

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ETİPİN 25 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Ketiapin 25 mg (28.78 ketiapin fumarat olarak)

Yardımcı madde:

Laktoz monohidrat 0.315 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız

3.FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Pembe, yuvarlak film kaplı tablet

4.KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

ETİPİN 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 :

ETİPİN, yiyeceklerle beraber veya ayrı olarak alınabilir.

Uygulama sıklığı ve süresi :

Erişkinlerde :

Şizofreni tedavisinde: ETİPİN 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: ETİPİN 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 bağılı olarak doz, günlük 200-800 mg arasında değişebilir. Etkili doz genellikle günlük 400 mg ile 800 mg arasındadır.

Bipolar bozukluktaki depresif atakların tedavisinde: ETİPİN günde 1 defa yatarken 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 ETİPİN 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  alışmalar, hastalarda bireysel olarak tolerans konusunda endişe olması durumunda, dozun minimum 200 mg'a kadar düşürülmesinin değerlendirebileceğini göstermektedir.

Bipolar bozuklukta n kslerin önlenmesi tedavisinde: Bipolar bozukluğun akut tedavisinde, ETİPİN'e cevap vermiş hastalarda, bipolar bozukluk rek renslerinin önlenmesi için, aynı dozda ETİPİN uygulanmasına devam edilmelidir. ETİPİN dozu, her bir hastanın klinik cevabına ve toleransına bağılı olarak günde iki kez 300-800 mg/gün'l k doz aralığında değişebilir.  dame tedavisi için en düşük etkin dozun kullanılması önemlidir.

Uygulama şekli :

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):

ETİPİN 13 ila 17 yaş arası adolesanlarda günde iki kez gıdalarla birlikte veya ayrı uygulanmalıdır. Fakat, cevap ve hasta toleransı baz alınarak ETİPİN 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)'dır. 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  ocuklarda ETİPİN'in etkinliği ve güvenliliği kanıtlanmamıştır.

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

ETİPİN 10 ila 17 yaş arası adolesanlarda günde iki kez gıdalarla birlikte veya ayrı uygulanmalıdır. Fakat, cevap ve hasta toleransı baz alınarak ETİPİN 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)'dır. 5. günden sonra, her hastanın bireysel cevabıve 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 ETİPİN'in etkinliği ve güvenliliği kanıtlanmamıştır.

Geriatric popülasyon :

Diğer antipsikotikler gibi ETİPİN 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

ETİPİN, bu ürünün herhangi bir komponentine karşı aşırı duyarlı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

ETİPİN 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 ETİPİN çalışmasında, ETİPİN 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 ETİPİN tedavisi arasında sebepsel bir ilişki oluşturmamaktadır.

İntihar / intihar düşüncesi veya klinik kötüleşme:

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

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 aynı 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, adolesanlarda ve 25 yaşın altındaki genç erişkin hastalarda plaseboya kıyasla antidepresanların intihar davranış riskini artırdığını göstermiştir. Bu meta analiz ketiapiin ile yürütülen klinik çalışmaları içermemektedir (Bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik Özellikler).

İlave olarak hekimler, tedavi edilen hastalığın bilinen risk faktörlerinden dolayı, ketiapiin tedavisinin aniden kesilmesinin ardından intihara bağlı olaylara ilişkin potansiyel riski dikkate almalıdırlar.

Kardiyovasküler hastalıklar :

ETİPİN bilinen kardiyovasküler veya serebrovasküler hastalıkları olanlar ya da hipotansiyona zemin hazırlayan diğer koşullarda olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

ETİPİN, özellikle başlangıçtaki doz titrasyon döneminde olmak üzere ortostatik hipotansiyon yapabilir. Bu durum yaşlı hastalarda, genç hastalara göre daha sık görülmektedir.

Konvülsiyonlar :

Plasebo kontrollü klinik çalışmalarda konvülsiyon insidansı bakımından ETİPİN ile plasebo arasında hiçbir fark görülmemiştir. Diğer antipsikotiklerde olduğu gibi, anamnezinde konvülsiyonlar bulunan hastaların tedavisinde dikkatli olmak gerekir.

Ekstrapiramidal Semptomlar :

Şizofreni ve mani hastalarında yapılan plasebo kontrollü klinik çalışmalarda ekstrapiramidal semptomların insidansı bakımından plaseboyla, önerilen terapötik doz sınırları içerisinde kullanılan ETİPİN arasında fark bulunmamıştır. Bipolar depresyon hastalarında yapılan, kısa süreli, plasebo kontrollü çalışmalarda ETİPİN kullanan hastalardaki ekstrapiramidal semptom insidansı, plasebo verilen hastalardakinden daha yüksek bulunmuştur (Bkz.Bölüm 4.8 İstenmeyen Etkiler)

Tardif diskinezi :

Diğer antipsikotiklerde olduğu gibi ETİPİN’de de uzun süreli tedavi sonrası tardif diskineziye neden olma potansiyeli vardır.Eğer tardif diskinezi belirti veya semptomları oluşursa doz azaltılması veya ETİPİN kullanımına son verilmesi düşünülmelidir.

Ciddi Nötropeni :

ETİPİN klinik çalışmalarında ciddi nötropeni ($<0,5 \times 10^9/L$) nadiren rapor edilmiştir. Ciddi nötropeni vakalarının birçoğu ETİPİN ile tedaviye başlanmasından sonraki ilk birkaç ay içinde gelişmiştir. Doz ile belirgin bir ilişki yoktur. Olası nötropeni risk faktörleri, önceden mevcut düşük lökosit sayısı (WBC) ve ilaçla indüklenen nötropeniyi kapsamaktadır. Nötrofil sayımı $<1,0 \times 10^9/L$ olan hastalarda ketiapin tedavisi kesilmelidir. Bu hastalar enfeksiyon belirti ve semptomları açısından değerlendirilmeli ve nötrofil sayımı takip edilmelidir ($1,5 \times 10^9/L$ 'yi aşana kadar) (Bkz.Bölüm 4.8 İstenmeyen Etkiler)

Laktoz:

ETİPİN laktoz içerir. Galaktoz intoleransı ile ilgili nadir kalıtsal problem yaşayan hastalarda, lapp laktoz eksikliği veya glukoz-galaktoz malabsorbsiyonunda kullanılmamalıdır.

Venöz tromboembolizm :

Antipsikotik ilaçların kullanımları sırasında venöz tromboembolizm (VTE) vakaları raporlanmıştır. Antipsikotikler ile tedavi edilen hastaların çoğu kez VTE için risk faktörleri taşımalarından ötürü, ketiapin ile tedavi öncesinde ve sırasında VTE için olası tüm risk faktörleri belirlenmeli ve gerekli önlemler alınmalıdır.

Hiperglisemi :

Ketiapin kullanan hastalarda hiperglisemi geliştiği veya mevcut diyabetin şiddetlendiği bildirilmiştir. Diyabet hastalarının ve diabetes mellitus gelişme risk faktörleri olan hastaların klinikte uygun şekilde izlenmesi önerilir (Bkz.Bölüm 4.8 İstenmeyen Etkiler)

Lipidler :

Trigliserid ve kolesterol düzeylerinin yükselmesi ketiapin ile yürütülen klinik çalışmalarda gözlenmiştir (Bkz.bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler) Lipid düzeylerindeki yükselmeler, klinikle uyumlu olarak tedavi edilmelidir.

Metabolik Risk:

Klinik çalışmalarda verilen ve kiloda, kan glikozunda (bakınız hiperglisemi) ve lipitlerde gözlemlenen değişiklikler neticesinde, hastalarda bireysel olarak metabolik risk profilinin kötüleşmesi olasılığı ortaya çıkabilir ve bu durumun klinik olarak uygun bir şekilde ele alınması gereklidir (Bakınız bölüm 4.8).

Nöroleptik malign sendrom :

ETİPİN ile tedavi de dahil olmak üzere antipsikotik tedaviye, nöroleptik malign sendromun eşlik edebildiği bilinmektedir (Bkz.Bölüm 4.8 İstenmeyen Etkiler). Hipertermi, mental durum değişikliği, kas rijiditesi, otonom instabilite ve kreatin fosfokinaz artışı, bu sendromun klinik belirtilerindendir. Böyle bir durum karşısında ETİPİN verilmesi durdurularak gerekli tıbbi tedavi uygulanmalıdır.

QT Uzaması :

Klinik çalışmalardaki kullanımlarında ve kısa ürün bilgileri doğrultusunda kullanımlarında ketiapiin, mutlak QT aralığının devamlı uzun olması ile ilişkili bulunmamıştır.Ancak, doz aşımında QT uzaması gözlenmiştir (Bkz.bölüm 4.9 Doz Aşımı). Ketiapiin özellikle yaşlı hastalarda, konjenital uzun QT sendromu olan hastalarda, konjestif kalp yetmezliğinde, kalp hipertrofisinde, hipokalemide ve hipomagnezemide, QTc aralığını uzattığı bilinen diğer ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır.

Akut Geri ekilme Reaksiyonları :

Bulantı, kusma, uykusuzluk gibi akut çekilme semptomları, yüksek dozlarda kullanılan antipsikotik ilaç tedavilerinin birdenbire durdurulmasından sonra nadiren bildirilmiştir.Tedavi bu şekilde durdurulduğunda, psikoz semptomları da tekrarlayabilir; ayrıca akathizi, distoni ve diskinezi gibi istem-dışı hareket bozuklukları da bildirilmiştir.Bu nedenle tedavinin, doz yavaş, yavaş azaltılarak sona erdirilmesi önerilir.

Çocuklarda ve adolesanlarda kullanımı (10 ila 17 yaş arası) :

Yetişkin hastalarda tanımlanmış advers reaksiyonların hepsinin çocuklar ve adolesanlarda ETİPİN 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). ETİPİN ile 26 haftayı açan tedavilerde, büyüme, olgunlaşma ve davranışsal gelişime dair uzun süreli güvenlilik verileri, çocuklar ve adolesanlar için mevcut değildir (10 ila 17 yaş arası).

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Ketiapiin ncelikle Merkezi Sinir sisteminde etkili bir ilaç olduğundan ETİPİN, yine Merkezi Sinir Sistemini etkileyen diğer ilaçlarla ve alkolle birlikte dikkatle kullanılmalıdır.

ETİPİN ile birlikte kullanılması lityum farmakokinetiğinde değişikliğe neden olmaz.

Divalproeks sodyum adıyla da bilinen valproat semisodyum ile ETİPİN'in birlikte kullanılması, valproik asit ile ketiapiin farmakokinetiklerinde klinik öneme sahip değişikliklere neden olmamıştır. Valproat semisodyum, 1:1 molar sodyum valproat ve valproik asitten oluşan stabil bir bileşiktir.

Birer antipsikotik olan risperidon veya haloperidol ile birlikte verilmesinden sonra ketiapiin'in farmakokinetiğinde anlamlı değişiklikler görülmemiştir. Buna karşılık ETİPİN'in tiyoridazin ile birlikte verilmesi, ketiapiin klirensinin yükselmesine neden olmuştur.

Ketiapiin, antipirin metabolizmasında rolü olan karaciğer enzim sistemlerinin indüksiyonuna neden olmamıştır. Ancak bir karaciğer enzim indükleyici olarak bilinen karbamazepin ile tedavi sırasında ve öncesinde kullanılmış olan ketiapiin'in farmakokinetiğini tayin etmek için yapılan çok dozlu çalışmalarda, karbamazepin ile birlikte kullanımın, ketiapiin klirensini

önemli ölçüde arttırdığı görülmüştür. Klirensdeki bu artış EAA (Eğri Altındaki Alan) ile ölçülen sistemik ketiapin etkisinin, ketiapin'in tek başına kullanılmasına kıyasla ortalama %13 azalmasına sebep olmuştur. Bazı hastalarda bu azalma daha büyük olmuştur. Bu etkileşim sonucu ketiapin plazma konsantrasyonları azalabileceğinden ETİPİN dozunun klinik cevaba göre yükseltilmesi düşünülmelidir. Tedaviye yüksek dozda devam edilmesi yalnızca, her hastada fayda-risk değerlendirmesinin dikkatle yapılmasından sonra düşünülmelidir. Endikasyona bağlı olarak, günlük maksimum ETİPİN dozunun 600-800 mg/gün olduğu göz önünde bulundurulmalıdır (bakınız bölüm 4.2). ETİPİN'in başka bir mikrozomal enzim indüktörü olan fenitoin ile birlikte kullanılması da ketiapin klirensinin yükselmesine neden olmuştur (% 450). ETİPİN ile birlikte fenitoin veya diğer karaciğer enzim indüktörlerinin (barbituratlar, rifampisin v.s) kullanıldığı hastalarda ETİPİN tedavisine başlanması sadece hekimin ETİPİN tedavisinin faydalarının, karaciğer enzim indüktörü tedavisine son verilmesinden doğacak risklerden fazla olduğunu düşündüğü takdirde başlanmalıdır. İndüktör ilaçta yapılacak herhangi bir değişiklik, yavaş yavaş gerçekleştirilmeli ve gerekirse bunun yerine karaciğer enzim indüktörü olmayan bir ilaca (örneğin sodyum valproata) geçilmelidir (bakınız bölüm 4.4)

CYP3A4, ketiapinin sitokrom P450 mediatörlüğünde gerçekleşen metabolizmasındaki başlıca sorumlu enzimdir. Sağlıklı gönüllülerdeki etkileşim çalışmalarında 25 mg ketiapinin, bir CYP3A4 inhibitörü olan ketokonazol ile birlikte kullanılması, ketiapin EAA değerinin 5-8 kat artması ile sonuçlanmıştır. Ketiapinin azol sınıfı antifungal ilaçlar, makrolid sınıfı antibiyotikler ve proteaz inhibitörleri gibi güçlü CYP3A4 inhibitörleriyle birlikte kullanılması bu nedenle kontrendikedir. Ketiapinin ayrıca greyfurt suyuyla alınması da önerilmemektedir. P450 enzim inhibitörü olduğu bilinen simetidin ile birlikte verilmesi, ketiapin farmakokinetiğinde önemli değişikliklere neden olmamıştır. Bir antidepresan olan ve CYP2D6 inhibitörü olarak bilinen imipramin veya yine bir antidepresan ve CYP3A4 ve CYP2D6 inhibitörü olarak bilinen fluoksetin ile birlikte verilmesi, ketiapin farmakokinetiğinde önemli değişikliklere neden olmamıştır.

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.¹

ETİPİN'in karbamazepin gibi, karaciğer enzim indükleyici ilaçlarla birlikte kullanılması, ketiapine sistemik maruz kalımı önemli ölçüde azaltabilir. Bu nedenle ETİPİN'in böyle bir enzim indüktörü ile birlikte kullanılması durumunda, klinik cevaba dayanılarak daha yüksek ETİPİN dozlarına ihtiyaç duyulabileceği düşünülmelidir.

Azol sınıfı antifungal ilaçlar ve makrolid sınıfı antibiyotikler gibi, güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte kullanılan ketiapin'in plazma konsantrasyonları, klinik çalışmalar sırasında hastalarda gözlenenden önemli ölçüde daha yüksek olabilir (Bkz.Bölüm 5.2 Farmakokinetik Özel.). Böyle bir durumda daha düşük ETİPİN dozları kullanılmalıdır. Yaşlılar ve fiziksel durumu iyi olamayan hastaları özellikle düşünmek gerekir. Risk- fayda oranı her hasta için ayrı ayrı değerlendirilmelidir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Ketiapinin gebe kadınlardaki etkinlik ve güvenilirliği, henüz gösterilmemiştir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve-veya embriyonal/fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz.Bölüm 5.3.). Gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

Ketiapinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri yoktur.

Hayvanlarla yapılan çalışmalarda üreme toksisitesi görülmüştür (bkz. Bölüm 5.3).

İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

ETİPİN gebe kadınlarda yalnızca; beklenen faydalar, doğabilecek risklerden açıkça daha fazlaysa kullanılmalıdır. Ketiaipinin kullanılmış olduğu gebelikleri takiben, neonatal yoksunluk semptomları gözlenmiştir.

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

Laktasyon dönemi

Ketiapinin insanlarda anne sütüne ne miktarda geçtiği bilinmediğinden bebeklerini emziren anneler, ETİPİN kullandıkları süre boyunca emzirmeyi durdurmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

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. Ketiaipin teratojen etkiye sahip değildir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Santral sinir sistemi üzerindeki primer etkilerinden dolayı ketiaipin 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 ETİPİN kullanımında en sık bildirilen advers ilaç reaksiyonlarıdır.

Diğer antipsikotiklerin kullanımında olduğu gibi ETİPİN kullanımına da kilo artışı, senkop, nöroleptik malign sendrom, lökopeni, nötropeni ve periferik ödem eşlik edebilir.

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).

ETİPİN'e eşlik eden advers ilaç reaksiyonlarının sıklıkları aşağıdaki tabloda sunulmaktadır:

Sıklık	Sistem Organ Sınıfı	Olay
Çok yaygın ($\geq \% 10$)	Gastrointestinal Hastalıklar Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar Laboratuvar bulguları Sinir sistemi hastalıkları	Ağız kuruluğu Geri çekilme (kesilme) semptomları ^{a,i} Serum trigliserid düzeylerinde artış ^k Total kolesterol (genellikle LDL kolesterol) düzeylerinin artması ^l HDL kolesterol düzeyinde azalma ^r Kilo artışı ^c Hemoglobinde azalma ^{s,2} Baş dönmesi ^{a,e,q} Somnolans ^{b,q} Baş ağrısı
Yaygın ($\geq \% 1$ ile $< \% 10$)	Kan ve lenfatik sistem Hastalıkları Kardiyak hastalıklar Göz hastalıkları Gastrointestinal hastalıklar Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar Laboratuvar bulguları	Lökopeni Taşikardi ^{a,c} , çarpıntı, ⁴ Bulanık görme Kabızlık Dispepsi Hafif asteni Periferik ödem Asabilik Serum transaminaz (ALT,AST) düzeylerinde yükselme ^d Nötrofil sayımında azalma ^g Kan şekerinin hiperglisemik düzeye yükselmesi ^h

		Sinir sistemi hastalıkları	Serum prolaktin düzeyinde artış ^o Total T4'de azalma ^{u, 5} Serbest T4'de azalma ^{u, 5} Total T3'de azalma ^{u, 5} TSH'da artış ^{u, 5}
		Metabolizma ve beslenme bozuklukları	Senkop ^{a,e,q} Ekstrapiramidal semptomlar ^{a,p} Disartri
		Solunum sistemi Hastalıkları	İştah artışı
		Vasküler hastalıklar	Rinit, Dispne ^{t,6}
		Psikiyatrik bozukluklar	Ortostatik hipotansiyon a,e,q
			Anormal rüyalar ve kabuslar
Yaygın olmayan (≥% 0.1 ile <% 1)		Kan ve lenfatik sistem Hastalıkları	Eozinofili
		Gastrointestinal Hastalıklar	Disfaji ⁱ
		Bağışıklık sistemi Hastalıkları	Aşırı duyarlılık
		Laboratuvar bulguları	Gamma –GT artışı d Trombosit sayısında azalma ⁿ Serbest T3'de azalma ^{u, 5}
		Sinir sistemi hastalıkları	Nöbet ^a Huzursuz bacak sendromu Tardif diskinezi

Seyrek (% 0.01 ile <% 0.1)	Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar Laboratuvar bulguları Üreme sistemi ve meme Hastalıkları Psikiyatrik hastalıklar	Nöroleptik malign sendrom ^a Kan kreatin fosfokinaz seviyelerinde artış ^m Priapizm Galaktorea Uyurgezerlik ve diğer ilişkili olaylar (bkz. Referans ⁷)
Çok seyrek (<%0.01)	Bağışıklık sistemi Hastalıkları Metabolizma ve Beslenme Bozuklukları Hepatobiliyer hastalıklar Deri ve subkutan doku Hastalıkları Sinir sistemi hastalıkları	Anaflaktik reaksiyon ⁶ Hiperglisemi Diabetes Mellitus ^{1,5,6} Hepatit6 Anjiyoödem ⁶ , Stevens-Johnson sendromu ⁶ Tardif diskinezi ⁶
Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.)	Kan ve lenfatik sistemi hastalıkları	Nötropeni

a Bkz. 4.4 Özel kullanım uyarılar ve önlemleri

b Özellikle tedavinin ilk iki haftasında oluşan ve genellikle ketiapin kullanımına devam edilmesi ile ortadan kalkan somnolans görülebilir.

c Başlangıca göre vücut ağırlığında $\geq$ %7 artış baz alınır. Özellikle yetişkinlerde tedavinin ilk haftalarında ortaya çıkar.

d Ketiapin kullanan bazı hastaların serum transaminazlarının (ALT, AST) veya gamma-glutamin transferaz düzeylerinin asemptomatik olarak yükseldiği gözlenmiştir. Bu yükselme ketiapin tedavisine devam edildiğinde genellikle normale dönmektedir.

e Alfa-1 adrenerjik bloker aktiviteye sahip diğer antipsikotikler gibi ketiapin de ortostatik hipotansiyona (baş dönmesiyle birlikte), taşikardiye ve bazı hastalarda senkopa neden olabilir; bu olaylar özellikle, başlangıçtaki doz titrasyon döneminde görülmektedir.

f Anaflaktik reaksiyonun dahil edilmesinde pazarlama sonrası veriler baz alınmıştır.

g Tüm plasebo kontrollü monoterapi çalışmalarında, başlangıç nötrofil sayısı $\geq 1,5 \times 10^9/L$ sınırında olan hastalarda, nötrofil sayımında en az bir kez $< 1,5 \times 10^9/L$ seviyesine düşüş görülme insidansı, ketiapin ile tedavi edilen hastalarda %1,72 iken, plasebo uygulanan hastalarda %0,73 bulunmuştur. Tedaviye bağlı nötrofil sayısında azalma ($< 1,0 \times 10^9/L$) saptanan hastalarda tedavinin durdurulmasına ilişkin düzenlenen protokol değişikliği öncesi yapılan klinik çalışmalarda, başlangıçta nötrofil sayısı $\geq 1,5 \times 10^9/L$ olan hastalarda, nötrofil sayımında en az bir kez $< 0,5 \times 10^9/L$ seviyesine düşüş görülme insidansı, ketiapin ile tedavi edilen hastalarda %0,21 ve plasebo uygulanan hastalarda %0 olarak bildirilmiştir. Aynı hastalarda, nötrofil sayımında en az bir kez $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/L$ seviyesine düşüş görülme insidansı ise ketiapin ile tedavi edilen hastalarda %0,75 ve plasebo uygulanan hastalarda % 0,11 bulunmuştur.

- h En az bir kez açlık kan şekerinin ≥ 126 mg/dL veya tokluk kan şekerinin ≥ 200 mg/dL ölçülmesi
- i Plaseboya karşı ketiapin ile disfaji sıklığındaki artış sadece bipolar depresyon için yapılan klinik çalışmalarda görülmüştür.
- j İlacı kesme semptomlarının değerlendirildiği plasebo kontrollü akut monoterapi klinik çalışmalarında, aniden ilacın kesilmesinden sonra ilacı kesme semptomlarının kümelenmiş insidansı ketiapin için %12.1 ve plasebo için %6.7 'dir. Bütün tedavi gruplarında tek olarak görülen uykusuzluk, bulantı, baş ağrısı, diyare, kusma, baş dönmesi ve sinirlilik gibi advers olaylardan birinin kümelenmiş insidansı %5.3'ü aşmamış ve genellikle ilacı kestikten bir hafta sonra düzelmiştir.
- k Trigliseridin en az bir defa ≥ 200 mg/dL (18 yaş ve üzerindeki hastalar) veya ≥ 150 mg/dL (18 yaşından küçük hastalar) olarak ölçülmesi
- l Kolesterolun en az bir defa ≥ 240 mg/dL (18 yaş ve üzerindeki hastalar) veya ≥ 200 mg/dL (18 yaşından küçük hastalar) olarak ölçülmesi.
- m Klinik çalışmalardaki advers olay raporlarına göre kan kreatin fosfokinaz artışı nöroleptik malign sendrom ile ilişkili değildir
- n Trombosit sayısı en az bir defa $< 100 \times 10^9/L$ olarak ölçülmesi
- o Herhangi bir zamanda prolaktin düzeyleri (18 yaş ve üzeri hastalarda): > 20 $\mu g/L$ erkeklerde; > 30 $\mu g/L$ kadınlarda
- p Aşağıdaki metne bakınız.
- q Düşmeye neden olabilir.
- r Herhangi bir zamanda HDL kolesterol : < 40 mg/dl erkeklerde; < 50 mg/dl kadınlarda
- s,3 Açık etiketli ekstansiyon da dahil tüm çalışmalarda ketiapin kullanan hastaların % 11'inde en az bir kez hemoglobin düzeyinde erkeklerde < 13 g/dl, kadınlarda < 12 g/dl'ye düşüş ortaya çıkmıştır. Kısa süreli plasebo kontrollü çalışmalarda, plasebo (% 6.2) hastaları ile kıyaslandığında ketiapin alan hastaların % 8.3'ünde en az bir kez hemoglobin düzeyinde erkeklerde < 13 g/dl, kadınlarda < 12 g/dl'ye düşüş ortaya çıkmıştır.
- ^{1,4,6} Bu raporlar sıklıkla taşikardi, baş dönmesi, ortostatik hipotansiyon ve/veya altta yatan kalp/solunum hastalığı zemininde meydana gelmiştir.
- ^{u, 5} Tüm çalışmalarda başlangıç sonrası herhangi bir zamanda normal başlangıç değerinden olasılıkla klinik olarak önemli değere geçiş. Total T4, serbest T4, total T3 ve serbest T3'deki değişiklikler herhangi bir zamanda $< 0.8 \times LLN$ (pmol/L) ve TSH'daki değişiklik herhangi bir zamanda > 5 mIU/L olarak tanımlanmıştır.
- 5 Önceden var olan diyabetin şiddetlenmesi vakaları çok seyrek olarak raporlanmıştır.
- 6 Bu Advers İlaç Reaksiyonlarının sıklığı sadece pazarlama sonrası verilerden elde edilmektedir.

Ekstrapiramidal semptomlar :

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 plasebokontrollü 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:

ETİPİN tedavisine, tiroid hormonu düzeylerinde dozla ilişkili azalmalar eşlik etmiştir. Kısa süreli plasebo kontrollü klinik çalışmalarda, trioid 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 deplasebo 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, ETİPİN 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 (Tiroksin 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. Aşağıdaki tabloda yetişkin popülasyona göre çocuklarda ve adolesan hastalarda (10 ila 17 yaş arası) daha sık gözlenen veya yetişkin popülasyonda tanımlanmamış advers olaylar listelenmiştir.

Tablo 2 Çocuklarda ve adolesanlarda istenmeyen etkiler

Sıklık	Sistem Organ Sınıfı	Olay
Çok yaygın (≥%10)	Sinir sistemi hastalıkları	Ekstrapiramidal semptomlar ³
	Metabolizma ve beslenme hastalıkları	İştah artışı
	Laboratuvar bulguları	Serum prolaktin düzeyinde artış ¹ Kan basıncında artış ²

¹ 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 µg/L'ye yükselir.

² Çocuklarda ve adolesanlarda iki akut (3-6 hafta) plasebo kontrollü çalışmada klinik açıdan belirgin eşiklerdeki kaymalar (Ulusal Sağlık Kriteri Ensütüsünden uyarlanmış) veya sistolik kan basıncı için > 20 mmHg veya diastolik kan basıncı için > 10 mmHg artış baz alınır.

³ Yukarıdaki metne bakınız.

Çocuklarda ve adolesanlarda kilo alımı :

Şizofreni hastası adolesanlarda (13-17 yaş arası) yapılan 6 haftalık plasebo-kontrollü bir çalışmada, ETİPİN grubunda ortalama kilo artışı 2.0 kg iken plasebo grubunda 0.4 kg'dır.

ETİPİN 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, ETİPİN grubunda ortalama kilo artışı 1.7 kg iken plasebo grubunda 0.4 kg'dır. ETİPİN 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) ETİPİN 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; ETİPİN 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, ETİPİN için ekstrapiramidal semptomların toplu 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, ETİPİN için ekstrapiramidal semptomların toplu insidansı % 3.6 iken, plasebo için %1.1'dir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalarda 30 grama kadar ketiapin akut doz aşımını takiben sağkalım rapor edilmiştir. Doz aşımı olan hastaların çoğunda herhangi bir advers olay rapor edilmemiş veya rapor edilen olaylar tamamen düzelmiştir. Klinik çalışmalarda 13.6 gram doz aşımını takiben ölüm rapor edilmiştir.

Pazarlama sonrası deneyimlerde, tek başına ölüme veya komaya yol açan ETİPİN doz aşımı çok ender bildirilmiştir.

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. Ağır zehirlenme vakalarında hastanın aynı anda birkaç farklı ilacı birden almış olabileceği de düşünülmeli ve yoğun bakım uygulanmalıdır. Açık bir hava yolu sağlanması ve devam ettirilmesi, yeterli oksijenasyon ve ventilasyon sağlanması, kardiyovasküler sistemin izlenmesi ve desteklenmesi, bu gibi vakalarda alınması gereken önlemlerdendir.

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

Hasta iyileşinceye kadar, yakın tıbbi gözetim altında tutulmalı ve izlenmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antipsikotikler

ATC kodu : NO5A H04

Etki mekanizması:

Ketiapin çok sayıda nörotransmitter reseptörüyle etkileşime giren, atipik bir antipsikotiktir. Beyindeki serotonin (5HT₂) reseptörlerindeki affinitesi, dopamin D₁ ve D₂ reseptörlerindeki daha fazladır. Ketiapin ayrıca histaminerjik ve adrenerjik alfa-1 reseptör affinitesi yüksek, adrenerjik alfa-2 ve 5HT_{1A} reseptör affinitesi düşük olan birilaştır ama kolinerjik müskarınik 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 katalepsiye 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:

Ketiapinin farmakokinetik yarı ömrü yaklaşık 7 saat olmasına karşın, klinik çalışmalar günde iki kez verilen ETİPİN'in etkili olduğunu ortaya koymuştur. Bu durum, 5HT₂ ve dopamin D₂ reseptörlerinde ketiapin doluluğunun 12 saate kadar korunduğunu gösteren bir pozitron emisyon tomografisi (PET) çalışmasından elde edilen verilerle daha ileri seviyede desteklenmiştir. 800 mg/gün üzerindeki dozlarla ilgili güvenlik ve etkililik henüz değerlendirilmemiştir.

Şizofreni:

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

Bipolar Mani:

Klinik çalışmalarda bipolar mani bozukluğu olan hastalardaki manik semptomların azaltılmasında ETİPİN'in monoterapi veya ek tedavi olarak etkili olduğu gösterilmiştir. Tedaviye yanıt veren hastalarda ETİPİN'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 hastaların yer aldığı dört klinik çalışmada, 300 ve 600 mg/gün dozlarındaki ETİPİN'in bipolar depresyon hastalarında etkili olduğu gösterilmiş, ancak, kısa süreli tedavi süresince 600 mg ile herhangi bir ek fayda gözlenmemiştir.

Çalışmaların tamamında, MADRS total skorunun azaltılmasında ETİPİN XR plaseboya üstün gelmiştir. ETİPİN'in antidepresan etkisi 8. Gün'de (1. hafta) anlamlılığa ulaşmış ve çalışmaların sonuna dek (8. hafta) korunmuştur.

Uyku saatinde 300 veya 600 mg ETİPİN ile tedavi, bipolar depresyon hastalarında depresif semptomları ve anksiyete semptomlarını azaltmıştır. Tedaviden kaynaklanan mani epizotlarının sayısı plaseboya kıyasla ETİPİN'in her iki dozunda da daha düşük olmuştur.

4 çalışmadan üçünde, plasebo karşısında 300 mg ve 600 mg doz grubu ile, MADRS 10. maddesiyle ölçülen intiharla ilgili düşüncelerin azalmasında, ve 3 çalışmadan ikisinde 300mg doz grubunda Q-LES-Q(SF) ile ölçülen genel yaşam kalitesi ve doyumla ilişkili çeşitli işlevsellik alanlarında istatistiksel açıdan anlamlı iyileşmeler görülmüştür.

İki klinik bipolar depresyon çalışmasında antidepresan etkililiğin 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) rekürensine kadar geçen süre bakımından ETİPİN plaseboya üstün gelmiştir. Birleştirilmiş çalışmalardaki risk azalması %49 olmuştur. Plaseboya karşı ETİPİN için duygudurum olayı riski 300 mg doz ile %41 oranında ve 600 mg doz ile %55 oranında azalmıştır.

Bipolar Bozukluğun İdame Tedavisinde Rekürensın Önlenmesi:

Rekürsins önlenmesine yönelik monoterapi tedavisinde ETİPİN'in etkililiği DSMIV Bipolar I Bozukluk kriterlerini karşılayan 1226 hastada yürütülen 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 ETİPİN ile minimum 4 hafta süresince stabil olmaları şart koşulmuştur. Randomizasyon fazında, hastalar ETİPİN (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) rekürsine kadar geçen süre olan primer sonlanım noktası açısından ETİPİN plaseboya üstün gelmiştir. Duygudurum, manik ve depresif olaylar için risk azalması sırasıyla %74, %73, ve %75 olmuştur.

Rekürsins önlenmesine yönelik kombinasyon tedavisinde ETİPİN'in etkililiği DSMIV Bipolar I Bozukluk kriterlerini karşılayan 1326 hastada yürütülen 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 ETİPİN ile minimum 12 hafta süresince stabil olmaları şart koşulmuştur. Randomizasyon fazında, hastalar duygudurum stabilize edici bir ilaçla kombinasyon halinde ETİPİN (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) rekürsine kadar geçen süre olan primer sonlanım noktası açısından ETİPİN plaseboya üstün gelmiştir. Duygudurum, manik ve depresif olaylar için risk azalması sırasıyla %70, %67, ve %74 olmuştur.

İntihar/intihar düşüncesi veya klinik bozulma:

Tüm endikasyonlarda ve tüm yaş gruplarında yapılan kısa süreli plasebo-kontrollü klinik çalışmalarda, intiharla ilgili olayların görülme sıklığı ketiapi için (75/9238) %0.8 ve plasebo için (37/4745) %0.8'dir.

Bu çalışmalarda şizofreni hastalarında intiharla ilgili olayların görülme sıklığı, 18-24 yaş arası hastalarda ketiapi için %1.4 (3/212) ve plasebo için %1.6 (1/62), 25 yaş ve üzerindeki hastalarda ketiapi için %0.8 (13/1663) ve plasebo için %1.1 (5/463) ve 18 yaşın altındaki hastalarda ketiapi için %1.4 (2/147) ve plasebo için %1.3 (1/75)'tür. Bu çalışmalarda bipolar mani olan hastalarda intiharla ilgili olayların görülme sıklığı, 18-24 yaş arası hastalarda hem ketiapi için (0/60) hem de plasebo için (0/58) %0, 25 yaş ve üzerindeki hastalarda hem ketiapi için (6/496) hem de plasebo için (6/503) %1.2 ve 18 yaşın altındaki hastalarda ketiapi için %1.0 (2/193) ve plasebo için %0 (0/90)'dir.

Bu çalışmalarda bipolar depresyonu olan hastalarda intiharla ilgili olayların görülme sıklığı, 18-24 yaş arası hastalarda ketiapi için %3.0 (7/233) plasebo için %0 (0/120), 25 yaş ve üzerindeki hastalarda ketiapi için (19/1616) %1.8, plasebo için (11/622) %1.8'dir. 18 yaşın altındaki bipolar depresyonlu hastalarda herhangi bir çalışma düzenlenmemiştir (Bölüm 4.4 Kullanım için özel uyarılar ve önlemler kısmına bakınız).

Katarakt/ lens bulanıklıkları

Risperidona karşı ETİPİN'in kataraktojenik potansiyelini değerlendirmek için düzenlenmiş uzun süreli bir klinik çalışmada şizofrenili veya şizoafektif rahatsızlığı olan hastalarda, 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 ETİPİN, günde 2 ila 8 mg dozda risperidon ile eşdeğerdir (Bakınız Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri)⁴.

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 ETİPİN'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 : ETİPİN 400 mg/gün (n=95), ETİPİN 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 ETİPİN'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 ETİPİN'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 : ETİPİN 400 mg/gün (n=73), ETİPİN 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 ETİPİN'in etkinliğini gösterir. 400 mg doz ile karşılaştırıldığında 800 mg dozun daha etkin olduğu kanıtlanmamıştır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim :

Yemeklerle birlikte alınması, ketiapin biyoyararlanım oranını anlamlı şekilde etkilemez. Ketiapin oral uygulamayı takiben emilimi iyi olan ve büyük ölçüde metabolize edilen bir ilaçtır.

Dağılım :

Ketiapin, plazma proteinlerine yaklaşık %83 oranında bağlanır. Aktif metabolit olan norketiapinin kararlı durumdaki en yüksek molar konsantrasyonu, ketiapin için gözlenen konsantrasyonun %35'i kadardır. Ketiapin ve norketiapin için eliminasyon yarı ömrü sırasıyla yaklaşık 7 ve 12 saattir.

Klinik çalışmalar günde 2 defa verilen ETİPİN'in şizofreni ve manide etkili olduğunu göstermiştir. Ketiapin'in 5HT2 ve D2 reseptörlerine dozdan sonraki onikinci saate kadar bağlı kaldığını gösteren PET (Pozitron Emisyon Tomografisi) çalışması bunu desteklemektedir.

Biyotransformasyon :

Ketiapin'in sitokrom P450 mediatörlüğündeki metabolizmasından sorumlu başlıca enzimin CYP3A4 olduğu, in vitro çalışmalarda gösterilmiştir.

Eliminasyon :

Ketiapin'in eliminasyon yarı-ömrü yaklaşık 7 saattir.

Ketiapin, geniş kapsamlı olarak karaciğerden metabolize edilir ve radyoaktif olarak işaretlenmiş ketiapin verilmesinden sonra idrara değişmemiş olarak çıkan miktar, dozun %5'inden daha azdır. Radyoaktivitenin %73 kadarı idrarla, %21 kadarı dışkıyla vücuttan uzaklaştırılır.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum

Onaylanan dozaj aralığında ketiapin ve norketiapin farmakokinetiği doğrusaldır. Ketiapin farmakokinetiği lineerdir ve erkekler ile kadınlar arasında fark göstermez. Yaşlılardaki ortalama ketiapin klirensi 18-65 yaş aralığındaki yetişkinlerde gözlenen değerden yaklaşık %30-50 daha düşüktür.

Hastalardaki karakteristik özellikler

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 farmakokinetiği çocuklarda ve adolesanlarda (10 ila 17 yaş arası) yetişkinlere benzerdir, fakat aktif metabolitin (norketiapin) EAA ve Cmaks 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 Cmaks değerleri yetişkinlere göre daha düşük iken, sırasıyla %41 ve %39, metabolitin (norketiapin) farmakokinetiği benzerdir (4.2 Pozoloji ve Uygulama Şekline bakınız).

Böbrek yetmezliği :

İleri derecede böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi $< 30 \text{ ml/dk } / 1.73 \text{ m}^2$) olan hastalarda ortalama ketiapin plazma klirensi %25 azalmıştır ama bireysel klirens değerleri normalinsanlardaki sınırlar içerisindedir. Serbest ketiapin ve insan plazmasındaki aktif metabolit olan norketiapin için idrarla atılan ortalama molar doz fraksiyonu $< \%5$ 'dir. Ketiapin büyük ölçüde karaciğer tarafından metabolize edilir, radyoaktif işaretli ketiapin uygulamasını

takiben idrar veya feçeste bulunan değişmemiş ilaçla ilgili materyal, ana bileşiğin %5'inden azdır. Radyoaktivitenin yaklaşık %73'ü idrarla ve %21'i feçesle atılır.

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.

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 Cmax ve EAA değerlerinin sırasıyla %235 ve %522 artmasına ve oral klirensin %84 oranında azalmasına neden olduğu görülmüştür. Ketiapin ortalama yarı-ömrü 2.6 saatten 6.8 saate uzamış, ortalama tmax değerinde ise değişiklik görülmemiştir.

Ketiapinin ve birçok metabolitinin insan sitokrom P450, 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 ve 3A4 aktivitelerinin zayıf inhibitörü olduğu bulunmuştur. Ancak bu inhibitör etki yalnızca, insanlardaki günlük etkili doz sınırları olan 300-450 mg'ın 10-50 katı daha yüksek dozlarda kendini göstermektedir. Bu in vitro sonuçlara göre ketiapin'in diğer ilaçlarla birlikte verilmesinin, sitokrom P450 sistemi aracılığıyla metabolize edilen diğer ilaçların metabolizmasını klinikte önem taşıyacak derecede inhibe etmesi olası değildir.

In vitro incelemeler ketiapinin sitokrom P450 aracılı metabolizasyonundan sorumlu primer enzimin CYP3A4 olduğunu ortaya koymuştur. Norketiapin primer olarak CYP3A4 üzerinden oluşur ve elimine edilir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik 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 D2 reseptör antagonisti aktivitesinden kaynaklanan hiperprolaktineminin 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)⁴.

Toksisite çalışmalarının hiçbirinde nötrofil azalması veya agranülositoz 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 K30
Mikrokristalin selüloz
Kalsiyum hidrojen fosfat dehidrat
Sodyum nişasta glikolat tip C
Silika koloidal anhidroz
Magnezyum stearat

Opadry II pembe 33G34413;
Hipromelloz Cp(2910) (E464)
Laktoz monohidrat
Macrogol 3350
Triasetin
Titanyum dioksit (E171)
Demir oksit kırmızısı (E172)
Demir oksit sarısı (E172) içerir.

6.2 Geçimsizlikler

Bilinmiyor.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C' nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutu içinde PVC/Alu blisterde 30 ya da 60 ya da 90 tablet

Her ambalaj pazarlanmayabilir.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Münir Şahin İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.

Yunus Mah. Sanayi Cad. No:22 Kartal / İstanbul

Tel: (0216) 306 62 60 (5 Hat)

Fax: (0216) 353 94 26

8.RUHSAT NUMARASI

235/80

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.10.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

REFERANSLAR

- ¹ SERM Clinical Overview, 2010- June, Shifts in Metabolic Factors. GEL locator: [CNS.000-301-989.2.0].
- ² Clinical Overview, 2010-Feb-03, False Positive Results for Methadone and Tricyclic Antidepressants. GEL locator: [CNS.000-291-454.4.0].
- ³ SERM Clinical Overview, 2009-Dec-03, Decreased Haemoglobin. GEL locator: [CNS.000-288-813.2.0].
- ⁴ SERM Clinical Overview, 2010-June, Palpitations. GEL locator: [CNS.000-306-544.2.0].
- ⁵ SERM Clinical Overview, 2010-June, Changes in thyroid levels. GEL locator: [CNS.000-306-463.2.0].
- ⁶ SERM Clinical Overview, 2010-June, Dyspnea. GEL locator: [CNS.000-306-543.3.0].
- ⁷ SERM Clinical Overview, 2010-June, Somnambulism and other related disorders. GEL locator: [CNS.000-306-993.3.0].
- ⁸ SERM Clinical Overview, 2010- April, Decreased Neutrophil Count. GEL locator: [CNS.000-302-257.2.0].
- ⁹ SERM Clinical Overview, 2010-June, Overdose. GEL locator: [CNS.000-306-455.3.0].
- ¹⁰ Clinical Overview, 2009-Aug-7, Updated Suicidality Values. GEL locator: [CNS.000-294-843.2.0].
- ¹¹ SERM Clinical Overview, 2009-Dec-03-CLEARs/Cataracts. GEL locator: [CNS.000-289-074.2.0].