

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Qsiva 3,75 mg/23 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním
Qsiva 7,5 mg/46 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním
Qsiva 11,25 mg/69 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním
Qsiva 15 mg/92 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Qsiva 3,75 mg/23 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním
Jedna kapsula s riadeným uvoľňovaním obsahuje fentermínium-chlorid, čo zodpovedá 3,75 mg fentermínu a 23 mg topiramátu.

Qsiva 7,5 mg/46 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním
Jedna kapsula s riadeným uvoľňovaním obsahuje fentermínium-chlorid, čo zodpovedá 7,5 mg fentermínu a 46 mg topiramátu.

Qsiva 11,25 mg/69 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním
Jedna kapsula s riadeným uvoľňovaním obsahuje fentermínium-chlorid, čo zodpovedá 11,25 mg fentermínu a 69 mg topiramátu.

Qsiva 15 mg/92 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním
Jedna kapsula s riadeným uvoľňovaním obsahuje fentermínium-chlorid, čo zodpovedá 15 mg fentermínu a 92 mg topiramátu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Qsiva 3,75 mg/23 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním
sacharóza (83,41 mg)

Qsiva 7,5 mg/46 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním
sacharóza (167,73 mg), tartrazín (E 102, 0,10 mg), žltá FCF (E 110, 0,01 mg)

Qsiva 11,25 mg/69 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním
sacharóza (112,25 mg), tartrazín (E 102, 0,17 mg), žltá FCF (E 110, 0,01 mg)

Qsiva 15 mg/92 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním
sacharóza (149,67 mg), tartrazín (E 102, 0,07 mg), žltá FCF (E 110, 0,003 mg)

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula s riadeným uvoľňovaním

Qsiva 3,75 mg/23 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním
Fialové viečko s potlačou VIVUS, fialové telo s potlačou 3,75/23.

Qsiva 7,5 mg/46 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním
Fialové viečko s potlačou VIVUS, žlté telo s potlačou 7,5/46.

Qsiva 11,25 mg/69 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním

Žlté viečko s potlačou VIVUS, žlté telo s potlačou 11,25/69.

Qsiva 15 mg/92 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním

Žlté viečko s vytlačeným názvom VIVUS, biele telo s vytlačenými číslami 15/92

Veľkosť: Dĺžka 2,31 cm, priemer 0,73 – 0,76 cm

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Qsiva je, ako doplnok k nízko kalorickej diéte a fyzickej aktivite, indikovaná dospelým pacientom na regulovanie telesnej hmotnosti so začiatočným indexom BMI (body mass index):

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obezita), alebo
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ (nadváha) so sprievodnými ochoreniami súvisiacimi s telesnou hmotnosťou, ako je hypertenzia, diabetes 2. typu alebo dyslipidémia

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Qsivou majú začať a sledovať lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou obezity.

Dávkovanie

Odporúčaná udržiavacia dávka lieku Qsiva je 7,5 mg/46 mg, ktorá sa užíva jedenkrát denne ráno.

Liečba sa má začať titráciou dávky so začiatočnou dávkou 3,75 mg/23 mg počas 14 dní, po ktorej nasleduje denná dávka 7,5 mg/46 mg. Pacienti liečení dennou dávkou Qsivy 7,5 mg/46 mg počas prvých 3 mesiacov, ktorí nedosiahnu úbytok svojej pôvodnej telesnej hmotnosti aspoň 5 %, sa majú považovať za pacientov, ktorí nereagujú na liečbu a majú prestať užívať Qsivu.

Ak pacient na liečbu reaguje (t. j. úbytok telesnej hmotnosti $\geq 5 \%$ po 3 mesiacoch liečby) a dobre ju toleruje, ale BMI zostáva 30 kg/m^2 alebo vyššie aj po 3 mesiacoch liečby Qsivou 7,5 mg/46 mg, môže sa zvážiť dávkovanie Qsivy 11,25 mg/69 mg denne počas 14 dní s následným podávaním Qsivy 15 mg/92 mg denne. Pri náhlom ukončení liečby najvyššou dávkou Qsivy existuje riziko záchvatov. V prípade ukončenia liečby Qsivou 15 mg/92 mg, sa to má preto urobiť postupne užívaním dávky každý druhý deň najmenej 1 týždeň pred úplným ukončením liečby.

Celkový výskyt nežiaducich reakcií bol vyšší v skupine s Qsivou 15 mg/92 mg v porovnaní so skupinami s nižšími dávkami (pozri časť 4.8). Pred začatím liečby Qsivou 15 mg/92 mg sa má vykonať dôkladné vyhodnotenie rizika a prínosu.

Správna výživa, cvičenie a hydratácia sú dôležitými súčasťami programu na zníženie telesnej hmotnosti. Odporúča sa, aby poskytovatelia zdravotnej starostlivosti prehodnotili stravovacie návyky pacienta a odporučili konkrétne zmeny na zníženie jeho denného kalorického príjmu približne o 500 kcal. Má sa zvážiť denná suplementácia multivitamínmi, aby sa zabezpečila primeraná nutričná rovnováha. Pacienti sa majú pred začatím akéhokoľvek cvičebného programu poradiť so svojím lekárom.

Ak sa vynechá ranná dávka Qsivy, môže sa užiť až do polovice dňa, v opačnom prípade má pacient počkať do nasledujúceho rána, aby užil ďalšiu dennú dávku ako zvyčajne. Nemá sa užiť dvojnásobná dávka, aby sa nahradila vynechaná dávka. Ak sa liečba vynechá dlhšie ako 7 dní, má sa zvážiť opätovné začatie liečby nízkou dávkou.

Ženy vo fertilnom veku

Liečbu liekom Qsiva má začať a sledovať lekár so skúsenosťami s reguláciou telesnej hmotnosti.

U žien vo fertilnom veku sa majú zväžiť alternatívne terapeutické možnosti. Potreba liečby Qsivou v tejto populácii sa má prehodnocovať aspoň raz ročne (pozri časti 4.3, 4.4 a 4.6).

Porucha funkcie obličiek

Expozícia lieku Qsiva je zvýšená u pacientov s miernou (klírens kreatinínu $\geq 60 - < 90$ ml/min), stredne závažnou (klírens kreatinínu $\geq 30 - < 60$ ml/min) alebo závažnou (klírens kreatinínu $15 - < 30$ ml/min) poruchou funkcie obličiek (pozri časť 5.2) a podľa toho sa má naplánovať liečba (pozri tabuľku 1).

Tabuľka 1 Odporúčania na dávkovania u pacientov s poruchou funkcie obličiek

Dávkovanie lieku Qsiva	Porucha funkcie obličiek		
	mierna	stredne závažná	závažná
Začiatková dávka	3,75 mg/23 mg denne	3,75 mg/23 mg denne	3,75 mg/23 mg každý druhý deň
Úprava dávky	Zvýšenie dávky na 7,5 mg/46 mg denne v 3. mesiaci je možné, ak je liek dobre tolerovaný a BMI je > 30 kg/m ²	žiadna	Na 14. deň, zvýšenie dávky na 3,75 mg/23 mg denne je možné ak je liek dobre tolerovaný
Udržiavacia dávka	3,75 mg/23 mg denne alebo 7,5 mg/46 mg denne	3,75 mg/23 mg denne	3,75 mg/23 mg každý druhý deň alebo 3,75 mg/23 mg denne
Maximálna dávka	7,5 mg/46 mg denne	3,75 mg/23 mg denne	3,75 mg/23 mg denne

Bez ohľadu na stupeň poruchy funkcie obličiek sa má liečba prerušiť u pacientov, ktorí nedosiahnu úbytok telesnej hmotnosti aspoň 5 % do 3 mesiacov od prvého začatia liečby.

Kvôli nedostatku údajov sa liečba Qsivou neodporúča u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek (klírens kreatinínu < 15 ml/min) alebo u pacientov na hemodialýze (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

Expozícia lieku Qsiva je zvýšená u pacientov s miernou (Childovo-Pughovo skóre 5 – 6) až stredne závažnou (Childovo-Pughovo skóre 7 – 9) poruchou funkcie pečene a liečba sa má naplánovať nasledujúco:

- Mierna porucha funkcie pečene: Nie sú potrebné žiadne opatrenia týkajúce sa dávkovania.
- Stredne závažná porucha funkcie pečene: Nemá sa prekročiť dávka 7,5 mg/46 mg raz denne.
- Závažná porucha funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre ≥ 10): Kvôli nedostatku údajov sa liečba Qsivou neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

Bez ohľadu na stupeň poruchy funkcie pečene sa má liečba prerušiť u pacientov, ktorí nedosiahnu úbytok telesnej hmotnosti aspoň 5 % do 3 mesiacov od prvého začatia liečby.

Staršie osoby

Pri podávaní Qsivy starším pacientom vo veku ≤ 70 rokov nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Liek Qsiva sa neskúmal u pacientov vo veku > 70 rokov a u týchto pacientov sa má používať s opatrnosťou.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Qsivy u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov nebola stanovená. Nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Spôsob podávania

Qsiva sa môže užívať ráno s jedlom alebo bez jedla. Tvrdá kapsula s riadeným uvoľňovaním sa má prehltnúť celá, aby sa zabezpečilo podanie celej dávky.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá, na akýkoľvek iný sympatomimetický amín alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Qsiva je kontraindikovaná:

- počas gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6),
- u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú vysoko účinnú antikoncepciu (pozri časti 4.4, 4.5 a 4.6).

Qsiva je kontraindikovaná u pacientov liečených inhibítormi monoaminoxidázy (IMAO), ako je iproniazid, izoniazid, fenelzín alebo tranlylcypromín, ktoré sa používajú na liečbu depresie alebo do 14 dní po ukončení liečby IMAO (pozri časť 4.5).

Qsiva sa nesmie používať spolu s inými liekmi určenými na zníženie telesnej hmotnosti.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Liek Qsiva sa nemá používať ako náhrada akýchkoľvek iných liekov obsahujúcich fentermín alebo topiramát.

Program prevencie tehotenstva

Topiramát môže spôsobiť závažné vrodené malformácie a spomalenie rastu plodu, keď sa podáva tehotnej žene.

Niektoré údaje naznačujú zvýšené riziko neurologických vývinových porúch u detí vystavených topiramátu počas intrauterinného vývinu, zatiaľ čo iné údaje takéto zvýšené riziko nenaznačujú (pozri časť 4.6).

Ženy vo fertilnom veku

Pred začatím liečby topiramátom/fentermínom u žien vo fertilnom veku sa má vykonať tehotenský test.

Pacientka musí byť riadne informovaná a musí porozumieť rizikám súvisiacim s užívaním topiramátu/fentermínu počas gravidity (pozri časti 4.3 a 4.6). To zahŕňa potrebu konzultácie so špecializovaným lekárom, ak žena plánuje otehotnieť s cieľom prerušiť liečbu topiramátom/fentermínom, a prediskutovať, či je pred vysadením antikoncepcie potrebná alternatívna liečba, ako aj potrebu bezodkladne kontaktovať špecializovaného lekára, ak otehotnie alebo si myslí, že môže byť tehotná.

Pre zdravotníckych pracovníkov a pacientov sú k dispozícii edukačné materiály týkajúce sa týchto opatrení. Všetkým ženám vo fertilnom veku, ktoré užívajú topiramát/fentermín, musí byť poskytnutá Príručka pre pacientku. Súčasťou balenia lieku Qsiva je Karta pacienta.

Poruchy nálady/depresia

Pri Qsive sa pozoroval na dávke závislý nárast výskytu porúch nálady a depresie. Všetkých pacientov treba poučiť, že Qsiva obsahuje topiramát a upozorniť ich na to, aby boli obozretní v prípade výskytu alebo zhoršenia symptómov depresie, akejkolvek nezvyčajnej zmeny nálady alebo správania, a ak sa tieto symptómy vyskytnú, majú sa okamžite poradiť s lekárom. Pacientov s anamnézou alebo súbežnou poruchou nálady alebo depresiou je potrebné dôkladne vyšetriť na ubezpečenie sa, že liečba Qsivou je opodstatnená. Po začatí liečby sa majú títo pacienti aktívne sledovať, aby u nich nevznikla nová porucha nálady alebo nenastalo zhoršenie nálady alebo depresia. Liečba Qsivou sa neodporúča u pacientov s anamnézou rekurentnej veľkej depresie, bipolárnej poruchy alebo psychózy alebo u pacientov so súčasnou depresiou strednej alebo horšej závažnosti.

Samovražda/samovražedné myšlienky

Samovražedné myšlienky a správanie boli hlásené u pacientov liečených antiepileptikami, ako je topiramát, v niekoľkých indikáciách. Mechanizmus tohto rizika nie je známy a dostupné údaje nevyklúčujú možnosť zvýšeného rizika pre topiramát.

V klinických štúdiách bol výskyt samovražedných myšlienok nízky a podobný pre Qsivu a placebo. Po uvedení Qsivy na trh boli hlásené samovražedné myšlienky a zriedkavé hlásenia pokusov o samovraždu.

U pacientov užívajúcich Qsivu sa majú sledovať prejavy samovražedných myšlienok a správania a má sa zvažovať vhodná liečba. Pacientom (a ich opatrovateľom) treba odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa objavia prejavy samovražedných myšlienok alebo správania.

Zvýšenie srdcovej frekvencie

V klinických štúdiách sa pri Qsive v porovnaní s placebom pozorovalo zvýšenie pokojovej srdcovej frekvencie oproti východiskovej hodnote. V 8-týždňovej štúdii ambulantného monitorovania krvného tlaku (*ambulatory blood pressure monitoring*, ABPM) sa pri Qsive 15 mg/92 mg v porovnaní s placebom pozorovalo priemerné zvýšenie v 24-hodinovej priemernej srdcovej frekvencii o 3,6 úderov za minútu. Všetkým pacientom sa odporúča pravidelné meranie pokojovej srdcovej frekvencie pred začiatkom liečby a počas užívania Qsivy. Pacienti majú informovať poskytovateľov zdravotnej starostlivosti o palpitáciách alebo pocitoch rýchleho tepu srdca v pokoji počas liečby Qsivou. U všetkých pacientov, u ktorých sa počas užívania Qsivy vyskytne trvalé zvýšenie pokojovej srdcovej frekvencie (napr. väčšie alebo rovné absolútnej prahovej hodnote 90 tepov za minútu pri dvoch po sebe idúcich meraniach), sa má dávka znížiť alebo liečba Qsivou ukončiť.

Pacienti s kardiovaskulárnym ochorením

Qsiva sa neskúmala u pacientov s nedávnym infarktom myokardu (< 6 mesiacov) alebo u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhávaním (trieda II-IV NYHA).

Použitie lieku Qsiva sa neodporúča u pacientov s nedávnym infarktom myokardu (< 6 mesiacov) alebo u iných pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom vrátane pacientov s pokročilým kardiovaskulárnym ochorením v anamnéze (napr. nedávna [do 3 mesiacov] mozgová príhoda, malígne arytmie, kongestívne srdcové zlyhávanie [New York Heart Association – NYHA trieda II-IV]).

Nefrolitiáza

Použitie topiramátu na iné indikácie sa spájalo so zvýšeným rizikom tvorby obličkových kameňov a súvisiacimi prejavmi a symptómami, ako sú obličková kolika, bolesť obličiek alebo bolesť v boku, najmä u pacientov s predispozíciou na nefrolitiázu. Nefrolitiáza bola tiež hlásená pri liečbe Qsivou.

Medzi rizikové faktory nefrolitiázy patrí predchádzajúca tvorba kameňov, rodinná anamnéza nefrolitiázy a hyperkalciúria. Rýchly úbytok telesnej hmotnosti môže urýchliť alebo zhoršiť tvorbu žlčových kameňov. Metabolická acidóza môže spôsobiť hyperkalciúriu, ktorá môže prispieť k tvorbe vápnika a nefrolitiáze. Okrem toho môžu byť pacienti užívajúci iné lieky, ako sú inhibítory karboanhydrázy spojené s nefrolitiázou, vystavení zvýšenému riziku. Primeraná hydratácia môže znížiť riziko nefrolitiázy a je veľmi dôležitá pri používaní liekov obsahujúcich topiramát, ako je Qsiva.

Akútna myopia a sekundárny glaukóm s uzavretým uhlom

U pacientov užívajúcich topiramát bol hlásený syndróm pozostávajúci z akútnej krátkozrakosti spojenej so sekundárnym glaukómom s uzavretým uhlom. Symptómy zahŕňajú akútny nástup zníženej zrakovkej ostrosti a/alebo bolesť oka. V klinických štúdiách u pacientov liečených Qsivou bol hlásený glaukóm. U pacientov liečených Qsivou bol po uvedení lieku na trh hlásený glaukóm s uzavretým uhlom.

Ak sa u pacientov užívajúcich Qsivu rozvinie akútna krátkozrakosť so sekundárnym glaukómom s uzavretým uhlom, liečba sa má okamžite ukončiť a treba prijať vhodné opatrenia na zníženie vnútroočného tlaku. Ukončenie liečby Qsivou by malo viesť k zníženiu vnútroočného tlaku.

Metabolická acidóza

Hyperchloremická metabolická acidóza bez aniónovej medzery (t. j. znížená hladina hydrogenuhličitanu v sére pod dolnú hranicu normálneho referenčného rozsahu pri absencii respiračnej alkalózy) je spojená s použitím topiramátu. Tento pokles sérového hydrogenuhličitanu je spôsobený inhibičným účinkom topiramátu na renálnu karboanhydrázu.

Nízka hladina hydrogenuhličitanu v sére môže byť problémom u obéznych, diabetických pacientov liečených metformínom, ktorí sú už vystavení riziku laktátovej acidózy. Neodporúčajú sa žiadne úpravy dávky Qsivy ani metformínu; u pacientov užívajúcich metformín sa má však pravidelne merať hladina hydrogenuhličitanu v sére.

Vo všeobecnosti sa pri liečbe Qsivou odporúča pravidelné hodnotenie hladín sérového hydrogenuhličitanu v závislosti od základného ochorenia. Qsiva sa má používať s opatnosťou u pacientov s ochorením alebo liečbou, ktoré predstavujú rizikový faktor pre vznik metabolickej acidózy. Ak sa metabolická acidóza rozvinie a pretrváva, má sa zvážiť zníženie dávky alebo prerušenie liečby Qsivou.

Kognitívne nežiaduce udalosti

Pri liečbe Qsivou boli hlásené kognitívne nežiaduce udalosti (pozri časť 4.8). Aby sa minimalizovali kognitívne nežiaduce udalosti, ako je pozornosť, pamäť a problémy s vyjadrovaním sa /hľadaním slov v dôsledku účinku topiramátu, neodporúča sa rýchla titrácia alebo vysoké začiatkové dávky Qsivy.

Zmeny v dôsledku úbytku telesnej hmotnosti

V dôsledku zníženého príjmu potravy ako následok užívania Qsivy môže byť potrebná úprava dávky antidiabetických liekov, najmä inzulínu alebo derivátov sulfonylmočoviny, aby sa znížilo riziko hypoglykémie.

U pacientov liečených na hypertenziu môže byť potrebné upraviť dávku antihypertenzív, pretože na základe údajov z klinických štúdií môže úbytok telesnej hmotnosti pri Qsive znížiť krvný tlak. Úbytok telesnej hmotnosti môže urýchliť alebo zhoršiť tvorbu žlčových kameňov.

Hypokaliémia

Pri Qsive bola hlásená hypokaliémia. Súbežné užívanie Qsivy s diuretikami nešetriacimi draslík môže zosilniť účinok týchto diuretik na nadmernú stratu draslíka. Pri predpisovaní Qsivy počas užívania liekov nešetriacich draslík, sa má u pacientov sledovať hypokaliémia.

Možnosť zneužitia

Fentermín je slabý stimulant a môže mať potenciál pre zneužívanie liekov a závislosť.

Porucha funkcie pečene

U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene nie sú žiadne klinické skúsenosti. U týchto pacientov sa treba vyhnúť liečbe obezity (pozri časť 4.2). U pacientov s miernou (Childovo-Pughovo skóre 5 – 6) alebo stredne závažnou (Childovo-Pughovo skóre 7 – 9) poruchou funkcie pečene bola expozícia fentermínu, liečivu Qsivy, vyššia v porovnaní so zodpovedajúcimi normálnymi kontrolnými osobami (pozri časti 4.2 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Liečivá fentermín a topiramát v Qsive sa primárne vylučujú renálnou exkréciou a expozícia je zvýšená u pacientov s poruchou funkcie obličiek (pozri časti 4.2 a 5.2).

Zvýšenie kreatinínu v sére

Qsiva môže v dôsledku zníženia funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie) spôsobiť zvýšenie sérového kreatinínu. Pred začatím liečby Qsivou a pred zvýšením dávky Qsivy sa odporúča vyšetrenie sérového kreatinínu (pozri časť 4.8). Ak sa počas užívania Qsivy vyskytne pretrvávajúce zvýšenie sérového kreatinínu, dávka sa má znížiť alebo liečba Qsivou ukončiť.

Pacienti s hypertyreózou

Qsiva sa neodporúča u pacientov s hypertyreózou.

Záchvaty pri náhlom ukončení najvyššej dávky Qsivy

Pri náhlom vysadení najvyššej dávky Qsivy existuje riziko vzniku záchvatov. V dôsledku toho, ak sa podávanie Qsivy 15 mg/92 mg preruší, má sa to urobiť postupne, ako je uvedené v časti 4.2.

Sacharóza

Qsiva tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním obsahujú sacharózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek.

Qsiva 7,5 mg/46 mg, 11,25 mg/69 mg a 15 mg/92 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním

Tartrazín a žltá FCF

Tieto farbivá tvrdých kapsúl s riadeným uvoľňovaním môžu vyvolať alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Metabolické interakcie

Topiramát indukoval CYP3A4 *in vitro* v závislosti od dávky, čo by mohlo potenciálne viesť k nižším expozíciám a zníženému účinku substrátov CYP3A4 podávaných súčasne s Qsivou. Sledovanie účinku sa odporúča, keď sa súčasne s liekom Qsiva používa citlivý substrát CYP3A4 s úzkym terapeutickým indexom (napr. alfentanil, cyklosporín, dihydroergotamín, ergotamín, everolimus, fentanyl, pimozid, chinidín, sirolimus a takrolimus).

Topiramát inhiboval CYP2C19 *in vitro*. To môže ovplyvniť ďalšie liečivá, ktoré sa metabolizujú prostredníctvom tohto enzýmu, ako je diazepam, imipramín, moklobemid, proguanil, omeprazol. Toto však nebolo skúmané *in vivo*.

Účinok iných liekov na plazmatické hladiny topiramátu, liečiva Qsivy

Antiepileptiká:

Fenytoín a karbamazepín znížili plazmatickú koncentráciu topiramátu, liečiva Qsivy. Pridanie fenytoínu alebo karbamazepínu k liečbe Qsivou alebo ich vysadenie si môže vyžadovať úpravu dávkovania Qsivy, čo sa má vykonať titráciou do klinického účinku.

Hydrochlórtiazid:

Ukázalo sa, že súbežné podávanie hydrochlórtiazidu so samotným topiramátom, liečivom Qsivy, zvyšuje C_{max} a AUC topiramátu o 27 % a 29 %, v uvedenom poradí.

Ľubovník bodkovaný (Hypericum perforatum):

Pri súbežnom podávaní Qsivy a ľubovníka bodkovaného možno pozorovať riziko zníženia plazmatických koncentrácií topiramátu, ktoré vedie k strate účinnosti. Neuskutočnili sa žiadne klinické štúdie hodnotiace túto potenciálnu interakciu.

Účinok Qsivy na plazmatické hladiny iných liekov

Systémová hormonálna antikoncepcia:

Súbežné podávanie viacnásobnej dávky Qsivy 15 mg/92 mg raz denne s jednou dávkou perorálnej antikoncepcie obsahujúcej 35 µg etinylestradiolu (estrogénová zložka) a 1 mg noretisterónu (progestínová zložka) u obéznych, inak zdravých dobrovoľníčok, znížilo expozíciu etinylestradiolu o 16 % a zvýšila expozíciu noretisterónu o 22 %.

U pacientok užívajúcich systémovú hormonálnu antikoncepciu súbežne s Qsivou sa má zvážiť možnosť zníženej antikoncepcnej účinnosti a zvýšeného intermenštruačného krvácania. Pacientky je potrebné požiadať, aby hlásili akúkoľvek zmenu menštruačného krvácania. Antikoncepcná účinnosť

sa môže znížiť aj pri absencii intermenštruačného krvácania. Ženám užívajúcim systémovú hormonálnu antikoncepciu sa má odporučiť, aby používali aj bariérovú metódu antikoncepcie.

Antiepileptiká:

Pridanie topiramátu k antiepileptikám (karbamazepín, kyselina valproová, fenobarbital, primidón alebo lamotrigín) nemalo žiadny klinicky významný vplyv na ich plazmatické koncentrácie v rovnovážnom stave. U niektorých pacientov môže liečba Qsivou a fenytoínom viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií fenytoínu. Je to pravdepodobne spôsobené inhibíciou CYP2C19 topiramátom. Preto sa u každého pacienta užívajúceho fenytoín odporúča sledovať hladiny fenytoínu.

Antidiabetiká:

Metformín

$C_{\max}$ a $AUC_{0-\tau}$ metformínu sa zvýšili približne o 16 % a 23 %, v uvedenom poradí, u zdravých obéznych pacientov po súbežnom podávaní viacerých dávok lieku Qsiva (15 mg/92 mg) raz denne s viacnásobnými dávkami 500 mg metformínu dvakrát denne. Pacienti užívajúci metformín sa majú primerane sledovať. Neodporúča sa žiadna úprava dávkovania metformínu alebo Qsivy.

Nízka hladina hydrogenuhličitanu v sére v dôsledku nadmerného vylučovania hydrogenuhličitanu súvisiaceho s podávaním topiramátu môže byť problémom u obéznych, diabetických pacientov liečených metformínom, ktorí sú už vystavení riziku laktátovej acidózy. Neodporúčajú sa žiadne úpravy dávky Qsivy ani metformínu; u pacientov užívajúcich metformín sa má však pravidelne merať hladina hydrogenuhličitanu v sére.

Pioglitazón

Pri súbežnom užívaní pioglitazónu a topiramátu sa v klinickom skúšaní zaznamenalo zníženie expozície pioglitazónu a jeho aktívnych metabolitov. Klinický význam týchto pozorovaní nie je známy; ak sa však Qsiva pridáva k liečbe pioglitazónom alebo sa pridáva pioglitazón k liečbe Qsivou, je potrebné venovať zvýšenú pozornosť preventívnemu sledovaniu pacientov kvôli adekvátnej kontrole ich diabetického ochorenia.

Sitagliptín

Farmakokinetika sitagliptínu sa u zdravých obéznych pacientov po súbežnom podávaní Qsivy (15 mg/92 mg) so sitagliptínom (100 mg) nezmenila.

Glibenklamid

Štúdia liekových interakcií vykonaná u pacientov s diabetom 2. typu hodnotila farmakokinetiku glibenklamidu (5 mg/deň) samotného a súčasne užívaného s topiramátom (150 mg/deň) v rovnovážnom stave. Počas podávania topiramátu došlo k 25 % zníženiu AUC_{24} glibenklamidu. Systémová expozícia aktívnym metabolitom, 4-trans-hydroxy-glyburidu (M1) a 3 cis-hydroxyglyburidu (M2), sa tiež znížila o 13 % a 15 %. Farmakokinetika topiramátu v rovnovážnom stave nebola ovplyvnená súbežným podávaním glibenklamidu. Keď sa Qsiva pridáva k liečbe glibenklamidom alebo sa glibenklamid pridáva k liečbe Qsivou, je potrebné venovať zvýšenú pozornosť preventívnemu sledovaniu pacientov kvôli adekvátnej kontrole ich diabetického ochorenia.

Digoxín:

V štúdií s jednorazovou dávkou sa plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie sérového digoxínu (AUC) znížila o 12 % v dôsledku súbežného podávania topiramátu. Klinický význam tohto pozorovania nebol stanovený. Keď sa Qsiva pridáva alebo vysadí u pacientov liečených digoxínom, je potrebné venovať zvýšenú pozornosť preventívnemu sledovaniu sérového digoxínu.

Lítium:

U zdravých dobrovoľníkov sa pozorovalo zníženie (18 % pre AUC) systémovej expozície lítia počas súbežného podávania topiramátu 200 mg/deň. Pri súbežnom podávaní s topiramátom sa majú sledovať hladiny lítia.

Risperidón:

Štúdie liekových interakcií uskutočnené v podmienkach jednorazovej dávky u zdravých dobrovoľníkov a s opakovanou dávkou u pacientov s psychotickými poruchami priniesli podobné výsledky. Pri súbežnom podávaní s topiramátom vo zvyšujúcich sa dávkach 100 a 200 mg/deň nenastala žiadna významná zmena v expozícii risperidónu (podávaného v dávkach od 1 do 6 mg/deň) medzi liečbou samotným risperidónom a kombinovanou liečbou s topiramátom. Nezaznamenala sa ani žiadna významná zmena v systémovej expozícii topiramátu.

Iné formy interakcií

Inhibítory monoaminoxidázy (IMAO):

Qsiva je kontraindikovaná u pacientov liečených inhibítormi monoaminoxidázy (IMAO) alebo do 14 dní od ukončenia liečby IMAO (pozri časť 4.3).

Lieky tlmiace centrálny nervový systém:

Súbežné podávanie Qsivy a alkoholu alebo iných liekov tlmiacich centrálny nervový systém (CNS) nebolo v klinických štúdiách hodnotené. Odporúča sa, aby sa Qsiva nepoužívala súčasne s alkoholom alebo inými liekmi tlmiacimi CNS.

Inhibítory karboanhydrázy:

Súbežné užívanie topiramátu, liečiva Qsivy, s akýmkoľvek iným inhibítorom karboanhydrázy (napr. zonisamid, acetazolamid alebo dichlórfenamid) môže zvýšiť závažnosť metabolickej acidózy a môže tiež zvýšiť riziko tvorby obličkových kameňov (pozri časť 4.4).

Diuretiká nešetriace draslík:

Súbežné používanie Qsivy s diuretikami nešetriacimi draslík môže zosilniť účinok týchto diuretik na nadmernú stratu draslíka. Pri predpisovaní Qsivy počas užívania liekov nešetriacich draslík, sa má u pacientov sledovať hypokaliémia (pozri časť 4.4).

Kyselina valproová:

Súbežné podávanie topiramátu, liečiva Qsivy a kyseliny valproovej sa spájalo s hyperamonémiou s encefalopatiou alebo bez nej u pacientov, ktorí tolerovali ktorýkoľvek z týchto liekov samostatne. Vo väčšine prípadov symptómy a prejavy ustúpili po vysadení ktoréhokoľvek lieku. Táto nežiaduca reakcia nie je spôsobená farmakokinetickou interakciou.

Hypotermia, definovaná ako neúmyselný pokles teploty telesného jadra na $< 35^{\circ}\text{C}$, bola hlásená v súvislosti so súčasným užívaním topiramátu a kyseliny valproovej (valproic acid, VPA) v spojení s hyperamonémiou aj bez hyperamonémie. Táto nežiaduca udalosť u pacientov užívajúcich súbežne topiramát a valproát sa môže vyskytnúť po začatí liečby topiramátom alebo po zvýšení dennej dávky topiramátu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Qsiva je kontraindikovaná počas gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Je známe, že topiramát je teratogénny u zvierat (pozri časť 5.3) a ľudí. U ľudí topiramát prechádza placentou a podobné koncentrácie boli hlásené v pupočníku a krvi matky.

Klinické údaje z registrov gravidity naznačujú, že plod vystavený topiramátu *in utero* v monoterapii má:

Závažné vrodené malformácie a pomalý rastu plodu

- Zvýšené riziko vrodených malformácií (najmä rásštep pery/podnebia, hypospádia a anomálie zahŕňajúce rôzne orgánové systémy) po expozícii počas prvého trimestra. Údaje zo severoamerického registra žien používajúcich antiepileptiká (*antiepileptic drug*, AED) počas gravidity (*North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry*) pre monoterapiu

topiramátom preukázali približne 3-krát vyššiu prevalenciu závažných vrodených malformácií (4,3 %) v porovnaní s referenčnou skupinou neužívajúcou AED (1,4 %). Údaje z observačnej štúdie populačných registrov zo severských krajín ukázali 2 až 3-krát vyššiu prevalenciu závažných vrodených malformácií (až 9,5 %) v porovnaní s referenčnou skupinou, ktorá neužíva AED (3,0 %). Zdá sa, že u žien liečených topiramátom, ktoré mali dieťa s vrodenou malformáciou, existuje zvýšené riziko malformácií v nasledujúcich graviditách, keď boli vystavené topiramátu.

- Vyššia prevalencia nízkej pôrodnej telesnej hmotnosti (< 2500 gramov) v porovnaní s referenčnou skupinou.
- Zvýšená prevalencia malého plodu vzhľadom na gestačný vek (*small for gestational age*, SGA; definovaná ako pôrodná hmotnosť pod 10. percentil korigovaná na ich gestačný vek, stratifikovaná podľa pohlavia). Podľa údajov zo severoamerického registra žien používajúcich antiepileptiká počas gravidity bolo riziko SGA u detí žien užívajúcich topiramát 18 % v porovnaní s 5 % u detí žien bez epilepsie, ktoré nedostávali AED. Dlhodobé dôsledky zistení SGA nebolo možné stanoviť.

Neurologické vývinové poruchy

- Údaje z dvoch observačných štúdií populačných registrov uskutočnených v prevažnej miere v rovnakom súbore údajov zo severských krajín naznačujú, že môže existovať 2- až 3-krát vyššia prevalencia porúch autistického spektra, mentálneho postihnutia alebo poruchy pozornosti s hyperaktivitou (ADHD) u takmer 300 detí matiek s epilepsiou, ktoré boli počas intrauterinného vývinu vystavené topiramátu v porovnaní s deťmi matiek s epilepsiou, ktoré neboli vystavené AED. Tretia observačná kohortová štúdia z USA nenaznačila zvýšený kumulatívny výskyt týchto výsledkov do veku 8 rokov u približne 1 000 detí matiek s epilepsiou vystavených topiramátu počas intrauterinného vývinu v porovnaní s deťmi matiek s epilepsiou, ktoré neboli vystavené AED.

Ženy vo fertilnom veku

Qsiva je kontraindikovaná u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú vysoko účinnú antikoncepciu. Počas liečby a najmenej 4 týždne po ukončení liečby Qsivou sa má používať aspoň jedna vysoko účinná metóda antikoncepcie (napr. vnútromaternicové teliesko) alebo dve doplnkové formy antikoncepcie vrátane bariérovej metódy (pozri časti 4.3, 4.4 a 4.5).

U žien vo fertilnom veku sa majú zvažovať alternatívne terapeutické možnosti.

Pred začatím liečby topiramátom/fentermínom u ženy vo fertilnom veku sa má vykonať tehotenský test.

Pacientka musí byť riadne informovaná a musí porozumieť rizikám súvisiacim s používaním Qsivy počas tehotenstva. To zahŕňa potrebu konzultácie so špecializovaným lekárom, ak žena plánuje tehotenstvo, ako aj potrebu bezodkladne kontaktovať špecializovaného lekára, ak otehotnie alebo si myslí, že môže byť tehotná a užíva Qsivu.

Dojčenie

Štúdie na zvieratách preukázali vylučovanie topiramátu do mlieka. Vylučovanie topiramátu do ľudského mlieka nebolo hodnotené v kontrolovaných štúdiách. Obmedzené pozorovania u pacientov naznačujú rozsiahle vylučovanie topiramátu do materského mlieka. Účinky, ktoré boli pozorované u dojčených novorodencov/dojčiat liečených matiek, zahŕňajú hnačku, ospalosť, podráždenosť a neadekvátny prírastok telesnej hmotnosti.

Nie je známe, či sa fentermín vylučuje do ľudského mlieka.

Qsiva sa nemá používať v období dojčenia.

Fertilita

Účinok topiramátu na ľudskú fertilitu nebol stanovený.

Neexistujú žiadne publikované informácie o potenciálnych nežiaducich účinkoch fenterminu na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Qsiva má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Môžu sa vyskytnúť kognitívne účinky, predovšetkým poruchy pozornosti. Pri užívaní topiramátu bola hlásená ospalosť, závraty, poruchy videnia a/alebo rozmazané videnie.

Neuskutočnili sa žiadne osobitné štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidla alebo obsluhu ťažkých strojov je potrebná opatrnosť, kým sa nestanovia účinky Qsivy na konkrétneho pacienta.

4.8 Nežiaduce účinky

V najrelevantnejšej 1-ročnej kohorte bola bezpečnosť Qsivy hodnotená z databázy klinickej štúdie pozostávajúcej z 3 879 pacientov (2 318 liečených Qsivou, 1 561 pacientov dostávalo placebo), ktorí sa zúčastnili programu klinických skúšok pre Qsivu ako liečbu na zníženie telesnej hmotnosti dospelých pacientov s nadváhou a obezitou počas 1 roka liečby. Dvojročná kohorta pozostávala z jednej štúdie a zahŕňala 675 pacientov, z ktorých 448 bolo liečených Qsivou.

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie na liečbu Qsivou v 1-ročnej kohorte boli sucho v ústach (15 %), parestézia (15 %) a zápcha (10 % pacientov).

Nasledujúca tabuľka uvádza nežiaduce reakcie pozorované pre Qsivu počas klinických štúdií, ktoré sa vyskytli častejšie u pacientov liečených Qsivou ako u pacientov užívajúcich placebo v klinických štúdiách trvajúcich 1 rok. V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej frekvencie hlásení. Termíny frekvencie sú definované nasledovne: Veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$). Nežiaduce reakcie hlásené počas sledovania po uvedení lieku na trh sú zahrnuté s neznámou frekvenciou.

Tabuľka 2 Nežiaduce reakcie Qsivy s vyššou incidenciou ako pri podávaní placebo v klinických štúdiách*

Trieda orgánových systémov	Frekvencia: Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy	Menej časté: Infekcie močovej sústavy Zriedkavé: Infekcie dýchacej sústavy, sínusitída, chrípka, bronchitída, kandidóza, infekcia ucha Neznáme: Vírusová gastroenteritída
Poruchy krvi a lymfatického systému	Menej časté: Anémia
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté: Anorexia Menej časté: Hypokaliémia, hypoglykémia, retencia tekutín, dehydratácia, zvýšená chuť do jedla Zriedkavé: Metabolická acidóza, dna

Trieda orgánových systémov	Frekvencia: Nežiaduca reakcia
Psychické poruchy	Časté: Insomnia, depresia, úzkosť Menej časté: Nervozita, zmeny libida, zmeny nálady, agitovanosť, zmätenosť, porucha spánku (vrátane abnormálnych snov a nočných mór), nepokoj, plač, stres, emočná labilita, emocionálna porucha, apatia, hnev, záchvaty paniky, paranoja Zriedkavé: Samovražedné myšlienky, agresia, anhedónia, pocit smútku, bruxizmus, averzia k jedlu, halucinácie, dezorientácia, dysfémia Neznáme: Pokus o samovraždu, logorea
Poruchy nervového systému	Veľmi časté: Parestézia Časté: Bolesť hlavy, dysgeúzia, závraty, porucha pozornosti, hypoestézia, porucha pamäti Menej časté: Amnézia, letargia, somnolencia, afázia, tremor, kognitívna porucha, hypogeúzia, migréna, nekvalitný spánok, synkopa, neuropatia, psychomotorická hyperaktivita, parosmia, syndróm nepokojných nôh, pocit pálenia, dyzartria, abnormálna koordinácia Zriedkavé: Formikácia Neznáme: Záchvat, neuralgia
Poruchy oka	Časté: Rozmazané videnie, suché oko Menej časté: Bolesť oka, blefarospasmus, fotofóbia, fotopsia, diplopia, svrbenie oka Zriedkavé: Zvýšená lakrimácia, glaukóm, krvácanie spojiviek Neznáme: Glaukóm s uzavretým uhlom, prechodná slepota, katarakta, mydriáza, makulárna degenerácia, uveitída
Poruchy ucha a labyrintu	Menej časté: Tinitus, vertigo Zriedkavé: Hluchota, bolesť ucha Neznáme: Hypoakúzia, výpotok zo stredného ucha
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté: Palpitácie Menej časté: Tachykardia Zriedkavé: Fibrilácia predsiení, arytmia Neznáme: Srdcové zlyhávanie
Poruchy ciev	Menej časté: Návaly horúčavy, hypotenzia, hypertenzia Zriedkavé: Hlboká žilová trombóza
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Menej časté: Kašeľ, epistaxa, dyspnoe, faryngolaryngálna bolesť, kongescia sínusov, kongescia nosa, zadná nádcha Zriedkavé: Sucho v hrdle, rinorea Neznáme: Nosové polypy, akútne respiračné zlyhávanie
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté: Sucho v ústach, zápcha Časté: Nauzea, hnačka, bolesť brucha, dyspepsia Menej časté: Plynatosť, gastroezofágový reflux, vracanie, eruktácia Zriedkavé: Zápach z úst, bolesť d'asien, glositída, glosodýnia, hemoroidy, spomalené pohyby čriev Neznáme: Dysfágia, nepríjemné pocity v ústach, napínanie na vracanie
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zriedkavé: Cholelitiáza, cholecystitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté: Alopécia Menej časté: Pruritus, vyrážka, suchá koža, hyperhidróza, akné, abnormálny zápach kože, urtikária, erytém, abnormálna štruktúra vlasov Zriedkavé: Onychoklázia Neznáme: Angioedém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Menej časté: Svalové kŕče, bolesť v končatine, myalgia, artralgia, bolesť chrbta, svalová slabosť, svalové zášklby Zriedkavé: Svalové napätie

Trieda orgánových systémov	Frekvencia: Nežiaduca reakcia
Poruchy obličiek a močových ciest	Menej časté: Nefrolitiáza, polakizúria, oneskorený začiatok močenia, noktúria Zriedkavé: Abnormálny zápach moču Neznáme: Akútne poškodenie obličiek
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté: Erektálna dysfunkcia, menštruačné poruchy
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté: Únava, podráždenosť, smäd, pocit nervozity Menej časté: Asténia, abnormálny pocit, pocit chladu, periférny edém, bolesť na hrudníku, zvýšená energia, pocit tepla Zriedkavé: Porucha chôdze Neznáme: Pociť cudzieho telesa
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Menej časté: Zvýšená srdcová frekvencia, znížená hladina hydrogenuhličitanu v krvi, znížená hladina draslíka v krvi, abnormálny výsledok vyšetrenia funkcie pečene, znížený renálny klírens kreatinínu Zriedkavé: Zvýšený kreatinín v krvi, zvýšená hladina glukózy v krvi Neznáme: Znížená hladina glukózy v krvi, zvýšená hladina hormónu stimulujúceho štítnu žľazu v krvi, zvýšená hladina triacylglycerolov v krvi, zvýšená hladina glykovaného hemoglobínu
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Zriedkavé: Pád
Poruchy imunitného systému	Neznáme: Precitlivenosť

*Nežiaduce reakcie neboli zahrnuté, ak bola hlásená iba 1 udalosť pri liečbe Qsivou. Nežiaduce reakcie boli tiež zahrnuté do tabuľky, ak incidencia pri liečbe Qsivou nebola vyššia ako pri podávaní placeba, ale boli zaznamenané > 3 hlásenia po uvedení lieku na trh. Nežiaduce reakcie klasifikované ako „neznáme“ boli hlásené až po uvedení lieku na trh.

Popis vybraných nežiaducich reakcií/nežiaducich udalostí:

Parestézia

V klinických štúdiách (1-ročná kohorta) sa výskyt nežiaducich reakcií parestézie zvýšil v závislosti od dávky pri liečbe Qsivou v porovnaní s placebom: 3,3 %, 11,8 % a 17,3 % oproti 1,2 % pre Qsivu 3,75/23 mg, 7,5/46 mg a 15/92 mg oproti placebo. Symptómy boli typicky charakterizované ako trpnutie v rukách a nohách. Neboli hlásené žiadne závažné nežiaduce reakcie parestézie a symptómy boli miernej závažnosti u väčšiny pacientov (80 – 86 %). Symptómy parestézie pretrvávali približne 3 mesiace a spontánne ustúpili približne u 75 – 80 % pacientov s pokračujúcou liečbou.

Psychické poruchy

V klinických štúdiách (1-ročná kohorta) sa vyskytlo od dávky závislé zvýšené riziko nežiaducich udalostí naznačujúcich psychické poruchy počas liečby Qsivou (15,8 %, 14,5 % a 20,6 % pre Qsivu 3,75/23 mg, 7,5/46 mg a 15/92 mg, v uvedenom poradí) v porovnaní s placebom (10,3 %). Psychické poruchy boli väčšinou poruchy spánku, súvisiace s depresiou alebo úzkosťou. Väčšina (94 %) nežiaducich reakcií bola miernej až strednej závažnosti. Neboli hlásené žiadne závažné udalosti.

Nežiaduce udalosti naznačujúce depresiou boli hlásené u 5,0 %, 3,8 % a 7,7 % pacientov liečených Qsivou 3,75/23 mg, 7,5/46 mg a 15/92 mg, v tomto poradí, v porovnaní s 3,4 % v skupine s placebom. Úzkosť a súvisiace udalosti boli hlásené u 4,6 %, 4,8 % a 7,9 % pacientov liečených Qsivou 3,75/23 mg, 7,5/46 mg a 15/92 mg oproti 2,6 % u placeba. Okrem toho bol hlásený jeden prípad samovražedných myšlienok strednej závažnosti v skupine s Qsivou a skupine s placebom.

Kognitívne poruchy

V klinických štúdiách (1-ročná kohorta) sa výskyt nežiaducich udalostí naznačujúcich kognitívne poruchy zvýšil v skupinách s Qsivou 3,75/23 mg, 7,5/46 mg a 15/92 mg (2,1 %, 5,0 % a 7,6 %, v uvedenom poradí) v porovnaní s placebom (1,5 %). Kognitívnymi poruchami boli väčšinou poruchy pozornosti a poruchy pamäti. Väčšina (97 %) udalostí kognitívnych porúch bola miernej až strednej závažnosti. Neboli hlásené žiadne závažné udalosti.

Poruchy srdca

V klinických štúdiách (1-ročná kohorta) boli hlásené nežiaduce udalosti naznačujúce poruchy srdca s incidenciou 1,7 %, 3,8 % a 3,5 % oproti 1,8 % pre Qsivu 3,75/23 mg, 7,5/46 mg a 15/92 mg oproti placebo. Srdcové nežiaduce udalosti väčšinou súviseli so srdcovou arytmiou. Nežiaduce udalosti naznačujúce srdcovú arytmiu (väčšinou palpitácie, zvýšená srdcová frekvencia, tachykardia) boli hlásené u 1,3 %, 4,2 % a 4,7 % pacientov liečených Qsivou 3,75/23 mg, 7,5/46 mg a 15/92 mg v porovnaní s 1,8 % v skupine s placebom. Závažné udalosti arytmie boli hlásené u 0,2 % pacientov liečených Qsivou v porovnaní s 0,3 % v skupine s placebom. Všetky nežiaduce reakcie boli miernej alebo strednej závažnosti.

Sérový kreatinín

Qsiva môže v dôsledku zníženej funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie, GFR) spôsobiť zvýšenie sérového kreatinínu. Účinky Qsivy 15/92 mg na GFR sa hodnotili v štúdiu OB-404, 4-týždňovej štúdiu u zdravých obéznych dospelých s nadváhou. Liečba Qsivou 15/92 mg bola spojená so znížením GFR meraným pomocou klírensu johexolu (*iohexol clearance*, iGFR); -14,9 ml/min/1,73 m² (15,8 %) oproti 1,08 ml/min/1,73 m² (1,2 %) v skupine s placebom na konci liečby. Na konci štúdie (4 týždne po ukončení liečby) bola priemerná zmena v iGFR oproti východiskovej hodnote 3,8 ml/min/1,73 m² (-4,0 %) pre Qsivu oproti 2,34 ml/min/1,73 m² (2,6 %) pre placebo.

V štúdiách 3. fázy sa po 4 až 8 týždňoch liečby pozorovalo maximálne zvýšenie sérového kreatinínu o približne 15 %. V priemere kreatinín v sére následne postupne klesal, ale zostal zvýšený oproti východiskovým hodnotám kreatinínu. V tejto populácii sa priemerná odhadovaná GFR pomocou rovnice MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) znížila po 4 týždňoch liečby o podobné percento. V priemere sa e-GFR následne postupne zvyšovala, ale zostalo pod východiskovými hodnotami (-5,4 ml/min/1,73 m²). V 1-ročných kontrolovaných štúdiách s Qsivou bola incidencia zvýšenia sérového kreatinínu vyššia alebo rovná 0,3 mg/dl kedykoľvek počas liečby 7,2 % a 8,4 % oproti 2,0 % pre Qsivu 7,5/46 mg a 15/92 mg oproti placebo. Zvýšenie sérového kreatinínu o ≥ 50 % oproti východiskovej hodnote sa vyskytlo u 2,0 % a 2,8 % pre Qsivu 7,5/46 mg a 15/92 mg v porovnaní s 0,6 % pre placebo. V priemere sérový kreatinín v priebehu času postupne klesal, ale zostal zvýšený oproti východiskovým hodnotám kreatinínu.

Vplyv chronickej liečby na funkciu obličiek nie je známy. Preto sa odporúča vyšetrenie sérového kreatinínu pred začatím liečby a počas liečby Qsivou.

V klinických štúdiách (1-ročná kohorta) boli nežiaduce reakcie zníženého renálneho klírensu kreatinínu, zvýšeného pomeru albumín/kreatinín v moči alebo zvýšeného kreatinínu v krvi hlásené u 0,1 % pacientov v liečebných skupinách s Qsivou. Zvýšený pomer albumín/kreatinín v moči bol hlásený u 1 pacienta s placebom (0,1 %).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

V prípade významného predávkovania Qsivou je liečba prevažne symptomatická. Môže sa použiť liečba aktívnym uhlím.

Fentermín

Skúsenosti s akútnym predávkovaním schváleným fentermínom v monoterapii môžu zahŕňať prejavy ako nepokoj, tremor, hyperreflexia, rýchle dýchanie, zmätenosť, agresivita, halucinácie, panické stavy. Po centrálnej stimulácii zvyčajne nasleduje únava a depresia. Kardiovaskulárne účinky zahŕňajú arytmiu, hypertenziu alebo hypotenziu a kolaps obehovej sústavy. Gastrointestinálne symptómy zahŕňajú nevoľnosť, vracanie, hnačku a kŕče v bruchu. Smrteľná otrava sa zvyčajne končí kŕčmi a kómou.

Liečba akútnej intoxikácie fentermínom je prevažne symptomatická. Na zmiernenie nadmernej stimulácie CNS sa môže použiť barbiturát. Okyslenie moču zvyšuje vylučovanie fentermínu. Intravenózne fentolamín sa odporúča pre možnú akútnu, závažnú hypertenziu, ak sa táto komplikácia vyskytne pri predávkovaní fentermínom.

Topiramát

Predávkovanie topiramátom viedlo k závažnej metabolickej acidóze. Ďalšie prejavy a symptómy zahŕňajú kŕče, ospalosť, poruchy reči, rozmazané videnie, diplopiu, poruchy myslenia, letargiu, abnormálnu koordináciu, stupor, hypotenziu, bolesť brucha, nepokoj, závraty a depresiu. Klinické následky neboli vo väčšine prípadov závažné, ale boli hlásené úmrtia po predávkovaní viacerými liekmi obsahujúcimi množstvá topiramátu v gramoch. Pacient, ktorý užil dávku medzi 96 a 110 g topiramátu, bol prijatý do nemocnice s kómou trvajúcou 20 až 24 hodín, po ktorej nasledovalo úplné zotavenie po 3 až 4 dňoch.

Preukázalo sa, že aktívne uhlie adsorbuje topiramát *in vitro*. Hemodialýza je účinným prostriedkom na odstránenie topiramátu z tela.

Počas sledovania po uvedení lieku na trh bol hlásený jeden prípad predávkovania.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: liečivá proti obezite s výnimkou dietetík, centrálne pôsobiace liečivá na obezitu. ATC kód: A08AA51

Mechanizmus účinku

Qsiva je kombinácia liečiv fentermínu a topiramátu. Obidve liečivá potláčajú chuť do jedla, ale účinkujú rôznymi mechanizmami.

Fentermín patrí do skupiny liečiv, ktoré liečia obezitu predovšetkým prostredníctvom potlačenia chuti do jedla. Mechanizmus účinku fentermínu na chudnutie je anorektický účinok, ktorý sa docieľi prostredníctvom uvoľňovania norepinefrínu v hypotalame. Klinické dávky fentermínu v Qsive stimulujú uvoľňovanie norepinefrínu (NE) so zanedbateľnými účinkami na dopamín a bez centrálneho alebo periférneho účinku na sérotonín (5-HT).

Dostupné farmakologické dôkazy naznačujú, že úbytok telesnej hmotnosti vyvolaný topiramátom môže byť výsledkom zvýšenej sýtosti v dôsledku zníženej gastrointestinálnej motility, zvýšeného výdaja energie a zníženého kalorického príjmu.

Primárnym farmakologickým mechanizmom topiramátu je inhibícia enzýmu karboanhydrázy, o ktorej sa preukázalo, že sa podieľa na biosyntéze lipidov, diuréze a znižovaní krvného tlaku. Okrem toho sa ukázalo, že topiramát moduluje pečenevé gény vrátane génov, ktoré kódujú expresiu metabolických enzýmov a signálnych proteínov zapojených do metabolizmu lipidov.

Klinická účinnosť

Účinok Qsivy na úbytok telesnej hmotnosti po 1 roku liečby sa skúmal u obéznych pacientov (štúdia EQUIP; OB-302) a u obéznych pacientov a pacientov s nadváhou s významnými komorbiditami (štúdia CONQUER; OB-303). Ďalšia štúdia 3. fázy u obéznych pacientov hodnotila bezpečnosť a účinnosť Qsivy počas 6 mesiacov liečby (OB-301). Všetky štúdie preukázali, že pacienti liečení Qsivou zaznamenali väčší úbytok telesnej hmotnosti ako pacienti liečení samotným fentermínom alebo topiramátom.

Údaje od 3 678 pacientov v populácii ITT (*intention to treat*, so zámerom liečiť) z jednotlivých 1-ročných štúdií ukázali, že liečba Qsivou v spojení s hypokalorickou diétou a zvýšenou fyzickou aktivitou viedla k priemernému (SD) úbytku telesnej hmotnosti za 1 rok o 5,1 %, 7,8 % a 9,8 – 10,9 % pre Qsivu 3,75 mg/23 mg, 7,5 mg/46 mg a 15 mg/92 mg, v uvedenom poradí, čo bolo v porovnaní s priemerným úbytkom telesnej hmotnosti 1,2 – 1,6 % pre placebo. Rozdiely v porovnaní s placebom boli štatisticky významné pre všetky dávky Qsivy. Percento pacientov, ktorí dosiahli 5 %, 10 % alebo 15 % úbytok telesnej hmotnosti za 1 rok, bolo vyššie pre všetky úrovne dávok Qsivy v porovnaní s placebom (tabuľka 3).

Tabuľka 3 Percento pacientov (populácia ITT), ktorí dosiahli 5 %, 10 % a 15 % úbytok telesnej hmotnosti za 1 rok

Percentá úbytku telesnej hmotnosti	Liečená skupina	Počet pacientov, ktorí dosiahli percentuálny úbytok telesnej hmotnosti/počet pacientov vystavených účinku (%) [p-hodnota (Qsiva oproti 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-hodnota (Qsiva oproti placebo): < 0,001

Účinky Qsivy na úbytok telesnej hmotnosti sa pozorovali v podskupinách podľa pohlavia, veku, rasy, východiskového BMI a diabetického stavu. Po 1 roku liečba Qsivou viedla k štatisticky významnému poklesu systolického a diastolického krvného tlaku oproti východiskovej hodnote. V štúdiu CONQUER dávky 7,5 mg/46 mg a 15 mg/92 mg znížili systolický krvný tlak o 4,7 a 5,6 mmHg v porovnaní so znížením o 2,4 mmHg dosiahnutým pri placebe. V 8-týždňovej štúdiu 24-hodinového ambulantného monitorovania krvného tlaku (ABPM) bola zmena systolického krvného tlaku oproti východiskovej hodnote -3,3 mmHg pre Qsivu 15 mg/92 mg a -0,1 mmHg pre placebo a zmena diastolického krvného tlaku oproti východiskovej hodnote bola +0,8 mmHg pre Qsivu a -0,4 mmHg pre placebo. Triacylglyceroly a cholesterol lipoproteínov s vysokou hustotou (*high-density lipoprotein cholesterol*, HDL-C) sa v porovnaní s placebom v štúdiách 3. fázy významne zlepšili oproti východiskovej hodnote.

Hemoglobín A1c (HbA1c) a glukóza nalačno boli tiež konzistentne a významne znížené oproti východiskovým hodnotám v porovnaní s placebom v štúdiách 3. fázy. V štúdiu CONQUER sa hladiny glukózy v sére nalačno tiež znížili oproti východiskovej hodnote u diabetických pacientov liečených dávkou 7,5 mg/46 mg a 15 mg/92 mg o 9,7 a 11,9 mg/dl v porovnaní so znížením o 5,6 mg/dl s placebom.

Liečba Qsivou (15 mg/92 mg) počas 1 roka viedla k 58 % zníženiu ročného výskytu diabetu 2. typu u obéznych pacientov v porovnaní s placebom. Medzi nediabetickými pacientmi hodnotenými v štúdiu

CONQUER sa progresia do diabetu 2. typu vyskytla u 4,5 % pacientov liečených placebom, 3,1 % pacientov liečených dávkou 7,5 mg/46 mg Qsivy a 1,9 % pacientov liečených dávkou 15 mg/92 mg Qsivy.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Biologická dostupnosť fentermínu (75 % až 85 %) a topiramátu (81 % až 95 %) je vysoká. Po perorálnom podaní Qsivy sa maximálne plazmatické koncentrácie fentermínu a topiramátu vyskytli pri mediáne (rozsahe) T_{max} 6 hodín (2 – 10) a 10 hodín (7 – 16) po dávke. Nezistil sa žiadny klinicky významný vplyv jedla na biologickú dostupnosť fentermínu alebo topiramátu.

Distribúcia

Frakcia fentermínu (17,5 %) alebo topiramátu (13 – 17 %) reverzibilne viazaná na plazmatické proteíny je nízka. Bolo pozorované nízkokapacitné väzobné miesto pre topiramát v/na erytrocytoch, ktoré je saturateľné pri plazmatických koncentráciách 4 µg/ml. Priemerný perorálny distribučný objem (V/F) fentermínu a topiramátu po jednorazovej perorálnej dávke Qsivy 7,5 mg/46 mg bol 369 litrov a 76,4 litrov, v uvedenom poradí.

Biotransformácia

Topiramát a fentermín nie sú extenzívne metabolizované a primárne sa vylučujú v nezmenenej forme močom. U ľudí bolo identifikovaných šesť metabolitov topiramátu vytvorených hydroxyláciou, hydrolýzou a glukuronidáciou, pričom žiadny z nich netvorí viac ako 5 % podanej dávky. Štúdie *in vitro* ukázali, že primárny enzým zodpovedný za obmedzený metabolizmus fentermínu je CYP3A4. Topiramát je *in vitro* slabým induktorom CYP3A4 a slabým inhibítorom CYP2C19.

Eliminácia

Terminálny eliminačný polčas ($t_{1/2}$) fentermínu a topiramátu bol 21 hodín a 49 hodín, v uvedenom poradí. Zdanlivý celkový klírens (CL/F) fentermínu a topiramátu z plazmy po perorálnom podaní bol 7,84 l/h a 1,35 l/h pre fentermín a topiramát, v uvedenom poradí. Približne 75 – 85 % a 70 % podanej dávky fentermínu alebo topiramátu sa vylúči v nezmenenej forme močom. V prípade fentermínu sa 3 – 4 % a < 5 % podanej dávky vylúčilo ľudským močom ako p-hydroxylované a N-oxidačné produkty.

Linearita/nelinearita

Po podaní jednorazovej a viacnásobnej dávky Qsivy sa plazmatické C_{max} a AUC topiramátu a fentermínu lineárne zvyšovali so zvyšujúcimi sa dávkami. Plazmatická C_{max} a AUC fentermínu a topiramátu sa zvýšili približne 2,5 až 2,9-násobne a 3,7 až 5,2-násobne, v uvedenom poradí, po viacnásobných dávkach Qsivy.

Porucha funkcie obličiek

V porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek sa na základe populačnej farmakokinetickej analýzy pri všetkých úrovniach dávok predpokladalo zvýšenie plazmatickej AUC_{ss} expozície fentermínu o 150 %, 59 % a 24 % a plazmatickej AUC_{ss} topiramátu o 134 %, 59 % a 25 % u pacientov so závažnou, stredne závažnou a mierne závažnou poruchou funkcie obličiek v uvedenom poradí. Nie sú k dispozícii žiadne informácie o farmakokinetike Qsivy u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek (pozri časť 4.2).

Simulácie Monte-Carlo sa uskutočnili s použitím finálnych populačných farmakokinetických modelov fentermínu a topiramátu na predpovedanie hladín expozície u obéznych pacientov s rôznym stupňom renálnych funkcií (pozri tabuľku 4).

Tabuľka 4 Priemerné koncentrácie fentermínu a topiramátu v rovnovážnom stave predpokladané pre pacientov s normálnou funkciou obličiek a s poruchou funkcie obličiek pri odporúčaných dávkach

Frekvencia dávkovania	Úrovne dávky	Priemer (variačný koeficient) Priemerné koncentrácie (fentermín [ng/ml], topiramát [µg/ml])			
		Normálna funkcia obličiek	Mierna porucha funkcie obličiek	Stredne závažná porucha funkcie obličiek	Závažná porucha funkcie obličiek
Každý druhý deň	fentermín 3,75 mg				24,2 (36,8 %)
	topiramát 23 mg				0,843 (27,2 %)
Raz denne	fentermín 3,75 mg	19,0 (35,4 %)	23,6 (33,8 %)	30,3 (34,7 %)	47,5 (37,2 %)
	topiramát 23 mg	0,706 (29,0 %)	0,883 (28,9 %)	1,13 (28,5 %)	1,66 (27,6 %)
	fentermín 7,5 mg	38,0 (35,4 %)	47,2 (33,8 %)		
	topiramát 46 mg	1,41 (29,0 %)	1,77 (28,9 %)		
	fentermín 11,25 mg	57,0 (35,4 %)			
	topiramát 69 mg	2,12 (29,0 %)			
	fentermín 15 mg	76,1 (35,4 %)			
	topiramát 92 mg	2,83 (29,0 %)			

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou (Childovo-Pughovo skóre 5 – 6) alebo stredne závažnou hepatálnou insuficienciou (Childovo-Pughovo skóre 7 – 9) bola expozícia fentermínu o 37 % a 60 % vyššia v porovnaní so zdravými zodpovedajúcimi kontrolnými pacientmi. Farmakokinetika topiramátu nebola ovplyvnená u pacientov s miernou alebo stredne závažnou dysfunkciou pečene v porovnaní so zdravými zodpovedajúcimi kontrolnými pacientmi. Neexistujú žiadne informácie o farmakokinetike u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre ≥ 10) (pozri časť 4.2).

Staršie osoby

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy sa nezdá, že by vek (18 – 70 rokov) mal akýkoľvek klinicky významný vplyv na farmakokinetiku Qsivy.

Ďalšie osobitné populácie

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy sa vo všeobecnosti nezdalo, že BMI má klinicky významný vplyv na farmakokinetiku Qsivy.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje o fentermíne alebo topiramáte, podávaných samostatne, na základe štúdií genotoxicity a karcinogenity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Je dobre známe, že topiramát je teratogénny u zvierat, vrátane myší, potkanov a králikov, ako aj u ľudí (pozri časť 4.6).

V štúdiách embryofetálneho vývoja u potkanov a králikov sa topiramát alebo fentermín testovali buď samostatne, alebo v kombinácii počas obdobia organogenézy. Topiramát alebo fentermín podávané samostatne nespôbovali materskú alebo embryofetálnu toxicitu u potkanov alebo králikov. Liečba topiramátom a fentermínom v kombinácii spôsobila zníženie hmotnosti plodov u potkanov, ale teratogenita sa nepozorovala pri dávkach, ktoré nespôsobili toxicitu pre matku. U králikov sa

nepozorovala maternálna ani embryofetálna toxicita. Rozpätie expozície u potkanov od hladiny bez pozorovaných nežiaducich účinkov (no observed adverse effect level, NOAEL) po klinickú dávku sa odhadlo na < 1 pre fentermín a 2-násobok pre topiramát. U králikov boli limity expozície klinickej dávky z maximálnej testovanej dávky < 1 pre fentermín a 2-násobok pre topiramát.

V štúdií prenatalného a postnatalného vývoja u potkanov sa topiramát alebo fentermín podávali buď samostatne, alebo v kombinácii od 6. dňa brezivosti a pokračovali až do 20. dňa laktácie. Liečba samotným fentermínom bola spojená s nižšou gestačnou a laktačnou hmotnosťou, nižším gestačným prírastkom telesnej hmotnosti, zníženým príjmom potravy počas brezivosti, horším prežívaním mláďat a zanedbávaním matky na začiatku laktácie, ako aj nižšou hmotnosťou mláďat až do odstavenia a 28. dňa po narodení. Liečba samotným topiramátom bola spojená s nižšou hmotnosťou mláďat počas laktácie a až do 28. dňa po narodení. Liečba fentermínom a topiramátom v kombinácii bola spojená s nižšími gestačnými a laktačnými hmotnosťami, nižším gestačným prírastkom hmotnosti, zníženou konzumáciou potravy počas brezivosti a laktácie, horším prežívaním mláďat a zanedbávaním matky na začiatku laktácie, ako aj nižšou hmotnosťou mláďat pri narodení a počas laktácie, oneskorením nástupu niekoľkých fyzických vývojových parametrov (odlúčenie ušnice a otvorenie očí) a oneskorením sexuálneho dospievania. Hranica expozície od NOAEL po klinickú dávku bola odhadnutá ako < 1 pre fentermín a 2-násobok pre topiramát.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

sacharóza
kukuričný škrob
hypromelóza
mikrokryštalická celulóza
metylcelulóza
etylcelulóza
povidón
mastenec

Kapsula

Qsiva 3,75 mg/23 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním

želatína
oxid titaničitý (E 171)
brilantná modrá FCF (E 133)
erytrozín (E 127)
biele potlačové farbivo: oxid titaničitý (E 171), šelak, propylénglykol, simetikón

Qsiva 7,5 mg/46 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním

želatína
oxid titaničitý (E 171)
brilantná modrá FCF (E 133)
erytrozín (E 127)
tartrazín (E 102)
žltá FCF (E 110)
čierne potlačové farbivo: čierny oxid železitý (E 172), šelak, propylénglykol
biele potlačové farbivo: oxid titaničitý (E 171), šelak, propylénglykol, simetikón

Qsiva 11,25 mg/69 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním

želatína
oxid titaničitý (E 171)
tartrazín (E 102)

žltá FCF (E 110)

čiernie potlačové farbivo: čierny oxid železitý (E 172), šelak, propylénglykol

Qsiva 15 mg/92 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním

želatína

oxid titaničitý (E 171)

tartrazín (E 102)

žltá FCF (E 110)

čiernie potlačové farbivo: čierny oxid železitý (E 172), šelak, propylénglykol

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote prevyšujúcej 30 °C. Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Qsiva tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním sú balené v HDPE fľaši so silikagélovým vysúšadlom, ktorá obsahuje štrnásť (14) alebo tridsať (30) tvrdých kapsúl s riadeným uvoľňovaním, uzavretej bielym polyetylénovým skrutkovacím detským bezpečnostným uzáverom.

Vysúšadlo neprehltnite.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

VIVUS B.V.

Strawinskylaan 4117

1077 ZX Amsterdam

Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Qsiva 3,75 mg/23 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním: 08/0154/25-S

Qsiva 7,5 mg/46 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním: 08/0155/25-S

Qsiva 11,25 mg/69 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním: 08/0156/25-S

Qsiva 15 mg/92 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním: 08/0157/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 17. júna 2025

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2024/05246-ZME, 2024/05253-ZME

Dátum posledného predĺženia registrácie: 31. júla 2025

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2025

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (www.sukl.sk)