

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Qsiva, 3,75 mg+23 mg, kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde
Qsiva, 7,5 mg+46 mg, kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde
Qsiva, 11,25 mg+69 mg, kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde
Qsiva, 15 mg+92 mg, kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Qsiva, 3,75 mg+23 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde
Każda kapsułka zawiera fenterminy chlorowodorek odpowiadający 3,75 mg fenterminy i 23 mg topiramatu

Qsiva, 7,5 mg+46 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde
Każda kapsułka zawiera fenterminy chlorowodorek odpowiadający 7,5 mg fenterminy i 46 mg topiramatu

Qsiva, 11,25 mg+69 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde
Każda kapsułka zawiera fenterminy chlorowodorek odpowiadający 11,25 mg fenterminy i 69 mg topiramatu

Qsiva, 15 mg+92 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde
Każda kapsułka zawiera fenterminy chlorowodorek odpowiadający 15 mg fenterminy i 92 mg topiramatu

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Qsiva, 3,75 mg+23 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde
Sacharoza

Qsiva, 7,5 mg+46 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde
Sacharoza, tartrazyna (E102, 0,10 mg), żółcień pomarańczowa FCF (E110, 0,01 mg)

Qsiva, 11,25 mg+69 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde
Sacharoza, tartrazyna (E102, 0,07 mg), żółcień pomarańczowa FCF (E110, 0,03 mg)

Qsiva, 15 mg+92 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde
Sacharoza, tartrazyna (E102, 0,07 mg), żółcień pomarańczowa FCF (E110, 0,03 mg)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarda (rozmiar: długość 2,31 cm, średnica 0,73 - 0,76 cm)

Qsiva, 3,75 mg+23 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde
Fioletowe wieczko z nadrukowanym napisem VIVUS, fioletowy korpus z nadrukowanym napisem 3,75/23

Qsiva, 7,5 mg/+6 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde
Fioletowe wieczko z nadrukowanym napisem VIVUS, żółty korpus z nadrukowanym napisem 7,5/46

Qsiva, 11,25 mg+69 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde
Żółte wieczko z nadrukowanym napisem VIVUS, żółty korpus z nadrukowanym napisem 11,25/69

Qsiva, 15 mg+92 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde
Żółte wieczko z nadrukowanym napisem VIVUS, biały korpus z nadrukowanym napisem 15/92

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Qsiva, jako uzupełnienie diety o obniżonej kaloryczności oraz aktywności fizycznej, jest wskazany do kontroli masy ciała u pacjentów dorosłych z początkowym wskaźnikiem masy ciała (ang. Body Mass Index, BMI) wynoszącym

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (otyłość) lub
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ (nadwaga) ze związanymi z masą ciała chorobami współistniejącymi, takimi jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu 2 lub dyslipidemia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Qsiva powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu otyłości.

Dawkowanie

Zalecana dawka podtrzymująca produktu leczniczego Qsiva to 7,5 mg+46 mg, przyjmowana raz na dobę, rano.

Leczenie należy rozpoczynać poprzez stopniowe zwiększanie od dawki 3,75 mg+23 mg przez 14 dni, a następnie stosować dawkę dobową 7,5 mg+46 mg. Pacjentów leczonych dawką dobową produktu leczniczego Qsiva 7,5 mg+46 mg przez pierwsze 3 miesiące, którzy nie stracą co najmniej 5% początkowej masy ciała, należy uznać za osoby niereagujące na leczenie. Powinni oni przerwać stosowanie produktu leczniczego Qsiva.

Jeśli pacjent reaguje na leczenie (tzn. zmniejszenie masy ciała $\geq 5\%$ po 3 miesiącach leczenia) i dobrze toleruje leczenie, ale BMI nadal wynosi 30 kg/m^2 lub więcej po 3 miesiącach leczenia produktem leczniczym Qsiva w dawce 7,5 mg+46 mg, można rozważyć stosowanie produktu leczniczego Qsiva w dawce 11,25 mg+69 mg na dobę przez 14 dni, a następnie stosowanie produktu leczniczego Qsiva w dawce 15 mg+92 mg na dobę. Istnieje ryzyko wystąpienia drgawek po nagłym przerwaniu stosowania największej dawki produktu leczniczego Qsiva. W rezultacie, w przypadku przerywania stosowania produktu leczniczego Qsiva w dawce 15 mg+92 mg, należy przeprowadzać to stopniowo poprzez przyjmowanie dawki co drugi dzień przez co najmniej 1 tydzień przed całkowitym przerwaniem leczenia.

Łączna częstość występowania działań niepożądanych była większa w grupie stosującej produkt leczniczy Qsiva w dawce 15 mg+92 mg w porównaniu z grupami stosującymi mniejsze dawki (patrz punkt 4.8). Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Qsiva w dawce 15 mg+92 mg należy przeprowadzić staranną ocenę korzyści i ryzyka.

Właściwe odżywianie, ćwiczenia fizyczne i nawodnienie są ważnymi składnikami programu zmniejszenia masy ciała. Zaleca się, aby lekarze zapoznali się z nawykami żywieniowymi pacjenta i zalecili konkretne zmiany w celu zmniejszenia dziennego spożycia kalorii o około 500 kcal. W celu zapewnienia odpowiedniej równowagi składników odżywczych należy rozważyć codzienną suplementację multiwitaminami. Przed rozpoczęciem jakiegokolwiek programu ćwiczeń fizycznych pacjenci powinni skonsultować się z lekarzem.

W przypadku pominięcia porannej dawki produktu leczniczego Qsiva można ją nadal przyjąć do połowy dnia, w przeciwnym razie pacjent powinien poczekać do następnego dnia rano, aby jak zwykle przyjąć następną dawkę dobową. Nie należy przyjmować dawki podwójnej w celu uzupełnienia

zapomnianej dawki. W przypadku pominięcia dawki przez więcej niż 7 dni należy rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia od małej dawki.

Kobiety w wieku rozrodczym

Leczenie produktem leczniczym Qsiva powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz z doświadczeniem w kontrolowaniu masy ciała.

U kobiet w wieku rozrodczym należy rozważyć alternatywne opcje terapeutyczne. Potrzebę leczenia produktem leczniczym Qsiva w tej populacji należy oceniać ponownie nie rzadziej niż raz w roku (patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.6).

Zaburzenia czynności nerek

Ekspozycja na produkt leczniczy Qsiva jest większa u pacjentów z łagodnymi (klirens kreatyniny ≥ 60 -<90 ml/min), umiarkowanymi (klirens kreatyniny ≥ 30 -<60 ml/min) lub ciężkimi (klirens kreatyniny 15-<30 ml/min) zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2). Należy odpowiednio zaplanować leczenie (patrz Tabela 1).

Tabela 1 Zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Dawkowanie Qsiva	Zaburzenia czynności nerek:		
	łagodne	umiarkowane	ciężkie
Dawka początkowa	3,75 mg+23 mg na dobę	3,75 mg+23 mg na dobę	3,75 mg+23 mg co drugi dzień
Dostosowanie dawki	Możliwe jest zwiększenie do 7,5 mg+46 mg na dobę w miesiącu 3 w przypadku dobrej tolerancji i BMI >30 kg/m ²	brak	Możliwe zwiększenie w dniu 14 do 3,75 mg+23 mg na dobę w przypadku dobrej tolerancji
Dawka podtrzymująca	3,75 mg+23 mg na dobę 7,5 mg+46 mg na dobę	3,75 mg+23 mg na dobę	3,75 mg+23 mg co drugi dzień lub 3,75 mg+23 mg na dobę
Dawka maksymalna	7,5 mg+46 mg na dobę	3,75 mg+23 mg na dobę	3,75 mg+23 mg na dobę

Niezależnie od stopnia zaburzeń czynności nerek leczenie należy przerwać u pacjentów, którzy nie osiągną zmniejszenia masy ciała o co najmniej 5% w ciągu 3 miesięcy od pierwszego rozpoczęcia leczenia.

Ze względu na brak danych leczenia produktem leczniczym Qsiva nie zaleca się u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <15 ml/min) lub poddawanych hemodializie (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Ekspozycja na produkt leczniczy Qsiva jest większa u pacjentów z łagodnymi (stopień 5 - 6 w skali Child-Pugh) do umiarkowanych (stopień 7 - 9 w skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby. Należy odpowiednio zaplanować leczenie:

- Łagodne zaburzenia czynności wątroby: Nie są potrzebne żadne środki ostrożności w zakresie dawkowania.
- Umiarkowane zaburzenia czynności wątroby: Nie należy stosować dawki większej niż 7,5 mg+46 mg raz na dobę.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (stopień ≥ 10 w skali Child-Pugh): Ze względu na brak danych nie zaleca się leczenia produktem leczniczym Qsiva (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Niezależnie od stopnia zaburzeń czynności wątroby, leczenie należy przerwać u pacjentów, którzy nie osiągną zmniejszenia masy ciała o co najmniej 5% w ciągu 3 miesięcy od pierwszego rozpoczęcia leczenia.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku podawania produktu leczniczego Qsiva pacjentom w podeszłym wieku ≤ 70 lat.

Produktu leczniczego Qsiva nie badano u pacjentów w wieku >70 lat i należy go stosować u tych pacjentów z zachowaniem ostrożności.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Qsiva u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Qsiva można przyjmować rano, z posiłkiem lub bez posiłku. Kapsułkę należy połknąć w całości, aby upewnić się, że podana została cała dawka.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne, inne aminy sympatykomimetyczne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Produkt leczniczy Qsiva jest przeciwwskazany:

- w okresie ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących wysoce skutecznej antykoncepcji (patrz punkty 4.4, 4.5 i 4.6).

Produkt leczniczy Qsiva jest przeciwwskazany u pacjentów otrzymujących leczenie inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO), takimi jak iproniazyd, izoniazyd, fenelzyna lub tranylcypromina, stosowane w leczeniu depresji, lub w ciągu 14 dni od przerwania leczenia IMAO (patrz punkt 4.5).

Produktu leczniczego Qsiva nie wolno stosować w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi przeznaczonymi do zmniejszenia masy ciała.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produktu leczniczego Qsiva nie należy stosować jako substytutu dla żadnego innego produktu leczniczego zawierającego fenterminę lub topiramat.

Program zapobiegania ciąży

Topiramat podawany kobietom w ciąży może powodować poważne wady wrodzone i zahamowanie wzrostu płodu.

Niektóre dane sugerują zwiększone ryzyko zaburzeń neurorozwojowych u dzieci narażonych na działanie topiramatu w życiu płodowym, podczas gdy inne dane nie wskazują na takie zwiększone ryzyko (patrz punkt 4.6).

Kobiety w wieku rozrodczym

Przed rozpoczęciem leczenia topiramatem z fenterminą u kobiet w wieku rozrodczym należy wykonać test ciążowy.

Pacjentka musi być w pełni poinformowana i rozumieć ryzyko związane ze stosowaniem topiramatu z fenterminą w trakcie ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.6). Obejmuje to potrzebę konsultacji specjalistycznej, jeśli kobieta planuje ciążę. Celem tej konsultacji będzie przerwanie leczenia topiramatem z fenterminą i omówienie zmiany na alternatywne metody leczenia przed odstawieniem antykoncepcji, także podkreślenie potrzeby niezwłocznego skontaktowania się ze specjalistą, jeśli pacjentka zajdzie w ciążę lub podejrzewa, że może być w ciąży.

Materiały edukacyjne dotyczące tych środków są dostępne dla personelu medycznego i pacjentek.

Poradnik dla pacjentki należy przekazać wszystkim kobietom w wieku rozrodczym stosującym topiramát z fenterminą. Do opakowania produktu leczniczego Qsiva dołączona jest karta pacjenta.

Zaburzenia nastroju/depresja

Podczas stosowania produktu leczniczego Qsiva obserwowano związane z dawką zwiększenie częstości występowania zaburzeń nastroju i depresji. Wszystkich pacjentów należy poinformować, że produkt leczniczy Qsiva zawiera topiramát i należy ich uprzedzić o konieczności zachowania czujności w przypadku pojawienia się lub nasilenia objawów depresji, wszelkich nietypowych zmian nastroju lub zachowania oraz natychmiastowego skonsultowania się z lekarzem w przypadku ich wystąpienia. Pacjentów z występującymi w wywiadzie lub współistniejącymi zaburzeniami nastroju lub depresją należy poddać dokładnej ocenie w celu upewnienia się, że leczenie produktem leczniczym Qsiva jest uzasadnione. W przypadku rozpoczęcia leczenia należy dokładnie kontrolować tych pacjentów, aby upewnić się, że nie występują nowe zaburzenia lub pogorszenie nastroju lub depresja. Nie zaleca się leczenia produktem leczniczym Qsiva u pacjentów z nawracającą dużą depresją, zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym lub psychozą w wywiadzie lub u pacjentów z aktualną depresją o nasileniu umiarkowanym lub większym.

Próby samobójcze/myśli samobójcze

Myśli i zachowania samobójcze zgłaszano u pacjentów leczonych przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi, takimi jak topiramát, w różnych wskazaniach. Mechanizm ryzyka jest nieznany, a dostępne dane nie wykluczają prawdopodobieństwa większego ryzyka dla topiramátu.

W badaniach klinicznych częstość występowania myśli samobójczych była mała i podobna dla produktu leczniczego Qsiva i placebo. Zgłoszenia o występowaniu myśli samobójczych i rzadkie zgłoszenia prób samobójczych otrzymano w przypadku leczenia produktem leczniczym Qsiva po wprowadzeniu do obrotu.

Należy kontrolować czy u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Qsiva występują objawy myśli i zachowań samobójczych oraz rozważyć odpowiednie leczenie. Należy poinformować pacjentów (i opiekunów pacjentów), aby zwrócili się o pomoc lekarską w przypadku wystąpienia objawów myśli lub zachowań samobójczych.

Wzrosty częstości akcji serca

Podczas stosowania produktu leczniczego Qsiva obserwowano wzrosty spoczynkowej częstości akcji serca od wartości początkowych w porównaniu z placebo. Dla wszystkich pacjentów zaleca się regularny pomiar spoczynkowej akcji serca przed rozpoczęciem leczenia oraz podczas przyjmowania produktu leczniczego Qsiva. Pacjenci powinni informować lekarzy o występowaniu kołatania serca lub uczucia znacznie przyspieszonego bicia serca w spoczynku podczas leczenia produktem leczniczym Qsiva. W przypadku pacjentów, u których występuje utrzymujący się wzrost spoczynkowej częstości akcji serca (np. więcej niż lub równe bezwzględnemu progowi 90 uderzeń na minutę w dwóch kolejnych pomiarach) podczas przyjmowania produktu leczniczego Qsiva, należy zmniejszyć dawkę lub przerwać stosowanie produktu leczniczego Qsiva.

Pacjenci z chorobą sercowo-naczyniową

Produktu leczniczego Qsiva nie badano u pacjentów z niedawno przeżytym zawałem mięśnia sercowego (<6 miesięcy) ani u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca (klasa II-IV według NYHA).

Stosowania produktu leczniczego Qsiva nie zaleca się u pacjentów z niedawno przeżytym zawałem mięśnia sercowego (<6 miesięcy) ani u innych pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym tych z zaawansowaną chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie (np. niedawno przeżytym [w ciągu 3 miesięcy] udarem, złośliwymi arytmiami, zastoinową niewydolnością serca [klasa II-IV według New York Heart Association - NYHA]).

Kamica nerkowa

Podczas stosowania w innych wskazaniach topiramat był powiązany z większym ryzykiem tworzenia się kamieni nerkowych i powiązanymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi, takimi jak kolka nerkowa, ból nerek lub ból w okolicy lędźwiowej, zwłaszcza u osób z predyspozycjami do kamicy nerkowej. Występowanie kamicy nerkowej zgłaszano również podczas leczenia produktem leczniczym Qsiva.

Do czynników ryzyka wystąpienia kamicy nerkowej należą: wcześniejsze tworzenie się kamieni, kamica nerkowa w wywiadzie rodzinnym i hiperkalciuria. Szybkie zmniejszenie masy ciała może przyspieszyć wystąpienie lub nasilić tworzenie się kamieni żółciowych. Kwasica metaboliczna mogłaby powodować hiperkalciurię, która mogłaby przyczyniać się do powstawania złożeń wapnia i kamicy nerkowej. Ponadto pacjenci przyjmujący takie produkty lecznicze jak inhibitory anhidrazy węglanowej, powiązane z kamicią nerkową, mogą być w grupie większego ryzyka. Odpowiednie nawodnienie może zmniejszyć ryzyko wystąpienia kamicy nerkowej oraz jest bardzo ważne podczas stosowania produktów leczniczych zawierających topiramat, takich jak Qsiva.

Ostra krótkowzroczność i jaskra wtórna z zamkniętym kątem przesączania

Zespół składający się z ostrej krótkowzroczności związanej z jaskrą wtórną z zamkniętym kątem przesączania zgłaszano u pacjentów otrzymujących topiramat. Objawy to: nagłe wystąpienie zmniejszonej ostrości wzroku i (lub) ból oczu. Występowanie jaskry zgłaszano w badaniach klinicznych u pacjentów leczonych produktem leczniczym Qsiva. Występowanie jaskry z zamkniętym kątem przesączania zgłaszano po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów leczonych produktem leczniczym Qsiva.

Jeśli u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Qsiva wystąpi ostra krótkowzroczność z jaskrą wtórną z zamkniętym kątem przesączania, należy niezwłocznie przerwać leczenie i podjąć odpowiednie działania w celu zmniejszenia ciśnienia śródgałkowego. Przerwanie leczenia produktem leczniczym Qsiva powinno prowadzić do zmniejszenia ciśnienia śródgałkowego.

Kwasica metaboliczna

Hiperchloremiczna kwasica metaboliczna z prawidłową luką anionową (tzn. zmniejszenie stężenia wodorowęglanów w surowicy poniżej prawidłowego zakresu referencyjnego bez zasadowicy oddechowej) została powiązana ze stosowaniem topiramatu. To zmniejszenie stężenia wodorowęglanów w surowicy wynika z hamującego działania topiramatu na aktywność anhidrazy węglanowej w nerkach.

Niskie stężenie wodorowęglanów w surowicy może być problemem u pacjentów otyłych, z cukrzycą, leczonych metforminą, którzy już są w grupie ryzyka wystąpienia kwasicy mleczanowej. Nie zaleca się dostosowania dawki ani produktu leczniczego Qsiva, ani metforminy, jednak u pacjentów przyjmujących metforminę należy okresowo badać stężenie wodorowęglanów w surowicy.

W zależności od chorób współistniejących, ogólnie zaleca się okresowe badanie stężenia wodorowęglanów w surowicy podczas leczenia produktem leczniczym Qsiva. Produkt leczniczy Qsiva należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z chorobami lub przyjmujących terapie, które stanowią czynnik ryzyka wystąpienia kwasicy metabolicznej. W przypadku wystąpienia i utrzymywania się kwasicy metabolicznej należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania produktu leczniczego Qsiva.

Działania niepożądane w zakresie funkcji poznawczych

Podczas leczenia produktem leczniczym Qsiva zgłaszano działania niepożądane w zakresie funkcji poznawczych (patrz punkt 4.8). W celu zminimalizowania działań niepożądanych w zakresie funkcji poznawczych, takich jak trudności z uwagą, pamięcią i językiem/znalezieniem słowa z powodu topiramatu nie zaleca się szybkiego zwiększania dawki lub stosowania dużych dawek początkowych produktu leczniczego Qsiva.

Zmiany wskutek zmniejszenia masy ciała

Z powodu zmniejszonego przyjmowania pokarmów w rezultacie przyjmowania produktu leczniczego Qsiva może być wymagane dostosowanie dawki przeciwcukrzycowych produktów leczniczych, zwłaszcza insuliny lub pochodnych sulfonilomocznika, aby zmniejszyć ryzyko hipoglikemii.

Pacjenci leczeni z powodu nadciśnienia tętniczego mogą wymagać dostosowania dawki leku przeciwnadciśnieniowego, ponieważ - jak wynika z danych z badań klinicznych - zmniejszenie masy ciała dzięki stosowaniu produktu leczniczego Qsiva może obniżyć ciśnienie tętnicze krwi. Zmniejszenie masy ciała może przyspieszyć wystąpienie lub nasilić tworzenie się kamieni żółciowych.

Hipokaliemia

Dla produktu leczniczego Qsiva zgłaszano występowanie hipokaliemii. Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Qsiva z lekami moczopędnymi nieoszczędzającymi potasu może nasilać działanie zwiększające wydalanie potasu tych leków moczopędnych. W przypadku przepisania produktu leczniczego Qsiva przy stosowaniu produktów leczniczych nieoszczędzających potasu należy kontrolować pacjentów pod kątem hipokaliemii.

Potencjał do niewłaściwego używania

Fentermina jest słabym lekiem pobudzającym i może mieć potencjał do nadużywania produktu leczniczego i uzależnienia.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Należy unikać leczenia otyłości u tych pacjentów (patrz punkt 4.2). U pacjentów z łagodnymi (stopień 5-6 w skali Child-Pugh) lub umiarkowanymi (stopień 7-9 w skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby ekspozycja na fenterminę, składnik produktu leczniczego Qsiva, była większa w porównaniu z dobranymi zdrowymi osobami z grupy kontrolnej (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Składniki produktu leczniczego Qsiva, fentermina i topiramat, są głównie usuwane poprzez wydalanie przez nerki, a ekspozycja jest większa u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy

Produkt leczniczy Qsiva może powodować zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, co odzwierciedla zmniejszenie czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR). Zaleca się badanie stężenia kreatyniny w surowicy przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Qsiva i przed zwiększeniem dawki produktu leczniczego Qsiva (patrz punkt 4.8). Jeśli podczas przyjmowania produktu leczniczego Qsiva występuje utrzymujące się zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, należy zmniejszyć dawkę lub przerwać stosowanie produktu leczniczego Qsiva.

Pacjenci z nadczynnością tarczycy

Produktu leczniczego Qsiva nie zaleca się do stosowania u pacjentów z nadczynnością tarczycy.

Wystąpienie drgawek po nagłym przerwaniu najwyższej dawki produktu leczniczego Qsiva

Istnieje ryzyko wystąpienia drgawek po nagłym przerwaniu najwyższej dawki produktu leczniczego Qsiva. Dlatego w przypadku przerywania stosowania produktu leczniczego Qsiva w dawce 15 mg+92 mg należy przeprowadzać to stopniowo w sposób opisany w punkcie 4.2.

Sacharoza

Produkt leczniczy Qsiva w postaci kapsułek zawiera sacharozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

Qsiva 7,5 mg+46 mg, 11,25 mg+69 mg i 15 mg+92 mg kapsulka twarda o zmodyfikowanym uwalnianiu

Tartrazyna i żółcień pomarańczowa FCF

Te barwniki kapsułki mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje metaboliczne

W zależności od dawki topiramatu indukował CYP3A4 *in vitro*, co mogło ewentualnie prowadzić do mniejszej ekspozycji i słabszego działania substratów CYP3A4 podawanych jednocześnie z produktem leczniczym Qsiva. Zaleca się kontrolowanie działania w przypadku stosowania wrażliwego substratu CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym (np. alfentanyl, cyklosporyna, dihydroergotamina, ergotamina, ewerolimus, fentanyl, pimozyd, chinidyna, syrolimus i takrolimus) jednocześnie z produktem leczniczym Qsiva.

Topiramatu hamował CYP2C19 *in vitro*. Może to wpływać na inne substancje, które są metabolizowane przez ten enzym, takie jak diazepam, imipramina, moklobemid, proguanil, omeprazol. Jednak nie badano tego *in vivo*.

Wpływ innych produktów leczniczych na stężenie topiramatu, składnika produktu leczniczego Qsiva, w osoczu

Leki przeciwpadaczkowe:

Fenytoina i karbamazepina powodowały zmniejszenie stężenia topiramatu, składnika produktu leczniczego Qsiva, w osoczu. Dodanie lub wycofanie fenytoiny lub karbamazepiny podczas leczenia produktem leczniczym Qsiva może wymagać dostosowania dawki produktu leczniczego Qsiva. Należy to zrobić poprzez stopniowe dostosowanie aż do uzyskania efektu klinicznego.

Hydrochlorotiazyd:

Wykazano, że jednoczesne podawanie samego hydrochlorotiazydu z samym topiramatem, składnikiem produktu leczniczego Qsiva, zwiększa C_{max} i AUC topiramatu odpowiednio o 27% i 29%.

Ziele dziurawca zwyczajnego (Hypericum perforatum):

Podczas jednoczesnego podawania produktu leczniczego Qsiva z ziołem dziurawca zwyczajnego obserwowano zmniejszenie stężenia topiramatu w osoczu, prowadzące do utraty skuteczności. Nie przeprowadzono żadnych badań klinicznych oceniających możliwość wystąpienia tej interakcji.

Wpływ produktu leczniczego Qsiva na stężenia innych produktów leczniczych w osoczu

Hormonalne środki antykoncepcyjne o działaniu ogólnoustrojowym:

Jednoczesne podawanie wielu dawek produktu leczniczego Qsiva 15 mg+92 mg raz na dobę z pojedynczą dawką doustnego środka antykoncepcyjnego zawierającego 35 µg etynyloestradiolu (składnik estrogenowy) i 1 mg noretysteronu (składnik progestynowy) otyłym, poza tym zdrowym ochotniczkom zmniejszyło ekspozycję na etynyloestradiol o 16% i zwiększyło ekspozycję na noretysteron o 22%.

U pacjentek stosujących hormonalne środki antykoncepcyjne o działaniu ogólnoustrojowym jednocześnie z produktem leczniczym Qsiva należy uwzględnić możliwość zmniejszonej skuteczności działania antykoncepcyjnego oraz częstszego występowania krwawień międzymiesiączkowych. Pacjentki należy poprosić o zgłaszanie wszelkich zmian dotyczących krwawień. Skuteczność antykoncepcji może być zmniejszona, nawet gdy nie występują krwawienia międzymiesiączkowe. Kobietom stosującym hormonalne środki antykoncepcyjne o działaniu ogólnoustrojowym należy zalecić stosowanie również mechanicznej metody antykoncepcji

Leki przeciwpadaczkowe:

Dodanie topiramatu do leków przeciwpadaczkowych (karbamazepina, kwas walproinowy, fenobarbital, prymidon lub lamotrygina) nie miało klinicznie istotnego wpływu na ich stężenia

w osoczu w stanie stacjonarnym. U niektórych pacjentów leczenie produktem leczniczym Qsiva i fenytoiną może prowadzić do zwiększenia stężenia fenytoiny w osoczu. Prawdopodobnie wynika to z hamowania CYP2C19 przez topiramate. W rezultacie zaleca się, aby u każdego pacjenta przyjmującego fenytoinę kontrolować stężenie fenytoiny.

Leki przeciwcukrzycowe:

Metformina

C_{max} i $AUC_{0-\tau}$ metforminy były zwiększone odpowiednio o około 16% i 23%, u zdrowych otyłych pacjentów w przypadku jednoczesnego podawania wielokrotnych dawek raz na dobę produktu leczniczego Qsiva (15 mg+92 mg) z wielokrotnymi dawkami 500 mg metforminy dwa razy na dobę. Należy odpowiednio kontrolować pacjentów otrzymujących metforminę. Nie zaleca się dostosowania dawki metforminy ani produktu leczniczego Qsiva.

Niskie stężenie wodorowęglanów w surowicy wskutek nadmiernego wydalania wodorowęglanów związanego z podawaniem topiramatu może być problemem u pacjentów otyłych, z cukrzycą, leczonych metforminą, którzy już są w grupie ryzyka wystąpienia kwasicy mleczanowej. Nie zaleca się dostosowania dawki ani produktu leczniczego Qsiva, ani metforminy, jednak u pacjentów przyjmujących metforminę należy okresowo badać stężenie wodorowęglanów w surowicy.

Pioglitazon

Podczas jednoczesnego stosowania pioglitazonu i topiramatu w badaniu klinicznym zaobserwowano zmniejszenie ekspozycji na pioglitazon i jego aktywne metabolity. Znaczenie kliniczne tych obserwacji jest nieznane, jednak w przypadku dodania produktu leczniczego Qsiva do leczenia pioglitazonem lub dodania pioglitazonu do leczenia produktem leczniczym Qsiva należy zachować szczególną ostrożność podczas rutynowego kontrolowania pacjentów, aby zapewnić odpowiednią kontrolę cukrzycy.

Sitagliptyna

Farmakokinetyka sitagliptyny nie uległa zmianie u zdrowych otyłych pacjentów po jednoczesnym podawaniu produktu leczniczego Qsiva (15 mg+92 mg) i sitagliptyny (100 mg).

Glibenklamid

W badaniu interakcji międzylekowych przeprowadzonym z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oceniano farmakokinetykę glibenklamidu w stanie stacjonarnym (5 mg/dobę) podawanego w monoterapii i jednocześnie z topiramatem (150 mg/dobę). Podczas podawania topiramatu stwierdzono zmniejszenie wartości AUC_{24} glibenklamidu o 25%. Ekspozycja ogólnoustrojowa na aktywne metabolity, 4-trans-hydroksygliburyd (M1) i 3-cis-hydroksygliburyd (M2), także uległa zmniejszeniu odpowiednio o 13% i 15%. Farmakokinetyka topiramatu w stanie stacjonarnym nie była zmieniona podczas jednoczesnego podawania glibenklamidu. W przypadku dodania produktu leczniczego Qsiva do leczenia glibenklamidem lub dodania glibenklamidu do leczenia produktem leczniczym Qsiva należy zwrócić szczególną uwagę na rutynowe kontrolowanie pacjentów w kierunku odpowiedniej kontroli cukrzycy.

Digoksyna:

W badaniu z użyciem pojedynczej dawki pole pod krzywą stężenia digoksyny w osoczu (AUC) zmniejszyło się o 12% wskutek jednoczesnego podania topiramatu. Nie określono znaczenia klinicznego tej obserwacji. W przypadku dodania lub wycofania produktu leczniczego Qsiva u pacjentów leczonych digoksyną należy zwrócić szczególną uwagę na rutynowe kontrolowanie stężenia digoksyny w surowicy.

Lit:

U zdrowych ochotników obserwowano zmniejszenie (o 18% dla AUC) ekspozycji ogólnoustrojowej na lit podczas jednoczesnego podawania z topiramatem w dawce 200 mg/dobę. W przypadku jednoczesnego podawania z topiramatem należy kontrolować stężenie litu.

Rysperydon:

Badania interakcji międzylekowych, prowadzone z zastosowaniem dawki pojedynczej u zdrowych ochotników i dawek wielokrotnych u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, wykazały podobne wyniki. W przypadku jednoczesnego podawania z topiramatem w zwiększanych dawkach, wynoszących 100 i 200 mg/dobę, nie wystąpiła istotna zmiana ekspozycji na rysperydon (podawany w dawkach w zakresie od 1 do 6 mg/dobę) między leczeniem z rysperydonem w monoterapii a leczeniem skojarzonym z topiramatem. Nie wystąpiła również istotna zmiana ekspozycji ogólnoustrojowej na topiramat.

Inne rodzaje interakcji

Inhibitory monoaminooksydazy (IMAO):

Produkt leczniczy Qsiva jest przeciwwskazany u pacjentów otrzymujących leczenie inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO) lub w ciągu 14 dni od przerywania leczenia IMAO (patrz punkt 4.3).

Środki działające depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy:

Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Qsiva i alkoholu lub innych produktów leczniczych działających depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) nie było oceniane w badaniach klinicznych. Zaleca się, aby nie stosować produktu leczniczego Qsiva jednocześnie z alkoholem lub innymi produktami leczniczymi działającymi depresyjnie na OUN.

Inhibitory anhidrazy węglanowej:

Jednoczesne stosowanie topiramatu, składnika produktu leczniczego Qsiva, z jakimkolwiek innym inhibitorem anhidrazy węglanowej (np. zonisamid, acetazolamid lub dichlorofenamid) może zwiększać nasilenie kwasicy metabolicznej i może również zwiększać ryzyko tworzenia się kamieni nerkowych (patrz punkt 4.4).

Leki moczopędne nieoszczędzające potasu:

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Qsiva z lekami moczopędnymi nieoszczędzającymi potasu może nasilać wydalające potas działanie tych leków moczopędnych. W przypadku przepisania produktu leczniczego Qsiva przy stosowaniu produktów leczniczych nieoszczędzających potasu należy kontrolować pacjentów pod kątem hipokaliemii (patrz punkt 4.4).

Kwas walproinowy:

Jednoczesne podawanie topiramatu, składnika produktu leczniczego Qsiva, z kwasem walproinowym wiązało się z hiperamonemią z towarzyszącą encefalopatią lub bez encefalopatii u pacjentów, którzy tolerowali monoterapię każdym z produktów leczniczych. W większości przypadków objawy podmiotowe i przedmiotowe zmniejszały się po przerywaniu stosowania jednego z produktów leczniczych. To działanie niepożądane nie wynika z interakcji farmakokinetycznych.

Występowanie hipotermii, zdefiniowanej jako niezamierzony spadek temperatury ciała do $<35^{\circ}\text{C}$, zgłaszano w powiązaniu z jednoczesnym stosowaniem topiramatu i kwasu walproinowego, w powiązaniu z hiperamonemią i bez występowania hiperamonemii. To działanie niepożądane u pacjentów stosujących jednocześnie topiramat i walproinian może występować po rozpoczęciu leczenia topiramatem lub po zwiększeniu dawki dobowej topiramatu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt Qsiva jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Wiadomo, że topiramat ma działanie teratogenne u zwierząt (patrz punkt 5.3) i ludzi. Topiramat przenika przez łożysko u ludzi oraz zgłaszano podobne stężenie w pępowinie i krwi matki.

Dane kliniczne z rejestrów ciąż wskazują, że niemowlęta narażone w życiu płodowym na topiramat

w monoterapii mają:

Poważne wady wrodzone i zahamowanie wzrostu płodu

- Większe ryzyko wrodzonych wad rozwojowych (zwłaszcza rozszczep warg/podniebienia, spodziectwo i anomalie dotyczące różnych układów) po ekspozycji w pierwszym trymestrze. Dane z rejestru ciąż North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry dla topiramatu w monoterapii wykazały około 3-krotnie większą częstość występowania dużych wrodzonych wad wrodzonych (4,3%) w porównaniu z grupą referencyjną nieprzyjmującą leków przeciwpadaczkowych (1,4%). Dane z obserwacyjnego rejestru populacyjnego z krajów skandynawskich wykazały 2–3-krotnie większą częstość występowania poważnych wad wrodzonych (do 9,5%) w porównaniu z grupą referencyjną nieprzyjmującą leków przeciwpadaczkowych (3,0%). Wydaje się, że u kobiet leczonych topiramatem, których dziecko miało wrodzone wady rozwojowe, występuje większe ryzyko wad rozwojowych w kolejnych ciążach w przypadku ekspozycji na topiramat.
- Większą częstość występowania małej masy urodzeniowej (<2500 gramów) w porównaniu z grupą referencyjną.
- Większa częstość występowania niedoboru masy ciała w stosunku do wieku ciążowego (ang. *small for gestational age*, SGA; zdefiniowane jako masa ciała poniżej 10. percentyla skorygowana pod względem wieku ciążowego, stratyfikowana względem płci). W rejestrze ciąż North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry, ryzyko wystąpienia SGA u dzieci kobiet otrzymujących topiramat wynosiło 18% w porównaniu z 5% u dzieci kobiet zdrowych i nieprzyjmujących leków przeciwpadaczkowych (LPP). Nie można określić długotrwałych następstw SGA.

Zaburzenia neurorozwojowe

- Dane z dwóch obserwacyjnych rejestrów populacyjnych, przeprowadzonych w dużej mierze na tym samym zbiorze danych z krajów skandynawskich, sugerują, że częstość występowania zaburzeń ze spektrum autyzmu, niepełnosprawności intelektualnej lub zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. *attention deficit hyperactivity disorder*, ADHD) może występować od 2 do 3 razy częściej u blisko 300 dzieci matek chorych na padaczkę i narażonych na topiramat w życiu płodowym, w porównaniu z dziećmi matek chorych na padaczkę nienarażonych na LPP. Trzecie obserwacyjne badanie kohortowe, przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych, nie wykazało zwiększonej skumulowanej częstości występowania tych powikłań do 8. roku życia u około 1000 dzieci matek chorych na padaczkę narażonych na topiramat w życiu płodowym, w porównaniu z dziećmi matek chorych na padaczkę nienarażonych na LPP.

Kobiety w wieku rozrodczym

Produkt leczniczy Qsiva jest przeciwwskazany do stosowania u kobiet zdolnych do zajścia w ciążę niestosujących wysoce skutecznej antykoncepcji. Należy stosować co najmniej jedną wysoce skuteczną metodę antykoncepcji (np. wkładkę wewnątrzmaciczną) lub dwie uzupełniające się formy antykoncepcji, w tym metodę barierową (patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.5) w trakcie leczenia i przez co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Qsiva.

U kobiet w wieku rozrodczym należy rozważyć alternatywne opcje terapeutyczne.

Przed rozpoczęciem leczenia topiramatem/fenterminą u kobiet w wieku rozrodczym należy wykonać test ciążowy.

Pacjentka musi zostać w pełni poinformowana i zrozumieć ryzyko związane ze stosowaniem produktu leczniczego Qsiva w trakcie ciąży. Obejmuje to potrzebę konsultacji specjalistycznej, jeśli kobieta planuje ciążę oraz konieczność niezwłocznego skontaktowania się ze specjalistą, jeśli pacjentka zajdzie w ciążę lub podejrzewa, że może być w ciąży i przyjmuje produkt leczniczy Qsiva.

Karmienie piersią

Badania na zwierzętach wykazały przenikanie topiramatu do mleka. Wydzielanie topiramatu do mleka nie było oceniane w badaniach z grupą kontrolną. Ograniczone obserwacje u pacjentek wskazują, że

topiramat jest w znacznym stopniu przenika do mleka matki. Objawy obserwowane u noworodków/niemowląt przez leczone matki to biegunka, senność, drażliwość i nieprawidłowy przyrost masy ciała.

Nie wiadomo, czy fentermina przenika do mleka ludzkiego.

Produkt Qsiva nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

Nie określono wpływu topiramatu na płodność u ludzi.

Nie ma opublikowanych informacji dotyczących możliwych działań niepożądanych fenterminy na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Qsiva wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Może wystąpić wpływ na funkcje poznawcze, głównie niedobór uwagi. Podczas stosowania topiramatu zgłaszano senność, zawroty głowy, zaburzenia widzenia i (lub) niewyraźne widzenie.

Nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdu lub stosowania ciężkich maszyn, aż do ustalenia wpływu produktu leczniczego Qsiva na daną osobę.

4.8 Działania niepożądane

W najbardziej relewantnej kohorcie 1-roczej bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Qsiva oceniano na podstawie bazy danych badań klinicznych, składającej się z 3 879 pacjentów (2 318 leczonych produktem leczniczym, 1 561 otrzymujących placebo), którzy uczestniczyli w programie badań klinicznych produktu leczniczego Qsiva jako leczenia w celu zmniejszenia masy ciała u dorosłych pacjentów z nadwagą i otyłością przez okres 1 roku. Kohorta 2-letnia składała się z jednego badania i obejmowała 675 osób, spośród których 448 było leczonych produktem leczniczym Qsiva.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia produktem leczniczym Qsiva w kohorcie 1-roczej były suchość w jamie ustnej (15%), parestezje (15%) i zaparcia (10% pacjentów).

W poniższej tabeli wymieniono działania niepożądane obserwowane dla produktu leczniczego Qsiva podczas badań klinicznych i występujące częściej u pacjentów leczonych produktem leczniczym Qsiva niż u pacjentów otrzymujących placebo w badaniach klinicznych trwających 1 rok. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się częstością zgłaszania. Pojęcia częstości występowania są określone w następujący sposób: Bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($1/10\,000$ do $< 1/1\,000$). Działania niepożądane zgłaszane podczas nadzoru po wprowadzeniu do obrotu są wymienione jako nieznana częstość występowania.

Tabela 2 Działania niepożądane produktu leczniczego Qsiva z częstością występowania większą niż podczas przyjmowania placebo w badaniach klinicznych*

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość: Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często: Zakażenie układu moczowego, Rzadko: Zakażenie układu oddechowego, zapalenie zatok przynosowych, grypa, zapalenie oskrzeli, kandydoza, zakażenie ucha Częstość nieznana: Wirusowe zapalenie żołądka i jelit
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często: Niedokrwistość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często: Jadłowstręt Niezbyt często: Hipokaliemia, hipoglikemia, zatrzymywanie płynów, odwodnienie, zwiększone łaknienie Rzadko: Kwasica metaboliczna, dna
Zaburzenia psychiczne	Często: Bezsenność, depresja, lęk Niezbyt często: Nerwowość, zmiana popędu płciowego, zmiana nastroju, pobudzenie, stan splątania, zaburzenia snu (w tym nietypowe sny i koszmary senne), niepokój, zwłaszcza ruchowy, płacz, stres, labilność uczuciowa, zaburzenia emocjonalne, apatia, gniew, napad paniki, paranoja Rzadko: Myśli samobójcze, agresja, anhedonia, reakcja żałoby, bruksizm, awersja do jedzenia, omamy, dezorientacja, dysfemia Częstość nieznana: Próba samobójcza, słowotok
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często: Parestezje Często: Ból głowy, zaburzenia smaku, zawroty głowy, zaburzenia uwagi, niedoczulica, zaburzenia pamięci Niezbyt często: Niepamięć, letarg, ospałość, afazja, drżenie mięśni, zaburzenia funkcji poznawczych, hipogeuzja, migrena, słaba jakość snu, omdlenie, neuropatia, hiperaktywność psychomotoryczna, parosmia, zespół niespokojnych nóg, nieprawidłowa koordynacja ruchowa Rzadko: Formikacja Częstość nieznana: Drgawki, neuralgia
Zaburzenia oka	Często: Niewyraźne widzenie, suchość oka Niezbyt często: Ból oka, blefarospazm, światłowstręt, fotopsja, podwójne widzenie, świąd oka Rzadko: Zwiększone łzawienie, jaskra, krwotok spojówkowy Częstość nieznana: Jaskra z zamkniętym kątem przesączania, przemijająca ślepota, zaćma, mydriaza, zwyrodnienie płamki żółtej, zapalenie błony naczyniowej
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często: Szumy uszne, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego Rzadko: Głuchota, ból ucha Częstość nieznana: Niedosłuch, wysięk do ucha środkowego
Zaburzenia serca	Często: Kołatanie serca Niezbyt często: Tachykardia Rzadko: Migotanie przedsionków, zaburzenia rytmu serca Częstość nieznana: Niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często: Nagłe zaczerwienienie twarzy, niedociśnienie, nadciśnienie tętnicze Rzadko: Zakrzepica żył głębokich
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpięcia	Niezbyt często: Kaszel, krwawienie z nosa, duszność, ból gardła i krtani, zatkanie zatok, przekrwienie błony śluzowej nosa, spływanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła Rzadko: Suchość błony śluzowej gardła, wyciek wydzieliny z nosa Częstość nieznana: Polipy nosa, ostra niewydolność oddechowa

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość: Działanie niepożądane
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często: Suchość w jamie ustnej, zaparcia Często: Nudności, biegunka, bóle brzucha, niestrawność Niezbyt często: Wzdęcia, refluks żołądkowo-przełykowy, wymioty, odbijanie się Rzadko: Nieprzyjemny zapach oddechu, ból dziąseł, zapalenie języka, glossodynia, guzki krwawnicze, nieczęste oddawanie kału Częstość nieznana: Dysfagia, dyskomfort w jamie ustnej, odruch wymiotny
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko: Kamica żółciowa, zapalenie pęcherzyka żółciowego
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często: Łysienie Niezbyt często: Świąd, wysypka, sucha skóra, nadmierna potliwość, trądzik, nietypowy zapach skóry, pokrzywka, rumień, nieprawidłowa struktura włosów Rzadko: Łamliwość paznokci Częstość nieznana: Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często: Skurcze mięśni, ból kończyny, bóle mięśni, bóle stawów, ból pleców, osłabienie mięśni, drżenia mięśni Rzadko: Napięcie mięśniowe
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często: Kamica nerkowa, częstomocz, trudności z oddawaniem moczu, nokturia Rzadko: Nietypowy zapach moczu Częstość nieznana: Ostre uszkodzenie nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często: Zaburzenia wzwodu, zaburzenia miesiączkowania
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często: Zmęczenie, drażliwość, uczucie pragnienia, uczucie zdenerwowania Niezbyt często: Astenia, nietypowe samopoczucie, uczucie zimna, obrzęk obwodowy, ból w klatce piersiowej, większa energia, uczucie gorąca Rzadko: Zaburzenia chodu Częstość nieznana: Uczucie ciała obcego
Badania diagnostyczne	Niezbyt często: Zwiększenie częstości akcji serca, zmniejszenie stężenia wodorowęglanów we krwi, zmniejszenie stężenia potasu we krwi, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zmniejszenie nerkowego klirensu kreatyniny Rzadko: Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia glukozy we krwi Częstość nieznana: Zmniejszenie stężenia glukozy we krwi, zwiększenie aktywności hormonu stymulującego tarczycę we krwi, zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi, zwiększenie stężenia hemoglobiny glikozylowanej
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Rzadko: Upadki
Zaburzenia układu immunologicznego	Częstość nieznana: Nadwrażliwość

*Działania niepożądane nie były włączone, jeśli dla leczenia produktem leczniczym Qsiva zgłoszono tylko 1 zdarzenie
Działania niepożądane były również włączone do tabeli, jeśli częstość występowania dla leczenia produktem leczniczym Qsiva nie była większa niż dla stosowania placebo, ale udokumentowano >3 zgłoszenia po wprowadzeniu do obrotu.
Działania niepożądane oznaczone „częstość nieznana” były zgłaszane tylko po wprowadzeniu do obrotu.

Opis wybranych działań niepożądanych/zdarzeń niepożądanych:

Parestezje

W badaniach klinicznych (kohorta 1-rocza) częstość występowania działań niepożądanych w postaci parestezji podczas leczenia produktem leczniczym Qsiva była większa w zależności od dawki w porównaniu z placebo: 3,3%, 11,8% i 17,3% dla produktu leczniczego Qsiva w dawce 3,75+23 mg, 7,5+46 mg i 15+92 mg w porównaniu z 1,2% dla placebo. Objawy były zazwyczaj opisywane jako mrowienie w dłoniach i stopach. Nie zgłoszono żadnego poważnego działania niepożądanego w postaci parestezji, a objawy miały łagodne nasilenie u większości pacjentów (80-86%). Objawy parestezji utrzymywały się przez około 3 miesiące i ustąpiły samoistnie u około 75-80% pacjentów

podczas kontynuowania leczenia.

Zaburzenia psychiczne

W badaniach klinicznych (kohorta 1-rocza) występowało zależne od dawki większe ryzyko zdarzeń niepożądanych wskazujących na zaburzenia psychiczne podczas leczenia produktem leczniczym Qsiva (15,8%, 14,5% i 20,6% odpowiednio dla produktu leczniczego Qsiva w dawce 3,75+23 mg, 7,5+46 mg i 15+92 mg) w porównaniu z placebo (10,3%). Zaburzenia psychiczne obejmowały przeważnie zaburzenia snu, związane z depresją lub związane z lękiem. Większość (94%) działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego. Nie zgłaszano poważnych zdarzeń.

Zdarzenia niepożądane wskazujące na depresję zgłaszano dla 5,0%, 3,8% i 7,7% pacjentów leczonych produktem leczniczym Qsiva odpowiednio w dawkach 3,75+23 mg, 7,5+46 mg i 15+92 mg w porównaniu z 3,4% w grupie otrzymującej placebo. Lęk i zdarzenia powiązane zgłaszano dla 4,6%, 4,8% i 7,9% pacjentów leczonych produktem leczniczym Qsiva odpowiednio w dawkach 3,75+23 mg, 7,5+46 mg i 15+92 mg w porównaniu z 2,6% w grupie placebo. Ponadto w grupie otrzymującej produkt leczniczy Qsiva i grupie otrzymującej placebo zgłoszono po jednym przypadku myśli samobójczych o umiarkowanym nasileniu.

Zaburzenia funkcji poznawczych

W badaniach klinicznych (kohorta 1-rocza) częstość występowania zdarzeń niepożądanych wskazujących na zaburzenia funkcji poznawczych była większa w grupach otrzymujących produkt leczniczy Qsiva w dawkach 3,75+23 mg, 7,5+46 mg i 15+92 mg (odpowiednio 2,1%, 5,0% i 7,6%) w porównaniu z placebo (1,5%). Zaburzenia funkcji poznawczych obejmowały przeważnie zaburzenia uwagi i zaburzenia pamięci. Większość (97%) zdarzeń zaburzeń funkcji poznawczych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego. Nie zgłaszano poważnych zdarzeń.

Zaburzenia serca

W badaniach klinicznych (kohorta 1-rocza) zdarzenia niepożądane wskazujące na zaburzenia serca zgłaszano z częstością 1,7%, 3,8% i 3,5% dla produktu leczniczego Qsiva w dawkach 3,75+23 mg, 7,5+46 mg i 15+92 mg w porównaniu z 1,8% dla placebo. Zdarzenia niepożądane ze strony serca były przeważnie powiązane z zaburzeniami rytmu serca. Zdarzenia niepożądane wskazujące na zaburzenia rytmu serca (przeważnie kołatania, zwiększenie częstości akcji serca, tachykardia) zgłaszano dla 1,3%, 4,2% i 4,7% pacjentów leczonych produktem leczniczym Qsiva odpowiednio w dawce 3,75+23 mg, 7,5+46 mg i 15+92 mg, w porównaniu z 1,8% w grupie otrzymującej placebo. Poważne zdarzenia zaburzeń rytmu serca zgłoszono dla 0,2% pacjentów leczonych produktem leczniczym Qsiva w porównaniu z 0,3% w grupie otrzymującej placebo. Wszystkie działania niepożądane miały nasilenie łagodne do umiarkowanego.

Stężenie kreatyniny w surowicy

Produkt leczniczy Qsiva może powodować zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, co odzwierciedla obniżenie czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR). Wpływ produktu leczniczego Qsiva 15+92 mg na GFR oceniano w badaniu OB-404, 4-tygodniowym badaniu przeprowadzanym z udziałem zdrowych dorosłych z nadwagą i otyłością. Leczenie produktem leczniczym Qsiva 15+92 mg było powiązane ze zmniejszeniem GFR według pomiaru klirensu joheksolu (iGFR); -14,9 ml/min/1,73 m² (-15,8%) w porównaniu z 1,08 ml/min/1,73 m² (1,2%) w grupie otrzymującej placebo na zakończenie leczenia. Na *zakończenie badania* (4 tygodnie od przerwania leczenia) średnia zmiana iGFR od wartości początkowej wynosiła -3,8 ml/min/1,73 m² (-4,0%) dla produktu leczniczego Qsiva w porównaniu z 2,34 ml/min/1,73 m² (2,6%) dla placebo.

W badaniach fazy III maksymalne zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy wynoszące około 15% zaobserwowano po okresie od 4 do 8 tygodni leczenia. Przeciętnie stężenie kreatyniny w surowicy następnie stopniowo zmniejszało się, ale pozostawało podwyższone w stosunku do początkowych wartości kreatyniny. W tej populacji średnie szacowane GFR przy użyciu równania MDRD zostało zmniejszone po 4 tygodniach leczenia o podobny odsetek. Przeciętnie e-GFR następnie stopniowo zwiększało się, ale pozostawało poniżej wartości początkowych (-5,4 ml/min/1,73 m²). W 1-roczych

badaniach produktu leczniczego Qsiva z grupą kontrolną częstość występowania zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy o więcej niż lub równa 0,3 mg/dl w dowolnym momencie podczas leczenia wynosiła 7,2% i 8,4% dla produktu leczniczego Qsiva w dawkach 7,5+46 mg i 15+92 mg w porównaniu z 2,0% dla placebo. Zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy wynoszące $\geq 50\%$ powyżej wartości początkowej wystąpiło u 2,0% i 2,8% dla produktu leczniczego Qsiva w dawkach 7,5+46 mg i 15+92 mg w porównaniu z 0,6% dla placebo. Przeciętnie stężenie kreatyniny w surowicy stopniowo zmniejszało się w czasie, ale pozostawało podwyższone w stosunku do początkowych wartości kreatyniny.

Wpływ długotrwałego leczenia na czynność nerek jest nieznany. Z tego powodu zaleca się pomiar stężenia kreatyniny w surowicy przed rozpoczęciem i w czasie leczenia produktem leczniczym Qsiva.

W badaniach klinicznych (kohorta 1-rocza) działania niepożądane w postaci zmniejszenia nerkowego klirensu kreatyniny, zwiększenia wskaźnika albuminy do kreatyniny w moczu lub zwiększenia stężenia kreatyniny we krwi były zgłaszane dla po 0,1% pacjentów w grupach terapeutycznych otrzymujących produkt leczniczy Qsiva. Tylko zwiększenie wskaźnika albuminy do kreatyniny w moczu było zgłoszone dla 1 pacjenta otrzymującego placebo (0,1%).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku istotnego przedawkowania produktu leczniczego Qsiva leczenie jest przeważnie objawowe. Można zastosować leczenie węglem aktywowanym.

Fentermina

Doświadczenie z ostrym przedawkowaniem zatwierdzonej w monoterapii fenterminy wskazuje, że jego objawami przedmiotowymi mogą być: niepokój, zwłaszcza ruchowy, drżenie mięśni, hiperrefleksja, przyspieszony oddech, splątanie, agresja, omamy, stany paniki. Po stymulacji ośrodkowej zazwyczaj występuje zmęczenie i depresja. Wpływ na układ sercowo-naczyniowy obejmuje zaburzenia rytmu serca, nadciśnienie lub niedociśnienie tętnicze oraz zapaść krążeniową. Objawy żołądkowo-jelitowe to: nudności, wymioty, biegunka i skurcze brzucha. Śmiertelne zatrucie zazwyczaj kończy się drgawkami i śpiączką.

Postępowanie w przypadku ostrego zatrucia fenterminą jest przeważnie objawowe. Można zastosować barbiturany w celu złagodzenia stymulacji OUN. Zwiększanie się kwasowości moczu zwiększa wydalanie fenterminy. Sugerowano dożylne podanie fentolaminy w przypadku ostrego, ciężkiego nadciśnienia, jeśli jest ono powikłaniem przedawkowania fenterminy.

Topiramet

Przedawkowanie topiramatu prowadziło do ciężkiej kwasicy metabolicznej. Inne objawy podmiotowe i przedmiotowe to: drgawki, senność, zaburzenia mowy, niewyraźne widzenie, podwójne widzenie, zaburzenia myślenia, letarg, zaburzenia koordynacji, stupor, niedociśnienie, ból brzucha, pobudzenie, zawroty głowy i depresja. Skutki kliniczne nie były ciężkie w większości przypadków, ale zgłaszano

zgony po przedawkowaniu wielu produktów leczniczych, w tym topiramatu w ilości liczonej w gramach. Pacjent, który spożył dawkę od 96 do 110 g topiramatu, został przyjęty do szpitala w śpiączce, która trwała od 20 do 24 godzin, a następnie w pełni wyzdrowiał po 3 do 4 dni.

W badaniach *in vitro* dowiedziono, że węgiel aktywowany adsorbuje topiramat. Wykazano, iż hemodializa jest skutecznym środkiem eliminacji topiramatu z organizmu.

Podczas nadzoru po wprowadzeniu do obrotu zgłoszono jeden przypadek przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: jeszcze nieprzydzielona Kod ATC: A08AA51

Mechanizm działania

Qsiva jest skojarzeniem fenterminy i topiramatu. Obie substancje tłumią łaknienie, ale poprzez różne mechanizmy.

Fentermina jest w klasie leków, które leczą otyłość głównie poprzez tłumienie łaknienia. Mechanizm działania fenterminy zmniejszenia masy ciała polega na efekcie anorektycznym występującym poprzez uwalnianie norepinefryny w podwzgórzu. Dawki kliniczne fenterminy w produkcie leczniczym Qsiva stymulują uwalnianie norepinefryny (NE) z nieznacznym wpływem na dopaminę i bez ośrodkowego lub obwodowego wpływu na serotoninę (5-HT).

Dostępne dowody farmakologiczne wskazują, że zmniejszenie masy ciała indukowane przez topiramat może wynikać z większego uczucia sytości z powodu zmniejszonej perystaltyki układu pokarmowego, zwiększonego wydatkowania energii i zmniejszonego spożycia kalorii.

Głównym mechanizmem farmakologicznym topiramatu jest hamowanie aktywności enzymów anhidrazy węglanowej, które - jak wykazano - są zaangażowane w biosyntezę lipidów, diurezę i obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Ponadto wykazano, że topiramat moduluje geny wątrobowe, w tym geny kodujące ekspresję enzymów metabolicznych i białek sygnalizacyjnych zaangażowanych w metabolizm lipidów.

Skuteczność kliniczna

Wpływ produktu leczniczego Qsiva na zmniejszenie masy ciała po 1 roku leczenia badano u pacjentów otyłych (badanie EQUIP; OB-302) oraz u pacjentów z otyłością i nadwagą ze znacznymi chorobami współistniejącymi (badanie CONQUER, OB-303). Dodatkowe badanie fazy III z udziałem pacjentów otyłych oceniało bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Qsiva podczas 6 miesięcy leczenia (OB-301). Wszystkie badania wykazały, że u pacjentów leczonych produktem leczniczym Qsiva wystąpiło większe zmniejszenie masy ciała niż u pacjentów leczonych fenterminą lub topiramatem w monoterapii.

Dane uzyskane od 3 678 pacjentów w populacji ITT poszczególnych badań 1-roczych wykazały, że leczenie produktem leczniczym Qsiva w połączeniu z dietą niskokaloryczną i większą aktywnością fizyczną prowadziło do średniego (SD) zmniejszenia masy ciała po 1 roku wynoszącego 5,1%, 7,8%, i 9,8-10,9% dla produktu leczniczego Qsiva odpowiednio w dawkach 3,75 mg+23 mg, 7,5 mg+46 mg i 15 mg+92 mg. Dla porównania średnie zmniejszenie masy ciała w przypadku placebo wynosiło 1,2-1,6%. Różnice w porównaniu z placebo były statystycznie istotnie dla wszystkich dawek produktu leczniczego Qsiva. Odsetek pacjentów osiągających zmniejszenie masy ciała o 5%, 10% lub 15% po 1 roku był większy dla wszystkich dawek produktu leczniczego Qsiva w porównaniu z placebo (Tabela 3).

Tabela 3 Odsetek pacjentów (populacja ITT) osiągających zmniejszenie masy ciała o 5%, 10% i 15% po 1 roku

Procentowe zmniejszenie masy ciała	Grupa terapeutyczna	Liczba pacjentów osiągających procentowe zmniejszenie masy ciała/liczba z ekspozycją (%) [wartość p (Qsiva w porównaniu z 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)*

*wartość p (Qsiva w porównaniu z placebo) <0,001

Wpływ produktu leczniczego Qsiva na zmniejszenie masy ciała obserwowano wśród podgrup według płci, wieku, rasy, początkowego BMI i statusu cukrzycy. Po 1 roku leczenie produktem leczniczym Qsiva prowadziło do statystycznie istotnego zmniejszenia skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi od wartości początkowej. W badaniu CONQUER dawki 7,5 mg+46 mg i 15 mg+92 mg zmniejszyły skurczowe ciśnienie tętnicze krwi odpowiednio o 4,7 i 5,6 mm Hg w porównaniu ze zmniejszeniem o 2,4 mm Hg uzyskanym dla placebo. W badaniach fazy III znacznej poprawie uległy stężenia triglicerydów i cholesterolu lipoprotein o wysokiej gęstości (cholesterolu HDL) od wartości początkowej w porównaniu z placebo.

Również stężenia hemoglobiny A1c (HbA1c) i glukozy na czczo uległy spójnemu i znacznemu obniżeniu od wartości początkowej w porównaniu z placebo w badaniach fazy III. W badaniu CONQUER stężenie glukozy na czczo w surowicy uległo również zmniejszeniu od wartości początkowej u pacjentów z cukrzycą leczonych dawkami 7,5 mg+46 mg i 15 mg+92 mg odpowiednio o 9,7 i 11,9 mg/dl w porównaniu ze zmniejszeniem o 5,6 mg/dl w przypadku placebo.

Leczenie produktem leczniczym Qsiva (15 mg+92 mg) przez 1 rok prowadziło do zmniejszenia częstości występowania cukrzycy typu 2 na rok o 58% u pacjentów otyłych w porównaniu z placebo. Spośród pacjentów bez cukrzycy, ocenianych w badaniu CONQUER, rozwój cukrzycy typu 2 wystąpił u 4,5% pacjentów leczonych placebo, u 3,1% pacjentów leczonych produktem leczniczym Qsiva w dawce 7,5 mg+46 mg oraz u 1,9% pacjentów leczonych produktem leczniczym Qsiva w dawce 15 mg+92 mg.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Dostępność biologiczna fenterminy (75% do 85%) i topiramatu (81% do 95%) jest wysoka. Po podaniu doustnym produktu leczniczego Qsiva maksymalne stężenie fenterminy i topiramatu w osoczu wystąpiło po medianie (zakres) T_{max} wynoszącej odpowiednio 6 godzin (2-10) i 10 godzin (7-16) po podaniu dawki. Nie wykazano klinicznie znaczącego wpływu pokarmu na dostępność biologiczną fenterminy lub topiramatu.

Dystrybucja

Odsetek fenterminy (17,5%) lub topiramatu (13-17%) odwracalnie wiązanych do białek osocza jest niski. Stwierdzono występowanie słabych miejsc wiązania topiramatu na/w erytrocytach, które są wysycane, jeśli *in vitro* stężenie topiramatu w osoczu było większe niż 4 µg/ml. Średnia objętość dystrybucji po podaniu doustnym (V/F) fenterminy i topiramatu po pojedynczej dawce doustnej

7,5 mg+46 mg produktu leczniczego Qsiva wynosiła odpowiednio 369 litrów i 76,4 litry.

Metabolizm

Topiramát i fentermina nie są w znacznym stopniu metabolizowane i są eliminowane głównie w postaci niezmienionej w moczu. U ludzi zidentyfikowano sześć metabolitów topiramatu, powstających w wyniku hydroksylacji, hydrolizy lub łączenia z kwasem glukuronowym. Żaden z nich nie stanowi więcej niż 5% podanej dawki. Badania *in vitro* wykazały że głównym enzymem odpowiedzialnym za ograniczony metabolizm fenterminy jest CYP3A4. Topiramát jest słabym induktorem CYP3A4 i słabym inhibitorem CYP2C19 *in vitro*.

Eliminacja

Okres półtrwania fenterminy i topiramatu w końcowej fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynosił odpowiednio 21 godzin i 49 godzin. Pozorny całkowity klirens (CL/F) fenterminy i topiramatu z osocza po podaniu doustnym wynosił odpowiednio 7,84 l/godz. i 1,35 l/godz. dla fenterminy i topiramatu. Około 75-85% i 70% podanej dawki odpowiednio fenterminy lub topiramatu jest wydalone w postaci niezmienionej w moczu. Dla fenterminy 3-4% i <5% podanej dawki było wydalone w moczu ludzkim odpowiednio w postaci produktów p-hydroksylowanych i N-oksydacji.

Liniowość lub nieliniowość

Po jednokrotnym i wielokrotnym podaniu dawki produktu leczniczego Qsiva C_{max} i AUC topiramatu i fenterminy w osoczu zwiększały się liniowo wraz ze wzrastającymi dawkami. C_{max} i AUC fenterminy i topiramatu w osoczu zwiększały się odpowiednio około 2,5- do 2,9 krotnie i 3,7- do 5,2-krotnie po wielokrotnych dawkach produktu leczniczego Qsiva.

Zaburzenia czynności nerek

W porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek u pacjentów z ciężkimi, umiarkowanymi i łagodnymi zaburzeniami czynności nerek przewidywano zwiększenie AUCss ekspozycji na fenterminę w osoczu odpowiednio o 150%, 59% i 24% oraz AUCss topiramatu w osoczu odpowiednio o 134%, 59% i 25% na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej przy wszystkich poziomach dawek. Brak jest informacji dotyczących farmakokinetyki produktu leczniczego Qsiva u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2).

Przeprowadzono symulacje metodą Monte Carlo przy użyciu końcowych populacyjnych modeli farmakokinetyki fenterminy i topiramatu do przewidzenia poziomów ekspozycji u osób otyłych przy różnych stopniach czynności nerek (patrz Tabela 4).

Tabela 4 Średnie stężenia fenterminy i topiramatu w stanie stacjonarnym, przewidywane dla pacjentów z prawidłową czynnością nerek i z zaburzeniami czynności nerek przy zalecanych poziomach dawek

Częstość podawania dawki	Poziomy dawek	Średnia (współczynnik zmienności) Średnie stężenia (fentermina [ng/ml], topiramát [µg/ml])			
		Prawidłowa czynność nerek	Łagodne zaburzenia czynności nerek	Umiarkowane zaburzenia czynności nerek	Ciężkie zaburzenia czynności nerek
Co drugi dzień	Fentermina 3,75 mg				24,2 (36,8%)
	Topiramát 23 mg				0,843 (27,2%)
Raz na dobę	Fentermina 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%)
	Fentermina 7,5 mg	38,0 (35,4%)	47,2 (33,8%)		
	Topiramát 46 mg	1,41 (29,0%)	1,77 (28,9%)		
	Fentermina 11,25 mg	57,0 (35,4%)			

	Topiramat 69 mg	2,12 (29,0%)	
	Fentermina 15 mg	76,1 (35,4%)	
	Topiramat 92 mg	2,83 (29,0%)	

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodną (stopień 5-6 w skali Child-Pugh) lub umiarkowaną niewydolnością wątroby (stopień 7-9 w skali Child-Pugh) ekspozycja na fenterminę była o 37% i 60% większa w porównaniu ze zdrowymi dobranymi osobami kontrolnymi. Farmakokinetyka topiramatu nie uległa zmianie u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu ze zdrowymi, dobranymi osobami kontrolnymi. Brak jest informacji dotyczących farmakokinetyki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień ≥ 10 w skali Child-Pugh) (patrz punkt 4.2).

Osoby w podeszłym wieku

Wiek (18-70 lat) nie wydawał się mieć klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę produktu leczniczego Qsiva na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej.

Inne szczególne grupy pacjentów

BMI zasadniczo nie wydawało się mieć klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę produktu leczniczego Qsiva na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne dotyczące fenterminy lub topiramatu w monoterapii, wynikające z badań genotoksyczności i działania rakotwórczego nie ujawniły żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Wiadomo, że topiramat ma działanie teratogenne u zwierząt, w tym myszy, szczurów i królików, oraz u ludzi (patrz punkt 4.6).

W badaniach dotyczących wpływu na rozwój zarodka i płodu, przeprowadzanych u szczurów i królików, badano topiramat lub fenterminę w monoterapii lub w skojarzeniu w okresie organogenezy. Topiramat lub fentermina podawane w monoterapii nie powodowały działania toksycznego dla matki ani zarodka i płodu u szczurów lub królików. Leczenie topiramatem i fenterminą w skojarzeniu spowodowało mniejszą masę ciała płodu, ale nie zaobserwowano teratogenności w dawkach, które nie powodowały działania toksycznego dla matki. U szczurów nie obserwowano działania toksycznego dla matki ani dla zarodka i płodu. Margines ekspozycji u szczurów od poziomu bez obserwowanego działania niepożądanego (ang. *no observed adverse effect level*, NOAEL) do dawki klinicznej oszacowano na <1 dla fenterminy i $2\times$ dla topiramatu. U królików marginesy ekspozycji do dawki klinicznej od maksymalnej badanej dawki wynosiły <1 dla fenterminy i $2\times$ dla topiramatu.

W badaniu przed- i pourodzeniowym u szczurów topiramat lub fenterminę podawano w monoterapii lub w skojarzeniu, rozpoczynając w dniu 6 ciąży i kontynuowano do dnia 20 laktacji. Leczenie fenterminą w monoterapii było powiązane z mniejszą masą ciała podczas ciąży i laktacji, mniejszym przyrostem masy ciała podczas ciąży, zmniejszeniem spożywania pokarmu podczas ciąży, słabą przeżywalnością potomstwa i odrzuceniem przez matkę wcześniej w czasie laktacji, jak również mniejszą masą ciała potomstwa do czasu odsadzenia od matki i dnia 28 po urodzeniu. Leczenie topiramatem w monoterapii było powiązane z mniejszą masą ciała potomstwa podczas laktacji i do dnia 28 po urodzeniu. Leczenie fenterminą i topiramatem w skojarzeniu było powiązane z mniejszą masą ciała podczas ciąży i laktacji, mniejszym przyrostem masy ciała podczas ciąży, zmniejszeniem spożywania pokarmu podczas ciąży i laktacji, słabą przeżywalnością potomstwa i odrzuceniem przez matkę wcześniej w czasie laktacji, jak również mniejszą masą ciała potomstwa w momencie urodzenia i w czasie laktacji, opóźnieniem w zakresie wystąpienia kilku parametrów rozwoju fizycznego (odczepienie małżowiny usznej i otwarcie oczu) oraz opóźnieniem w zakresie dojrzewania płciowego.

Margines ekspozycji od NOAEL do dawki klinicznej oszacowano na <1 dla fenterminy i 2× dla topiramatu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Sacharoza
Skrobia kukurydziana
Hypromeloza 2910
Celuloza mikrokrystaliczna
Metyloceluloza
Etyloceluloza
Powidon K30
Talk, mikronizowany

Kapsułka

Qsiva, 3,75 mg+23 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Błękit brylantowy FCF (E133)
Erytrozyna (E127)
biały tusz drukarski: tytanu dwutlenek (E171), szelak, glikol propylenowy, symetykon

Qsiva, 7,5 mg+46 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Błękit brylantowy FCF (E133)
Erytrozyna (E127)
Tartrazyna (E102)
Żółcień pomarańczowa FCF (E110)
czarny tusz drukarski: żelaza tlenek czarny (E172), szelak, glikol propylenowy
biały tusz drukarski: tytanu dwutlenek (E171), szelak, glikol propylenowy, symetykon

Qsiva, 11,25 mg+69 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Tartrazyna (E102)
Żółcień pomarańczowa FCF (E110)
czarny tusz drukarski: żelaza tlenek czarny (E172), szelak, glikol propylenowy

Qsiva, 15 mg+92 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Tartrazyna (E102)
Żółcień pomarańczowa FCF (E110)
czarny tusz drukarski: żelaza tlenek czarny (E172), szelak, glikol propylenowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w szczelnie zamkniętym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Kapsułki Qsiva w butelce z HDPE, zawierającej czternaście (14) lub trzydzieści (30) kapsułek, z zamknięciem z PE zabezpieczającym przed dostępem dzieci i ze środkiem pochłaniającym wilgoć.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

VIVUS BV
Strawinskylaan 4117
1077 ZX Amsterdam
Holandia

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

27275, 27276, 27277, 27278

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11.08.2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

03.04.2024

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (<http://www.urpl.gov.pl/pl>).