

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GYREX® 200 mg film tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir film tablet 200 mg Ketiapin baz içerir (230.26 mg Ketiapin fumarat olarak).

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat	41.40 mg
Sodyum nişasta glikolat	36.00 mg

Yardımcı maddeler için bkz. 6.1.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film Kaplı Tablet.

Beyaz renkli, yuvarlak, bombeli, bir yüzünde ‘‘Q200’’ logosu bulunan, film kaplı tabletler.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

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

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

Bipolar bozukluktaki majör depresif atakların tedavisinde,

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

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

**Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:**

**Erişkinlerde:**

Şizofreni tedavisinde: GYREX® günde 2 defa alınmalıdır.

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

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

Bipolar bozukluktaki orta-ileri derecede mani ataklarının tedavisinde: GYREX® günde 2 defa alınmalıdır. Tedavinin ilk 4 gününde alınacak toplam günlük dozlar 1. gün 100 mg, 2. gün

200 mg, 3. gün 300 mg ve 4. gün 400 mg'dır. Dozun 6. gün 800 mg'a yükseltilmesi için yapılacak ayarlamalarda günlük artışlar 200 mg'ı aşmamalıdır.

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

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

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

Bipolar bozuklukta nükslerin önlenmesi tedavisinde: Bipolar bozukluğun akut tedavisinde, GYREX®'e cevap vermiş hastalarda, bipolar bozukluk rekürrenslerinin önlenmesi için, aynı dozda GYREX® uygulanmasına devam edilmelidir. GYREX® dozu, her bir hastanın klinik cevabına ve toleransına bağlı olarak günde iki kez 300-800 mg/gün'lük doz aralığında değişebilir. İdame tedavisi için en düşük etkin dozun kullanılması önemlidir.

**Uygulama şekli:**

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

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek yetmezliği:**

Böbrek yetmezliği olan hastalarda dozaj ayarlamasına gerek yoktur.

**Karaciğer yetmezliği:**

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

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

**Pediyatrik popülasyon:**

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

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

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

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

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

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

#### **Geriyatrik popülasyon:**

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

#### **4.3. Kontrendikasyonlar**

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

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

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

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

**GYREX® 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 ketiapiin çalışmasında, ketiapiin 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 ketiapiin 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.**

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

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

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

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

**Somnolans:**

Ketiapin tedavisi sedasyon gibi somnolans ve ilgili semptomlarla ilişkilendirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Bipolar depresyonlu hastaların tedavisi için yapılan klinik çalışmalarda, başlangıç genellikle tedavinin ilk 3 gününde olur ve baskın olarak hafif ila orta yoğunluktadır. Şiddetli yoğunlukta somnolans deneyimleyen bipolar depresyon hastaları, somnolansın başlangıcından itibaren minimum 2 hafta veya semptomlar iyileşene kadar daha sık temasa gerek duyabilir ya da tedavinin kesilmesinin değerlendirilmesi gerekebilir.

**Kardiyovasküler:**

Ketiapin; bilinen kardiyovasküler, serebrovasküler hastalığı veya hipotansiyona zemin hazırlayan diğer koşullarda olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Ketiapin; özellikle başlangıç doz titrasyon döneminde olmak üzere ortostatik hipotansiyona neden olabileceğinden 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 ile plasebo verilen hastalar arasında hiçbir fark görülmemiştir. Diğer antipsikotiklerde 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 hastalarda yapılan, plasebo kontrollü klinik çalışmalarda ketiapin kullanan hastalardaki ekstrapiramidal semptom insidansı, plasebo verilen hastalardakinden daha yüksek bulunmuştur (tüm endikasyonlarda gözlenen ekstrapiramidal semptom sıklığı için bkz. Bölüm 4.8).

**Tardif diskinezi:**

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

#### Nöroleptik Malign Sendrom:

Nöroleptik Malign Sendromun, ketiapin dahil antipsikotik ilaç tedavisine eşlik edebildiği bilinmektedir (Bkz. Bölüm 4.8). Hipertermi, mental durum değişikliği, kas rijiditesi, otonom instabilite ve kreatinin fosfokinaz düzeylerinin yükselmesi gibi, bu sendroma ait klinik belirtiler gelişirse, ketiapin tedavisi durdurulmalı ve gereken tıbbi tedavi uygulanmalıdır.

#### Ciddi nötropeni:

Ketiapin 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 sayısı (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 gelişme risk faktörleri bulunan hastaların, klinikte gereken şekilde izlenmesi önerilir (Bkz. Bölüm 4.8).

#### Hipotiroidizm:

Ketiapin ile yürütülen klinik çalışmalarda, ketiapin verilen hastaların % 0.5'ine (4/806) karşı, plasebo verilen %0 (0/262) hastada serbest tiroksin azalması ve %2.7 (21/786) ketiapin kullanılan hastaya karşı, plasebo verilen %1.2 (3/256) hastada TSH artışı 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 ketiapin 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, hastaların (başlangıçta normal değerleri olanlar dahil) metabolik risk profillerinde kötüleşme olabileceği dikkate alınmalı ve klinikle uyumlu olarak tedavi edilmelidir (Bakınız bölüm 4.8).

**Pankreatit:**

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

**Transaminaz düzeylerinde yükselmeler:**

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

Şizofreni çalışmalarında, 3-6 haftalık plasebo kontrollü veriler, transaminaz düzeylerinde normal referans aralığının üst sınırının 3 katından fazla artış görülen hasta oranı, ketiapin 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 kullanımında, konjenital uzun QT sendromu olan hastalarda, konjestif kalp yetmezliğinde, kalp hipertrofisi, hipokalemi ve hipomagnezemide reçete edildiğinde dikkatli olmak gerekir (Bkz. Bölüm 4.5)