

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KETİLEPT 25 mg Film Kaplı Tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her film kaplı tablet 25 mg ketiapin'e eşdeğer 28,78 mg ketiapin hemifumarata içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (4 mg).

Yardımcı maddeler için, bkz. 6.1.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film Kaplı Tablet

Beyaz, yuvarlak, mercimek şeklinde, 5 mm çapında, çentiksiz, bir yüzünde şekilli "E" harfi ve diğer yüzünde "201" yazan film kaplı tabletler.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Ketilept:

- Şizofreni dahil akut ve kronik psikozların tedavisinde
- Bipolar bozuklukların eşlik ettiği manik atakların tedavisinde
- Bipolar bozukluktaki orta-ileri derecede şiddette depresif atakların akut (8 hafta) tedavisinde endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji:

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

##### Uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinlerde:

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

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

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

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

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

Bipolar bozukluğa bağlı depresyon atakların akut tedavisi için:

Ketilept günde bir kez yatmadan önce alınmalıdır. Önerilen günlük doz 300 mg'dır. Doz ayarlama planı 1-4. günlerde sırasıyla 50, 100, 200 ve 300 mg/gün şeklindedir. Daha yüksek dozlarla (600 mg) herhangi ilave bir yarar görülmemiştir.

#### **Uygulama şekli:**

Ağızdan alınan tabletler.

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

##### **Böbrek/ Karaciğer yetmezliği:**

- Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi=10-30 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>) olan hastalarda ketiapinin oral plazma klerensi yaklaşık %25 azalmasına rağmen, klinik çalışmada ilacın plazma düzeyinin, aynı ketiapin dozunun alınmasından sonra normal ve böbrek yetmezliği olan hastalarda değişmediği gösterilmiştir. Bu sebeple, bu hastalarda Ketilept dozunun ayarlanması gerekmemektedir.
- Ketiapin karaciğerde yaygın bir şekilde metabolize olmaktadır ve karaciğeri bozuk hastalarda normal karaciğer fonksiyonuna sahip hastalara kıyasla oral plazma klerensi %25 daha düşüktür. Bu sebeple, karaciğer rahatsızlığı olduğu bilinen hastalarda özellikle tedavinin başlangıç döneminde ilacın dozunu değiştirmek gerekebilir.

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

##### **Pediyatrik popülasyon:**

Ketiapinin güvenilirlik ve etkinliği çocuklarda ve adolesanlarda belirlenmemiştir.

##### **Geriyatrik popülasyon:**

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

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

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

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

İdame tedavisi:

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

Bu sebeple, hastaların Ketilept'i almayı sürdürmeleri önerilmektedir; düzelmenin sürdürülmesi için gerekli en düşük dozun kullanılması önerilmektedir.

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

Eskiden ketiapin kullanmış olan hastalarda kesilen tedavinin yeniden başlatılması:

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

Diğer antipsikotiklerden geçiş:

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

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

Şizofrenik hastaların depo antipsikotiklerden Ketilept'e geçişlerinde, eğer tıbben uygunsuzsa, Ketilept tedavisine bir sonraki enjeksiyon döneminde başlanılmalıdır. Önceki depo antipsikotik tedavisinin ekstrapiramidal yan etkilerinden dolayı mevcut tedavinin sürdürülmesinin gerekli olup olmadığı düzenli aralıklarla değerlendirilmelidir.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

Ketilept ürününün herhangi bir bileşenine karşı aşırı duyarlılık gösteren hastalarda kontrendikedir. Bkz. Bölüm 6.1.

Ketiapinin güvenilirlik ve etkinliği çocuklarda ve adolesanlarda belirlenmiş değildir.

#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kardiyovasküler hastalık:

Kardiyovasküler hastalığı, serebrovasküler hastalığı ya da hipotansiyona yatkın diğer hastalıkları olan hastalarda Ketilept dikkatli şekilde kullanılmalıdır.

Ketilept özellikle başlangıçtaki doz titrasyon döneminde ortostatik hipotansiyona yol açabilir; bu durum genç hastalara kıyasla yaşlı hastalarda daha sık görülmektedir.

Klinik çalışmalarda, ketiapiin QTc aralığında kalıcı bir artışa yol açmamıştır. Ancak, diğer antipsikotiklerde olduğu gibi, özellikle yaşlılarda, QTc aralığını uzattığı bilinen ilaçlarla birlikte ketiapiin verildiğinde dikkatli olunmalıdır.

Ketiapiin uzun QT sendromu / Torsades de Pointes'e neden olabilir. Bu nedenle tanısı konmuş veya şüpheli konjenital uzamış QT sendromu veya Torsades de Pointes hastalarında kesinlikle kullanılmamalıdır. Kadınlarda Torsades de Pointes oluşma riski erkeklerden daha fazla olabilir.

Epileptik nöbetler:

Kontrollü klinik çalışmalarda, ketiapiin ya da plasebo verilen hastalarda epileptik nöbet insidansı açısından bir fark saptanmamıştır. Diğer antipsikotiklerde olduğu gibi, Ketilept eskiden epileptik nöbet geçirmiş olan hastalarda ve nöbet eşiğini güçlü bir şekilde düşürebilecek olan durumlarda (örneğin, Alzheimer hastalığı, 65 yaşından büyük olmak) kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.

Tardif diskinezi:

Kontrollü klinik çalışmalarda, ketiapiin ya da plasebonun değişik dozlarının verildiği hastalarda ekstrapiramidal semptom insidansı açısından bir fark saptanmamıştır.

Bu bağlamda, ekstrapiramidal semptomların tedavisinde uygulanan antikolinergik ilaçların kullanımında da bir fark bulunmamaktaydı.

Yine de, diğer antipsikotiklerde olduğu gibi, uzun süreli tedaviden sonra Ketilept'in tardif diskinezi oluşturma potansiyeli bulunmaktadır. Eğer tardif diskinezinin işaretleri ve semptomları ortaya çıkarsa, Ketilept'in dozunun azaltılması ya da tedavinin kesilmesi gündeme gelmelidir.

Malign Nöroleptik Sendrom (MNS):

Malign nöroleptik sendrom, antipsikotik tedaviyle bağlantılı olarak ortaya çıkan ölümcüllük riski yüksek bir durumdur. Klinik çalışmalarda, olası MNS vakaları, hastaların yaklaşık %0.1'inde olmak üzere oldukça nadir şekilde bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Hipertermi, zihinsel durumun değişmesi, kas sertliği, otonomik instabilite (düzensiz kalp ritmi ya da kan basıncı, terleme, aritmi) ve kreatinin fosfokinazın artışı hastalığın klinik belirtileridir. Böyle bir durumda, Ketilept tedavisi kesilmeli ve uygun tıbbi tedavi uygulanmalıdır.

## İntihar

Bipolar bozukluk ve şizofrenide intihar girişimi olasılığı söz konusudur; yüksek risk altındaki hastalar ilaç tedavisi sırasında yakından izlenmelidir. Doz aşımını önlemek için Ketilept tedavisine mümkün olan en düşük dozla başlanmalı ve hasta yakın gözetim altında tutulmalıdır.

Antidepresan ilaçların çocuklar ve 24 yaşına kadar olan gençlerdeki kullanımlarının, intihar düşünce ya da davranışlarını artırma olasılığı bulunmaktadır. Bu nedenle özellikle tedavinin başlangıcı ve 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 edicilerce yakinen izlenmesi gereklidir.

## Hipotiroidizm

Ketiapinle yapılan klinik çalışmalar, terapötik doz aralığının üst ucundaki dozlarda toplam ve serbest tiroksin (T4) düzeylerinde doza bağlı olarak yaklaşık %20'lik bir düşüş olduğunu, bu etkininin 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 altısına tiroid replasman tedavisi uygulanmıştır. Ketiapinin adjuvan tedavi olarak lityum veya divalproatla birlikte uygulandığı mani çalışmalarında, plasebo uygulanan hastaların %7'sine kıyasla (15/203), ketiapin verilen hastaların %12'sinde (24/196) TSH düzeylerinde artış gözlenmiştir. TSH düzeylerinde artış görülen ketiapin alan hastaların 3'ünde aynı zamanda düşük serbest T4 düzeyleri gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

## 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 Ketilept ve diğer antipsikotik ilaçlar dikkatli şekilde kullanılmalıdır.

## Hiperглиsemi ve Diabetes Mellitus

Ketiapin tedavisi sırasında çok seyrek vakalarda hiperглиsemi veya mevcut diyabette alevlenme bildirilmiştir. Diyabetli hastaların ve diabetes mellitus gelişimi için risk faktörleri bulunan hastaların uygun klinik yöntemlerle izlenmesi önerilmektedir (bkz. bölüm 4.8.).

### Kolesterol ve Trigliserid Düzeylerinde Yükselmeler

Ketiapin verilen şizofrenik hastaların sırasıyla %11 ve %17'sinde başlangıç düzeyine kıyasla kolesterol ve trigliserid düzeylerinde artış gözlenirken plasebo grubunda hafif düşüşler kaydedilmiştir. Bu değişiklikler, ketiapin tedavisi gören hastalarda gözlenen kilo artışı ile yalnızca zayıf bir ilişki göstermiştir (bkz. Bölüm 4.8).

### Transaminaz Düzeylerinde Yükselmeler

Serum transaminazlarında (başta ALT) asemptomatik, geçici ve geri dönüşlü yükselmeler bildirilmiştir. Şizofreni çalışmalarında, 3 ila 6 haftalık plasebo kontrollü çalışmalara katılan tüm hastalarda transaminaz düzeylerinde normal referans aralığın üst sınırının 3 katından fazla artış görülen hasta oranı, ketiapin grubunda yaklaşık %6 iken plasebo grubunda %1 olmuştur. Akut bipolar mani çalışmalarında 3 ila 12 haftalık plasebo kontrollü çalışmalara katılan tüm hastalarda transaminaz düzeylerinde normal referans aralığın üst sınırının 3 katından fazla artış görülen hasta oranı ketiapin ve plasebo gruplarında yaklaşık %1'di. Karaciğer enzim düzeylerindeki bu artışlar genelde tedavinin ilk 3 haftası içinde görülmüş ve devam eden ketiapin tedavisi sırasında çalışma öncesi düzeylere dönmüştür (bkz. Bölüm 4.8.).

### 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 muayenelerinin yapılması önerilmektedir.

### Akut geri çekilme reaksiyonları:

Bulantı, kusma ve uykusuzluğu içeren akut geri çekilme semptomları, yüksek dozda verilen antipsikotik ilaçların aniden kesilmesinden sonra nadiren görülmüştür. Psikotik semptomlar yeniden ortaya çıkabilir ve istemsiz hareket bozukluklarının (akatizi, distoni ve diskinezi gibi) görüldüğü bildirilmiştir. Bu sebeple, tedavinin yavaş yavaş kesilmesi uygundur.

### Laktoz intoleransı:

Laktoz intoleransında hastanın diyeti açısından film kaplı tabletin 4 mg laktoz içerdiği dikkate alınmalıdır.

Nadiren görülen kalıtsal galaktoz intoleransı hastalarında, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

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

Ketilept santral sinir sistemini etkileyen diğer ilaçlarla birlikte verildiğinde özellikle dikkatli olunmalıdır.

In vitro enzim inhibisyon çalışmalarının sonuçlarına göre in vivo ketiapin ve 9 metaboliti, sitokrom P450 enzimlerini (IA2, 2C9, 2C19, 2D6 ve 3A4) içeren metabolik süreçleri zayıf şekilde inhibe etmektedir. CYP3A4, ketiapinin sitokrom P450 aracılı metabolizmasından birinci derecede sorumlu olan enzimdir.

**Fenitoin:**

Ketilept ile fenitoinin birlikte uygulanması, fenitoin sitokrom P450 3A4 izoenziminin indükleyicisi olduğundan, ketiapinin oral plazma klerensinin artışına yol açmaktadır. Ketiapin (250 mg günde 3 kez) ve fenitoinin (günde iki kez 100 mg) birlikte uygulanması ketiapinin ortalama oral plazma klerensinin 5 kat artmasına yol açmıştır.

Ketiapin ile fenitoin ya da hepatik enzimleri artıran diğer ilaçları (örneğin karbamazepin, barbitüratlar, rifampisin, glükokortikoidler) alan hastalarda şizofrenik semptomların kontrol altında tutulması için Ketilept'in yüksek dozları gerekebilir.

Fenitoinin kesildiği ve/veya yerine enzimi indükleme etkisi olmayan valproat kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.

**Karbamazepin:**

Karbamazepin tedavisi sırasında ve tedaviden önce verilen ketiapinin farmakokinetiğinin belirlenmesi için hastalarda yapılan çoklu doz çalışmada, karbamazepinin birlikte uygulanması, ketiapinin klerensini anlamlı düzeyde artırmıştır. Klerensteki bu artış, bazı hastalarda daha fazla etki görülse de, ketiapinin sistemik maruziyetinin (EAA ile ölçülmüştür) ketiapinin tek başına uygulanması sırasında elde edilen miktarın ortalama %13'üne inmesine yol açmıştır. Bu etkileşimin sonucunda plazma konsantrasyonu daha düşük olabilmektedir ve bu sebeple bu tür hastalarda daha yüksek Ketilept dozlarının kullanılması düşünülmelidir.

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

**P450 3A inhibitörleri:**

Güçlü bir sitokrom P450 3A inhibitörü olan ketokonazol'un (günde 200 mg, 4 gün) birlikte kullanımı ketiapinin plazma klerensinde %84'lük bir azalmaya yol açarak ketiapinin maksimum plazma konsantrasyonunda ortalama %235'lik bir artışa neden olmuştur. Dolayısıyla, Ketilept, ketokonazol ve diğer sitokrom P450 inhibitörleri; azol türü antifungallar ile makrolid antibiyotikler (örneğin itrakonazol, flukonazol ve eritromisin) ile birlikte uygulandığında dikkatli olunmalı, Ketilept'in dozu uygun bir şekilde düşürülmelidir (Bkz. Bölüm 5.2).

**Simetidin:**

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

Tioridazin:

Tioridazin (günde iki kez 200 mg) ketiapinin (günde iki kez 300 mg) oral plazma klerensini %65 oranında artırmıştır.

Risperidone ve haloperidol:

Antipsikotik haloperidol (günde iki kez 7.5 mg) ya da risperidonun (günde iki kez 3 mg) ketiapin (günde iki kez 300 mg) ile birlikte uygulanması, ketiapinin kararlı durum farmakokinetiğini değiştirmemiştir.

Fluoksetin ve imipramin:

Bilinen bir CYP3A4 ve CYP2D6 inhibitörü olan antidepresan fluoksetin (günde bir kez 60 mg) ya da bilinen bir CYP2D6 inhibitörü imipraminin (günde iki kez 75 mg), ketiapin (günde iki kez 300 mg) ile birlikte kullanılması ketiapinin kararlı durum farmakokinetiğini değiştirmemiştir.

Antipirin:

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

Lityum:

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

Lorazepam:

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

Sigara içmenin ketiapinin plazma klerensi üzerinde herhangi bir etkisi yoktur.

Klinik çalışmaların sonuçlarına göre, ketiapin psikotik hastalarda alkolün zihinsel ve motor etkilerini güçlendirmektedir, bu sebeple Ketiapt tedavisi sırasında alkol alınmamalıdır.

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

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

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi C

##### **ocuk doęurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doęum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

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



## **Gebelik dönemi**

Ketiapinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvan çalışmaları üreme toksisitesine dair kanıtlar göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3.). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

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

## **Laktasyon dönemi**

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

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

## **Üreme yeteneği /Fertilite**

Sıçanlarda yapılan çalışmalarda erkek fertilitesinde belirgin azalma ve yalancı gebelik, kızışma dönemleri arasındaki sürenin uzaması ve gebelik oranının azalması görülmüştür (ayrıca bakınız bölüm 5.3).

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

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

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

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

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

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

Ketiapin ile gözlenen yan etkiler, vücut sistemlerinde aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır, çok yaygın ( $>1/10$ ), yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $\leq 1/10$ ), yaygın olmayan ( $\geq 1/1,000$  ila  $\leq 1/100$ ), seyrek ( $\geq 1/10,000$  ila  $\leq 1/1,000$ ), çok seyrek ( $\leq 1/10,000$ ).

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

Yaygın:	Lökopeni (bkz. kısım c)
Yaygın olmayan:	Eozinofili
Çok Seyrek:	Nötropeni (bkz. kısım c)

**Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık

**Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın: Kilo alma (bkz. kısım d)

Çok Seyrek: Hiperglisemi (bkz. kısım a, g), diabetes mellitus (bkz. kısım a, g)

**Sinir sistemi hastalıkları**

Çok yaygın: Sersemlik hali (bkz. kısım a, f), uyku hali (bkz. kısım b)

Yaygın: Senkop (bkz. kısım a, f)

Yaygın olmayan: Epileptik nöbet (bkz. kısım a)

**Kardiyak hastalıkları**

Yaygın: Taşikardi (bkz. kısım a, f)

**Vasküler hastalıklar**

Yaygın: Ortostatik hipotansiyon (bkz. kısım a, f)

**Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları**

Yaygın: Rinit

**Gastrointestinal hastalıkları**

Yaygın: Ağız kuruluğu, konstipasyon, dispepsi

**Üreme sistemi ve meme hastalıkları**

Seyrek: Priapizm

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın: Hafif asteni, periferik ödem

Seyrek: Malign nöroleptik sendrom (bkz. kısım a)

**Araştırmalar**

Yaygın olmayan: Gamma-GT düzeylerinde yükselmeler (bkz. kısım e), tok karnına serum trigliserid düzeylerindeki yükselmeler, total kolesterolde yükselme (Bkz. Bölüm 4.4).

(a) Bkz. Bölüm 4.4 Kullanım İçin Özel Uyarılar ve Özel Önlemler

(b) Genellikle tedavinin ilk iki haftası içinde uyku hali oluşabilir ve bu durum genellikle Ketilept'in sürekli uygulanması sırasında ortadan kalkmaktadır

(c) Ketiapin ile yapılan kontrollü klinik çalışmalarda kalıcı şiddetli nötropeni ya da agranülositoz vakası bildirilmemiştir. Pazarlama sonrası deneyime göre, ketiapin tedavisinin kesilmesinden sonra lökopeni ve/veya nötropeni ortadan kalkmaktadır. Önceden varolan düşük lökosit sayısı ve ilaca bağlı lökopeni ve/veya nötropeni geçirmiş olmak, lökopeni ve/veya nötropeniye ilişkin olası risk faktörleridir.

(d) Kilo alma genellikle tedavinin ilk haftalarında ortaya çıkmaktadır.

(e) Ketiapin verilen hastaların bazılarında serum transaminaz (ALT, AST) ya da gama-GT düzeylerinde asemptomatik yükselmeler gözlenmiştir. Bu artışlar genellikle ketiapin tedavisinin ilerleyişiyle ortadan kalkmaktadır (Bkz. Bölüm 4.4).

(f) Alfa-1-adrenerjik blokaj etkinliğine sahip diğer antipsikotiklerde olduğu gibi, Ketiapt özellikle başlangıçtaki doz titrasyon dönemi sırasında sersemlik hali ile bağlantılı bir şekilde ortostatik hipotansiyona, taşikardiye ve bazı hastalarda senkopa yol açabilmektedir. Bkz. Bölüm 4.4 Kullanım İçin Özel Uyarılar ve Özel Önlemler.

(g) Ketiapin tedavisi sırasında çok nadir vakalarda önceden mevcut olan diabetes mellitus'un alevlenmesi ve hiperglisemi saptanmıştır (Bkz. Bölüm 4.4).

Ketiapin tedavisinde tiroid hormon düzeylerinde ( $T_4$  ve serbest  $T_4$ ) doza bağlı hafif düşüşler gözlenmiştir. Bu düşüş ketiapin tedavisinin ilk iki-dört haftasında en yüksek düzeydedir ve uzun süreli tedavi sırasında başka bir azalma da görülmemiştir. Hemen hemen bütün vakalarda, ketiapin tedavisinin kesilmesiyle, tedavinin süresinden bağımsız olarak,  $T_4$  ve serbest  $T_4$  düzeyleri üzerindeki etki tersine dönmüştür.

$T_3$  ve revers  $T_3$ 'deki hafif azalmalar sadece ketiapinin daha yüksek dozlarında gözlenmiştir.

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

Klinik açıdan anlamlı düzeyde bir hipotiroidizm gözlenmemiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

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

Akut çekilme reaksiyonları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

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

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

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

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

Hasta iyileşinceye kadar yakın tıbbi kontrol ve gözlem sürdürülmelidir.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antipsikotikler

ATC kodu: N05A H04

Etki mekanizması:

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

Ketiapin, serotonin ( $5HT_{1A}$  ve  $5HT_2$ ), dopamin ( $D_1$  ve  $D_2$ ), histamin ( $H_1$ ) ve adrenerjik ( $\alpha_{a1}$  ve  $\alpha_{a2}$ ) reseptörlerine bağlanır ve dopamin  $D_1$  ve  $D_2$  reseptörlerine kıyasla  $5HT_2$  reseptörünün daha güçlü inhibitörüdür.

Ketiapin, histaminerjik ( $H_1$ ) ve adrenerjik  $\alpha 1$  reseptörlerine de afinitesi yüksektir ve adrenerjik  $\alpha 2$  reseptörlerine afinitesi daha düşüktür ancak kolinerjik muskarinik ya da benzodiazepin reseptörlerine karşı belirgin bir afinitesi bulunmamaktadır.

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

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

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

Benzer şekilde, ketiapin tedavisi sırasında gözlenen ortostatik hipotansiyon, adrenerjik  $\alpha 1$  reseptörlerine karşı gösterdiği yüksek afinite ile açıklanabilir.

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

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

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

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

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

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel Özellikler

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

#### Emilim:

Ketiapin, oral uygulamadan sonra hızla emilmektedir. Ketiapinin doruk plazma konsantrasyonuna 1.5 saat içinde erişilmektedir.

Ketiapinin biyoyararlanımı besinlerden anlamlı düzeyde etkilenmemektedir.

#### Dağılım:

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

Terapötik konsantrasyonlarda plazma proteinlerine %83 oranında bağlanmaktadır.

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

Klinik çalışmalarda ketiapinin günde iki kez verildiğinde etkili olduğu gösterilmiştir. Ketiapinin eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 7 saat olmasına rağmen, pozitron emisyon tomografi (PET) ile yapılan çalışmanın verileri ketiapinin uygulanmasından sonra 12 saat süreyle 5HT<sub>2</sub> ve D<sub>2</sub> reseptörlerinin tutulduğunu göstermiştir.

#### Biyotransformasyon:

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

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

Vücutta oluşan ana metabolitlerin belirgin bir etkinliği yoktur.

#### Eliminasyon:

Ketiapinin eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 7 saattir.

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

#### Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Ketiapinin farmakokinetiği terapötik doz sınırları içinde lineer bir nitelik göstermekte ve cinsiyetten ya da ırktan etkilenmemektedir.

#### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

##### Yaş:

Yaşlılarda ketiapinin ortalama klerensi, 18-65 yaşlarındaki yetişkinlerde saptanan düzeyden yaklaşık %30-50 daha düşüktür.

##### Cinsiyet:

Ketiapinin farmakokinetiği üzerinde cinsiyetin etkisi yoktur.

##### İrk:

Ketiapinin farmakokinetiği üzerinde ırkın etkisi yoktur.

##### Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Ketiapinin ortalama plazma klerensi şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 30 ml/dk/1.73m<sup>2</sup>'den az) ve şiddetli karaciğer yetmezliği (alkolik siroz) olan hastalarda yaklaşık %25 oranında azalmıştır.

##### İlaç-ilaç etkileşimi:

Ketokonazol tedavisi sırasında ve ondan önce verilen ketiapinin farmakokinetiğini belirlemek için sağlıklı gönüllülerde yapılan çoklu dozlu klinik çalışmada ketokonazol ile birlikte kullanımı ortalama oral plazma klerensinde %84'lük bir azalmaya yol açarken, ketiapinin C<sub>maks</sub> ve EAA'sında, sırasıyla, %235'lik ve %522'lik artışlara neden olmuştur. Ketiapinin ortalama yarı ömrü (T<sub>1/2</sub>) 2.6 saatten 6.8 saate çıkmıştır ancak t<sub>maks</sub> değişmemiştir.

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

##### Sigara kullanımı:

Sigaranın ketiapinin oral klerensinde herhangi bir etkisi yoktur.

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

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

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

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

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

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

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

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

Köpekte kan basıncının etkilenmediği geçici taşikardi ortaya çıktığı gözlenmiştir.

Köpeklerde 100 mg/kg/gün dozunda 6 ay sonra görülen posterior üçgen katarakt, göz merceğinde kolesterol biyosentezinin inhibisyonuyla paralel seyretmiştir. Günlük 225 mg/kg dozuna kadar Cynomolgus maymunlarında ya da kemirgenlerde katarakt gözlenmemiştir. Klinik çalışmalardaki izleme döneminde insanda ilaca bağlı korneal opaklık gözlenmemiştir.

Toksisite çalışmalarının hiçbirinde nötrofil azalmasına ya da agranülositoza ilişkin herhangi bir kanıt elde edilmemiştir.

Sıçanda uzun süreli hiperprolaktinemiye uygun olarak uygulanan 20, 75 ve 250 mg/kg/gün dozuyla yapılan çalışmada, memede adenokarsinoma insidansı bütün dişi sıçanlarda artmıştır.

Erkek sıçanda (doz: 250 mg/kg/gün) ve farede (doz: 250 ve 750 mg/kg/gün) hepatik tiroksin klerensinin artışına bağlı olarak ortaya çıkan kemirgenlere özgü bilinen mekanizmalara uygun şekilde, tiroid foliküler hücre benign adenoma insidansında artış saptanmıştır.

#### *Üreme çalışmaları:*

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

Ketiapinin teratojenik, mutajenik ya da klastojenik etkisi saptanmamıştır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Koloidal susuz silika  
Magnezyum stearat  
Povidon K90  
Sodyum nişasta glikolat (tip A)  
Laktoz monohidrat (4 mg)  
Mikrokristalin selüloz  
Opadry II 33G28523 beyaz

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

### **6.3. Raf ömrü**

Raf ömrü 24 aydır.

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

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

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

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

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

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

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

**Adı** : EGIS İLAÇLARI LTD ŞTİ.  
**Adresi** : Ekinciler cad. No: 1 Kat:2  
34810 Kavacık-Beykoz/İSTANBUL  
**Telefon no** : (0216) 680 29 29  
**Faks no** : (0216) 680 13 61  
**E-mail** : egisinfo@egisturkey.com

## **8. RUHSAT NUMARASI: 125/24**

-

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

**İlk ruhsat tarihi:** 16.07.2008

**Ruhsat yenilme tarihi:**

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**