

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SEROQUEL XR 400 mg uzatılmış salımlı tablet

### 2. KALİTATİF ve KANTİTATİF BİLEŞİMİ

#### Etkin madde:

Ketiapin (ketiapin fumarat olarak) 400 mg

#### Yardımcı madde:

Laktoz (anhidr olarak) 15 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız

### 3. FARMASÖTİK FORMU

Uzatılmış salımlı tablet

SEROQUEL XR 400 mg tabletler beyaz renklidir. Tabletlerin bir yüzünde XR 400 basılıdır.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonları

SEROQUEL XR şizofreni tedavisinde endikedir.

SEROQUEL XR, SEROQUEL XR idame tedavisi gören, stabil şizofreni hastalarında nökslerin önlenmesinde etkilidir.

SEROQUEL XR orta- ileri derece mani ataklarının tedavisinde endikedir.

SEROQUEL XR bipolar bozukluğa eşlik eden depresif atakların tedavisinde endikedir.

SEROQUEL XR bipolar bozukluktaki manik veya depresif atakları ketiapin tedavisine cevap vermiş hastalarda rekürrenslerin önlenmesinde endikedir.

SEROQUEL XR majör depresif nöbet tedavisinde, diğer antidepresan tedavilere cevap alınamayan durumlarda endikedir.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji:

SEROQUEL XR, günde bir defa kullanılmalıdır, yemeklerle beraber kullanılmamalıdır.

Tabletler bütün olarak yutulmalı, bölünmemeli, çiğnenmemeli ya da ezilmemelidir.

##### Uygulama sıklığı ve süresi:

##### *Erişkinler:*

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

SEROQUEL XR yemeklerden en az 1 saat önce verilmelidir.

Tedavi başlangıcındaki günlük dozlar; birinci gün 300 mg, ikinci gün 600 mg'dır. Önerilen günlük doz 600 mg olmasına rağmen eğer klinik olarak gerekli ise günlük doz 800 mg'a çıkılabilir.

Kullanılan doz, alınan klinik yanıt ve hastanın tolerabilitesine bağlı olarak, günde 400-800 mg arasında değişen etkili doz sınırları arasında kalacak şekilde ayarlanmalıdır. Şizofrenideki idame tedavisinde, doz ayarlanmasına ihtiyaç yoktur.

**Bipolar bozukluğa eşlik eden depresif atakların tedavisinde:**

SEROQUEL XR yatarken alınmalıdır.

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

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

**Bipolar bozuklukta nükslerin önlenmesi tedavisinde:**

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

**Majör depresif bozukluğun tedavisinde:**

SEROQUEL XR akşam kullanılmalıdır.

Başlangıç dozu olarak 1. ve 2. gün 50 mg ile başlanmalı ve 3. ile 4. gün 150 mg'a çıkılmalıdır. Daha sonra her bir hastanın klinik cevabına ve toleransına bağlı olarak 50 ila 300 mg'lık doz aralığında aşağı veya yukarı başka ayarlamalar yapılabilir.

**SEROQUEL çabuk-salımlı tabletlerden geçiş:**

SEROQUEL film tablet (çabuk salımlı Seroquel tablet) kullanarak tedavileri devam eden hastalarda kullanım kolaylığı sağlamak için, kullandıkları günlük toplam doz kadar SEROQUEL XR verilerek tedavilerine devam edilebilir.

Bireysel doz ayarlamalarına ihtiyaç duyulabilir.

**Uygulama şekli:**

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler :**

**Böbrek/karaciğer yetmezliği:**

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanmasına ihtiyaç yoktur.

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

**Pediyatrik popülasyon:**

SEROQUEL XR'nin güvenilirlik ve etkinliği, çocuklarda ve adolesanlarda değerlendirilmemiştir. 18 yaşın altındakilerde kullanımı önerilmez.

### **Geriyatrik popülasyon:**

Diğer antipsikotikler gibi SEROQUEL XR de yaşlılarda, özellikle tedavinin başlangıç döneminde dikkatle kullanılmalıdır. Yaşlı hastalarda ( $\geq 65$  yaş) SEROQUEL XR doz titrasyonunun, genç hastalardakinden daha yavaş yapılması ve günlük terapötik dozun daha düşük tutulması gerekebilir. Ketiapinin yaşlı hastalardaki ortalama plazma klerensi, gençlerdekine kıyasla % 30-50 arasında değişebilen oranlarda azalmıştır. Yaşlı hastalarda tedaviye, günde 50 mg ile başlanmalıdır. Daha sonra doz, alınan klinik yanıt ve hastanın tolerabilitesine bağlı olarak, günde 50 mg'lık artışlarla, etkili doza yükseltilebilir.

Bipolar bozukluk çerçevesinde 65 yaş üzeri hastalardaki depresif ataklarda etkinlik ve güvenilirlik değerlendirilmemiştir.

Majör depresif bozukluğu olan yaşlı hastalarda tedaviye 1-3 günler 50 mg ile başlanmalı, 4 gün doz 100 mg'a ve 8.gün 150 mg'a yükseltilebilir. 8 günden itibaren hastanın klinik cevabına ve tolerabilitesine bağlı olarak doz 300 mg'a kadar artırılabilir (bkz.bölüm 5.1).

### **4.3 Kontrendikasyonlar**

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

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

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

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 düşünce ya da davranışlarını artırma olasılığı bulunmaktadır. Bu nedenle, özellikle tedavinin başlangıcı veya ilk aylarında ilaç dozunun artırılma/azaltılma ya da kesilme dönemlerinde hastanın gösterebileceği huzursuzluk, aşırı hareketlilik gibi beklenmedik davranış değişiklikleri ya da intihar olasılığı gibi nedenlerle hastanın gerek ailesi gerekse tedavi edicilerle yakinen izlenmesi gereklidir. SEROQUEL XR'in 18 yaşın altındaki hastalarda kullanımı önerilmez.**

**İntihar / intihar düşüncesi veya klinik kötüleşme:**

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

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:**

SEROQUEL XR; 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, SEROQUEL XR 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 klinik belirtiler gelişirse, SEROQUEL XR tedavisi durdurulmalı ve gereken tıbbi tedavi uygulanmalıdır.

**Ciddi nötropeni:**

Ketiapin ile yapılan klinik çalışmalarında ciddi nötropeni ( $<0,5 \times 10^9/L$ ) nadiren rapor edilmiştir. Ciddi nötropeni 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 lökopeni ve/veya nötropeni düzelmiştir. Olası nötropeni risk faktörleri, önceden mevcut düşük lökosit sayımı (WBC) ve ilaçla indüklenen nötropeniye 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 5.1).

**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 tedavisi sırasında hiperglisemi gelişmesi veya önceden mevcut diyabetin şiddetlenmesi bildirilmiştir. Diyabet hastalarının ve diabetes mellitus risk faktörleri bulunan hastaların, klinikte gereken şekilde izlenmesi önerilir (bkz. Bölüm 4.8).

**Hipotiroidizm:**

SEROQUEL XR ile yürütülen klinik çalışmalarda, SEROQUEL XR verilen hastaların % 0.5'ine (4/806) karşı, plasebo verilen %0 (0/262) hastada serbest tiroksin azalması ve %2.7 (21/786) SEROQUEL XR kullanılan hastaya karşı, plasebo verilen %1.2 (3/256) hastada TSH artışı görülmesine rağmen hiçbir hastada klinik olarak önemli olan tiroksin azalması veya TSH artışı birlikte görülmemiştir. Hiçbir hastada hipotiroidizm reaksiyonu yoktur.

Ketiapin ile yapılan klinik çalışmalar, terapötik doz aralığının üst ucundaki dozlarda toplam ve serbest tiroksin (T4) düzeylerinde doza bağlı olarak yaklaşık %20'lik bir düşüş olduğunu, bu etkinin tedavinin ilk 2 ila 4 haftasında en yüksek düzeyde seyrettiğini ve daha uzun süreli tedavide herhangi bir adaptasyon veya progresyon olmaksızın devam ettiğini göstermiştir. Genel olarak bu değişiklikler klinik olarak anlamlı olmayıp hastaların çoğunda TSH değişmemiş, TBG düzeyleri etkilenmemiştir. Neredeyse tüm vakalarda, tedavinin süresine bakılmaksızın toplam ve serbest T4 düzeyleri tedavinin kesilmesiyle birlikte tedavi öncesi düzeylere dönmüştür. Ketiapin alan hastaların yaklaşık % 0.4'ü (12/2791) monoterapi çalışmaları sırasında TSH'de artış yaşamıştır. TSH artışı görülen hastaların altısında tiroid replasman tedavisi gerekmiştir.

**Disfaji:**

Antipsikotik ilaç kullanımı sırasında özofageal dismotilite ve aspirasyon görülebilmektedir. Başta ilerlemiş Alzheimer hastalığı olanlar olmak üzere, yaşlı hastalarda aspirasyon pnömonisi sık karşılaşılan bir morbidite ve mortalite

nedenidir. Aspirasyon pnömonisi riski bulunan hastalarda SEROQUEL XR ve diğer antipsikotik ilaçlar dikkatli şekilde kullanılmalıdır.

Lipid düzeylerinde yükselmeler:

Trigliserid ve kolesterol düzeylerinin yükselmesi ketiapin 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, bireysel olarak hastalarda metabolik risk profilinde kötüleşme olabileceği dikkate alınmalı ve klinikle uyumlu olarak tedavi edilmelidir. (bakınız bölüm 4.8)

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 aralığın üst sınırının 3 katından fazla artış görülen hasta oranı, SEROQUEL XR kullanan hastalarda yaklaşık %1 iken plasebo grubunda %2 olmuştur.

Şizofreni çalışmalarında, 3-6 haftalık plasebo kontrollü veriler, transaminaz düzeylerinde normal referans aralığın üst sınırının 3 katından fazla artış görülen hasta oranı, SEROQUEL XR 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 ketiapin tedavisi sırasında çalışma öncesi düzeylere hemen dönmüştür.

Katarakt:

Uzun süreli ketiapin 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 ketiapin, 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 ketiapin 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 hipomagnezemde reçete edildiğinde dikkatli olmak gerekir (bkz. Bölüm 4.5)

Yoksunluk semptomları:

Ketiapin dahil antipsikotik ilaçların kullanılmasına aniden son verilmesine uykusuzluk, bulantı, baş ağrısı, diyare, kusma, sersemlik, aşırı duyarlılık gibi çekilme semptomlarının eşlik edebileceği bildirilmiştir. Tedaviye yavaş yavaş son verilmesi önerilir. (bakınız bölüm 4.8)

Demansla-ilişkili psikoza olan, yaşlı hastalar:

SEROQUEL XR'ın demansla-ilişkili psikoz tedavisinde kullanılması onaylı değildir.

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

Laktoz:

SEROQUEL XR tabletler laktoz içerir. Galaktoz intoleransı, lapp laktaz yetmezliği veya glüköz-galaktoz malabsorpsiyonu gibi nadir genetik problemlili hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

#### **4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri**

Ketiapin öncelikle merkezi sinir sisteminde etkili bir ilaç olduğundan, SEROQUEL XR, 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, doksisisiklin, 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 gözlenen önemli ölçüde daha yüksek olabilir. Böyle bir durumda daha düşük SEROQUEL XR dozları kullanılmalıdır. Yaşlılar ve fiziksel durumu iyi olmayan hastaları özellikle düşünmek gerekir. Risk-fayda oranı her hasta için ayrı değerlendirilmelidir.

Bilinen bir karaciğer enzim indüktörü 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 SEROQUEL XR tedavisinin etkinliği azalabilir. Ketiapinin, bir diğer mikrozomal enzim indüktörü olan fenitoinle birlikte verilmesi, ketiapin klerensinin çok yüksek oranda (% 450) artmasına sebep olmuştur. Karaciğer enzim indüktörü kullanmakta olan hastalarda SEROQUEL XR tedavisine başlanması sadece hekimin, SEROQUEL XR tedavisinin faydalarının, karaciğer enzim indüktörü

tedavisine son verilmesinden dođacak risklerden fazla olduđunu dűşündűđű takdirde başlanmalıdır. İndűktűr ilaçta yapılacak herhangi bir deđişiklik, yavaş yavaş gerçekleştirilmeli ve gerekirse bunun yerine, karaciđer enzim indűktűrű olmayan bir ilaca (örneğin sodyum valproata) geçilmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ).

Ketiapin farmakokinetiđi, bilinen bir CYP 2D6 inhibitűrű olan antidepresan imipramin veya bilinen bir CYP 3A4 ve CYP 2D6 inhibitűrű olan fluoksetinle birlikte verildiđinde, önemli ölçűde deđişmemiştir.

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

Simetidin ile birlikte kullanımı takiben ketiapinin farmakokinetiğinde değişiklik olmamıştır.

Ketiapinle birlikte kullanıldığında lityumun farmakokinetiği, değişmemiştir.

Orta-ileri derece mani ataklarında ketiapinin divalproeksle 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 indűkleme potansiyeli olduđundan ketiapin bazı antihipertansif ilaçların etkilerini artırabilir.

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

Ketiapin alan hastalarda metadon ve trisiklik antidepresanlar için enzim imműnoanalizlerinde yalancı pozitif sonuçlar rapor edilmiştir. Uygun bir kromatografik teknik ile şűpheli imműnoanaliz tarama sonuçlarının dođrulanması tavsiye edilmektedir.<sup>1</sup>

Ketiapinin, karbamazepin ya da fenitoin gibi, güçlü karaciđer enzim indűktűrűleriyle birlikte kullanılması, ketiapin plazma düzeylerini önemli ölçűde azaltarak ketiapin tedavisinin etkinliđini azaltabilir. Bir karaciđer enzim indűktűrű kullanmakta olan hastalarda SEROQUEL XR tedavisine sadece hekim, SEROQUEL XR'den beklenen yararların, karaciđer enzim indűktűrű tedavisine son verilmesinden dođacak risklerden fazla olduđunu dűşündűđű takdirde başlanmalıdır. İndűktűr ilaçta yapılacak herhangi bir deđişiklik, yavaş yavaş gerçekleştirilmeli ve gerekirse bunun yerine, karaciđer enzim indűktűrű olmayan bir ilaca (örneğin sodyum valproat) geçilmelidir.

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

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

##### **Çocuk dođurma potansiyeli bulunan kadınlar/Dođum kontrolű (Kontrasepsiyon)**

Ketiapinin gebe kadınlardaki etkinlik ve güvenilirliği, henűz gösterilmemiştir. 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 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.

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

### **Laktasyon dönemi**

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

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Şıçanlarda prolaktin seviyelerindeki artışla ilgili etkiler (erkek fertilesinde belirgin azalma ve yalancı gebelik, uzamış diöstrus dönemleri, artmış prekoital aralık ve azalmış gebelik oranı) görülmüş olmasına rağmen, türler arasındaki hormonal üreme kontrolü farklılıkları yüzünden bu etkiler doğrudan insanlarla ilişkili değildir. İnsanlarda üreme yeteneği/fertilite üzerinde herhangi bir etkisinin olduğu düşünülmemektedir.

### **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, göz kararması, ağız kuruluğu, hafif asteni, kabızlık, taşikardi, ortostatik hipotansiyon ve dispepsi ketiapin tedavisinde en sık bildirilen advers ilaç reaksiyonlarıdır.

Kilo artışı, senkop, nöroleptik malin sendrom, lökopeni, nötropeni ve periferik ödem diğer antipsikotiklerde de 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**

|                 |                            |
|-----------------|----------------------------|
| Yaygın:         | Lökopeni <sup>1</sup>      |
| Yaygın olmayan: | Eozinofili, trombositopeni |
| Bilinmiyor:     | Nötropeni <sup>1</sup>     |

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

|                 |                                   |
|-----------------|-----------------------------------|
| Yaygın olmayan: | Aşırı duyarlılık                  |
| Çok seyrek:     | Anaflaktik reaksiyon <sup>6</sup> |

### **Endokrin hastalıkları**

|          |                                 |
|----------|---------------------------------|
| Yaygın : | Hiperprolaktinemi <sup>16</sup> |
|----------|---------------------------------|

**Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın : İştah artışı  
 Çok seyrek: Hiperglisemi, Diabetes Mellitus<sup>1,5,6</sup>

**Psikiyatrik hastalıkları**

Yaygın : Anormal rüyalar ve kabuslar, uyurgezerlik ve diğer ilişkili olaylar (bkz. referans 7)

**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>1,13</sup>, disartri  
 Yaygın olmayan: Konvülsiyon<sup>1</sup>, huzursuz bacak sendromu, Dizartri, nöbet  
 Çok seyrek: Tardif diskinezi<sup>6</sup>

**Kalp veya kardiyak hastalıklar**

Yaygın: Taşikardi<sup>4</sup>, çarpıntı<sup>19</sup>

**Göz hastalıkları**

Yaygın: Bulanık görme

**Vasküler hastalıklar**

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

**Solunum sistemi hastalıkları**

Yaygın: Rinit, dispne<sup>19</sup>

**Gastrointestinal hastalıkları**

Çok yaygın: Ağız kuruması  
 Yaygın: Kabızlık, dispepsi  
 Çok seyrek: Disfaji<sup>8</sup>

**Hepato-bilier hastalıkları**

Seyrek: Sarılık<sup>6</sup>  
 Çok seyrek: Hepatit<sup>6</sup>

**Deri ve deri-altı dokusu hastalıkları**

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

**Üreme sistemi ve meme hastalıkları**

Seyrek: Priapizm, galaktorea

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Çok yaygın : Yoksunluk semptomları<sup>1,10</sup>  
 Yaygın: Hafif asteni, periferik ödem, duyarlılık  
 Seyrek: Nöroleptik maling sendrom<sup>1</sup>, kan kreatin fosfokinaz seviyelerinde artış

**Laboratuvar bulguları**

Çok yaygın: Serum trigliserid düzeylerinde artış<sup>11</sup>, total kolesterol (genellikle LDL kolesterol) düzeylerinin artması<sup>12</sup>, HDL kolesterol düzeyinde azalma, kilo artışı<sup>9</sup>, hemoglobinde azalma<sup>18</sup>

|                 |  |
|-----------------|--|
| Yaygın:         | Serum transaminaz (ALT, AST) düzeylerinde yükselme <sup>3</sup> , nötrofil sayısının azalması, kan şekerinin perglisemik düzeye yükselmesi <sup>7</sup> , serum prolaktin düzeyinde artış, total T <sub>4</sub> 'de azalma <sup>20</sup> , serbest T <sub>4</sub> ' de azalma <sup>20</sup> , total T <sub>3</sub> ' de azalma <sup>20</sup> , TSH' da artış <sup>20</sup> |
| Yaygın olmayan: | Gamma-GT düzeylerinin yükselmesi <sup>3</sup> , platelet sayısının azalması <sup>14</sup> , serbest T <sub>3</sub> ' de azalma <sup>20</sup>   |
| Seyrek :        | Kan kreatinin fosfokinaz düzeylerinin yükselmesi <sup>15</sup>   |

- (1) Bkz Bölüm 4.4
- (2) Özellikle tedavinin ilk iki haftası somnolans gözlenir ve genellikle ketiapin uygulamasının kesilmesiyle etkisi geçer.
- (3) Ketiapin uygulanan bazı hastalarda serum transaminaz (ALT,AST), veya gama-GT düzeylerinde asemptomatik yükselmeler gözlenmiştir. Bu yükselmeler genellikle devam eden ketiapin tedavisinde düzelmiştir.
- (4) Alfa-1 adrenerjik blokör aktivitesine sahip diğer antipsikotikler gibi ketiapin de; özellikle başlangıçtaki doz titrasyon döneminde olmak üzere göz kararması, taşikardi ve bazı hastalarda senkop ve ortostatik hipotansiyona neden olabilmektedir (bkz bölüm 4.4 ).
- (5) Önceden mevcut diyabetin şiddetlenmesi, çok nadir vakalarda bildirilmiştir.
- (6) Bu advers ilaç reaksiyonlarının sıklığı, SEROQUEL 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
- (8) Plaseboya karşı ketiapin ile disfaji sıklığındaki artış sadece bipolar depresyon için yapılan klinik çalışmalarda görülmüştür.
- (9) Başlangıca göre %7'den fazla kilo artışı baz alınır. Özellikle tedavinin ilk haftalarında ortaya çıkar.
- (10) Aşağıdaki geri çekilme semptomları sıklıkla tedavi kesilmesi semptomlarının değerlendirildiği akut plasebo kontrollü, monoterapi klinik çalışmalarda gözlenmiştir, bu semptomlar uykusuzluk, bulantı, baş ağrısı, ishal, kusma, baş dönmesi ve irritabilitedir. Bu reaksiyonların görülme sıklığı, tedavinin kesilmesinden 1 hafta sonra belirgin derecede düşmüştür.
- (11) Trigliceridin en az bir defa  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 2.258$  mmol/L) olarak ölçülmesi
- (12) Kolesterolun en az bir defa  $\geq 240$  mg/dL ( $\geq 6.2064$  mmol/L) olarak ölçülmesi.
- (13) Aşağıdaki metine bakınız.
- (14) Plateletlerin en az bir defa  $\leq 100 \times 10^9$ /L olarak ölçülmesi
- (15) Kan kreatinin fosfokinazın klinik çalışma advers olay raporlarının nöroleptik malign sendrom ile bağlantılı olmaması baz alınmıştır.
- (16) Prolaktin düzeyleri (18 yaş üzeri hastalarda) :  $>20$   $\mu$ g/L ( $>869.56$  pmol/L) erkekler;  $>30$   $\mu$ g/L ( $>1304.34$  pmol/L) kadınlar
- (17) Düşüşlere neden olabilir.
- (18) 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.
- (19) Bu reaksiyonlar sıklıkla taşikardi, baş dönmesi, ortostatik hipotansiyon ve/veya alta yatan kalp/solunum hastalığı zemininde meydana gelmiştir.
- (20) Tüm çalışmalarda başlangıç sonrası herhangi bir zamanda normal başlangıç değerinden olasılıkla klinik olarak önemli değere geçiş. Total T<sub>4</sub>, serbest T<sub>4</sub>, total T<sub>3</sub> ve serbest T<sub>3</sub>'deki değişiklikler herhangi bir zamanda  $<0.8 \times$  LLN (pmol/L) ve TSH'daki değişiklik herhangi bir zamanda  $> 5$  mIU/L olarak tanımlanmıştır.

#### 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

plasebo-kontrollü klinik çalışmalarda, ekstrapiramidal semptomların kümelenmiş insidansı plasebo ile karşılaştırıldığında ketiapin için % 8.9 plasebo için % 3.8 bulunmasına rağmen, tek olarak görülen (akatisi, 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.

Majör depresif bozukluğun kısa süreli, plasebo kontrollü klinik çalışmalarında ekstrapiramidal semptomların kümelenmiş insidansı SEROQUEL XR için %5,4 ve plasebo için %3,2 olmuştur.

Majör depresif bozukluğu olan yaşlı hastalarla yürütülmüş kısa süreli, plasebo kontrollü klinik çalışmalarda ekstrapiramidal semptomların kümelenmiş insidansı SEROQUEL XR için %9.0 ve plasebo için %2.3 olmuştur.

Majör depresif bozukluğun uzun süreli çalışmalarında 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 T<sub>4</sub> düzeylerindeki azalma, SEROQUEL tedavisinin ilk 6 haftasında en üst düzeye ulaşmıştır ve söz konusu hormon düzeyleri, uzun süreli tedavi sırasında daha fazla azalmamıştır. Seroquel tedavisinin durdurulması, neredeyse tüm hastalardaki total ve serbest T<sub>4</sub> düzeylerinin, tedavi süresi ne olursa olsun normale dönmesiyle sonuçlanmıştır. TBG' nin (Tiroksin Bağlayıcı Globulin) ölçüldüğü 8 hastada, TBG düzeyleri değişmemiştir.

#### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

Klinik çalışmalarda 13.6 gram akut doz aşımını takiben ve pazarlama sonrasında SEROQUEL'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: N05A H04

Etki mekanizması:

Ketiapin çok sayıda nörotransmitter reseptörüyle etkileşime giren, atipik bir antipsikotiktir. Beyindeki serotonin (5HT<sub>2</sub>) reseptörlerindeki affinitesi, dopamin D1 ve D2 reseptörlerindekiinden 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 müskaridik reseptör veya benzodiyazepin reseptörü affinitesi hemen hemen hiç yoktur. Ketiapin, koşullandırılmış sakınma gibi antipsikotik etki testlerinde aktiftir.

Farmakodinamik etkiler:

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:

Şizofreni:

SEROQUEL XR'nin şizofreni tedavisindeki etkililiği, DSM-IV şizofreni kriterlerini karşılayan hastalarda yürütülen 6 haftalık plasebo kontrollü bir çalışmada ve klinik açıdan stabil olup ayakta tedavi gören hastalarda yürütülen aktif kontrollü SEROQUEL' den SEROQUEL XR'ye geçiş çalışmasında ortaya konmuştur.

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

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

16 hafta boyunca SEROQUEL XR tedavisi sürdürülmüş olan stabil şizofreni hastalarındaki uzun süreli bir çalışmada relapsın önlenmesi bakımından SEROQUEL XR'nin plasebodan daha etkili olduğu izlenmiştir. 6 aylık tedavi sonrasında hesaplanan relaps riski plaseboyla saptanan %68.2'ye kıyasla SEROQUEL XR tedavi grubu için %14.3 olmuştur. Ortalama doz 669 mg olmuştur.

#### 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.

SEROQUEL ile ilgili iki bipolar depresyon klinik 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 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 karşılayan 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 duygudurum olayının (manik, mikst, veya depresif) rekürensine kadar geçen süre olan primer sonlanım noktası açısından SEROQUEL plaseboya üstün gelmiştir. Herhangi bir 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 karşılayan 1326 hastada yürütölen plasebo kontrollü 2 çalışmada ortaya konmuştur. Çalışmalarda en yakın zamandaki mizaç 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 mizaç 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. Herhangi bir duygudurum, manik ve depresif olaylar için risk azalması sırasıyla %70, %67, ve %74 olmuştur.

#### Majör Depresif Bozukluk:

Klinik çalışmalarda, DSM-IV majör depresif bozukluk kriterlerini karşılayan hastaların tedavisinde SEROQUEL XR'nin monoterapi veya ek tedavi olarak etkili olduğu gösterilmiştir.

Üç kısa süreli (6 veya 8 haftalık) monoterapi çalışmasında çalışmaya katıldıkları sırada Hamilton Depresyon Değerlendirme Skalası (HAM-D) total skoru ortalama 26 olan 1445 hasta randomize edilmiştir. Montgomery-Asberg Depresyon Değerlendirme Skalası (MADRS) total skorundaki iyileşme ile ölçölen depresif semptom azalması bakımından 50 mg, 150 mg ve 300 mg dozlarındaki SEROQUEL XR plasebo karşısında üstünlük sağlamıştır. 4. güne kadar MADRS total skorundaki değişiklik ile ölçölen majör depresif bozukluk semptomlarında iyileşme bakımından istatistiksel anlamlılıkta iyileşme gözlenmiştir. SEROQUEL XR aynı zamanda Hamilton Anksiyete Değerlendirme Skalası (HAM-A) total skoruyla ölçölen anksiyete semptomlarındaki iyileşme bakımından da iyileşme sağlamıştır. Hastaların çoğuna

günde bir kez 150 mg veya günlük 300 mg doz uygulanmıştır (bir çalışmada 50 mg/gün sabit SEROQUEL XR dozu kullanılmıştır).

İki kısa süreli (6 haftalık) çalışmada, önceden en az bir antidepresana yetersiz yanıt vermiş olan ve çalışmaya dahil olma sırasında ortalama HAM-D total skoru 24 olan 919 hasta yer almıştır. (MADRS) total skorundaki iyileşme ile ölçülen depresif semptomlarda azalma bakımından, devam etmekte olan antidepresan tedavisine ek olarak uygulanan 150 mg ve 300 mg dozlarındaki SEROQUEL XR, tek başına antidepresan tedavisine üstün gelmiştir. 1. haftaya kadar MADRS total skoru ile ölçülen majör depresif bozukluk semptomlarında iyileşme bakımından istatistiksel anlamlılıkta iyileşme gözlenmiştir. SEROQUEL XR aynı zamanda HAM-A total skoruyla ölçülen anksiyete semptomlarındaki iyileşme bakımından da iyileşme sağlamıştır.

Demans bulunmayan yaşlı hastalarda (66 ila 89 yaşlarında) 50 mg ila 300 mg aralığında esnek dozlama yapılan SEROQUEL XR, MADRS total skoru ile ölçülen depresif semptomları azaltma bakımından plasebo karşısında üstünlük ortaya koymuştur. Bu çalışmada SEROQUEL XR'ye randomize edilen hastalara 1-3. günlerde 50 mg/gün ilaç verilmiş, bu doz 4. Gün'de 100 mg/gün'e, 8. Gün'de 150 mg/gün'e ve klinik yanıt ve tolerabiliteye bağlı olarak 300 mg/gün'e kadar arttırılabilmektedir. Ekstrapiramidal semptomlara dair insidans haricinde (bkz. bölüm 4.8), günde bir kez SEROQUEL XR'nin yaşlı hastalardaki tolerabilitesi yetişkinlerdeki (18-65 yaş arası) tolerabiliteyle karşılaştırılabilir düzeyde olmuştur. Randomize edilen 75 yaş üzerindeki hastaların oranı %19 olmuştur. Ortalama SEROQUEL XR dozu 160 mg/gün olmuştur.

İntihar / intihar düşüncesi veya klinik kötüleşme:

Bütün endikasyonlar ve bütün yaşta hastalarla yürütülen kısa dönemli plasebo kontrollü klinik çalışmalarda, intiharla ilgili olayların görülme sıklığı hem ketiapin (75/9238), hem de plasebo (37/4745) için % 0.8'tur.

Sizofrenik hastalarla yürütülen çalışmalarda, intiharla ilgili olayların görülme sıklığı, 18 ile 24 yaş arasındaki hastalarda ketiapin için %1.4 (3/212) ve plasebo için %1.6 (1/62), yaşları 25 yaş ve daha büyük olan hastalarda ketiapin için % 0.8 (13/1663) ve plasebo için %1.1 (5/463) ve 18 yaşından küçük hastalarda ketiapin için %1.4 (2/147) ve plasebo için %1.3 (1/75) olarak bulunmuştur.

Bipolar mani tanılı hastalarla yürütülen çalışmalarda, intiharla ilgili olayların görülme sıklığı, 18 ile 24 yaş arasındaki hastalarda hem ketiapin (0/60) için hem de plasebo için (0/58) % 0, yaşları 25 yaş ve daha büyük olan hastalarda hem ketiapin (6/496) hem de plasebo için (6/503) % 1.2 ve 18 yaşından küçük hastalarda ketiapin için %1.0 (2/193) ve plasebo için %0 (0/90) olarak bulunmuştur (bkz.bölüm 4.4).

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

Majör depresif bozukluğu olan hastalarla yapılan bu çalışmalarda, intiharla ilişkili olayların insidansı 18-24 yaş aralığında hastalarda ketiapin için % 2.1 (3/144) ve plasebo için % 1.3 (1/75) ve  $\geq 25$  yaşındaki hastalarda ketiapin için % 0.6 (11/1798)



ve plasebo için % 0.7 (7/1054) idi. Majör depresif bozukluğu bulunan 18 yaşının altındaki hastalarda hiçbir çalışma yapılmamıştı.

**Katarakt/ lens bulanıklıkları:**

Risperidona karşı SEROQUEL'in kataraktojenik potansiyelini değerlendirmek için düzenlenmiş uzun süreli bir klinik çalışmada şizofrenili veya şizoafektif bozukluğu 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 SEROQUEL, günde 2 ila 8 mg dozda risperidon ile eşdeğerdir (Bakınız Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri)<sup>4</sup>.

## 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 ( $C_{max}$ ) %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  $C_{max}$  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  $C_{max}$  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 klerensi, yaşları 18-65 yaş arasındaki yetişkinlere göre yaklaşık % 30-50 arasında azalmıştır.

#### Böbrek Yetmezliği:

Ketiapinin ortalama plazma klerensi, şiddetli böbrek bozukluğu (kreatinin klerensi <30 ml/dakika/1.73m<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 güvenilirlik 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.

Toksite 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**

Mikrokristal selüloz  
Sodyum sitrat  
Laktoz monohidrat  
Magnezyum stearat  
Hipromelloz  
Makrogol 400  
Titanyum dioksit (E171)

### **6.2 Geçimsizlik**

Bilinmiyor.

### **6.3 Raf ömrü**

36 ay

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

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

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

30, 60 ve 90 tabletlik blister ambalajlarda  
PVC+PCTFE/alüminyum blister

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü 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  
Tel: 0212 317 23 00  
Faks: 0212 317 24 05

## **8. RUHSAT NUMARASI**

26.03.2009-127/20

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

İlk ruhsat tarihi: 26.03.2009  
Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

**REFERANSLAR**

- <sup>1</sup> SERM Clinical Overview, 2010- June, Shifts in Metabolic Factors. GEL locator: [CNS.000-301-989.2.0].
- <sup>2</sup> Clinical Overview, 2010-Feb-03, False Positive Results for Methadone and Tricyclic Antidepressants. GEL locator: [CNS.000-291-454.4.0].
- <sup>3</sup> SERM Clinical Overview, 2009-Dec-03, Decreased Haemoglobin. GEL locator: [CNS.000-288-813.2.0].
- <sup>4</sup> SERM Clinical Overview, 2010-June, Palpitations. GEL locator: [CNS.000-306-544.2.0].
- <sup>5</sup> SERM Clinical Overview, 2010-June, Changes in thyroid levels. GEL locator: [CNS.000-306-463.2.0].
- <sup>6</sup> SERM Clinical Overview, 2010-June, Dyspnea. GEL locator: [CNS.000-306-543.3.0].
- <sup>7</sup> SERM Clinical Overview, 2010-June, Somnambulism and other related disorders. GEL locator: [CNS.000-306-993.3.0].
- <sup>8</sup> SERM Clinical Overview, 2010- April, Decreased Neutrophil Count. GEL locator: [CNS.000-302-257.2.0].
- <sup>9</sup> SERM Clinical Overview, 2010-June, Overdose. GEL locator: [CNS.000-306-455.3.0].
- <sup>10</sup> Clinical Overview, 2009-Aug-7, Updated Suicidality Values. GEL locator: [CNS.000-294-843.2.0].
- <sup>11</sup> SERM Clinical Overview, 2009-Dec-03-CLEARs/Cataracts. GEL locator: [CNS.000-289-074.2.0].
- <sup>12</sup> International Clinical Overview, 2008-Mar-08, Quetiapine XR for treatment of depression and mania in bipolar disorder (see Table O 4 and following paragraph). GEL locator: [CNS.000-215-024.3.0].