyon hastaları, somnolansın başlangıcından itibaren minimum 2 hafta veya semptomlar iyileşene kadar daha sık temasa gerek duyabilir ya da tedavinin kesilmesinin değerlendirilmesi gerekebilir.

#### Kardiyovasküler:

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

#### Konvülsiyonlar:

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

#### Ekstrapiramidal semptomlar:

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

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

#### Tardif diskinezi:

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

#### Nöroleptik Malign Sendrom:

Nöroleptik Malign Sendromun, ketiapin dahil antipsikotik ilaç tedavisine eşlik edebildiği bilinmektedir (Bkz. Bölüm 4.8 ). Hipertermi, mental durum değişikliği, kas rijiditesi, otonom instabilite ve kreatinin fosfokinaz düzeylerinin yükselmesi gibi, bu sendroma ait

klirik belirtiler gelişirse, ketiapin tedavisi durdurulmalı ve gereken tıbbi tedavi uygulanmalıdır.

**Ciddi n6tropeni:**

Ketiapin ile yapılan klinik çalışmalarında ciddi n6tropeni ( $<0,5 \times 10^9/L$ ) nadiren rapor edilmiştir. Ciddi n6tropeni vakalarının birçoğu ketiapin ile tedaviye başlanmasından sonraki ilk birkaç ay içinde gelişmiştir. Doz ile belirgin bir ilişki yoktur. Pazarlama sonrası deneyimlerde, ketiapin tedavisinin kesilmesini takiben l6kopeni ve/veya n6tropeni d6zelmiştir. Olası n6tropeni risk fakt6rleri, 6nceden mevcut d6şuk l6kosit sayımı (WBC) ve ilaçla ind6klenen n6tropeniye kapsamaktadır. N6trofil sayımı  $<1,0 \times 10^9/L$  olan hastalarda ketiapin tedavisi kesilmelidir. Bu hastalar enfeksiyon belirti ve semptomları açısından değerlendirilmeli ve n6trofil sayımı takip edilmelidir ( $1,5 \times 10^9/L$ 'yi aşana kadar) (Bkz. B6l6m 5.1).

**Ven6z tromboembolizm:**

Antipsikotik ilaçların kullanımı sırasında ven6z tromboembolizm (VTE) vakaları raporlanmıştır. Antipsikotikler ile tedavi edilen hastaların çoğu kez VTE için risk fakt6rleri taşımalarından 6t6r6, ketiapin ile tedavi 6ncesinde ve sırasında VTE için olası t6m risk fakt6rleri belirlenmeli ve gerekli 6nlemler alınmalıdır.

**Hiperglisemi:**

Ketiapin tedavisi sırasında hiperglisemi gelişmesi veya 6nceden mevcut diyabetin şiddetlenmesi bildirilmiştir. Diyabet hastalarının ve diabetes mellitus risk fakt6rleri bulunan hastaların, klinikte gereken şekilde izlenmesi 6nerilir (Bkz. B6l6m 4.8).

**Hipotiroidizm:**

Ketiapin ile y6r6t6len klinik çalışmalarda, ketiapin verilen hastaların % 0.5'ine (4/806) karşı, plasebo verilen %0 (0/262) hastada serbest tiroksin azalması ve %2.7 (21/786) ketiapin kullanılan hastaya karşı, plasebo verilen %1.2 (3/256) hastada TSH artışı g6r6lmesine rağmen hiçbir hastada klinik olarak 6nemli olan tiroksin azalması veya TSH artışı birlikte g6r6lmemiştir. Hiçbir hastada hipotiroidizm reaksiyonu yoktur.

Ketiapin ile yapılan klinik çalışmalar, terap6tik doz aralığının 6st ucundaki dozlarda toplam ve serbest tiroksin (T4) d6zeylerinde doza bağlı olarak yaklaşık %20'lik bir d6ř6ř olduğunu, bu etkinin tedavinin ilk 2 ila 4 haftasında en y6ksek d6zeyde seyrettiğini ve daha uzun s6reli tedavide herhangi bir adaptasyon veya progresyon olmaksızın devam ettiğini g6stermiştir. Genel olarak bu değişiklikler klinik olarak anlamlı olmayıp hastaların çoğunda TSH değişmemiş, TBG d6zeyleri etkilenmemiştir. Neredeyse t6m vakalarda, tedavinin s6resine bakılmaksızın toplam ve serbest T4 d6zeyleri tedavinin kesilmesiyle birlikte tedavi 6ncesi d6zeylere d6nm6řt6r. Ketiapin alan hastaların yaklaşık % 0.4'6 (12/2791) monoterapi çalışmaları sırasında TSH'de artış yaşamıştır. TSH artışı g6r6len hastaların altısında tiroid replasman tedavisi gerekmiştir.

**Disfaji:**

Antipsikotik ilaç kullanımı sırasında 6zofageal dismotilite ve aspirasyon g6r6lebilmektedir. Başta ilerlemiş Alzheimer hastalığı olanlar olmak 6zere, yaşlı hastalarda aspirasyon pn6monisi sık karşılaşılan bir morbidite ve mortalite nedenidir. Aspirasyon pn6monisi riski bulunan hastalarda ketiapin ve diğer antipsikotik ilaçlar dikkatli şekilde kullanılmalıdır.

Lipid düzeylerinde yükselmeler:

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

Lipid düzeylerindeki yükselmeler, klinikle uyumlu olarak tedavi edilmelidir.

Metabolik risk:

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

Pankreatit:

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

Transaminaz düzeylerinde yükselmeler:

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

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

Katarakt:

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

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

QT aralığının uzaması:

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

Yoksunluk semptomları:

Ketiabin dahil antipsikotik ilaçların kullanılmasına aniden son verilmesine uykusuzluk, bulantı, baş ağrısı, diyare, kusma, sersemlik, aşırı duyarlılık gibi çekilme semptomlarının

eşlik edebildiği bildirilmiştir. Tedaviye yavaş yavaş son verilmesi önerilir. (Bkz. Bölüm 4.8)

Demansla-ilişkili psikoza olan, yaşlı hastalar:  
Ketiapinin demansla-ilişkili psikoza tedavisinde kullanılması onaylı değildir.

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

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

Çocuklarda ve adolesanlarda kullanımı (10 ila 17 yaş arası) :  
Yetişkin hastalarda tanımlanmış advers reaksiyonların hepsinin çocuklar ve adolesanlarda ketiapin ile yapılan klinik çalışmalarda gözlenmemesine karşın, yukarıda yetişkinler için belirtilenlerle aynı kullanım için özel uyarılar ve önlemler çocuklar için de dikkate alınmalıdır. İlaveten, kan basıncı ve tiroid fonksiyon testlerinde değişimler ve kilo ve prolaktin düzeylerinde artışlar gözlenmiştir ve klinik açıdan uygun bir biçimde yönetilmelidir (Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler kısmına bakınız).

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

Laktoz:  
SEROQUEL tabletler laktoz içerir. Galaktoz intoleransı, laktaz yetmezliği veya glüköz-galaktoz malabsorpsiyonu gibi nadir genetik problemliler hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

Sodyum nişasta glikonat :  
SEROQUEL 54.00 mg sodyum nişasta glikonat içerir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

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

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

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

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

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

Simetidin ile birlikte kullanımı takiben ketiapinin farmakokinetiğinde değişiklik olmamıştır.

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

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

Hipotansiyonu indükleme potansiyeli olduğundan ketiapin bazı antihipertansif ilaçların etkilerini artırabilir.

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

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

#### **4.6 Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi C

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

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

##### **Gebelik dönemi**

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

##### **Laktasyon dönemi**

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

##### **Üreme yeteneği/Fertilite**

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

Ketiapin teratojen etkiye sahip değildir.

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

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

#### **4.8 İstenmeyen etkiler**

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

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

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

Sıklıklar şu şekilde tanımlanır:

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

#### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Çok yaygın:	Hemoglobinde azalma <sup>23</sup>
Yaygın:	Lökopeni <sup>1,29</sup> , nötrofil sayısında azalma, eozinofilde artış <sup>28</sup>
Yaygın olmayan:	Trombositopeni, anemi, platelet sayısında azalma <sup>14</sup>
Seyrek:	Agranülositoz <sup>27</sup>
Bilinmiyor:	Nötropeni <sup>1</sup>

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

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

#### **Endokrin hastalıkları**

Yaygın :	Hiperprolaktinemi <sup>16</sup> , total T <sub>4</sub> 'de azalma <sup>25</sup> , serbest T <sub>4</sub> ' de azalma <sup>25</sup> , total T <sub>3</sub> 'de azalma <sup>25</sup> , TSH' da artış <sup>25</sup>
Yaygın olmayan:	Serbest T <sub>3</sub> ' de azalma <sup>25</sup> , hipotiroidizm <sup>22</sup>
Çok seyrek:	Uyumsuz antidiüretik hormon sekresyonu

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

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

#### **Psikiyatrik hastalıkları**

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

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Çok yaygın:	Baş dönmesi <sup>4,17</sup> , somnolans <sup>2,17</sup> , baş ağrısı
Yaygın:	Senkop <sup>4,17</sup> , ekstrapiramidal semptomlar <sup>1,22</sup> , disartri
Yaygın olmayan:	Nöbet <sup>1</sup> , huzursuz bacak sendromu, tardif diskinezi <sup>1,6</sup>

#### **Göz hastalıkları**

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

#### **Kardiyak hastalıkları**

Yaygın:	Taşikardi <sup>4</sup> , çarpıntı <sup>24</sup>
Yaygın olmayan:	QT uzaması <sup>1,13,19</sup> , bradikardi <sup>33</sup>

#### **Vasküler hastalıkları**

Yaygın:	Ortostatik hipotansiyon <sup>4,17</sup>
---------	---

Seyrek: Venöz tromboembolizm<sup>1</sup>

### **Solunum sistemi hastalıkları**

Yaygın: Rinit, dispne<sup>24</sup>

### **Gastrointestinal hastalıkları**

Çok yaygın: Ağız kuruluğu

Yaygın: Kabızlık, dispepsi, kusma<sup>26</sup>

Yaygın olmayan: Disfaji<sup>8</sup>

Seyrek: Pankreatit<sup>1</sup>

### **Hepato-bilier hastalıkları**

Yaygın: Serum transaminaz (ALT, AST) düzeylerinde yükselme<sup>3</sup>, Gamma-GT düzeylerinin yükselmesi<sup>3</sup>

Seyrek: Sarılık<sup>6</sup>, hepatit

### **Deri ve deri-altı dokusu hastalıkları**

Çok seyrek: Anjiyoödem<sup>6</sup>, Stevens-Johnson sendromu<sup>6</sup>

Bilinmiyor: Toksik epidermal nekroliz, eritema multiforme

### **Kas-iskelet hastalıkları**

Çok seyrek: Rabdomiyoliz

### **Gebelik, puerperiyum ve perinatal durumlar**

Bilinmiyor: Yenidoğan ilaç yoksunluk sendromu<sup>32</sup>

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

Yaygın olmayan: Seksüel aktivitede bozukluk

Seyrek: Priapizm, galaktorea, göğüste şişme, adet bozukluğu

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

Çok yaygın : Yoksunluk (ilaç kesilme) semptomları<sup>1,10</sup>

Yaygın: Hafif asteni, periferik ödem, iritabilite, ateş

Seyrek: Nöroleptik malign sendrom<sup>1</sup>, hipotermi

### **Laboratuvar bulguları**

Seyrek: Kan kreatinin fosfokinaz düzeylerinin seviyelerinde artış<sup>15</sup>

(1) Bkz Bölüm 4.4

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

(3) Ketiapiin uygulanan bazı hastalarda serum transaminaz (ALT, AST), veya gama-GT düzeylerinde asemptomatik yükselmeler (herhangi bir zamanda normalden  $\geq 3X$  ULN'ye geçiş) gözlenmiştir. Bu yükselmeler genellikle devam eden ketiapiin tedavisinde düzelmiştir.

(4) Alfa-1 adrenerjik blokör aktivitesine sahip diğer antipsikotikler gibi ketiapiin de; özellikle başlangıçtaki doz titrasyon döneminde olmak üzere göz kararması, taşikardi ve bazı hastalarda senkop ve ortostatik hipotansiyona neden olabilmektedir (bkz bölüm 4.4 ).

(5) Önceden mevcut diyabetin şiddetlenmesi, çok nadir vakalarda bildirilmiştir.

(6) Bu advers ilaç reaksiyonlarının sıklığı, ketiapiin film tablet (çabuk salımlı tablet) formülasyonunun pazara verilme sonrası kullanım verileri temel alınarak hesaplanmıştır.

(7) En az bir kez açlık kan şekerinin  $\geq 126$  mg/dL ( $\geq 7.0$  mmol/L) veya tokluk kan şekerinin  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 11.1$  mmol/L) ölçülmesi.



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

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

#### Tiroid hormon düzeyleri:

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

#### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler :

##### Pediyatrik popülasyon :

Çocuklar ve adolesanlar (10 ila 17 yaş arası) :

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

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

Sıklıklar şu şekilde tanımlanır:

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

#### Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: İştah artışı

**Sinir sistemi hastalıkları**

Çok yaygın: Ekstrapiramidal semptomlar<sup>1</sup>

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın: İritabilite<sup>2</sup>

**Laboratuvar bulguları**

Yaygın: Prolaktin seviyelerinde artış<sup>3</sup> kan basıncında artış<sup>4</sup>

(1) Bkz. Bölüm 5.1

(2) Not: Görülme sıklığı yetişkinlerde gözlenen ile uyumludur, ancak iritabilite, yetişkinlerle karşılaştırıldığında çocuk ve adolesanlarda farklı klinik etkiler ile ilişkili olabilmektedir.

(3) Prolaktin düzeyleri (18 yaşın altındaki çocuklar): Herhangi bir zamanda >20 µg/L erkekler; > 26 µg/L kadınlar. Hastaların %1'den daha azında prolaktin düzeyi >100 ug/L'ye yükselir.

(4) Çocuklarda ve adolesanlarda iki akut (3-6 hafta) plasebo kontrollü çalışmada klinik açıdan belirgin eşiklerdeki kaymalar (Ulusal Sağlık Kriteri Enstitüsünden uyarlanmış) veya sistolik kan basıncı için > 20 mmHg veya diastolik kan basıncı için > 10 mmHg artış baz alınır.

Çocuklarda ve adolesanlarda kilo alımı :

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

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

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

Çocuklar ve Adolesan Popülasyonda Ekstrapiramidal Semptomlar :

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

**4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Klinik çalışmalarda 13.6 gram akut doz aşımını takiben ve pazarlama sonrasında ketiapin'in tek başına kullanıldığı 6 grama kadar dozlarda fatal sonuçlar rapor edilmiştir.

Buna rağmen 30 grama kadar olan ketiapin akut doz aşımını takiben sağkalım rapor edilmiştir. Pazarlama sonrasında, yalnızca ketiapin doz aşımına bağlı ölüm, koma veya QT-uzaması çok ender bildirilmiştir.

Şiddetli kardiyovasküler hastalıkların daha önceden mevcut olduğu hastalar, doz aşımının etkilerine karşı artmış bir riskle karşı karşıya olabilir. (bkz. Bölüm 4.4 Kardiyovasküler). Doz aşımında bildirilen belirti ve semptomlar genellikle, ilacın bilinen farmakolojik etkilerinin (uyuşukluk, sedasyon, taşikardi ve hipotansiyon) aşırıya kaçması şeklindedir.

**Doz aşımının tedavisi:**

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

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

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 çok sayıda nörotransmitter reseptörüyle etkileşime giren, atipik bir antipsikotiktir. Beyindeki serotonin (5HT<sub>2</sub>) reseptörlerindeki affinitesi, dopamin D1 ve D2 reseptörlerinden daha fazladır. Ketiapin ayrıca histaminerjik ve adrenerjik alfa-1 reseptör affinitesi yüksek, adrenerjik alfa-2 ve 5HT<sub>1A</sub> reseptör affinitesi düşük olan bir ilaçtır ama kolinerjik müskarinik reseptör veya benzodiyazepin reseptörü affinitesi hemen hemen hiç yoktur. Ketiapin, koşullandırılmış sakınma gibi antipsikotik etki testlerinde aktiftir.

**Farmakodinamik Etki:**

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

### Klinik Etkililik:

#### Şizofreni:

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

#### Bipolar Mani:

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

Klinik çalışmalarda bipolar mani bozukluğu olan hastalardaki manik semptomların azaltılmasında SEROQUEL'in monoterapi veya ek tedavi olarak etkili olduğu gösterilmiştir. Tedaviye yanıt veren hastalarda SEROQUEL'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.

#### Bipolar Depresyon:

Hızlı döngülü olan ve olmayan bipolar I ve bipolar II hastaları içeren bir klinik çalışmada 300 mg/gün dozundaki SEROQUEL XR'nin bipolar depresyon hastalarında etkili olduğu gösterilmiştir. MADRS total skorunun azaltılmasında SEROQUEL XR plaseboya üstün gelmiştir. SEROQUEL XR'nin anitdepresan etkisi 8. gün'de (1. Hafta) anlamlılığa ulaşmış ve çalışmanın sonuna dek (8. hafta) korunmuştur.

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

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

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

### Bipolar Bozukluğun İdame Tedavisinde Rekürensın Önlenmesi:

Rekürensın önlenmesine yönelik monoterapi tedavisinde SEROQUEL'in etkililiği DSM-IV Bipolar I Bozukluk kriterlerini karşılıyan 1226 hastada yürütölen plasebo kontrollü 1 çalışmada ortaya konmuştur. Çalışmada en yakın zamandaki duygudurum epizodu psikotik özelliklerle veya psikotik özellikler olmaksızın manik, mikst veya depresif olan hastalar yer almıştır. Açık etiketli fazda hastaların randomize edilebilmeleri için SEROQUEL ile minimum 4 hafta süresince stabil olmaları şart koşulmuştur. Randomizasyon fazında, hastalar SEROQUEL (günde 300 ila 800 mg; ortalama günlük doz 546 mg) ile tedaviye devam etmiş veya 104 haftaya kadar olan süreyle lityum ya da plasebo kullanmışlardır. Herhangi bir mizaç olayının (manik, mikst, veya depresif) rekürensine kadar geçen süre olan primer sonlanım noktası açısından SEROQUEL plaseboya üstün gelmiştir. Duygudurum, manik ve depresif olaylar için risk azalması sırasıyla %74, %73, ve %75 olmuştur.

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

### Klinik Güvenlilik:

İntihar/intihar düşüncesi veya klinik bozulma:

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

şizofrenik hastalarda yürütölen çalışmalarda, intiharla ilgili olayların görölme sıklığı, 18-24 yaş arası hastalarda ketiapin için %1.4 (3/212) ve plasebo için %1.6 (1/62), 25 yaş ve üzerindeki hastalarda ketiapin için %0.8 (13/1663) ve plasebo için % 1.1 (5/463) ve 18 yaşın altındaki hastalarda ketiapin için %1.4 (2/147) ve plasebo için %1.3 (1/75) olarak bulunmuştur.

Bipolar mani tanılı hastalarla yürütölen çalışmalarda, intiharla ilgili olayların görölme sıklığı, 18-24 yaş arası hastalarda hem ketiapin (0/60) için hem de plasebo için (0/58) % 0, yaşları 25 yaş ve daha büyük olan hastalarda hem ketiapin için (6/496) hem de plasebo için (6/503) %1.2 ve 18 yaşın altındaki hastalarda ketiapin için % 1.0 (2/193) ve plasebo için %0 (0/90) olarak bulunmuştur (Bkz. Bölüm 4.4).

Bipolar depresif hastalarda yürütölen çalışmalarda, intiharla ilgili olayların görölme sıklığı, 18-24 yaş arası hastalarda ketiapin için % 3.0 (7/233) ve plasebo için % 0 (0/120), yaşları 25 ve daha büyük olan hastalarda hem ketiapin (19/1616) hem de plasebo için (11/622) %1.8 bulunmuştur. 18 yaşın altındaki bipolar depresif hastalarda yürütölmüş herhangi bir çalışma yoktur.

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

#### Katarakt/ lens bulanıklıkları

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

Çocuklar ve adolesanlar (10 ila 17 yaş arası):

#### Bipolar Mani :

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

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

#### Şizofreni :

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

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

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Genel Özellikler

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

### Emilim :

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

Ketiapin ve norketiapinin farmakokinetiği günde bir kez uygulanan 800 mg'a kadar dozlarda doğrusal ve doz ile orantılıdır. Günde bir defa kullanılan SEROQUEL XR ile günde iki defa aynı günlük toplam dozda kullanılan çabuk salımlı ketiapin (SEROQUEL film tablet) karşılaştırıldığında, Eğri Altındaki Alan (EAA) değeri eşit fakat sabit durumda maksimal plazma konsantrasyonu ( $C_{maks}$ ) %13 düşük bulunmuştur. SEROQUEL XR, SEROQUEL çabuk salımlı tabletle (SEROQUEL film tablet) karşılaştırıldığında, norketiapin metabolitin Eğri Altındaki Alan(EAA) değeri % 18 düşüktür.

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

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

### Dağılım :

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

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

### Biyotransformasyon :

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

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

Ketiapinin ve norketiapin dahil birçok metabolitinin insan sitokrom P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 ve 3A4 aktivitelerinin zayıf inhibitörleri olduğu *in vitro* olarak gösterilmiştir. İnsanlarda *in vitro* CYP inhibisyonu yalnızca, günde 300-800 mg arasında değişen ketiapin dozlarına eşlik eden plazma konsantrasyonlarının 5-50 katı daha yüksek

konsantrasyonlarda gerçekleşir. Bu in vitro sonuçlara göre ketiapinin diğer ilaçlarla birlikte verilmesinin, sitokrom P450 sistemi aracılığıyla metabolize edilen diğer ilaçların metabolizmasını klinikte önem taşıyacak derecede inhibe etmesi olası değildir. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda ketiapin, sitokrom P450 enzimlerinin indüksiyonuna neden olabileceği izlenimini vermiştir. Buna rağmen psikotik hastalarda yapılan, özel bir etkileşim çalışmasında ketiapin uygulamasından sonra sitokrom P450 aktivitesinde hiçbir yükselme olmadığı bulunmuştur.

#### Eliminasyon :

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

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

#### Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum

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

#### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

##### Cinsiyet:

Ketiapinin erkeklerle kadınlar arasındaki farmakokinetiğinde fark yoktur.

##### Yaşlılar: (≥65 yaş)

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

##### Çocuklar ve adolesanlar (10 ila 17 yaş arası):

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

##### Böbrek yetmezliği :

Ketiapinin ortalama plazma klerensi, şiddetli böbrek bozukluğu (kreatinin klerensi <30 ml/dakika/1.73m<sup>2</sup>) olan hastalarda, yaklaşık % 25 oranında azalmıştır ama bireysel klerens değerleri, normal insanlardaki sınırlar arasındadır.

##### Karaciğer yetmezliği:

Bilinen karaciğer yetmezliği olan (stabil alkolik siroz) vakalarda ortalama plazma klerensi yaklaşık %25 azalmıştır. Ketiapin geniş olarak karaciğer tarafından metabolize edildiğinden karaciğer bozukluğu olan kişilerde plazma seviyelerinde yükselme beklenir. Bu grup hastalarda doz ayarlaması gerekli olabilir (Bkz. Bölüm 4.2). Ciddi karaciğer yetmezliğinde kullanılmamalıdır.

### **5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Akut toksisite çalışmaları :

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

Tekrarlanan doz toksisitesi çalışmaları :

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

Ketiapinin veya metabolitlerinin bir dopamin  $D_2$  reseptör antagonisti aktivitesinden kaynaklanan hiperprolaktinemisinin görülme oranı, türden türe değişmişse de en belirgin olarak sıçanlarda görülmüş ve 12 aylık bir çalışmada bununla bağlantılı olarak meme hiperplazisi, hipofiz ağırlığının artması, uterus ağırlığının azalması ve dişilerde büyümenin hızlanması gözlemlenmiştir.

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

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

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

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

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

Toksosite çalışmalarının hiçbirinde nötrofil azalması veya agranülozitoz kanıtı görülmemiştir.

Karsinojen etki çalışmaları :

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

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

Üreme çalışmaları :

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

Ketiapin teratojen etkiye sahip değildir.

Mutajen etki çalışmaları :

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

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Povidon (Avr. Farm.)

Kalsiyum hidrojen fosfat (Avr. Farm.)

Mikrokristalin selüloz (Avr. Farm.)

Sodyum nişasta glikolat Tip A (Avr. Farm.)

Laktoz monohidrat (Avr. Farm.)

Magnezyum stearat (Avr. Farm.)

Metil hidroksi propil selüloz (Hipromelloz) (Avr. Farm.)

Makrogol 400 (Avr. Farm.)

Titanyum dioksit (Avr. Farm., E171)

### **6.2 Geçimsizlikler**

Bilinmiyor.

### **6.3 Raf ömrü**

Raf ömrü 36 aydır.

### **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

30°C'nin altındaki sıcaklıkta original ambalajında saklanmalıdır.

### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

Tabletler, PVC/ Alüminyum folyo blister ambalajdadır. Blister ambalaj karton dış ambalaja yerleştirilir.

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

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

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

AstraZeneca İlaç San. Ve Tic. Ltd. Şti

Büyükdere Cad. Yapı Kredi Plaza B blok Kat 3-4

Levent -İstanbul

## **8.RUHSAT NUMARASI**

114/93

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

İlk ruhsat tarihi: 23.10.2003

Ruhsat yenileme tarihi: 25.11.2009

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

KÜB onay tarihi: