

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Qsiva 3,75 mg/23 mg trde kapsule s prirejenim sproščanjem
Qsiva 7,5 mg/46 mg trde kapsule s prirejenim sproščanjem
Qsiva 11,25 mg/69 mg trde kapsule s prirejenim sproščanjem
Qsiva 15 mg/92 mg trde kapsule s prirejenim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Qsiva 3,75 mg/23 mg trde kapsule s prirejenim sproščanjem

Ena trda kapsula s prirejenim sproščanjem vsebuje fenterminijev klorid (v količini ustrezni 3,75 mg fentermina) in 23 mg topiramata.

Qsiva 7,5 mg/46 mg trde kapsule s prirejenim sproščanjem

Ena trda kapsula s prirejenim sproščanjem vsebuje fenterminijev klorid (v količini ustrezni 7,5 mg fentermina) in 46 mg topiramata.

Qsiva 11,25 mg/69 mg trde kapsule s prirejenim sproščanjem

Ena trda kapsula s prirejenim sproščanjem vsebuje fenterminijev klorid (v količini ustrezni 11,25 mg fentermina) in 69 mg topiramata.

Qsiva 15 mg/92 mg trde kapsule s prirejenim sproščanjem

Ena trda kapsula s prirejenim sproščanjem vsebuje fenterminijev klorid (v količini ustrezni 15 mg fentermina) in 92 mg topiramata.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Qsiva 3,75 mg/23 mg trde kapsule s prirejenim sproščanjem
saharoza (83,41 mg)

Qsiva 7,5 mg/46 mg trde kapsule s prirejenim sproščanjem

saharoza (167,73 mg), tartrazin (E102, 0,10 mg), barvilo sončno rumeno FCF (E110, 0,01 mg)

Qsiva 11,25 mg/69 mg trde kapsule s prirejenim sproščanjem

saharoza (112,25 mg), tartrazin (E102, 0,17 mg), barvilo sončno rumeno FCF (E110, 0,01 mg)

Qsiva 15 mg/92 mg trde kapsule s prirejenim sproščanjem

saharoza (149,67 mg), tartrazin (E102, 0,07 mg), barvilo sončno rumeno FCF (E110, 0,003 mg)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trde kapsule s prirejenim sproščanjem

Qsiva 3,75 mg/23 mg trde kapsule s prirejenim sproščanjem

Vijoličen pokrovček z napisom VIVUS, vijolično telo kapsule z odtisnjeno oznako 3,75/23.

Qsiva 7,5 mg/46 mg trde kapsule s prirejenim sproščanjem

Vijoličen pokrovček z napisom VIVUS, rumeno telo kapsule z odtisnjeno oznako 7,5/46.

Qsiva 11,25 mg/69 mg trde kapsule s prirejenim sproščanjem

Rumen pokrovček z napisom VIVUS, rumeno telo kapsule z odtisnjeno oznako 11,25/69.

Qsiva 15 mg/92 mg trde kapsule s prirejenim sproščanjem

Rumen pokrovček z napisom VIVUS, belo telo kapsule z odtisnjeno oznako 15/92.

Velikost: dolžina 2,31 cm, premer 0,73 – 0,76 cm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Qsiva se uporablja poleg diete z zmanjšanim vnosom kalorij in telesne aktivnosti za pomoč odraslim bolnikom pri uravnavanju telesne mase z izhodiščnim indeksom telesne mase (ITM)

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (debelost), ali
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ (prekomerna telesna masa) s spremljajočimi zdravstvenimi težavami, povezanimi s telesno maso, kot so hipertenzija, sladkorna bolezen tipa 2 in dislipidemija.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Qsiva mora začeti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem debelosti.

Odmerjanje

Priporočeni vzdrževalni odmerek zdravila Qsiva je 7,5 mg/46 mg, ki se jemlje enkrat na dan zjutraj.

Zdravljenje je potrebno začeti s postopnim večanjem odmerka, pri čemer se začne z odmerkom 3,75 mg/23 mg, ki se ga jemlje 14 dni, nato mu sledi odmerek 7,5 mg/46 mg enkrat na dan. Bolnike, ki se prve 3 mesece zdravijo z dnevnim odmerkom zdravila Qsiva 7,5 mg/46 mg in ne izgubijo vsaj 5 % izhodiščne telesne mase, je treba obravnavati kot neodzivne in morajo prenehati z uporabo zdravila Qsiva.

Če se bolnik odzove (tj. $\geq 5 \%$ zmanjšanje telesne mase po 3 mesecih zdravljenja) in dobro prenaša zdravljenje, vendar je ITM po 3 mesecih še vedno 30 kg/m^2 ali več, se lahko razmisli o povečanju odmerka zdravila Qsiva iz 7,5 mg/46 mg dnevno na odmerek zdravila Qsiva 11,25 mg/69 mg dnevno za 14 dni, ki mu sledi odmerjanje zdravila Qsiva 15 mg/92 mg dnevno. Pri nenadni prekinitvi zdravljenja z najvišjim odmerkom zdravila Qsiva obstaja tveganje za nastanek konvulzij. Zato je treba v primeru ukinitve zdravila Qsiva 15 mg/92 mg to storiti postopoma z jemanjem odmerka vsak drugi dan vsaj 1 teden pred popolno prekinitvijo zdravljenja.

Skupna pogostost neželenih učinkov je bila večja v skupini z zdravilom Qsiva 15 mg/92 mg v primerjavi s skupinami z nižjimi odmerki (glejte poglavje 4.8). Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Qsiva 15 mg/92 mg je treba skrbno oceniti koristi in tveganja.

Pravilna prehrana, vadba in hidracija so pomembni sestavni deli programa hujšanja. Priporočljivo je, da zdravstveni delavci pregledajo bolnikove prehranjevalne navade in mu priporočijo določene spremembe, s katerimi bi zmanjšali dnevni vnos kalorij za približno 500 kcal. Za zagotavljanje ustreznega prehranskega ravnovesja je treba razmisliti o vsakodnevem dodajanju multivitaminskega dopolnila. Bolniki se morajo pred začetkom katerega koli programa vadbe posvetovati z zdravniki.

Če bolnik jutranji odmerek zdravila Qsiva izpusti, ga lahko še vedno vzame do sredine dneva, sicer pa mora počakati do naslednjega jutra in vzeti naslednji dnevni odmerek kot običajno. Dvojnega odmerka se ne sme vzeti, da bi se nadomestil pozabljeni odmerek. Če je zdravljenje izpuščeno več kot 7 dni, je treba razmisliti o ponovnem začetku zdravljenja z majhnim odmerkom.

Ženske v rodni dobi

Zdravljenje z zdravilom Qsiva mora začeti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem uravnavanja telesne mase.

Pri ženskah v rodni dobi je treba razmisliti o alternativnem zdravljenju. Potrebo po zdravljenju z zdravilom Qsiva pri tej populaciji je treba ponovno oceniti vsaj enkrat letno (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 4.6).

Ledvična okvara

Pri bolnikih z blago (očistek kreatinina ≥ 60 - < 90 ml/min), zmerno (očistek kreatinina ≥ 30 - < 60 ml/min) ali hudo (očistek kreatinina 15 - < 30 ml/min) ledvično okvaro (glejte poglavje 5.2) je izpostavljenost zdravilu Qsiva večja, zato je treba zdravljenje ustrezno načrtovati (glejte preglednico 1).

Preglednica 1 Priporočila za odmerjanje pri bolnikih z ledvično okvaro

Odmerjanje zdravila Qsiva	Ledvična okvara:		
	blaga	zmerna	huda
Začetni odmerek	3,75 mg/23 mg na dan	3,75 mg/23 mg na dan	3,75 mg/23 mg vsak drugi dan
Prilagoditve odmerka	Povečanje na 7,5 mg/46 mg na dan tretji mesec je mogoče, če se odmerek dobro prenaša in je ITM > 30 kg/m ²	ni	Na 14. dan povečati na 3,75 mg/23 mg na dan, če se dobro prenaša
Vzdrževalni odmerek	3,75 mg/23 mg na dan ali 7,5 mg/46 mg na dan	3,75 mg/23 mg na dan	3,75 mg/23 mg vsak drugi dan ali 3,75 mg/23 mg na dan
Največji odmerek	7,5 mg/46 mg na dan	3,75 mg/23 mg na dan	3,75 mg/23 mg na dan

Ne glede na stopnjo ledvične okvare je treba zdravljenje prekiniti pri bolnikih, ki v treh mesecih po začetnem zdravljenju ne izgubijo vsaj 5 % začetne telesne mase.

Zaradi pomanjkanja podatkov zdravljenje z zdravilom Qsiva ni priporočljivo pri bolnikih z zadnjim stadijem ledvične bolezni (očistek kreatinina < 15 ml/min) ali na hemodializi (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Jetрна okvara

Izpostavljenost zdravilu Qsiva je povečana pri bolnikih z blago (Child-Pughova ocena 5 - 6) do zmerno (Child-Pughova ocena 7 - 9) jetrno okvaro, zato je treba zdravljenje ustrezno načrtovati:

- Blaga jetrna okvara: previdnostni ukrepi glede odmerjanja niso potrebni.
- Zmerna jetrna okvara: odmerek 7,5 mg/46 mg enkrat na dan ne sme biti presežen.
- Huda jetrna okvara (Child-Pughova ocena ≥ 10): zaradi pomanjkanja podatkov zdravljenje z zdravilom Qsiva ni priporočljivo (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Ne glede na stopnjo jetrne okvare je treba zdravljenje prekiniti pri bolnikih, ki v treh mesecih po začetku zdravljenja ne izgubijo vsaj 5 % telesne mase.

Starejši bolniki

Pri dajanju zdravila Qsiva starejšim bolnikom, starim ≤ 70 let, ni potrebna prilagoditev odmerka.

Zdravila Qsiva niso preučevali pri bolnikih, starejših od 70 let, zato ga je treba pri teh bolnikih uporabljati previdno.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Qsiva pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili ugotovljeni. Podatki niso na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Qsiva se lahko jemlje zjutraj s hrano ali brez. Trdo kapsulo s prirejenim sproščanjem je treba pogoltniti celo, da se zagotovi vnos celotnega odmerka.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovini, na kateri koli drug simpatikomimetični amin ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zdravilo Qsiva je kontraindicirano:

- v nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6);
- pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo zelo zanesljive kontracepcije (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 4.6).

Zdravilo Qsiva je kontraindicirano pri bolnikih, ki se zdravijo ali so se zdravili v zadnjih 14 dneh z zaviralci monoaminooksidaz (MAO), kot so iproniazid, izoniazid, fenelzin ali tranilcipromin, ki se uporabljajo za zdravljenje depresije (glejte poglavje 4.5).

Zdravilo Qsiva se ne sme uporabljati z drugimi zdravili za hujšanje.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravo Qsiva se ne sme uporabljati namesto drugih zdravil, ki vsebujejo fentermin ali topiramat.

Program preprečevanja nosečnosti

Topiramat lahko v nosečnosti povzroči večje prirojene okvare in zavre rast ploda.

Nekateri podatki kažejo na povečano tveganje za nevrorazvojne motnje pri otrocih, izpostavljenih topiramatu v maternici, medtem ko drugi podatki ne kažejo na tako povečano tveganje (glejte poglavje 4.6).

Ženske v rodni dobi

Pred začetkom zdravljenja s topiramatom/fenterminom pri ženskah v rodni dobi je treba opraviti test nosečnosti.

Bolnica mora biti v celoti seznanjena in razumeti tveganja, povezana z uporabo topiramata/fentermina med nosečnostjo (glejte poglavji 4.3 in 4.6). Vključno s tem, da se mora, če načrtuje nosečnost, posvetovati s specialistom, da bi prekinila zdravljenje s topiramatom/fenterminom in se pogovorila, ali je potrebno uvesti alternativno zdravljenje pred ukinitvijo kontracepcije ter da se nemudoma posvetuje s specialistom v primeru, če zanosi ali misli, da bi lahko bila noseča.

Izobraževalno gradivo o teh ukrepih je na voljo zdravstvenim delavcem in bolnicam. Vodnik za bolnike morajo dobiti vse ženske v rodni dobi, ki uporabljajo topiramat/fentermin. Kartica za bolnice je priložena pakiranju zdravila Qsiva.

Motnje razpoloženja/depresija

Pri zdravilu Qsiva so opazili z odmerkom povezano povečanje pojavnosti motenj razpoloženja in depresije. Vse bolnike je treba opozoriti, da zdravilo Qsiva vsebuje topiramat, in jim svetovati, da morajo biti pozorni na pojav ali poslabšanje simptomov depresije, na kakršne koli neobičajne spremembe razpoloženja ali vedenja ter da se morajo ob teh znakih takoj posvetovati z zdravnikom. Pri bolnikih z anamnezo ali prisotno motnjo razpoloženja ali depresijo je treba skrbno oceniti, ali je zdravljenje z zdravilom Qsiva upravičeno. Če se zdravljenje uvede, je treba te bolnike aktivno spremljati, da se zagotovi, da ne pride do nove motnje razpoloženja ali depresije ali njenega poslabšanja. Zdravljenje z zdravilom Qsiva ni priporočljivo pri bolnikih s ponavljajočo se hudo depresijo, bipolarno motnjo ali psihozo v anamnezi ali pri bolnikih s trenutno prisotno hudo ali zmerno depresijo.

Samomor/samomorilne misli

Pri bolnikih, ki so jemali zdravila za zdravljenje epilepsije, kot je topiramat, za različne indikacije so poročali o samomorilnih mislih in vedenju. Mehanizem tega tveganja ni znan, razpoložljivi podatki pa ne izključujejo možnosti povečanega tveganja pri topiramatu.

V kliničnih študijah je bila pogostost samomorilnih misli nizka in podobna pri zdravilu Qsiva in pri placebo. Poročila o samomorilnih mislih in redka poročila o samomorilnem poskusu pri zdravljenju z zdravilom Qsiva so bila prejeta po začetku trženja.

Bolnike, ki jemljejo zdravilo Qsiva, je treba spremljati glede znakov samomorilnih misli in vedenja ter razmisliti o ustreznem zdravljenju. Bolnikom (in skrbnikom bolnikov) je treba svetovati, da ob pojavu znakov samomorilnih misli ali vedenja poiščejo zdravniško pomoč.

Povečanje srčnega utripa

V kliničnih študijah so pri zdravilu Qsiva v primerjavi s placebom opazili povečanje srčnega utripa v mirovanju glede na izhodiščno vrednost. V 8-tedenski študiji ambulantnega spremljanja krvnega tlaka (ABPM – ambulatory blood pressure monitoring) so v primerjavi s placebom pri zdravilu Qsiva 15 mg/92 mg opazili povprečno povečanje 24-urnega povprečnega srčnega utripa za 3,6 utripa na minuto. Redno merjenje srčnega utripa v mirovanju je priporočljivo za vse bolnike pred začetkom zdravljenja in med jemanjem zdravila Qsiva. Bolniki morajo med zdravljenjem z zdravilom Qsiva obvestiti zdravstvene delavce o palpitacijah ali občutkih hitrega bitja srca med mirovanjem. Pri vseh bolnikih, pri katerih se med jemanjem zdravila Qsiva pojavi trajno povečanje srčnega utripa v mirovanju (npr. večje ali enako absolutnemu pragu 90 utripov na minuto pri dveh zaporednih meritvah), je treba zmanjšati odmerek ali prekiniti jemanje zdravila Qsiva.

Bolniki s srčno-žilnimi boleznimi

Zdravila Qsiva niso preučevali pri bolnikih z nedavnim miokardnim infarktom (< 6 mesecev) ali pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem (razred II-IV po NYHA - *New York Heart Association*).

Uporaba zdravila Qsiva ni priporočljiva pri bolnikih z nedavnim miokardnim infarktom (< 6 mesecev) ali pri drugih bolnikih z visokim kardiovaskularnim tveganjem, vključno z bolniki z napredovalo kardiovaskularno boleznijo (npr. nedavna (v 3 mesecih) možganska kap, maligna aritmija, srčno popuščanje (razred II-IV po NYHA)).

Nefrolitiaz

Topiramat je pri uporabi za druge indikacije povezan s povečanim tveganjem za nastanek ledvičnih kamnov in s tem povezanimi znaki in simptomi, kot so ledvična kolika, ledvična bolečina ali bolečina v ledvenem delu, zlasti pri osebah s predispozicijo za nefrolitiaz. O nefrolitiaz so poročali tudi pri zdravljenju z zdravilom Qsiva.

Dejavniki tveganja za nastanek nefrolitiaz so predhodna tvorba kamnov, družinska anamneza nefrolitiaz in hiperkalciurija. Hitra izguba telesne mase lahko pospeši ali poslabša nastanek žolčnih kamnov. Metabolična acidoza lahko povzroči hiperkalciurijo, ki lahko prispeva k nastanku kalcija in nefrolitiaz. Poleg tega so lahko bolniki, ki jemljejo druga zdravila povezana z nefrolitiaz, kot so zaviralci karboanhidraze, izpostavljeni večjemu tveganju. Ustrezna hidracija bi lahko zmanjšala tveganje za nastanek nefrolitiaz in je zelo pomembna pri uporabi zdravil, ki vsebujejo topiramat, kot je zdravilo Qsiva.

Akutna kratkovidnost in sekundarni glavkom zaprtega zakotja

Pri bolnikih, ki so prejeli topiramat, so poročali o sindromu akutne kratkovidnosti, povezane s sekundarnim glavkomom zaprtega zakotja. Simptomi vključujejo akutni pojav zmanjšane ostrine vida in/ali bolečine v očesu. V kliničnih študijah pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Qsiva, so poročali o glavkomu. Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Qsiva, so po začetku trženja poročali o glavkomu zaprtega zakotja.

Če se pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Qsiva, pojavi akutna kratkovidnost s sekundarnim glavkomom zaprtega zakotja, je treba zdravljenje takoj prekiniti in sprejeti ustrezne ukrepe za zmanjšanje očesnega tlaka. Prenehanje zdravljenja z zdravilom Qsiva bi moralo povzročiti zmanjšanje znotrajočesnega tlaka.

Metabolična acidoza

Z uporabo topiramata je bila povezana hiperkloremična metabolična acidoza brez anionske vrzeli (tj. znižanje serumskega hidrogenkarbonata pod normalno referenčno vrednostjo ob odsotnosti respiratorne alkaloze). To zmanjšanje serumskega hidrogenkarbonata je posledica inhibitornega učinka topiramata na ledvično karboanhidrazo.

Nizka raven serumskega hidrogenkarbonata je lahko zaskrbljujoča pri debelih sladkornih bolnikih, ki se zdravijo z metforminom in pri katerih že obstaja tveganje za nastanek laktacidoze. Priporočil za prilagoditev odmerka zdravila Qsiva ali metformina ni, vendar je treba bolnikom, ki jemljejo metformin, redno meriti raven hidrogenkarbonata v serumu.

Na splošno se pri zdravljenju z zdravilom Qsiva, odvisno od prisotnih osnovnih bolezni, priporoča redno merjenje ravni hidrogenkarbonata v serumu. Zdravilo Qsiva je treba previdno uporabljati pri bolnikih s stanji ali zdravljenjem, ki predstavljajo dejavnik tveganja za pojav metabolične acidoze. Če se presnovna acidoza pojavi in vztraja, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja z zdravilom Qsiva.

Kognitivni neželeni dogodki

Pri zdravljenju z zdravilom Qsiva so poročali o kognitivnih neželenih dogodkih (glejte poglavje 4.8). Da bi zmanjšali kognitivne neželene dogodke, kot so težave s pozornostjo, spominom in jezikom/iskanjem besed zaradi topiramata, se hitro povečanje odmerka ali veliki začetni odmerki zdravila Qsiva ne priporočajo.

Spremembe zaradi izgube telesne mase

Zaradi zmanjšane vnosa hrane, ki je posledica jemanja zdravila Qsiva, bo morda potrebna sprememba odmerka zdravil za zdravljenje sladkorne bolezni, zlasti inzulina ali sulfonilsečnin, da se zmanjša tveganje hipoglikemije.

Bolniki, ki se zdravijo zaradi hipertenzije, bodo morda morali spremeniti odmerek antihipertenzivnega zdravila, saj lahko na podlagi podatkov iz kliničnih študij hujšanje z zdravilom Qsiva zmanjša krvni tlak. Izguba telesne mase lahko sproži ali pospeši nastajanje žolčnih kamnov.

Hipokaliemija

Pri zdravilu Qsiva so poročali o hipokaliemiji. Sočasna uporaba zdravila Qsiva z diuretiki, ki ne varčujejo s kalijem, lahko okrepi delovanje teh diuretikov, ki povzročajo izgubo kalija. Pri predpisovanju zdravila Qsiva ob uporabi zdravil, ki ne varčujejo s kalijem, je treba bolnike spremljati zaradi hipokaliemije.

Možnost zlorabe

Fentermin je blago poživilo in lahko povzroči zlorabo zdravila in pojav odvisnosti.

Jetrna okvara

Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ni kliničnih izkušenj. Zdravljenju debelosti pri teh bolnikih se je treba izogibati (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih z blago (Child-Pughova ocena 5 - 6) ali zmerno (Child-Pughova ocena 7 - 9) jetrno okvaro je bila izpostavljenost fenterminu, eni od učinkovin zdravila Qsiva, večja v primerjavi z ustreznimi normalnimi kontrolnimi osebami (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Ledvična okvara

Učinkovini zdravila Qsiva, fentermin in topiramata, se izločata predvsem z izločanjem skozi ledvice, zato je izpostavljenost povečana pri bolnikih z okvaro ledvic (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Zvišanje serumskega kreatinina

Zdravilo Qsiva lahko povzroči povečanje serumskega kreatinina, ki odraža zmanjšanje delovanja ledvic (hitrost glomerulne filtracije). Pred začetkom uporabe zdravila Qsiva in pred povečanjem odmerka zdravila Qsiva je priporočljivo izmeriti serumski kreatinin (glejte poglavje 4.8). Če se med jemanjem zdravila Qsiva pojavijo stalna povečanja serumskega kreatinina, je treba zmanjšati odmerek ali pa prekiniti zdravljenje z zdravilom Qsiva.

Bolniki s hipertiroidizmom

Pri bolnikih s hipertiroidizmom uporaba zdravila Qsiva ni priporočljiva.

Konvulzije ob nenadni prekinitvi najvišjega odmerka zdravila Qsiva

Ob nenadni prekinitvi jemanja najvišjega odmerka zdravila Qsiva obstaja tveganje za nastanek konvulzij. Če se zdravilo Qsiva 15 mg/92 mg preneha uporabljati, je treba to storiti postopoma, kot je opisano v poglavju 4.2.

Saharozna

Trde kapsule s prirejenim sproščanjem Qsiva vsebujejo saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem encima saharaze oziroma kompleksa saharaza-izomaltaza ne smejo jemati tega zdravila.

Qsiva 7,5 mg/46 mg, 11,25 mg/69 mg in 15 mg/92 mg trde kapsule s prirejenim sproščanjem

Barvili tartrazin in sončno rumeno FCF

Ti barvili prisotni v trdih kapsulah s prirejenim sproščanjem, lahko povzročita alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Metabolične interakcije

Topiramata *in vitro* v odvisnosti od odmerka inducira CYP3A4, kar bi lahko privedlo do manjše izpostavljenosti substratom CYP3A4 in njihovega manjšega učinka ob sočasni uporabi zdravila Qsiva. Pri sočasni uporabi občutljivega substrata CYP3A4 z ozkim terapevtskim indeksom (npr. alfentanil, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, everolimus, fentanil, pimozyd, kinidin, sirolimus in takrolimus) z zdravilom Qsiva se priporoča spremljanje učinka.

Topiramata je *in vitro* zaviral CYP2C19. To lahko vpliva na druge snovi, ki se presnavljajo preko tega encima, kot so diazepam, imipramin, moklobemid, progvanil, omeprazol. Vendar tega niso preučevali *in vivo*.

Vpliv drugih zdravil na raven topiramata, učinkovine zdravila Qsiva, v plazmi

Zdravila za zdravljenje epilepsije:

Fenitoin in karbamazepin sta zmanjšala plazemsko koncentracijo topiramata, učinkovine zdravila Qsiva. Zaradi dodajanja ali ukinitve fenitoina ali karbamazepina pri zdravljenju z zdravilom Qsiva bo morda treba prilagoditi odmerek zdravila Qsiva. To je treba storiti s postopnim odmerjanjem do kliničnega učinka.

Hidroklorotiazid:

Pokazalo se je, da sočasno jemanje samo hidroklorotiazida skupaj s topiramatom, učinkovino zdravila Qsiva, poveča C_{max} in AUC topiramata za 27 % in 29 %.

*Šentjanževka (*Hypericum perforatum*):*

Pri sočasni uporabi zdravila Qsiva in šentjanževke lahko pride do zmanjšanja plazemskih koncentracij topiramata, kar lahko povzroči izgubo učinkovitosti. Kliničnih študij, ki bi ovrednotile to morebitno medsebojno delovanje, niso izvedli.

Vpliv zdravila Qsiva na raven drugih zdravil v plazmi

Sistemske hormonske kontraceptivi:

Sočasno ponavljajoče odmerjanje zdravila Qsiva 15 mg/92 mg enkrat na dan z enkratnim odmerkom peroralnega kontraceptiva, ki je vseboval 35 µg etinilestradiola (estrogenska komponenta) in 1 mg noretisterona (progestinska komponenta), je pri debelih, sicer zdravih prostovoljkah zmanjšalo izpostavljenost etinilestradiolu za 16 % in povečalo izpostavljenost noretisteronu za 22 %.

Pri bolnicah, ki jemljejo sistemske hormonske kontraceptive in zdravilo Qsiva, je treba upoštevati možnost zmanjšane kontracepcijske učinkovitosti in povečane prehodne krvavitve. Bolnicam je treba naročiti, da poročajo o vsaki spremembi vzorca krvavitve. Kontracepcijska učinkovitost se lahko zmanjša tudi v odsotnosti prehodnih krvavitev. Ženskam, ki uporabljajo sistemske hormonske kontraceptive, je treba svetovati, naj dodatno uporabljajo tudi pregradno metodo.

Zdravila za zdravljenje epilepsije:

Dodajanje topiramata zdravilom za zdravljenje epilepsije (karbamazepinu, valprojski kislini, fenobarbitalu, primidonu ali lamotriginu) ni imelo klinično pomembnega vpliva na njihove plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja. Pri nekaterih bolnikih lahko zdravljenje z zdravilom Qsiva in fenitoinom povzroči povečanje plazemskih koncentracij fenitoina. To je verjetno posledica zaviranja CYP2C19 s topiramatom. Zato je priporočljivo, da se pri vseh bolnikih, ki jemljejo fenitoin, spremlja raven fenitoina.

Zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni:

Metformin

Po sočasnem ponavljajočem odmerjanju zdravil Qsiva (15 mg/92 mg enkrat na dan) in metformina (500 mg dvakrat na dan) sta se pri zdravih debelih bolnikih C_{max} in $AUC_{0-\tau}$ povečala za približno 16 % oziroma 23 %. Bolnike, ki prejemajo metformin, je treba ustrezno spremljati. Priporočil za prilagoditev odmerka metformina ali zdravila Qsiva ni.

Nizka koncentracija hidrogenkarbonata v serumu zaradi prekomernega izločanja hidrogenkarbonata, povezanega z dajanjem topiramata, je lahko zaskrbljujoča pri debelih bolnikih s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo z metforminom in pri katerih že obstaja tveganje za nastanek laktacidoze. Priporočil za prilagoditev odmerka zdravila Qsiva ali metformina ni, vendar je treba bolnikom, ki jemljejo metformin, redno meriti raven hidrogenkarbonata v serumu.

Pioglitazon

Pri sočasni uporabi pioglitazona in topiramata v kliničnem preskušanju so opazili zmanjšanje izpostavljenosti pioglitazonu in njegovim aktivnim presnovkom. Klinični pomen teh opažanj ni znan, vendar je treba pri dodajanju zdravila Qsiva zdravljenju s pioglitazonom ali dodajanju pioglitazona zdravljenju z zdravilom Qsiva nameniti skrbno pozornost rutinskemu spremljanju bolnikov za ustrezen nadzor stanja njihove sladkorne bolezni.

Sitagliptin

Farmakokinetika sitagliptina se pri zdravih debelih bolnikih po sočasni uporabi zdravila Qsiva (15 mg/92 mg) s sitagliptinom (100 mg) ni spremenila.

Glibenklamid

V študiji o medsebojnem delovanju zdravil, izvedeni pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, je bila ocenjena farmakokinetika glibenklamida (5 mg/dan) v stanju dinamičnega ravnovesja samostojno in sočasno s topiramatom (150 mg/dan). AUC_{24} glibenklamida se je med jemanjem topiramata zmanjšala za 25 %. Sistemska izpostavljenost aktivnim presnovkom, 4-trans-hidroksi-gliburidu (M1) in 3-cis-hidroksi-gliburidu (M2), se je prav tako zmanjšala za 13 % oz. 15 %. Sočasno dajanje glibenklamida ni vplivalo na farmakokinetiko topiramata v stanju dinamičnega ravnovesja. Pri dodajanju zdravila Qsiva zdravljenju z glibenklamidom ali dodajanju glibenklamida zdravljenju z zdravilom Qsiva je treba nameniti skrbno pozornost rutinskemu spremljanju bolnikov za ustrezen nadzor stanja sladkorne bolezni.

Digoksin

V študiji z enkratnim odmerkom se je površina serumskega digoksina pod krivuljo plazemske koncentracije (AUC) zaradi sočasnega jemanja topiramata zmanjšala za 12 %. Klinični pomen tega opažanja ni znan. Pri dodajanju ali ukinjanju zdravila Qsiva pri bolnikih, ki se zdravijo z digoksinom, je treba nameniti pozornost rutinskemu spremljanju serumskega digoksina.

Litij

Pri zdravih prostovoljcih so opazili zmanjšanje (18 % AUC) sistemske izpostavljenosti litiju med sočasnim jemanjem s topiramatom 200 mg/dan. Pri sočasnem jemanju s topiramatom je treba spremljati raven litija.

Risperidon

Študije o medsebojnem delovanju zdravil, ki so bile izvedene v pogojih enkratnega odmerjanja pri zdravih prostovoljcih in večkratnega odmerjanja pri bolnikih s psihičnimi motnjami, so pokazale podobne rezultate. Pri sočasnem dajanju s topiramatom v naraščajočih odmerkih 100 in 200 mg/dan se izpostavljenost risperidonu (dajanemu v odmerkih od 1 do 6 mg/dan) med zdravljenjem s samim risperidonom in kombiniranim zdravljenjem s topiramatom ni bistveno spremenila. Prav tako ni bilo pomembnih sprememb v sistemske izpostavljenosti topiramatu.

Druge oblike interakcij

Zaviralci monoaminooksidaz (MAO)

Zdravilo Qsiva je kontraindicirano pri bolnikih, ki se zdravijo z zaviralci monoaminooksidaz (MAO) ali v 14 dneh po prenehanju zdravljenja z MAO (glejte poglavje 4.3).

Zaviralci osrednjega živčnega sistema

Sočasnega jemanja zdravila Qsiva in alkohola ali drugih zdravil, ki delujejo zaviralno na osrednji živčni sistem, v kliničnih študijah niso ocenjevali. Priporočljivo je, da se zdravila Qsiva ne uporabljajo sočasno z alkoholom ali drugimi zdravili, ki zavirajo delovanje osrednjega živčnega sistema.

Zaviralci karboanhidraze

Sočasna uporaba topiramata, učinkovine zdravila Qsiva, s katerim koli drugim zaviralcem karboanhidraze (npr. zonisamidom, acetazolamidom ali diklorfenamidom) lahko poveča resnost metabolične acidoze in poveča tveganje za nastanek ledvičnih kamnov (glejte poglavje 4.4).

Diuretiki, ki ne varčujejo s kalijem

Sočasna uporaba zdravila Qsiva z diuretiki, ki ne varčujejo s kalijem, lahko okrepi učinek teh diuretikov na izgubo kalija. Pri predpisovanju zdravila Qsiva ob uporabi zdravil, ki ne varčujejo s kalijem, je treba bolnike spremljati zaradi hipokaliemije (glejte poglavje 4.4).

Valprojska kislina

Sočasno jemanje topiramata, učinkovine zdravila Qsiva, in valprojske kisline je bilo povezano s hiperamoniemijo z encefalopatijo ali brez nje pri bolnikih, ki so sicer prenašali eno od teh zdravil v monoterapiji. V večini primerov so simptomi in znaki izzveneli s prenehanjem jemanja enega od zdravil. Ta neželeni učinek ni posledica farmakokinetičnega medsebojnega delovanja.

O hipotermiji, ki je opredeljena kot nenameren padec temperature telesnega jedra na $< 35\text{ }^{\circ}\text{C}$, so poročali ob sočasni uporabi topiramata in valprojske kisline, tako v povezavi s hiperamoniemijo kot tudi brez nje. Ta neželeni učinek se pri bolnikih, ki sočasno uporabljajo topiramatom in valproat, lahko pojavi po začetku zdravljenja s topiramatom ali po povečanju dnevnega odmerka topiramata.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravilo Qsiva je kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Topiramatom je znan kot teratogen pri živalih (glejte poglavje 5.3) in ljudeh. Pri ljudeh topiramatom prehaja skozi placento, podobne koncentracije pa so bile ugotovljene tudi v popkovnici in materini krvi.

Klinični podatki iz registrov o nosečnosti kažejo, da imajo dojenčki, ki so bili v maternici izpostavljeni monoterapiji s topiramatom:

Večje prirojene malformacije in zmanjšanje rasti ploda

- Povečano tveganje za prirojene malformacije (zlasti razcep ustnice/neba, hipospadijo in anomalije različnih telesnih sistemov) po izpostavljenosti v prvem trimesečju. Podatki severnoameriškega registra nosečnosti z zdravili za zdravljenje epilepsije so za monoterapijo s topiramatom pokazali približno 3-krat večjo pojavnost večjih prirojenih malformacij (4,3 %) v primerjavi z referenčno skupino, ki ni jemala zdravil za zdravljenje epilepsije (1,4 %). Podatki iz opazovalne populacijske registrske študije iz nordijskih držav so pokazali 2- do 3-krat večjo pojavnost večjih prirojenih malformacij (do 9,5 %) v primerjavi z referenčno skupino, ki ni jemala zdravil za zdravljenje epilepsije (3,0 %). Pri ženskah, ki se zdravijo s topiramatom in so imele otroka s prirojeno malformacijo, se zdi, da obstaja večje tveganje za malformacije v naslednjih nosečnostih, kadar so izpostavljene topiramatu.
- Večja pojavnost nizke porodne mase (< 2500 g) v primerjavi z referenčno skupino.
- Povečana prevalenca otrok, ki so majhni glede na gestacijsko starost (SGA - *small for gestational age*; opredeljena kot porodna masa pod 10. percentilom, korigirana glede na gestacijsko starost, stratificirano po spolu). V severnoameriškem registru nosečnosti z zdravili za zdravljenje epilepsije je bilo tveganje za SGA pri otrocih žensk, ki prejemajo topiramatom, 18 % v primerjavi s 5 % pri otrocih žensk brez epilepsije, ki ne prejemajo zdravil za zdravljenje epilepsije. Dolgoročnih posledic ugotovitev SGA ni bilo mogoče določiti.

Nevrorazvojne motnje

- Podatki iz dveh opazovalnih študij registra prebivalstva, ki sta bili izvedeni na večinoma istem naboru podatkov iz nordijskih držav, kažejo, da je lahko pojavnost motenj avtističnega spektra, intelektualne oviranosti ali motnje pozornosti s hiperaktivnostjo (ADHD) 2- do 3-krat večja pri skoraj 300 otrocih mater z epilepsijo, ki so bili v maternici izpostavljeni topiramatom, v primerjavi z otroki mater z epilepsijo, ki niso bili izpostavljeni zdravilom za zdravljenje epilepsije. Tretja opazovalna kohortna študija iz ZDA ni pokazala povečane kumulativne incidence teh posledic do 8. leta starosti pri približno 1000 otrocih mater z epilepsijo, ki so bili izpostavljeni topiramatom v maternici, v primerjavi z otroki mater z epilepsijo, ki niso bili izpostavljeni zdravilom za zdravljenje epilepsije.

Ženske v rodni dobi

Zdravilo Qsiva je kontraindicirano pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo visoko zanesljive kontracepcije. Med zdravljenjem in vsaj 4 tedne po prenehanju zdravljenja z zdravilom Qsiva je treba uporabljati vsaj eno zelo zanesljivo metodo kontracepcije (kot je intrauterini vložek) ali dve dopolnilni obliki kontracepcije, vključno s pregradno metodo (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 4.5).

Pri ženskah v rodni dobi je treba razmisliti o alternativnem zdravljenju.

Pred začetkom zdravljenja s topiramatom/fenterminom pri ženskah v rodni dobi je treba opraviti test nosečnosti.

Bolnica mora biti v celoti seznanjena in razumeti tveganja, povezana z uporabo zdravila Qsiva med nosečnostjo. Vključno s tem, da se mora posvetovati s specialistom, če načrtuje nosečnost in da se nemudoma posvetuje s specialistom, če zanosi ali misli, da bi lahko bila noseča in jemlje zdravilo Qsiva.

Dojenje

Študije na živalih so pokazale izločanje topiramata v mleko. Izločanje topiramata v materino mleko v nadzorovanih študijah ni bilo ocenjeno. Omejena opazovanja pri bolnikih kažejo na obsežno izločanje topiramata v materino mleko. Učinki, ki so jih opazili pri dojenih novorojenčkih/dojenčkih zdravljenih mater, vključujejo drisko, zaspanost, razdražljivost in nezadostno pridobivanje telesne mase.

Ni znano, ali se fentermin izloča v materino mleko.

Zdravila Qsiva se ne sme uporabljati med dojenjem.

Plodnost

Vpliv topiramata na plodnost pri ljudeh ni bil ugotovljen.

Objavljenih informacij o morebitnih škodljivih učinkih fentermina na plodnost ni.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Qsiva ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pojavijo se lahko kognitivni učinki, predvsem pomanjkanje pozornosti. Pri zdravljenju s topiramatom so poročali o zaspanosti, omotici, motnjah vida in/ali zamegljenem vidu.

Posebni študij o vplivu na sposobnost vožnje in uporabo strojev ni bilo izvedenih. Pri vožnji ali upravljanju strojev je potrebna previdnost, dokler se ne ugotovijo učinki zdravila Qsiva na posameznika.

4.8 Neželeni učinki

V najpomembnejši enoletni kohorti je bila varnost zdravila Qsiva ocenjena na podlagi podatkovne zbirke kliničnih preskušanj, sestavljene iz 3879 bolnikov (2318 zdravljenih z zdravilom Qsiva, 1561 s placebom), ki so eno leto sodelovali v programu kliničnih preskušanj zdravila Qsiva kot zdravila za zmanjšanje telesne mase pri odraslih bolnikih s prekomerno telesno maso in debelih bolnikih. Dvoletna kohorta je bila sestavljena iz ene študije in je vključevala 675 oseb, od katerih se jih je 448 zdravilo z zdravilom Qsiva.

Najpogosteje poročani neželeni učinki zdravljenja z zdravilom Qsiva v enoletni kohorti so bili suha usta (15 %), parestezija (15 %) in zaprtje (10 % bolnikov).

V naslednji preglednici so navedeni neželeni učinki, opaženi pri zdravilu Qsiva med kliničnimi preskušnji, ki so se v enoletnih kliničnih preskušanjih pogosteje pojavljali pri bolnikih, zdravljenimi z zdravilom Qsiva, kot pri bolnikih, zdravljenih s placebom. Znotraj vsake skupine pogostosti so neželeni učinki predstavljeni po vrstnem redu upadanja pogostosti poročanja. Pogostnost je navedena na naslednji način: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$). Neželeni učinki, o katerih so poročali med spremljanjem zdravila po začetku trženja, so vključeni z neznano pogostostjo.

Preglednica 2 Neželeni učinki zdravila Qsiva, katerih pogostnost je v kliničnih preskušanjih višja kot pri zdravljenju s placebom*

Razred organskega sistema	Pogostnost: neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	Občasni: okužba sečil Redki: okužba dihalnih poti, sinusitis, gripa, bronhitis, kandidoza, okužba ušes Neznana: virusni gastroenteritis
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Občasni: anemija
Presnovne in prehranske motnje	Pogosti: anoreksija Občasni: hipokaliemija, hipoglikemija, zadrževanje tekočine, dehidracija, povečan apetit Redki: metabolična acidoza, protin

Razred organskega sistema	Pogostnost: neželeni učinek
Psihiatrične motnje	Pogosti: insomnija, depresija, tesnoba Občasni: živčnost, spremenjen libido, spremembe razpoloženja, vznemirjenost, zmedenost, motnje spanja (vključno z nenormalnimi sanjami in nočnimi morami), nemir, jok, stres, labilnost čustev, čustvena motnja, apatija, jeza, napad panike, paranoja Redki: samomorilne misli, agresija, anhedonija, reakcija na žalovanje, bruksizem, odpor do hrane, halucinacije, dezorientiranost, disfemija Neznana: poskus samomora, logoreja
Bolezni živčevja	Zelo pogosti: parestezija Pogosti: glavobol, disgevzija, omotica, motnje pozornosti, hipoestezija, motnje spomina Občasni: amnezija, letargija, somnolenca, afazija, tremor, kognitivne motnje, hipogevzija, migrena, slaba kakovost spanja, sinkopa, nevropatija, psihomotorična hiperaktivnost, parosmija, sindrom nemirnih nog, pekoč občutek, dizartija, nenormalna koordinacija Redki: mravljinčenje Neznana: konvulzije, nevralgija
Očesne bolezni	Pogosti: zamegljen vid, suho oko Občasni: bolečina v očeh, blefarospazem, fotofobija, fotopsija, diplopija, pruritus oči Redki: povečana lakrimacija, glavkom, krvavitev iz veznice Neznana: glavkom zaprtega zakotja, prehodna slepota, katarakta, midriaza, degeneracija makule, uveitis
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	Občasni: šumenje v ušesih, vrtoglavica Redki: gluhost, bolečina v ušesu Neznana: hipoakuzija, izliv srednjega ušesa
Srčne bolezni	Pogosti: palpitacije Občasni: tahikardija Redki: atrijska fibrilacija, aritmija Neznana: srčno popuščanje
Žilne bolezni	Občasni: zardevanje, hipotenzija, hipertenzija Redki: tromboza globokih ven
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Občasni: kašelj, epistaksa, dispneja, bolečina v grlu in žrelu, zamašenost sinusov, zamašenost nosu, zatekanje sluzi v žrelo Redki: suho grlo/žrelo, rinoreja Neznana: nosni polipi, akutna dihalna odpoved
Bolezni prebavil	Zelo pogosti: suha usta, zaprtje Pogosti: slabost, driska, bolečine v abdomnu, dispepsija Občasni: flatulenca, gastroezofagealni refluks, bruhanje, eruktacija Redki: slab zadah, boleče dlesni, glositis, glosodinija, hemoroidi, redko odvajanje blata Neznana: disfagija, nelagodje v ustni votlini, siljenje na bruhanje
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Redki: holecistitis, holecistitis
Bolezni kože in podkožja	Pogosti: alopecija Občasni: pruritus, izpuščaj, suha koža, hiperhidroza, akne, nenormalen vonj kože, urtikarija, eritem, nenormalna struktura las Redki: lomljivi, krhki nohti (Onychoclasia) Neznana: angioedem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Občasni: mišični krči, bolečine v okončinah, mialgija, artralgijska, bolečine v hrbtu, mišična oslabeledost, mišični trzljaji Redki: napetost mišic
Bolezni sečil	Občasni: nefrolitiazna, pogosta potreba po uriniranju brez povečanega izločanja urina, motnje uriniranja, nokturija Redki: nenormalni vonj urina Neznana: akutna poškodba ledvic

Razred organskega sistema	Pogostnost: neželeni učinek
Motnje reprodukcije in dojk	Občasni: erektilna disfunkcija, menstrualne motnje
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pogosti: utrujenost, razdražljivost, žeja, občutek živčnosti Občasni: astenija, nenormalno počutje, občutek mraza, periferni edem, bolečina v prsih, povečana energija, občutek vročine Redki: motnje hoje Neznana: občutek tujka
Preiskave	Občasni: povečan srčni utrip, zmanjšana koncentracija hidrogenkarbonata v krvi, zmanjšana koncentracija kalija v krvi, nenormalni izvidi delovanja jeter, zmanjšan ledvični očistek kreatinina Redki: povečanje koncentracije kreatinina v krvi, povečanje koncentracije glukoze v krvi Neznana: zmanjšanje koncentracije glukoze v krvi, povečanje koncentracije tiroideo stimulirajočega hormona v krvi, povečanje trigliceridov v krvi, povečanje glikoziliranega hemoglobina
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	Redki: padec
Bolezni imunskega sistema	Neznana: hipersenzitivnost

* Neželeni učinki niso bili vključeni, če je bil pri zdravljenju z zdravilom Qsiva prijavljen le en dogodek. Neželeni učinki so bili v preglednico vključeni tudi, če pojavnost pri zdravljenju z zdravilom Qsiva ni bila večja kot pri zdravljenju s placebom, vendar so bila zabeležena več kot 3 poročila po začetku trženja. O neželenih učinkih, označenih z »neznana«, so poročali samo po začetku trženja.

Opis izbranih neželenih učinkov/neželenih dogodkov:

Parestezija

V kliničnih študijah (enoletna kohorta) se je pojavnost neželenih učinkov parestezije pri zdravljenju z zdravilom Qsiva v primerjavi s placebom povečala v odvisnosti od odmerka: 3,3 %, 11,8 % oz. 17,3 % za 3,75/23 mg, 7,5/46 mg oz. 15/92 mg zdravila Qsiva proti 1,2 % za placebo. Za simptome je bilo značilno mravljinčenje v rokah in stopalih. O resnih neželenih učinkih parestezije niso poročali, simptomi pa so bili pri večini bolnikov (80-86 %) blagi. Simptomi parestezije so vztrajali približno 3 mesece in so spontano izzveneli pri približno 75-80 % bolnikov ob nadaljnjem zdravljenju.

Psihiatrične motnje

V kliničnih študijah (enoletna kohorta) se je pri zdravljenju z zdravilom Qsiva, povečalo tveganje za pojav neželenih dogodkov, ki kažejo na psihiatrične motnje v odvisnosti od odmerka (15,8 %, 14,5 % oz. 20,6 % pri 3,75/23 mg, 7,5/46 mg oz. 15/92 mg zdravila Qsiva), v primerjavi s placebom (10,3 %). Psihiatrične motnje so bile večinoma povezane z motnjami spanja, depresijo ali anksioznostjo. Večina (94 %) neželenih učinkov je bila blage do zmerne intenzivnosti. O resnih dogodkih niso poročali.

O neželenih dogodkih, ki kažejo na depresijo, je poročalo 5,0 %, 3,8 % oz. 7,7 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Qsiva 3,75/23 mg, 7,5/46 mg oz. 15/92 mg, v primerjavi s 3,4 % v skupini s placebom. O tesnobi in z njo povezanih dogodkih so poročali pri 4,6 %, 4,8 % oz. 7,9 % bolnikov, zdravljenih z zdravili Qsiva 3,75/23 mg, 7,5/46 mg oziroma 15/92 mg, v primerjavi z 2,6 % v skupini s placebom. Poleg tega so v skupini, ki je prejela zdravilo Qsiva, in v skupini, ki je prejela placebo, poročali o po enem primeru samomorilnih misli z zmerno intenziteto.

Kognitivne motnje

V kliničnih študijah (enoletna kohorta) se je pojavnost neželenih učinkov, ki kažejo na kognitivne motnje, povečala v skupinah, ki so prejemale zdravilo Qsiva 3,75/23 mg za 2,1 %, zdravilo Qsiva 7,5/46 mg za 5,0 % in zdravilo Qsiva 15/92 mg za 7,6 % v primerjavi s placebom (1,5 %). Kognitivne motnje so bile predvsem motnje pozornosti in motnje spomina. Večina (97 %) kognitivnih motenj je bila blage do zmerne intenzitete. O resnih dogodkih niso poročali.

Srčne bolezni

V kliničnih študijah (enoletna kohorta) so poročali o neželenih dogodkih, ki kažejo na srčne bolezni, s pogostnostjo 1,7 %, 3,8 % oz. 3,5 % za zdravilo Qsiva 3,75/23 mg, 7,5/46 mg oz. 15/92 mg v primerjavi z 1,8 % za placebo. Neželeni učinki na srcu so bili večinoma povezani s srčno aritmijo. O neželenih dogodkih, ki kažejo na srčno aritmijo (večinoma palpitacije, povečan srčni utrip, tahikardija), so poročali pri 1,3 %, 4,2 % oz. 4,7 % bolnikov, zdravljenih z zdravili Qsiva 3,75/23 mg, 7,5/46 mg oz. 15/92 mg, v primerjavi z 1,8 % v skupini s placebom. O resnih dogodkih aritmije so poročali pri 0,2 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Qsiva, v primerjavi z 0,3 % v skupini s placebom. Vsi neželeni učinki so bili blage ali zmerne intenzitete.

Serumski kreatinin

Zdravilo Qsiva lahko povzroči povečanje serumskega kreatinina, ki odraža zmanjšanje delovanja ledvic (hitrost glomerulne filtracije; GRF – *glomerular filtration rate*). Učinek zdravila Qsiva 15/92 mg na GFR je bil ocenjen v študiji OB-404, 4-tedenski študiji pri zdravih odraslih s prekomerno telesno maso in debelostjo. Zdravljenje z zdravilom Qsiva 15/92 mg je bilo povezano z zmanjšanjem GFR, merjeno z ioheksalnim očiščkom (iGFR), -14,9 ml/min/1,73 m² (-15,8 %) v primerjavi z 1,08 ml/min/1,73 m² (1,2 %) v skupini s placebom ob koncu zdravljenja. Ob koncu študije (4 tedni po prekinitvi zdravljenja) je bila povprečna sprememba iGFR glede na izhodiščno vrednost -3,8 ml/min/1,73 m² (-4,0 %) pri zdravilu Qsiva v primerjavi z 2,34 ml/min/1,73 m² (2,6 %) pri placebu.

V preskušanjih 3. faze so po 4 do 8 tednih zdravljenja opazili največje povečanje serumskega kreatinina, za približno 15 %. V povprečju se je serumski kreatinin nato postopoma zmanjševal, vendar je ostal povečan glede na izhodiščne vrednosti kreatinina. V tej populaciji se je povprečna ocenjena GFR po enačbi MDRD po 4 tednih zdravljenja zmanjšala za približno enak odstotek. V povprečju se je e-GFR pozneje postopoma povečala, vendar je ostala pod izhodiščnimi vrednostmi (-5,4 ml/min/1,73 m²). V enoletnih nadzorovanih študijah zdravila Qsiva je bila pogostost povečanja serumskega kreatinina za več ali enako 0,3 mg/dl kadar koli med zdravljenjem 7,2 % za zdravilo Qsiva 7,5/46 mg in 8,4 % za zdravilo Qsiva 15/92 mg, v primerjavi s placebom 2,0 %. Do povečanja serumskega kreatinina za ≥ 50 % glede na izhodiščno vrednost je prišlo v 2,0 % pri zdravilu Qsiva 7,5/46 mg in 2,8 % pri zdravilu Qsiva 15/92 mg, v primerjavi z 0,6 % pri placebu. V povprečju se je serumski kreatinin sčasoma postopoma zmanjšal, vendar je ostal povečan glede na izhodiščne vrednosti kreatinina.

Vpliv kroničnega zdravljenja na delovanje ledvic ni znan. Zato se priporoča merjenje serumskega kreatinina pred začetkom zdravljenja z zdravilom Qsiva in med zdravljenjem z zdravilom Qsiva.

V kliničnih študijah (enoletna kohorta) so pri 0,1 % bolnikov v skupinah z zdravilom Qsiva poročali o neželenih učinkih, kot so zmanjšanje ledvičnega očiščka kreatinina, povečanje razmerja med albuminom in kreatininom v urinu ali povečanje kreatinina v krvi. Le pri 1 bolniku, ki je prejel placebo (0,1 %), so poročali o povečanem razmerju med albuminom in kreatininom v urinu.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja zdravila Qsiva je zdravljenje večinoma simptomatsko. Uporabi se lahko zdravljenje z aktivnim ogljem.

Fentermin

Izkušnje z akutnim prevelikim odmerjanjem odobrenega samostojnega zdravila fentermin lahko vključujejo znake, kot so nemir, tremor, hiperrefleksija, hitro dihanje, zmedenost, agresivnost, halucinacije, panična stanja. Centralni stimulaciji običajno sledita utrujenost in depresija. Kardiovaskularni učinki vključujejo aritmijo, hipertenzijo ali hipotenzijo in kolaps krvnega obtoka. Gastrointestinalni simptomi vključujejo navzeo, bruhanje, drisko in trebušne krče. Zastrupitev s smrtnim odmerkom se običajno konča s krči in komo.

Zdravljenje akutne zastrupitve s fenterminom je večinoma simptomatsko. Za ublažitev prekomerne stimulacije centralnega živčnega sistema se lahko uporabi barbiturat. Zakisanje urina poveča izločanje fentermina. Intravenska aplikacija fentolamina je bila svetovana pri morebitni akutni hudi hipertenziji, če pride do zapletov pri prevelikem odmerjanju s fenterminom.

Topiramata

Preveliko odmerjanje topiramata je povzročilo hudo metabolično acidozo. Drugi znaki in simptomi vključujejo konvulzije, zaspanost, motnje govora, zamegljen vid, diplopijo, motnje mišljenja, letargijo, nenormalno koordinacijo, stupor, hipotenzijo, abdominalne bolečine, agitacijo, omotico in depresijo. Klinične posledice v večini primerov niso bile hude, vendar so poročali o smrtnih primerih po prevelikem odmerjanju z več zdravili, ki so vključevala gramske količine topiramata. Bolnik, ki je zaužil odmerek med 96 in 110 g topiramata, je bil sprejet v bolnišnico s komo, ki je trajala 20 do 24 ur, po 3 do 4 dneh pa je popolnoma okrevalec.

Topiramata se *in vitro* adsorbira na aktivno oglje. Hemodializa je učinkovito sredstvo za odstranjevanje topiramata iz telesa.

Tekom spremljanja zdravila po začetku trženja so poročali o enem primeru prevelikega odmerjanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zaviralci apetita, brez dietnih pripravkov; Zaviralci apetita s centralnim delovanjem. Oznaka ATC: A08AA51.

Mehanizem delovanja

Zdravilo Qsiva je kombinacija fentermina in topiramata. Obe učinkovini zavirata apetit, vendar z različnima mehanizmoma.

Fentermin spada v skupino zdravil, ki debelost zdravijo predvsem z zaviranjem apetita. Mehanizem delovanja fentermina pri hujšanju je anorektični učinek, ki nastane zaradi sproščanja noradrenalina v hipotalamusu. Klinični odmerki fentermina v zdravilu Qsiva stimulirajo sproščanje noradrenalina z zanemarljivim učinkom na dopamin in brez centralnega ali periferne učinka na serotonin (5-HT).

Razpoložljivi farmakološki dokazi kažejo, da je izguba telesne mase, ki jo povzroča topiramata, lahko posledica večje sitosti zaradi zmanjšane peristaltike prebavil, večje porabe energije in manjšega vnosa kalorij.

Glavni farmakološki mehanizem topiramata je zaviranje encima karboanhidraze, ki je dokazano vključen v biosintezo lipidov, diurezo in zniževanje krvnega tlaka. Poleg tega je bilo dokazano, da topiramata modulira jetrne gene, vključno z geni, ki kodirajo izražanje presnovnih encimov in signalnih beljakovin, vključenih v presnovo lipidov.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinek zdravila Qsiva na izgubo telesne mase po enem letu zdravljenja so preučevali pri debelih bolnikih (študija EQUIP; OB-302) ter pri debelih bolnikih in bolnikih s prekomerno telesno maso s številnimi spremljajočimi boleznimi (študija CONQUER; OB-303). V dodatni študiji faze 3 pri debelih bolnikih so ocenjevali varnost in učinkovitost zdravila Qsiva v šestih mesecih zdravljenja (OB-301). Vse študije so pokazale, da so bolniki, zdravljeni z zdravilom Qsiva, izgubili več telesne mase kot tisti, ki so se zdravili samo s fenterminom ali samo s topiramatom.

Podatki 3678 bolnikov iz populacije ITT posameznih enoletnih študij so pokazali, da je zdravljenje z zdravilom Qsiva v povezavi s hipokalorično dieto in povečano telesno dejavnostjo privedlo do povprečne (SD) izgube telesne mase v enem letu, in sicer 5,1 %, 7,8 % oz. 9,8-10,9 % za zdravila Qsiva 3,75 mg/23 mg, 7,5 mg/46 mg oz. 15 mg/92 mg, v primerjavi s povprečno izgubo telesne mase 1,2-1,6 % pri placebo. Razlike v primerjavi s placebom so bile statistično značilne za vse odmerke zdravila Qsiva. Odstotek bolnikov, ki so v enem letu dosegli 5 %, 10 % ali 15 % izgubo telesne mase, je bil pri vseh odmerkih zdravila Qsiva večji v primerjavi s placebom (preglednica 3).

Preglednica 3 Odstotek bolnikov (populacija ITT), ki so v enem letu izgubili 5 %, 10 % in 15 % telesne mase

Odstotek izgube telesne mase	Zdravljena skupina	Število bolnikov, ki so dosegli odstotno izgubo telesne mase/število izpostavljenih (%)	
		[p-vrednost (Qsiva proti placebo)]	
		OB-302	OB-303
5 %	Placebo	86/498 (17,3)	204/979 (20,8)
	3,75 mg/23 mg	105/234 (44,9)*	-
	7,5 mg/46 mg	-	303/488 (62,1)*
	15 mg/92 mg	332/498 (66,7)*	687/981 (70,0)*
10 %	Placebo	37/498 (7,4)	72/979 (7,4)
	3,75 mg/23 mg	44/234 (18,8)*	-
	7,5 mg/46 mg	-	182/488 (37,3)*
	15 mg/92 mg	235/498 (47,2)*	467/981 (47,6)*
15 %	Placebo	17/498 (3,4)	28/979 (2,9)
	3,75 mg/23 mg	17/234 (7,3)	-
	7,5 mg/46 mg	-	94/488 (19,3)*
	15 mg/92 mg	161/498 (32,3)*	283/981 (28,8)*

*p-vrednost (Qsiva proti placebo): < 0.001

Učinki zdravila Qsiva na izgubo telesne mase so bili opazni v podskupinah, ne glede na spol, starost, raso, izhodiščni ITM in diagnozo sladkorne bolezni. Pri zdravljenju z zdravilom Qsiva se je po enem letu statistično pomembno znižal sistolični in diastolični krvni tlak glede na izhodiščno vrednost. V študiji CONQUER sta odmerka zdravila Qsiva 7,5 mg/46 mg in 15 mg/92 mg zmanjšala sistolični krvni tlak za 4,7 oziroma 5,6 mm Hg v primerjavi z 2,4 mm Hg pri placebo. V 8-tedenski študiji 24-urnega ambulantnega spremljanja krvnega tlaka (ABPM) je sprememba sistoličnega krvnega tlaka glede na izhodiščno vrednost znašala -3,3 mmHg pri zdravilu Qsiva 15 mg/92 mg in -0,1 mmHg pri placebo, sprememba diastoličnega krvnega tlaka glede na izhodiščno vrednost pa +0,8 mmHg pri zdravilu Qsiva in -0,4 mmHg pri placebo. Trigliceridi in holesterol v lipoproteinih visoke gostote (HDL-C) so se v vseh študijah faze 3 v primerjavi s placebom znatno izboljšali glede na izhodiščno vrednost.

Tudi hemoglobin A1c (HbA1c) in glukoza na tešče sta se v primerjavi s placebom v preskušanih faze 3 dosledno in pomembno zmanjšala glede na izhodiščno vrednost. V študiji CONQUER so se pri sladkornih bolnikih, zdravljenih z odmerkom 7,5 mg/46 mg in 15 mg/92 mg, vrednosti glukoze na tešče prav tako zmanjšale glede na izhodiščno vrednost za 9,7 oziroma 11,9 mg/dl v primerjavi z zmanjšanjem za 5,6 mg/dl pri placebo.

Zdravljenje z zdravilom Qsiva (15 mg/92 mg) v obdobju enega leta je pri debelih bolnikih v primerjavi s placebom povzročilo 58 % zmanjšanje letne incidence sladkorne bolezni tipa 2. Med bolniki brez sladkorne bolezni, ocenjenimi v študiji CONQUER, je do napredovanja sladkorne bolezni

tipa 2 prišlo pri 4,5 % bolnikov, zdravljenih s placebom, 3,1 % bolnikov, zdravljenih z odmerkom 7,5 mg/46 mg zdravila Qsiva, in 1,9 % bolnikov, zdravljenih z odmerkom 15 mg/92 mg zdravila Qsiva.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Biološka uporabnost fentermina (75 % do 85 %) in topiramata (81 % do 95 %) je visoka. Po peroralnem jemanju zdravila Qsiva so se najvišje plazemske koncentracije fentermina in topiramata pojavile pri mediani (razpon) T_{max} 6 ur (2-10) oziroma 10 ur (7-16) po odmerku. Hrana ni klinično pomembno vplivala na biološko uporabnost fentermina ali topiramata.

Porazdelitev

Delež fentermina (17,5 %) ali topiramata (13-17 %), ki se reverzibilno veže na plazemske beljakovine, je majhen. Opazili so vezavno mesto z nizko kapaciteto za topiramata v/na eritrocitih, ki je nasičeno nad plazemskimi koncentracijami 4 µg/ml. Povprečni peroralni volumen porazdelitve (V/F) fentermina in topiramata po enkratnem peroralnem odmerku zdravila Qsiva 7,5 mg/46 mg je bil 369 litrov oziroma 76,4 litra.

Biotransformacija

Topiramata in fentermin se ne presnavljata v veliki meri in se izločata predvsem nespremenjena z urinom. Pri ljudeh so ugotovili šest presnovkov topiramata, ki nastajajo s hidrosilicijom, hidrolizo in glukuronidacijo, nobeden od njih pa ne predstavlja več kot 5 % odmerjenega odmerka. Študije *in vitro* so pokazale, da je glavni encim, ki je odgovoren za omejeno presnovo fentermina, CYP3A4. Topiramata je šibek induktor CYP3A4 in šibek zaviralec CYP2C19 *in vitro*.

Izločanje

Končni razpolovni čas izločanja ($t_{1/2}$) fentermina in topiramata je bil 21 ur oziroma 49 ur. Navidezni skupni očistek (CL/F) fentermina in topiramata iz plazme po peroralni uporabi je bil 7,84 l/h za fentermin in 1,35 l/h za topiramata. Približno 75-85 % odmerka fentermina in 70 % odmerka topiramata se izloči v nespremenjeni obliki z urinom. Pri fenterminu se je 3 - 4 % uporabljenega odmerka izločilo s človeškim urinom kot p-hidroksilirani presnovek in < 5 % uporabljenega odmerka kot N-oksidacijski presnovek.

Linearnost/nelinearnost

Po enkratnem in večkratnem odmerjanju zdravila Qsiva sta se plazemski C_{max} in AUC topiramata in fentermina v plazmi linearno povečevala z večanjem odmerkov. Plazemska C_{max} in AUC fentermina in topiramata sta se po več odmerkih zdravila Qsiva povečala za 2,5- do 2,9-krat oziroma 3,7- do 5,2-krat.

Ledvična okvara

V primerjavi s preiskovanci z normalnim delovanjem ledvic je bilo na podlagi analize populacijske farmakokinetike pri bolnikih s hudo, zmerno oz. blago ledvično okvaro pri vseh velikostih odmerka predvideno 150 %, 59 % oz. 24 % povečanje plazemske AUC_{ss} izpostavljenosti fenterminu ter 134 %, 59 % oz. 25 % povečanje plazemske AUC_{ss} izpostavljenosti topiramatu. Podatkov o farmakokinetiki zdravila Qsiva pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo ni (glejte poglavje 4.2).

Simulacije po metodi Monte-Carlo so bile izvedene z uporabo končnih populacijskih farmakokinetičnih modelov fentermina in topiramata za napovedovanje ravni izpostavljenosti pri debelih osebah z različnimi stopnjami delovanja ledvic (glejte preglednico 4).

Preglednica 4 Povprečna koncentracija fentermina in topiramata v stacionarnem stanju, napovedana za bolnike z normalnim delovanjem ledvic in z ledvično okvaro pri priporočenih odmerkih

Pogostnost odmerjanja	Odmerki	Mediana (koeficient odstopanja) povprečne koncentracije (fentermin [ng/ml], topiramat [µg/ml])			
		Normalno delovanje ledvic	Blaga ledvična okvara	Zmerna ledvična okvara	Huda ledvična okvara
Vsak drugi dan	fentermin 3,75 mg				24,2 (36,8 %)
	topiramat 23 mg				0,843 (27,2 %)
Enkrat na dan	fentermin 3,75 mg	19,0 (35,4 %)	23,6 (33,8 %)	30,3 (34,7 %)	47,5 (37,2 %)
	topiramat 23 mg	0,706 (29,0 %)	0,883 (28,9 %)	1,13 (28,5 %)	1,66 (27,6 %)
	fentermin 7,5 mg	38,0 (35,4 %)	47,2 (33,8 %)		
	topiramat 46 mg	1,41 (29,0 %)	1,77 (28,9 %)		
	fentermin 11,25 mg	57,0 (35,4 %)			
	topiramat 69 mg	2,12 (29,0 %)			
	fentermin 15 mg	76,1 (35,4 %)			
	topiramat 92 mg	2,83 (29,0 %)			

Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago (Child-Pughova ocena 5 – 6) ali zmerno jetrno okvaro (Child-Pughova ocena 7 – 9) je bila izpostavljenost fenterminu za 37 % oz. 60 % večja v primerjavi z zdravimi primerljivimi kontrolami. Farmakokinetika topiramata pri bolnikih z blago ali zmerno jetrno okvaro v primerjavi z zdravimi primerljivimi kontrolami ni bila spremenjena. Podatkov o farmakokinetiki pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (Child-Pughova ocena ≥ 10) ni (glejte poglavje 4.2).

Starejši

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize je bilo ugotovljeno, da starost (18 - 70 let) nima klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko zdravila Qsiva.

Druge posebne skupine prebivalstva

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize je bilo ugotovljeno, da ITM na splošno nima klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko zdravila Qsiva.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki o uporabi fentermina ali topiramata samega na podlagi študij genotoksičnosti in karcinogenosti niso pokazali posebne nevarnosti za ljudi.

Topiramat je znan kot teratogen pri živalih, vključno pri miših, podganah in kuncih, ter pri ljudeh (glejte poglavje 4.6).

V študijah embrionalnega razvoja na podganah in kuncih so v obdobju organogeneze testirali topiramat ali fentermin sam ali v kombinaciji. Topiramat ali fentermin, ki so ju dajali samostojno, nista povzročila toksičnosti za mater ali zarodek pri podganah ali kuncih. Zdravljenje s topiramatom in fenterminom v kombinaciji je pri podganah povzročilo zmanjšanje mase zarodka, vendar pri odmerkih, ki niso povzročili toksičnosti za mater, teratogenost ni bila opažena. Pri kuncih niso opazili toksičnosti za mater ali zarodek. Pri podganah je bila meja izpostavljenosti (MOE-Margin of Exposure) med odmerkom brez opaženih škodljivih učinkov (NOAEL - no observed adverse effect level) in kliničnim odmerkom ocenjena na < 1 za fentermin in $2\times$ za topiramat. Pri kuncih je bila meja

izpostavljenosti kliničnemu odmerku od največjega testiranega odmerka < 1 za fentermin in $2\times$ za topiramatom.

V študiji pred- in postnatalnega razvoja na podganah so topiramatom ali fentermin dajali samostojno ali v kombinaciji od šestega dne brejosti in nadaljevali do dvajsetega dne laktacije. Zdravljenje samo s fenterminom je bilo povezano z manjšo maso med brejostjo in laktacijo, manjšim pridobivanjem telesne mase med brejostjo, manjšim uživanjem hrane med brejostjo, slabšim preživetjem mladičev in zanemarjanjem s strani matere na začetku laktacije ter manjšo telesno maso mladičev do odstavitve in 28. postnatalnega dneva. Zdravljenje samo s topiramatomom je bilo povezano z manjšo telesno maso mladičev med laktacijo in do 28. postnatalnega dne. Zdravljenje s fenterminom in topiramatomom v kombinaciji je bilo povezano z manjšo maso med brejostjo in laktacijo, manjšim pridobivanjem mase med brejostjo, manjšim uživanjem hrane med brejostjo in laktacijo, slabšim preživetjem mladičev in zanemarjanjem s strani matere na začetku laktacije, pa tudi z manjšo telesno maso mladičev ob rojstvu in med laktacijo, zamudo pri več telesnih razvojnih parametrih (odcepitev uhljev in odpiranje oči) ter zamudo pri spolnem dozorevanju. Meja izpostavljenosti iz razmerja NOAEL in kliničnega odmerka je bila ocenjena kot < 1 za fentermin in $2\times$ za topiramatom.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

Saharoza

Koruzni škrob

Hipromeloza

Mikrokristalna celuloza

Metilceluloza

Etilceluloza

Povidon

Smukec

Ovoj kapsule

Qsiva 3,75 mg/23 mg trde kapsule s prirejenim sproščanjem

Želatina

Titanov dioksid (E171)

Barvilo briljantno modro FCF (E133)

Eritrozin (E127)

Belo tiskarsko črnilo: titanov dioksid (E171), šelak, propilenglikol, simetikon

Qsiva 7,5 mg/46 mg trde kapsule s prirejenim sproščanjem

Želatina

Titanov dioksid (E171)

Barvilo briljantno modro FCF (E133)

Eritrozin (E127)

Tartrazin (E102)

Barvilo sončno rumeno FCF (E110)

Črno tiskarsko črnilo: črni železov oksid (E172), šelak, propilenglikol

Belo tiskarsko črnilo: titanov dioksid (E171), šelak, propilenglikol, simetikon

Qsiva 11,25 mg/69 mg trde kapsule s prirejenim sproščanjem

Želatina

Titanov dioksid (E171)

Tartrazin (E102)

Barvilo sončno rumeno FCF (E110)

Črno tiskarsko črnilo: črni železov oksid (E172), šelak, propilenglikol

Qsiva 15 mg/92 mg trde kapsule s prirejenim sproščanjem

Želatina

Titanov dioksid (E171)

Tartrazin (E102)

Barvilo sončno rumeno FCF (E110)

Črno tiskarsko črnilo: črni železov oksid (E172), šelak, propilenglikol

6.2 Inkompatibilnost

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Plastenke shranjujte tesno zaprte za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Trde kapsule s prirejenim sproščanjem zdravila Qsiva so pakirane v plastenko iz HDPE, ki vsebuje sušilno sredstvo iz silikagela in 14 ali 30 trdih kapsul s prirejenim sproščanjem. Plastenka je zaprta z varnim, otrokom varnim belim polietilenskim navojnim pokrovčkom.

Sušilnega sredstva ne pogoltnite.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

VIVUS BV

Strawinskylaan 4117

1077 ZX Amsterdam

Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/24/03161/001-008

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve pridobitve: 17.12.2024

Datum zadnjega podaljšanja: 23. 9. 2025

10. DATUM ZADNJE REVIJE BESEDILA

19. 6. 2025