

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Qsiva 3,75 mg/23 mg, capsule cu eliberare modificată

Qsiva 7,5 mg/46 mg capsule cu eliberare modificată

Qsiva 11,25 mg/69 mg, capsule cu eliberare modificată

Qsiva 15 mg/92 mg capsule cu eliberare modificată

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Qsiva 3,75 mg/23 mg capsule cu eliberare modificată

Fiecare capsulă conține clorhidrat de fentermină, echivalent cu fentermină 3,75 mg și topiramat 23 mg.

Qsiva 7,5 mg/46 mg capsule cu eliberare modificată

Fiecare capsulă conține clorhidrat de fentermină, echivalent cu fentermină 7,5 mg și topiramat 46 mg.

Qsiva 11,25 mg/69 mg capsule cu eliberare modificată

Fiecare capsulă conține clorhidrat de fentermină, echivalent cu fentermină 11,25 mg și topiramat 69 mg.

Qsiva 15 mg/92 mg capsule cu eliberare modificată

Fiecare capsulă conține clorhidrat de fentermină, echivalent cu fentermină 15 mg și topiramat 92 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Qsiva 3,75 mg/23 mg capsule cu eliberare modificată

Sucroză

Qsiva 7,5 mg/46 mg capsule cu eliberare modificată

Sucroză, tartrazină (E102 - 0,10 mg), Galben amurg FCF (E110 - 0,01 mg)

Qsiva 11,25 mg/69 mg capsule cu eliberare modificată

Sucroză, tartrazină (E102 - 0,07 mg), Galben amurg FCF (E110 - 0,03 mg)

Qsiva 15 mg/92 mg capsule cu eliberare modificată

Sucroză, tartrazină (E102 - 0,07 mg), Galben amurg FCF (E110 - 0,03 mg)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă cu eliberare modificată (dimensiuni: 2,31 cm lungime, 0,73 - 0,76 cm diametru)

Qsiva 3,75 mg/23 mg capsule cu eliberare modificată

Capac violet inscripționat cu VIVUS, corp violet inscripționat cu 3,75/23

Qsiva 7,5 mg/46 mg capsule cu eliberare modificată
Capac violet inscripționat cu VIVUS, corp galben inscripționat cu 7,5/46

Qsiva 11,25 mg/69 mg capsule cu eliberare modificată
Capac galben inscripționat cu VIVUS, corp galben inscripționat cu 11,25/69

Qsiva 15 mg/92 mg capsule cu eliberare modificată
Capac galben inscripționat cu VIVUS, corp alb inscripționat cu 15/92

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Qsiva, adăugat la o dietă hipocalorică și activitate fizică, este indicat pentru abordarea terapeutică a greutății la pacienți adulți cu un Indice de Masă Corporală (IMC) inițial de

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obez), sau
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ (supraponderal), cu comorbidități legate de greutate, cum ar fi hipertensiunea arterială, diabetul de tip 2 sau dislipidemia.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Qsiva trebuie inițiat și supravegheat de medici familiarizați cu tratamentul obezității.

Doze

Doza de întreținere recomandată pentru Qsiva este de 7,5 mg/46 mg, administrată o dată pe zi, dimineața.

Tratamentul trebuie inițiat prin stabilirea treptată a dozei, începând cu doza de 3,75 mg/23 mg timp de 14 zile, urmată de o doză zilnică de 7,5 mg/46 mg. Pacienții tratați cu o doză zilnică de Qsiva 7,5 mg/46 mg timp de 3 luni, care nu pierd cel puțin 5% din greutatea inițială, trebuie considerați non-respondenți și trebuie să întrerupă utilizarea Qsiva.

Dacă un pacient este respondent (adică pierdere în greutate $\geq 5\%$ după 3 luni de tratament) și tolerează bine tratamentul, dar IMC-ul rămâne de 30 kg/m^2 sau mai mare după 3 luni de tratament cu Qsiva 7,5 mg/46 mg, se poate lua în considerare administrarea dozei de Qsiva 11,25 mg/69 mg zilnic, timp de 14 zile, urmată de administrarea dozei de Qsiva 15 mg/92 mg zilnic. Există un risc de convulsii la întreruperea bruscă a dozei maxime de Qsiva. În consecință, dacă se întrerupe administrarea Qsiva 15 mg/92 mg, acest lucru trebuie făcut treptat, prin administrarea unei doze la interval de două zile, timp de cel puțin o săptămână, înainte de oprirea completă a tratamentului.

Incidența generală a reacțiilor adverse a fost mai mare în grupul tratat cu Qsiva 15 mg/92 mg, comparativ cu grupurile de tratament cu doze mai mici (vezi secțiunea 4.8). O evaluare atentă a raportului risc-beneficiu ar trebui efectuată înainte de inițierea tratamentului cu Qsiva 15 mg/92 mg.

Nutriția corespunzătoare, exercițiile fizice și hidratarea sunt componente importante ale unui program de pierdere în greutate. Se recomandă ca furnizorii de servicii medicale să revizuiască obiceiurile alimentare ale pacientului și să recomande modificări specifice, pentru a reduce aportul caloric zilnic cu aproximativ 500 kcal. Suplimentarea zilnică cu un preparat cu multivitamine ar trebui luată în considerare, pentru a asigura un echilibru nutrițional adecvat. Pacienții trebuie să solicite consult medical înainte de a începe orice program de exerciții fizice.

Dacă doza de dimineață de Qsiva este omisă, aceasta poate fi luată până la mijlocul zilei, altfel pacientul trebuie să aștepte până a doua zi dimineața, pentru a lua următoarea doză zilnică, conform schemei uzuale. Nu trebuie luată o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Dacă tratamentul este omis pentru mai mult de 7 zile, trebuie luată în considerare reinițierea tratamentului cu doza mică.

Femeile cu potențial fertil

Tratamentul cu Qsiva trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în abordarea terapeutică a greutății.

La femeile cu potențial fertil trebuie luate în considerare alternative terapeutice. Necesitatea tratamentului cu Qsiva la această populație trebuie reevaluată cel puțin anual (vezi pct. 4.3, 4.4 și 4.6).

Insuficiență renală

Expunerea la Qsiva este crescută la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei ≥ 60 - < 90 ml/min), moderată (clearance-ul creatininei ≥ 30 - < 60 ml/min) sau severă (clearance-ul creatininei 15 - < 30 ml/min) (vezi pct. 5.2) și tratamentul trebuie stabilit în consecință (vezi Tabelul 1).

Tabelul 1: Recomandări de doze pentru pacienții cu insuficiență renală

Recomandări de doze pentru Qsiva	Nivel de insuficiență renală:		
	ușoară	moderată	severă
Doza de inițiere	3,75 mg/23 mg zilnic	3,75 mg/23 mg zilnic	3,75 mg/23 mg la interval de două zile
Ajustări de doză	Creșterea la 7,5 mg/46 mg zilnic în luna a-3-a este posibilă dacă este bine tolerată și IMC > 30 kg/m ²	Nu este cazul	În ziua 14, se poate crește doza până la 3,75 mg/23 mg pe zi, dacă este bine tolerat
Doza de întreținere	3,75 mg/23 mg zilnic sau 7,5 mg/46 mg pe zi	3,75 mg/23 mg zilnic	3,75 mg/23 mg la interval de două zile sau 3,75 mg/23 mg zilnic
Doza maximă	7,5 mg/46 mg zilnic	3,75 mg/23 mg zilnic	3,75 mg/23 mg zilnic

Indiferent de gradul de insuficiență renală, tratamentul trebuie întrerupt la pacienții care nu obțin o pierdere în greutate de cel puțin 5% în decurs de 3 luni de la începerea tratamentului.

Din cauza lipsei de date, tratamentul cu Qsiva nu este recomandat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (clearance-ul creatininei < 15 ml/min) sau care efectuează hemodializă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Expunerea la Qsiva este crescută la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (scor Child-Pugh 5-6) până la moderată (scor Child-Pugh 7-9) și tratamentul trebuie stabilit în consecință:

- Insuficiență hepatică ușoară: nu sunt necesare precauții în ceea ce privește dozele.
- Insuficiență hepatică moderată: doza de 7,5 mg/46 mg o dată pe zi nu trebuie depășită.
- Insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh ≥ 10): din cauza lipsei de date, tratamentul cu Qsiva nu este recomandat (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Indiferent de gradul de insuficiență hepatică, tratamentul trebuie întrerupt la pacienții care nu obțin o pierdere în greutate de cel puțin 5% în decurs de 3 luni de la începerea tratamentului.

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei atunci când se administrează Qsiva pacienților vârstnici ≤ 70 de ani. Qsiva nu a fost studiat la pacienți > 70 de ani și trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Qsiva la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Qsiva poate fi administrat dimineata, cu sau fără alimente. Capsula trebuie înghițită întregă, pentru a asigura administrarea întregii doze.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active, la orice altă amină simpatomimetică sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Qsiva este contraindicat:

- în timpul sarcinii (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- la femeile cu potențial fertil care nu utilizează metode contraceptive foarte eficiente (vezi pct. 4.4, 4.5 și 4.6).

Qsiva este contraindicat la pacienții tratați cu inhibitori ai monoaminoxidazei (IMAO), cum ar fi iproniazidă, izoniazidă, fenelzină sau tranilcipromină, utilizate pentru tratarea depresiei sau în decurs de 14 zile de la oprirea tratamentului cu IMAO (vezi pct. 4.5).

Qsiva nu trebuie utilizat împreună cu alte medicamente destinate pierderii în greutate.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Qsiva nu trebuie utilizat ca substitut pentru alte medicamente care conțin fentermină sau topiramat.

Programul de prevenire a sarcinii

Topiramatul poate provoca malformații congenitale majore și restricții de creștere fetală atunci când este administrat unei femei gravide.

Unele date sugerează un risc crescut de tulburări de neurodezvoltare la copiii expuși la topiramat *in utero*, în timp ce alte date nu sugerează un astfel de risc crescut (vezi pct. 4.6).

Femeile cu potențial fertil

Testarea sarcinii trebuie efectuată înainte de inițierea tratamentului cu topiramat/fentermină la o femeie cu potențial fertil.

Pacienta trebuie să fie pe deplin informată și să înțeleagă riscurile asociate utilizării topiramat/fentermină în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3 și 4.6). Acest lucru include necesitatea consultului unui specialist dacă femeia intenționează să rămână gravidă, pentru a întrerupe tratamentul cu topiramat/fentermină și pentru a discuta dacă este necesar un tratament alternativ înainte de întreruperea contracepției precum și pentru a contacta prompt un specialist dacă pacienta rămâne gravidă sau crede că ar putea fi gravidă.

Materiale educative privind aceste măsuri sunt disponibile pentru profesioniștii din domeniul sănătății și pacienți.

Ghidul pacientului trebuie furnizat tuturor femeilor cu potențial fertil care utilizează topiramat/fentermină. Un card al pacientului este furnizat împreună cu cutia Qsiva.

Tulburări de dispoziție/depresie

S-a observat o creștere dependentă de doză a incidenței tulburărilor de dispoziție și a depresiei în cazul utilizării Qsiva. Toți pacienții trebuie consiliați că Qsiva conține topiramat și trebuie să fie avertizați asupra necesității de a fi vigilenți pentru apariția sau agravarea simptomelor de depresie, orice schimbări neobișnuite ale dispoziției sau comportamentului și să solicite imediat consultul unui medic dacă acestea apar. Pacienții cu antecedente de tulburări de dispoziție sau depresie trebuie evaluați cu atenție pentru a se asigura că tratamentul cu Qsiva este justificat. Dacă tratamentul este început, acești pacienți trebuie monitorizați activ pentru a se asigura că nu apar noi sau agravări ale dispoziției sau depresiei. Tratamentul cu Qsiva nu este recomandat la pacienții cu antecedente de depresie majoră recurentă, tulburare bipolară sau psihoză, sau la pacienții cu depresie actuală de severitate moderată sau mai gravă.

Sinucidere/idei suicidare

Ideile și comportamentele suicidare au fost raportate la pacienții tratați cu medicamente antiepileptice, cum ar fi topiramatul, pentru mai multe indicații. Mecanismul acestui risc nu este cunoscut, iar datele disponibile nu exclud posibilitatea unui risc crescut pentru topiramat.

În studiile clinice, incidența ideilor suicidare a fost scăzută și similară pentru Qsiva și placebo. Raportări de idei suicidare și rapoarte rare de tentativă de suicid au fost primite după punerea pe piață în cazul tratamentului cu Qsiva.

Pacienții care iau Qsiva trebuie monitorizați pentru semne de idei și comportamente suicidare și trebuie luate în considerare tratamente adecvate. Pacienților (și persoanelor care au grijă de aceștia) trebuie să li se recomande să solicite sfatul medicului dacă apar semne de idei sau comportamente suicidare.

Creșteri ale ritmului cardiac

Au fost observate creșteri ale ritmului cardiac în repaus față de valoarea inițială, la pacienții care iau Qsiva, comparativ cu placebo. Este recomandată măsurarea regulată a ritmului cardiac în repaus pentru toți pacienții înainte de începerea tratamentului și în timpul tratamentului cu Qsiva. Pacienții trebuie să informeze furnizorii de servicii medicale despre palpitații sau senzații de bătăi rapide ale inimii în repaus în timpul tratamentului cu Qsiva. Pentru pacienții care prezintă o creștere susținută a ritmului cardiac în repaus (de exemplu, mai mare sau egală cu un prag absolut de 90 bpm la două măsurători consecutive) în timpul tratamentului cu Qsiva, doza trebuie redusă sau tratamentul cu Qsiva trebuie întrerupt.

Pacienți cu boli cardiovasculare

Qsiva nu a fost studiat la pacienții cu infarct miocardic recent (< 6 luni) sau la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă (clasa II-IV NYHA).

Utilizarea Qsiva nu este recomandată pacienților cu infarct miocardic recent (< 6 luni) sau altor pacienți cu risc cardiovascular crescut, inclusiv celor cu antecedente de boli cardiovasculare în stadii avansate (de exemplu, accident vascular cerebral recent [în ultimele 3 luni], aritmii maligne, insuficiență cardiacă congestivă [clasa II-IV NYHA]).

Nefrolitiază

Topiramatul, atunci când este utilizat pentru alte indicații, a fost asociat cu un risc crescut de formare a calculilor renali și simptome asociate, cum ar fi colică renală, durere renală sau durere în flanc, în special la cei cu predispoziție la nefrolitiază. Nefrolitiază a fost, de asemenea, raportată în timpul tratamentului cu Qsiva.

Factorii de risc pentru nefrolitiază includ formarea anterioară de calculi, antecedente familiale de nefrolitiază și hipercalcemie. Pierderea rapidă în greutate ar putea precipita sau exacerba formarea de calculi biliari. Acidoza metabolică ar putea cauza hipercalcemie, care ar putea contribui la formarea de calculi renali. În plus, pacienții care iau alte medicamente, cum ar fi inhibitorii de anhidrază carbonică, asociați cu nefrolitiază, pot avea un risc crescut. Hidratarea adecvată ar putea reduce riscul de nefrolitiază și este foarte importantă atunci când se utilizează medicamente care conțin topiramat, cum este Qsiva.

Miopie acută și glaucom secundar cu unghi închis

Un sindrom constând în miopie acută asociată cu glaucom secundar cu unghi închis a fost raportat la pacienții tratați cu topiramat. Simptomele includ scăderea bruscă a acuității vizuale și/sau durere oculară. Glaucomul a fost raportat în studiile clinice la pacienții tratați cu Qsiva. Glaucomul cu unghi închis a fost raportat după punerea pe piață la pacienții tratați cu Qsiva.

Dacă apare miopie acută cu glaucom secundar cu unghi închis la pacienții care iau Qsiva, tratamentul trebuie întrerupt imediat și trebuie luate măsuri adecvate pentru reducerea presiunii intraoculare. Întreruperea tratamentului cu Qsiva ar trebui să ducă la scăderea presiunii intraoculare.

Acidoză metabolică

Acidoza metabolică hipocloremică, non-anionică (adică scăderea bicarbonatului seric sub intervalul de valori de referință normale, în absența alcalozei respiratorii) a fost asociată cu utilizarea topiramatului. Această scădere a bicarbonatului seric este determinată de efectul inhibitor al topiramatului asupra anhidrazei carbonice renale.

Scăderea bicarbonatului seric poate fi o problemă la pacienții obezi, cu diabet, tratați cu metformin, care sunt deja expuși riscului de acidoză lactică. Nu se recomandă ajustarea dozei de Qsiva sau

metformin; totuși, pacienții care iau metformin trebuie să își măsoare periodic concentrațiile serice de bicarbonat.

În general, în funcție de afecțiunile subiacente, se recomandă evaluarea periodică a concentrațiile serice de bicarbonat în timpul terapiei cu Qsiva. Qsiva trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu afecțiuni sau tratamente care reprezintă un factor de risc pentru apariția acidozei metabolice. Dacă se dezvoltă și persistă acidoza metabolică, trebuie luată în considerare reducerea dozei sau întreruperea tratamentului cu Qsiva.

Evenimente adverse cognitive

Evenimente adverse cognitive au fost raportate în timpul tratamentului cu Qsiva (vezi pct. 4.8). Pentru a minimiza evenimentele adverse cognitive, cum ar fi dificultățile de atenție, memorie și de găsire a cuvintelor induse de topiramat, nu se recomandă o escaladare rapidă a dozelor sau doze inițiale mari de Qsiva.

Schimbări induse de pierderea în greutate

Pe baza scăderii aportului alimentar ca rezultat al administrării Qsiva, poate fi necesară modificarea dozei medicamentelor antidiabetice, în special insulină sau sulfoniluree, pentru a reduce riscul de hipoglicemie.

La pacienții tratați pentru hipertensiune arterială poate fi necesară modificarea dozelor medicamentelor antihipertensive, deoarece, conform datelor din studiile clinice, pierderea în greutate indusă de Qsiva poate reduce tensiunea arterială. Pierderea în greutate poate precipita sau exacerba formarea calculilor biliari.

Hipokaliemie

Hipokaliemia a fost raportată în cazul tratamentului cu Qsiva. Utilizarea concomitentă a Qsiva cu diuretice care nu economisesc potasiu poate potența acțiunea de eliminare a potasiului a acestor diuretice. Atunci când se prescrie Qsiva în prezența medicamentelor care nu economisesc potasiu, pacienții trebuie monitorizați pentru hipokaliemie.

Potențial de abuz

Fentermina este un stimulant slab și poate avea potențial de abuz și dependență.

Insuficiență hepatică

Nu există experiență clinică la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Tratamentul obezității la acești pacienți trebuie evitat (vezi pct. 4.2). La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (scor Child-Pugh 5-6) sau moderată (scor Child-Pugh 7-9), expunerea la componenta fentermină din Qsiva a fost mai mare, comparativ cu subiecții normali similari din grupul de control (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Insuficiență renală

Componentele fentermină și topiramat din Qsiva sunt eliminate în principal prin excreție renală, iar expunerea este crescută la pacienții cu insuficiență renală (vezi secțiunile 4.2 și 5.2).

Creșteri ale creatininei serice

Qsiva poate provoca o creștere a creatininei serice, ceea ce reflectă o scădere a funcției renale (rata de filtrare glomerulară). Se recomandă măsurarea creatininei serice înainte de a începe tratamentul cu Qsiva și înainte de a crește doza de Qsiva (vezi pct. 4.8). Dacă apar creșteri persistente ale creatininei serice în timpul tratamentului cu Qsiva, doza trebuie redusă sau tratamentul cu Qsiva trebuie întrerupt.

Pacienți cu hipertiroidism

Qsiva nu este recomandat la pacienții cu hipertiroidism.

Convulsii la întreruperea bruscă a dozei maxime de Qsiva

Există un risc de convulsii la întreruperea bruscă a dozei maxime de Qsiva. În consecință, dacă administrarea dozei de 15 mg/92 mg de Qsiva este întreruptă, acest lucru trebuie făcut treptat, așa cum este descris la pct. 4.2.

Zahăr

Capsulele Qsiva conțin zahăr. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau deficit de sucrază-izomaltază nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Qsiva 7,5 mg/46 mg, 11,25 mg/69 mg și 15 mg/92 mg capsule cu eliberare modificată

Tartrazină și galben amurg FCF

Acești coloranți din capsule pot provoca reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni metabolice

Topiramatul induce dependent de doză CYP3A4 *in vitro*, ceea ce ar putea duce la scăderea expunerii și reducerea efectului substraturilor CYP3A4 administrate concomitent cu Qsiva. Se recomandă monitorizarea efectului atunci când un substrat sensibil al CYP3A4 cu un indice terapeutic îngust (de exemplu, alfentanil, ciclosporină, dihidroergotamină, ergotamină, everolimus, fentanil, pimizid, chinidină, sirolimus și tacrolimus) este utilizat concomitent cu Qsiva.

Topiramatul a inhibat CYP2C19 *in vitro*. Acest lucru poate influența alte substanțe, care sunt metabolizate prin acest enzimă, cum ar fi diazepam, imipramină, moclobemidă, proguanil, omeprazol. Totuși, acest lucru nu a fost studiat *in vivo*.

Efectul altor medicamente asupra concentrației plasmatice a topiramatului, o componentă a Qsiva

Medicamente antiepileptice:

Fenitoina și carbamazepina au scăzut concentrația plasmatică a topiramatului, o componentă a Qsiva. Adăugarea sau retragerea fenitoină sau carbamazepinei în cursul terapiei cu Qsiva poate necesita ajustarea dozei de Qsiva. Acest lucru trebuie făcut prin observarea efectului clinic.

Hidroclorotiazidă:

Administrarea concomitentă a hidroclorotiazidei cu topiramat, o componentă a Qsiva, a demonstrat că crește C_{max} și ASC ale topiramatului cu 27% și, respectiv, 29%.

Sunătoare (*Hypericum perforatum*):

Un risc de scădere a concentrațiilor plasmatice de topiramat, care are ca rezultat o pierdere a eficacității, poate fi observată în cazul administrării concomitente a Qsiva cu sunătoare. Nu au fost efectuate studii clinice care să evalueze această potențială interacțiune.

Efectul Qsiva asupra concentrațiilor plasmatice ale altor medicamente

Contraceptive hormonale sistemice:

Administrarea concomitentă a dozelor repetate de Qsiva 15 mg/92 mg o dată pe zi cu o doză unică de contraceptiv oral care conține 35 μg etinilestradiol (componenta estrogenică) și 1 mg noretisteron (componenta progestogenă) la voluntare obeze altfel sănătoase, a scăzut expunerea la etinilestradiol cu 16% și a crescut expunerea la noretisteron cu 22%. Trebuie luată în considerare posibilitatea scăderii eficacității contraceptive și creșterea incidenței sângerărilor de întrerupere la pacientele care utilizează contraceptive hormonale sistemice împreună cu Qsiva. Pacientelor trebuie să li se recomande să raporteze orice schimbare a modului de sângerare. Eficacitatea contraceptivă poate fi scăzută chiar și în absența sângerărilor de întrerupere. Femeile care utilizează contraceptive hormonale sistemice trebuie sfătuite să utilizeze și o metodă contraceptivă de tip barieră.

Medicamente antiepileptice:

Adăugarea topiramatului la terapia cu medicamente antiepileptice (carbamazepină, acid valproic, fenobarbital, primidonă sau lamotrigină) nu a avut un efect clinic semnificativ asupra concentrațiilor plasmatice la starea de echilibru ale acestora. La unii pacienți, tratamentul cu Qsiva și fenitoină poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice de fenitoină. Acest lucru este posibil din cauza inhibării CYP2C19 de către topiramat. Prin urmare, se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice de fenitoină la orice pacient aflat sub tratament cu fenitoină.

Medicamente antidiabetice:

Metformin

C_{max} și $ASC_{0-\tau}$ ale metformin au crescut cu aproximativ 16% și, respectiv, 23% la pacienții obezi sănătoși care au utilizat doze repetate de Qsiva (15 mg/92 mg) o dată pe zi, împreună cu doze repetate de metformin 500 mg de două ori pe zi. Pacienții tratați cu metformin trebuie monitorizați corespunzător. Nu se recomandă ajustarea dozei de metformin sau Qsiva.

Scăderea bicarbonatului seric din cauza excreției excesive de bicarbonat legată de administrarea de topiramat poate fi o problemă la pacienții obezi, cu diabet, tratați cu metformin, care sunt deja expuși riscului de acidoză lactică. Nu se recomandă ajustarea dozei de Qsiva sau metformin; totuși, pacienții care iau metformin trebuie să își măsoare periodic valorile serice de bicarbonat.

Pioglitazonă

O scădere a expunerii la pioglitazonă și la metaboliții săi activi a fost observată în cazul utilizării concomitente a pioglitazonei și topiramatului într-un studiu clinic. Relevanța clinică a acestor observații este necunoscută; totuși, atunci când Qsiva este adăugat la terapia cu pioglitazonă sau pioglitazona este adăugată la terapia cu Qsiva, trebuie acordată atenție deosebită monitorizării de rutină a pacienților, pentru controlul adecvat al statusului diabetic.

Sitagliptin

Farmacocinetica sitagliptinului nu a fost modificată la pacienții obezi sănătoși după administrarea concomitentă a Qsiva (15 mg/92 mg) cu sitagliptin (100 mg).

Glibenclamidă

Un studiu de interacțiune medicamentoasă efectuat la pacienții cu diabet de tip 2 a evaluat farmacocinetica la starea de echilibru a glibenclamidei (5 mg/zi) utilizată în monoterapie și concomitent cu topiramat (150 mg/zi). A existat o reducere cu 25% a ASC_{24} a glibenclamidei în timpul administrării de topiramat. Expunerea sistemică la metaboliții activi, 4-trans-hidroxi-gliburid (M1) și 3 cis-hidroxi-gliburid (M2), a fost, de asemenea, redusă cu 13% și, respective, 15%. Farmacocinetica la starea de echilibru a topiramatului nu a fost afectată de administrarea concomitentă a glibenclamidei. Atunci când Qsiva este adăugat la terapia cu glibenclamidă sau glibenclamida este adăugată la terapia cu Qsiva, trebuie acordată atenție deosebită monitorizării de rutină a pacienților, pentru controlul adecvat al statusului diabetic.

Digoxină

Într-un studiu cu doză unică, aria sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp a digoxinei (ASC) a scăzut cu 12% din cauza administrării concomitente de topiramat. Relevanța clinică a acestei observații nu a fost stabilită. Atunci când Qsiva este adăugat sau retras la pacienții aflați în tratament cu digoxină, trebuie acordată atenție deosebită monitorizării de rutină a concentrațiilor serice de digoxină.

Litiu

La voluntarii sănătoși, a fost observată o reducere (18% pentru ASC) a expunerii sistemice la litiu în timpul administrării concomitente cu topiramat 200 mg/zi. Concentrațiile plasmatice de litiu trebuie monitorizate atunci când se administrează concomitent cu topiramat.

Risperidonă

Studiile de interacțiune medicamentoasă efectuate în condițiile utilizării de doză unică la voluntari sănătoși și în condițiile utilizării de doze repetate la pacienți cu tulburări psihotice, au arătat rezultate similare. Când s-a administrat concomitent cu topiramat în doze crescătoare de 100 și 200 mg/zi, nu a existat nicio schimbare semnificativă a expunerii la risperidonă (administrată în doze variind de la 1 la 6 mg/zi) între tratamentul cu risperidonă în monoterapie și tratamentul concomitent cu topiramat. De asemenea, nu a existat nicio schimbare semnificativă a expunerii sistemice la topiramat.

Alte tipuri de interacțiuni

Inhibitori de monoaminoxidază (IMAO)

Qsiva este contraindicat la pacienții tratați cu inhibitori de monoaminoxidază (IMAO) sau în decurs de 14 zile de la oprirea tratamentului cu IMAO (vezi pct. 4.3).

Deprimante ale sistemului nervos central (SNC)

Administrarea concomitentă a Qsiva cu alcool sau alte medicamente deprimante ale sistemului nervos central (SNC) nu a fost evaluată în studii clinice. Se recomandă ca Qsiva să nu fie utilizat concomitent cu alcool sau alte medicamente deprimante ale SNC.

Inhibitori de anhidrază carbonică

Utilizarea concomitentă a topiramatului, o componentă a Qsiva, cu orice alt inhibitor de anhidrază carbonică (de exemplu, zonisamidă, acetazolamidă sau clorhidrat de fenamidă) poate crește severitatea acidozei metabolice și poate crește riscul de formare a calculilor renali (vezi pct. 4.4).

Diuretice care nu economisesc potasiu

Utilizarea concomitentă a Qsiva cu diuretice care nu economisesc potasiu poate potența acțiunea de eliminare a potasiului a acestor diuretice. Atunci când se prescrie Qsiva concomitant cu medicamente care nu economisesc potasiu, pacienții trebuie monitorizați pentru hipokaliemie (vezi pct. 4.4).

Acid valproic

Administrarea concomitentă a topiramatului, o componentă a Qsiva, și a acidului valproic a fost asociată cu hiperamoniemie, cu sau fără encefalopatie la pacienții care au tolerat fie unul, fie altul dintre medicamente utilizate separat. În majoritatea cazurilor, simptomele și semnele au dispărut după întreruperea administrării fiecăruia dintre medicamente. Această reacție adversă nu este determinată de interacțiuni farmacocinetice.

Hipotermia, definită ca o scădere neintenționată a temperaturii centrale a corpului la $< 35^{\circ}\text{C}$, a fost raportată în asociere cu utilizarea concomitentă a topiramatului și a acidului valproic (VPA), atât în conjuncție cu hiperamoniemia, cât și în absența hiperamoniemiei. Această reacție adversă la pacienții care utilizează concomitent topiramat și valproat poate apărea după începerea tratamentului cu topiramat sau după creșterea dozei zilnice de topiramat.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Qsiva este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Topiramatul este cunoscut ca fiind teratogen la animale (vezi pct. 5.3) și la oameni. La oameni, topiramatul traversează placenta și concentrații similare au fost raportate în cordonul ombilical și în sângele matern.

Date clinice din registrele de sarcină indică faptul că sugarii expuși *in utero* la monoterapia cu topiramat au:

Malformații congenitale majore și restricții de creștere fetală

- Un risc crescut de malformații congenitale (în special cheiloschizis/palatoschizis, hipospadias și anomalii implicând diverse sisteme ale corpului) după expunerea în primul trimestru. Datele din registrul de sarcină al medicamentelor antiepileptice din America de Nord pentru monoterapia cu topiramat au arătat o prevalență de aproximativ 3 ori mai mare a malformațiilor congenitale majore (4,3%), comparativ cu un grup de referință care nu lua medicamente antiepileptice (1,4%). Datele dintr-un studiu observațional bazat pe registru populațional din țările nordice au arătat o prevalență de 2 până la 3 ori mai mare a malformațiilor congenitale majore (până la 9,5%), comparativ cu un grup de referință care nu lua medicamente antiepileptice (3,0%). La femeile tratate cu topiramat care au avut un copil cu o malformație congenitală, se pare că există un risc crescut de malformații în sarcinile ulterioare atunci când sunt expuse la topiramat.

- O prevalență mai mare a greutății scăzute la naștere (<2500 grame), comparativ cu un grup de referință.
- O prevalență crescută a greutății mici pentru vârsta gestațională (SGA; definită ca greutatea la naștere sub percentila 10 corectată pentru vârsta gestațională, stratificată pe sexe). În Registrul American de Sarcină al Medicamentelor Antiepileptice, riscul de SGA la copiii femeilor care utilizau topiramat era de 18%, comparativ cu 5% la copiii femeilor fără epilepsie care nu utilizau un medicament antiepileptic. Consecințele pe termen lung ale constatărilor SGA nu au putut fi determinate.

Tulburări de neurodezvoltare

- Datele din două studii observaționale bazate pe registru populațional, realizate în mare parte pe același set de date din țările nordice, sugerează că poate exista o prevalență de 2 până la 3 ori mai mare a tulburărilor din spectrul autist, a dizabilității intelectuale sau a tulburării de deficit de atenție/hiperactivitate (ADHD) la aproape 300 de copii ai mamelor cu epilepsie expuși la topiramat *in utero*, comparativ cu copiii mamelor cu epilepsie care nu au fost expuși la un medicament antiepileptic. Un al treilea studiu observațional de cohortă din SUA nu a sugerat o incidență cumulată crescută a acestor rezultate până la vârsta de 8 ani la aproximativ 1000 de copii ai mamelor cu epilepsie expuși la topiramat *in utero*, comparativ cu copiii mamelor cu epilepsie care nu au fost expuși la un medicament antiepileptic.

Femeile cu potențial fertil

Qsiva este contraindicat la femeile cu potențial fertil care nu utilizează metode contraceptive foarte eficiente. Ar trebui utilizate cel puțin o metodă contraceptivă foarte eficientă (cum ar fi un dispozitiv intrauterin) sau două forme complementare de contracepție, inclusiv o metodă de tip barieră (vezi pct. 4.3, 4.4 și 4.5) în timpul tratamentului și timp de cel puțin 4 săptămâni după oprirea tratamentului cu Qsiva.

La femeile cu potențial fertil trebuie luate în considerare alternative terapeutice. Testarea sarcinii trebuie efectuată înainte de inițierea tratamentului cu topiramat/fentermină la o femeie cu potențial fertil.

Pacienta trebuie să fie pe deplin informată și să înțeleagă riscurile legate de utilizarea Qsiva în timpul sarcinii. Acest lucru include necesitatea consultării unui specialist dacă femeia intenționează să rămână gravidă și contactarea promptă a unui specialist dacă rămâne gravidă sau crede că ar putea fi gravidă și utilizează Qsiva.

Alăptarea

Studiile la animale au demonstrat excreția topiramatului în lapte. Excreția topiramatului în laptele uman nu a fost evaluată în studii controlate. Observațiile limitate la paciente sugerează o excreție extensivă a topiramatului în laptele matern. Efectele observate la nou-născuții/sugarii alăptați ai mamelor tratate includ diaree, somnolență, iritabilitate și creștere inadecvată în greutate.

Nu se știe dacă fentermina este excretată în laptele uman.

Qsiva nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Efectul topiramatului asupra fertilității la om nu a fost stabilit.

Nu există informații publicate despre efectele adverse potențiale ale fenterminei asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Qsiva are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pot apărea efecte cognitive, în principal deficite de atenție. Somnolența, amețelile, tulburările de vedere și/sau vederea încețoșată au fost raportate în timpul utilizării topiramatului.

Nu au fost efectuate studii specifice asupra efectelor asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Trebuie exercitată prudență la conducerea unui autovehicul sau la utilizarea utilajelor grele până când sunt determinate efectele Qsiva asupra individului.

4.8 Reacții adverse

În cel mai relevant studiu cohortă pe 1 an, siguranța Qsiva a fost evaluată dintr-o bază de date a studiilor clinice constând din 3879 pacienți (2318 tratați cu Qsiva, 1561 cu administrare de placebo) care au participat la programul de studii clinice pentru Qsiva ca tratament pentru pierderea în greutate la pacienți adulți supraponderali și obezi cu durată de 1 an. Studiul cohortă pe 2 ani a constat dintr-un studiu și a inclus 675 subiecți, dintre care 448 au fost tratați cu Qsiva.

Cele mai frecvent raportate reacții adverse la tratamentul cu Qsiva în studiul cohortă pe 1 an au fost xerostomia (15%), parestezia (15%) și constipația (10% dintre pacienți).

Tabelul de mai jos enumeră reacțiile adverse observate la Qsiva în timpul studiilor clinice care au apărut mai frecvent la pacienții tratați cu Qsiva, decât la pacienții la care s-a administrat placebo în studiile clinice cu durată de 1 an. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a ratei de raportare. Categoriile de frecvență sunt stabilite după cum urmează: Foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$). Reacțiile adverse raportate în timpul supravegherii după punerea pe piață sunt incluse la categoria cu frecvență necunoscută.

Tabelul 2: Reacții adverse la Qsiva cu o incidență mai mare decât în grupul cu administrare de placebo în studiile clinice*

Aparate, sisteme și organe	Frecvența: Reacție adversă
Infecții și infestări	Mai puțin frecvente: Infecții ale tractului urinar, Rare: Infecții ale tractului respirator, sinuzită, gripă, bronșită, candidoză, infecție a urechii Cu frecvență necunoscută: Gastroenterita virală
Tulburări hematologice și limfatice	Mai puțin frecvente: Anemie
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente: Anorexie Mai puțin frecvente: Hipokaliemie, hipoglicemie, retenție de lichide, deshidratare, apetit crescut Rare: Acidoza metabolică, gută
Tulburări psihice	Frecvente: Insomnie, depresie, anxietate Mai puțin frecvente: Nervozitate, modificări ale libidoului, modificări ale dispoziției, agitație, stare confuzională, tulburări de somn (inclusiv vise anormale și coșmaruri), neliniște, plâns, stres, labilitate afectivă, tulburări emoționale, apatie, furie, atac de panică, paranoia Rare: Ideeație suicidală, agresivitate, anhedonie, reacție de doliu, bruxism, aversiune alimentară, halucinații, dezorientare, disfemie Cu frecvență necunoscută: Tentativă de sinucidere, logoree
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente: Parestezie Frecvente: Cefalee, disgeuzie, amețeli, tulburări de atenție, hipoestezie, tulburări de memorie Mai puțin frecvente: Amnezie, letargie, somnolență, afazie, tremor, tulburări cognitive, hipogeuzie, migrenă, somn de proastă calitate, sincopă, neuropatie, hiperactivitate psihomotorie, parosmie, sindromul picioarelor neliniștite, senzație de arsură, disartrie, coordonare anormală Rare: Furnicătură Cu frecvență necunoscută: Convulsii, nevralgie

Aparate, sisteme și organe	Frecvență: Reacție adversă
Tulburări oculare	Frecvente: Vedere încețoșată, uscăciune la nivelul ochilor Mai puțin frecvente: Durere oculară, blefarospasm, fotofobie, fotopsie, diplopie, prurit ocular Rare: Lăcrimare crescută, glaucom, hemoragie conjunctivală Cu frecvență necunoscută: Glaucom cu unghi închis, orbire temporară, cataractă, midriază, degenerescență maculară, uveită
Tulburări acustice și vestibulare	Mai puțin frecvente: Tinitus, vertij Rare: Surditate, otodinie Cu frecvență necunoscută: Hipoacuzie, efuziune în urechea medie
Tulburări cardiace	Frecvente: Palpitații Mai puțin frecvente: Tahicardie Rare: Fibrilație atrială, aritmie Cu frecvență necunoscută: Insuficiență cardiacă
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente: Eritem facial tranzitoriu, hipotensiune arterială, hipertensiune arterială Rare: Tromboză venoasă profundă
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Mai puțin frecvente: Tuse, epistaxis, dispnee, durere faringolaringiană, congestie sinusală, congestie nazală, secreții postnazale Rare: Gât uscat, rinoree Cu frecvență necunoscută: Polipi nazali, insuficiență respiratorie acută
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente: Xerostomie, constipație Frecvente: Greață, diaree, durere abdominală, dispepsie Mai puțin frecvente: Flatulență, reflux gastroesofagian, vărsături, eructație Rare: Respirație urât mirositoare, durere gingivală, glosită, glosodinie, hemoroizi, transit intestinal redus Cu frecvență necunoscută: Disfagie, disconfort la nivelul gurii, răgâit
Tulburări hepatobiliare	Rare: Litiază biliară, colecistită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente: Alopecie Mai puțin frecvente: Prurit, erupție cutanată, xerodermie, hiperhidroză, acnee, miros anormal al pielii, urticarie, eritem, textură anormală a părului Rare: Onicoclazie Cu frecvență necunoscută: Angioedem
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mai puțin frecvente: Spasme musculare, durere la nivelul extremităților, mialgie, artralgie, durere de spate, slăbiciune musculară, contracții musculare involuntare Rare: Rigiditate musculară
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente: Nefrolitiază, polakiurie, ezitare la urinare, nicturie Rare: Miros anormal al urinei Cu frecvență necunoscută: Afectare renală acută
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Mai puțin frecvente: Disfuncție erectilă, tulburări menstruale
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente: Oboseală, iritabilitate, sete, senzație de nervozitate Mai puțin frecvente: Astenie, senzație anormală, senzație de frig, edem periferic, durere toracică, nivel crescut de energie, senzație de caldură Rare: Tulburare a mersului Cu frecvență necunoscută: Senzație de corp străin
Investigații diagnostice	Mai puțin frecvente: Frecvență cardiacă crescută, scădere a valorii bicarbonatului în sânge, scădere a valorii potasiului în sânge, valori anormale ale testelor funcției hepatice, clearance-ul creatininei renale scăzut Rare: Creștere a valorilor creatininei în sânge, creștere a valorilor glicemiei Cu frecvență necunoscută: Glicemie scăzută, valori crescute ale hormonului de stimulare tiroidiană, valori crescute ale trigliceridelor în sânge, creștere a valorilor hemoglobinei glicozilate

Aparate, sisteme și organe	Frecvență: Reacție adversă
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Rare: Cădere
Tulburări ale sistemului imunitar	Cu frecvență necunoscută: Hipersensibilitate

*Reacțiile adverse nu au fost incluse dacă a fost raportat un singur eveniment pentru tratamentul cu Qsiva. Reacțiile adverse au fost incluse în tabel și dacă incidența în cazul tratamentului cu Qsiva nu a fost mai mare decât în cazul administrării placebo, dar au fost documentate >3 rapoarte după punerea pe piață. Reacțiile adverse clasificate „cu frecvență necunoscută” au fost raportate doar după punerea pe piață.

Descrierea reacțiilor adverse/evenimentelor adverse selectate:

Parestezie

În studiile clinice (studiul cohortă cu durata de 1 an), incidența reacțiilor adverse de parestezie a crescut dependent de doză în cazul tratamentului cu Qsiva, comparativ cu placebo: 3,3%, 11,8% și 17,3% față de 1,2% pentru dozele de Qsiva 3,75/23 mg, 7,5/46 mg și 15/92 mg, comparativ cu placebo. De obicei, simptomele au fost caracterizate ca furnicături la nivelul mâinilor și picioarelor. Nu au fost raportate reacții adverse grave de parestezie, iar simptomele au fost ușoare ca severitate la majoritatea pacienților (80-86%). Simptomele de parestezie au persistat aproximativ 3 luni și s-au remis spontan la aproximativ 75-80% dintre pacienții în cazul continuării tratamentului.

Tulburări psihice

În studiile clinice (studiul cohortă cu durata de 1 an), a existat un risc crescut, dependent de doză al evenimentelor adverse indicatoare de tulburări psihice în cazul tratamentului cu Qsiva (15,8%, 14,5% și 20,6% pentru dozele de Qsiva 3,75/23 mg, 7,5/46 mg și, respectiv, 15/92 mg), comparativ cu placebo (10,3%).

Tulburările psihice au fost în mare parte tulburări de somn, legate de depresie sau legate de anxietate. Majoritatea (94%) reacțiilor adverse au fost de intensitate ușoară până la moderată. Nu au fost raportate evenimente grave.

Evenimentele adverse indicative pentru depresie au fost raportate la 5,0%, 3,8% și 7,7% dintre pacienții tratați cu doze de Qsiva de 3,75/23 mg, 7,5/46 mg și, respectiv, 15/92 mg, comparativ cu 3,4% în grupul cu administrare de placebo. Anxietatea și evenimentele conexe au fost raportate la 4,6%, 4,8% și 7,9% dintre pacienții tratați cu doze de Qsiva de 3,75/23 mg, 7,5/46 mg și, respectiv, 15/92 mg, față de 2,6% în grupul cu administrare de placebo. În plus, un caz de idee suicidară de intensitate moderată a fost raportat atât în grupul de tratament cu Qsiva, cât și în grupul cu administrare de placebo.

Tulburări cognitive

În studiile clinice (studiul cohortă cu durata de 1 an), incidența evenimentelor adverse indicative pentru tulburări cognitive a crescut în grupurile de tratament cu doze de Qsiva de 3,75/23 mg, 7,5/46 mg și 15/92 mg (2,1%, 5,0% și, respectiv, 7,6%), comparativ cu placebo (1,5%). Tulburările cognitive au fost în mare parte tulburări de atenție și afectare a memoriei. Majoritatea (97%) evenimentelor de tulburare cognitivă au fost de intensitate ușoară până la moderată. Nu au fost raportate evenimente grave.

Tulburări cardiace

În studiile clinice (studiul cohortă cu durata de 1 an), evenimentele adverse indicative pentru tulburări cardiace au fost raportate cu o incidență de 1,7%, 3,8% și 3,5% în cazul administrării de doze de Qsiva de 3,75/23 mg, 7,5/46 mg și 15/92 mg, față de 1,8% în grupul cu administrare de placebo. Evenimentele adverse cardiace au fost în mare parte legate de aritmia cardiacă. Evenimentele adverse indicative pentru aritmie cardiacă (în mare parte palpitații, frecvență cardiacă crescută, tahicardie) au

fost raportate la 1,3%, 4,2% și 4,7% dintre pacienții tratați cu doze de Qsiva de 3,75/23 mg, 7,5/46 mg și 15/92 mg, comparativ cu 1,8% în grupul cu administrare de placebo. Evenimente grave de aritmie au fost raportate pentru 0,2% dintre pacienții tratați cu Qsiva comparativ cu 0,3% în grupul cu administrare de placebo. Toate reacțiile adverse au fost de intensitate ușoară sau moderată.

Creatinina serică

Qsiva poate provoca o creștere a creatininei serice, care reflectă o scădere a funcției renale (rata de filtrare glomerulară). Efectele Qsiva 15/92 mg asupra GFR au fost evaluate în studiul OB-404, un studiu de 4 săptămâni, efectuat la adulți sănătoși, supraponderali sau obezi. Tratamentul cu Qsiva 15/92 mg a fost asociat cu o scădere a GFR măsurată prin clearance-ul iohexalului (iGFR); -14,9 ml/min/1,73 m² (15,8%) față de 1,08 ml/min/1,73 m² (1,2%) în grupul cu administrare de placebo la sfârșitul tratamentului. La sfârșitul studiului (4 săptămâni după întreruperea tratamentului), schimbarea medie a GFRi față de valoarea inițială a fost de 3,8 ml/min/1,73 m² (-4,0%) pentru Qsiva, față de 2,34 ml/min/1,73 m² (2,6%) pentru placebo.

În studiile de fază 3, creșteri maxime ale creatininei serice de aproximativ 15% au fost observate după 4 până la 8 săptămâni de tratament. În medie, creatinina serică a scăzut ulterior treptat, dar a rămas crescută peste valorile inițiale. În această populație, GFR estimat mediu utilizând ecuația MDRD a fost redus după 4 săptămâni de tratament cu un procent similar. În medie, GFR_e a crescut ulterior treptat, dar a rămas sub valorile inițiale (-5,4 ml/min/1,73 m²). În studiile controlate de 1 an cu Qsiva, incidența creșterilor creatininei serice de $\geq 0,3$ mg/dl în orice moment al tratamentului a fost de 7,2% și 8,4% pentru Qsiva 7,5/46 mg și 15/92 mg, comparativ cu 2,0% în cazul administrării de placebo. Creșteri ale creatininei serice de $\geq 50\%$ peste valoarea inițială au apărut la 2,0% și 2,8% pentru Qsiva 7,5/46 mg și 15/92 mg, comparativ cu 0,6% în cazul administrării de placebo. În medie, creatinina serică a scăzut treptat în timp, dar a rămas crescută peste valorile inițiale.

Efectul tratamentului cronic asupra funcției renale nu este cunoscut. Prin urmare, se recomandă măsurarea creatininei serice înainte de începerea tratamentului cu Qsiva, precum și în timpul tratamentului.

În studiile clinice (studiul cohortă cu durata de 1 an), reacțiile adverse cu privire la clearance renal al creatininei redus, raport albumină/creatinină urinară crescut sau creatinina serică crescută au fost raportate fiecare pentru 0,1% dintre pacienții din grupurile de tratament cu Qsiva. Doar raportul albumină/creatinină urinară crescut a fost raportat la 1 pacient din grupul cu administrare de placebo (0,1%).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

În cazul unui supradozaj semnificativ cu Qsiva, tratamentul este în mare parte simptomatic. Se poate utiliza tratamentul cu cărbune activat.

Fentermina

Experiența în caz de supradozaj acut doar cu fentermină, ca substanță unică dintr-un medicament aprobat poate include semne precum neliniște, tremor, hiperreflexie, respirație rapidă, confuzie, agresivitate, halucinații, stări de panică. Oboseala și depresia urmează de obicei stimulării centrale. Efectele cardiovasculare includ aritmie, hipertensiune arterială sau hipotensiune arterială și colaps

circulator. Simptomele gastrointestinale includ greață, vărsături, diaree și crampe abdominale. Intoxicația letală duce, de obicei, la convulsii și comă.

Abordarea terapeutică a intoxicației acute cu fentermină este în mare parte simptomatică. Se poate utiliza un barbituric pentru a atenua stimularea excesivă a sistemului nervos central. Acidifierea urinei crește excreția de fentermină. S-a sugerat administrarea intravenoasă de fentolamină pentru hipertensiunea arterială acută, severă, dacă aceasta reprezintă o complicație în caz de supradozaj cu fentermină.

Topiramat

Supradozajul cu topiramat a dus la acidoză metabolică severă. Alte semne și simptome includ convulsii, somnolență, tulburări de vorbire, vedere încețoșată, diplopie, afectare mentală, letargie, coordonare anormală, stupor, hipotensiune arterială, durere abdominală, agitație, amețeli și depresie. Consecințele clinice nu au fost severe în majoritatea cazurilor, dar au fost raportate decese după supradozaj polimedicamentos, care implică cantități mari de topiramat. Un pacient care a ingerat o doză între 96 și 110 g topiramat a fost internat în spital cu comă care a durat 20 până la 24 de ore, urmată de recuperare completă după 3 până la 4 zile.

S-a demonstrat că cărbunele activat adsorbe topiramatul *in vitro*. Hemodializa este un mijloc eficient de eliminare a topiramatului din organism.

Un caz de supradozaj a fost raportat în timpul supravegherii de după punerea pe piață.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Încă nealocată, codul ATC: A08AA51.

Mecanism de acțiune

Qsiva este o combinație de fentermină și topiramat. Ambele medicamente suprimă pofta de mâncare, dar o fac prin mecanisme diferite.

Fentermina face parte dintr-o clasă de medicamente care tratează obezitatea în principal prin suprimarea apetitului. Mecanismul de acțiune al fenterminei pentru pierderea în greutate este un efect anorectic, care apare prin eliberarea de noradrenalină la nivelul hipotalamusului. Dozele clinice de fentermină din Qsiva stimulează eliberarea de noradrenalină (NA), cu efecte neglijabile asupra dopaminei și fără efect central sau periferic asupra serotoninei (5-HT).

Evidențele farmacologice disponibile sugerează că topiramatul induce pierderea în greutate, care poate rezulta din creșterea sațietății induse de motilitatea gastrointestinală redusă, creșterea consumului energetic și scăderea aportului caloric.

Un mecanism farmacologic principal al topiramatului este inhibarea enzimei anhidrază carbonică, care s-a dovedit a fi implicată în biosinteza lipidelor, diureză și scăderea tensiunii arteriale. În plus, s-a demonstrat că topiramatul modulează genele hepatice, inclusiv genele care codifică exprimarea enzimelor metabolice și a proteinelor de semnalizare implicate în metabolismul lipidelor.

Eficacitatea clinică

Efectul Qsiva asupra pierderii în greutate după 1 an de tratament a fost studiat la pacienți obezi (studiul EQUIP; OB-302) și la pacienți obezi și supraponderali cu comorbidități semnificative (studiul CONQUER; OB-303). Un alt studiu de fază 3 la pacienți obezi a evaluat siguranța și eficacitatea Qsiva pe o perioadă de 6 luni de tratament (OB-301). Toate studiile au demonstrat că pacienții tratați cu Qsiva au avut o pierdere în greutate mai mare decât cei tratați doar cu fentermină sau topiramat.

Datele de la 3678 de pacienți din populația ITT a studiilor individuale de 1 an au arătat că tratamentul cu Qsiva în combinație cu o dietă hipocalorică și activitate fizică crescută a dus la o pierdere medie (SD) în greutate la 1 an de 5,1%, 7,8% și 9,8-10,9% pentru dozele de Qsiva 3,75 mg/23 mg, 7,5 mg/46 mg și, respectiv, 15 mg/92 mg. Aceasta se compară cu o pierdere medie în greutate de 1,2-1,6% pentru placebo. Diferențele comparativ cu placebo au fost semnificative din punct de vedere statistic pentru toate dozele de Qsiva. Procentul pacienților care au atins o pierdere în greutate de 5%, 10% sau 15% la 1 an a fost mai mare pentru toate valorile de doze de Qsiva, comparativ cu placebo (Tabelul 3).

Tabelul 3 Procentul pacienților (populația ITT) care au obținut o pierdere în greutate de 5%, 10% și 15% la 1 an

Procent pierdere în greutate	Grup de tratament	Număr pacienți care au obținut procentul de pierdere în greutate/număr expuși (%) [valoare p (Qsiva comparativ cu 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)*

*valoare p (Qsiva comparativ cu placebo): < 0,001

Efectele Qsiva asupra pierderii în greutate au fost observate în diverse subgrupuri, stratificate în funcție de sex, vârstă, rasă, IMC inițial și status diabetic. După 1 an, terapia cu Qsiva a dus la scăderi semnificative din punct de vedere statistic față de valorile inițiale ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice. În studiul CONQUER, dozele de 7,5 mg/46 mg și 15 mg/92 mg au redus tensiunea arterială sistolică cu 4,7 și, respectiv, cu 5,6 mm Hg, comparativ cu o reducere de 2,4 mm Hg obținută în cazul administrării de placebo. Trigliceridele și colesterolul - lipoproteine de înaltă densitate (HDL-C) au fost fiecare îmbunătățite semnificativ față de valorile inițiale, comparativ cu placebo, în toate studiile de fază 3.

Hemoglobina A1c (HbA1c) și glicemia în condiții de repaus alimentar au fost, de asemenea, reduse consistent și semnificativ față de valorile inițiale, comparativ cu placebo, în toate studiile de fază 3. În studiul CONQUER, valorile glicemiei în condiții de repaus alimentar au fost, de asemenea, reduse față de valorile inițiale la pacienții cu diabet tratați cu doze de 7,5 mg/46 mg și 15 mg/92 mg, cu 9,7 și, respectiv, cu 11,9 mg/dl, comparativ cu o reducere de 5,6 mg/dl în cazul administrării de placebo.

Tratamentul cu Qsiva (15 mg/92 mg) pe o perioadă de 1 an a dus la o scădere de 58% a incidenței anuale a diabetului de tip 2 la pacienții obezi, comparativ cu placebo. Printre pacienții non-diabetici evaluați în studiul CONQUER, progresia către diabetul de tip 2 a avut loc la 4,5% dintre pacienții la care s-a administrat placebo, la 3,1% dintre pacienții tratați cu doza de Qsiva de 7,5 mg/46 mg și la 1,9% dintre pacienții tratați cu doza de Qsiva de 15 mg/92 mg.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Biodisponibilitatea fenterminei (75% până la 85%) și topiramatului (81% până la 95%) este crescută. După administrarea orală a Qsiva, concentrațiile plasmatice maxime ale fenterminei și topiramatului au apărut la un T_{max} median (interval) de 6 ore (2 - 10) și, respectiv, 10 ore (7 - 16) după administrarea

dozei. Nu a existat niciun efect semnificativ din punct de vedere clinic al alimentelor asupra biodisponibilității fenterminei sau topiramatului.

Distribuție

Fracția de fentermină (17,5%) sau topiramat (13-17%) legată reversibil de proteinele plasmatice este mică. A fost observat un loc de legare cu capacitate mică pentru topiramat la nivel eritocitar, care este saturabil la concentrații plasmatice peste 4 µg/ml. După administrarea orală a unei doze unice de Qsiva 7,5 mg/46 mg, volumul mediu de distribuție orală (V/F) pentru fentermină și topiramată, a fost de 369 litri și, respectiv, 76.4 litri.

Metabolizare

Topiramatul și fentermina nu sunt metabolizate extensiv și sunt eliminate în principal nemodificate în urină. La om, au fost identificați șase metaboliți ai topiramatului, formați prin hidroxilare, hidroliză și glucuronoconjugare, niciunul dintre aceștia neconstituind mai mult de 5% dintr-o doză administrată. Studiile *in vitro* au indicat că enzima principală responsabilă pentru metabolizarea redusă a fenterminei este CYP3A4. Topiramatul este un inductor slab al CYP3A4 și un inhibitor slab al CYP2C19 *in vitro*.

Eliminare

Timpul de înjumătățire terminal ($t_{1/2}$) al fenterminei și topiramatului a fost de 21 ore și, respectiv, 49 ore. După administrarea orală, clearance-ul total aparent (Cl/F) din plasmă a fost de 7,84 l/oră pentru fentermină și de 1,35 l/oră pentru topiramat. Aproximativ 75 - 85% și, respectiv, 70% dintr-o doză administrată de fentermină sau topiramat este excretată nemodificată în urină. La om, 3 - 4% din doza de fentermină administrată a fost excretată în urină sub formă de metaboliți p-hidroxilați și < 5% sub formă de metaboliți N-oxidativi.

Liniaritate/Non-liniaritate

După administrarea de doze unice și repetate de Qsiva, C_{max} plasmatică și ASC ale topiramatului și fenterminei au crescut liniar odată cu creșterea dozelor. C_{max} plasmatică și ASC ale fenterminei și topiramatului au crescut aproximativ de 2,5 până la 2,9 ori și, respectiv, de 3,7 până la 5,2 ori, după administrarea dozelor repetate de Qsiva.

Insuficiență renală

Comparativ cu subiecții cu funcție renală normală, s-au prezis creșteri ale ASC_{se} plasmatice de fentermină de 150%, 59% și 24% și creșteri ale ASC_{se} plasmatice de topiramat de 134%, 59% și 25% la pacienții cu insuficiență renală severă, moderată și, respectiv, ușoară, pe baza analizei farmacocinetice populaționale, la toate valorile de doză. Nu există informații despre farmacocinetica Qsiva la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (vezi pct. 4.2).

Simulările Monte-Carlo au fost efectuate utilizând modelele finale de farmacocinetică populațională ale fenterminei și topiramatului pentru a prezice valorile de expunere la subiecți obezi cu diferite grade de funcție renală (vezi Tabelul 4).

Tabelul 4 Concentrațiile medii ale fenterminei și topiramatului la starea de echilibru prezise pentru pacienții cu funcție renală normală și cu insuficiență renală, la valorile de doză recomandate

Frecvența administrării dozelor	Valori de doză	Medie (coeficient de variație) Concentrații medii (Fentermină [ng/ml], Topiramat [µg/ml])			
		Funcție renală normală	Insuficiență renală ușoară	Insuficiență renală moderată	Insuficiență renală severă
O dată la interval de două zile	Fentermină 3,75 mg				24,2 (36,8%)
	Topiramat 23 mg				0,843 (27,2%)

O dată pe zi	Fentermină 3,75 mg	19,0 (35,4%)	23,6 (33,8%)	30,3 (34,7%)	47,5 (37,2%)		
	Topiramat 23 mg	0,706 (29,0%)	0,883 (28,9%)	1,13 (28,5%)	1,66 (27,6%)		
	Fentermină 7,5 mg	38,0 (35,4%)	47,2 (33,8%)				
	Topiramat 46 mg	1,41 (29,0%)	1,77 (28,9%)				
	Fentermină 11,25 mg	57,0 (35,4%)					
	Topiramat 69 mg	2,12 (29,0%)					
	Fentermină 15 mg	76,1 (35,4%)					
	Topiramate 92 mg	2,83 (29,0%)					

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (scor Child-Pugh 5-6) sau moderată (scor Child-Pugh 7-9), expunerea la fentermină a fost cu 37% și, respectiv, 60% mai mare, comparativ cu subiecții martori sănătoși corespunzători. Farmacocinetica topiramatului nu a fost afectată la pacienții cu disfuncție hepatică ușoară sau moderată, comparativ cu subiecții martori sănătoși corespunzători. Nu există informații despre farmacocinetica la pacienții cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh ≥ 10) (vezi pct. 4.2).

Vârstnici

Vârsta (18-70 ani) nu pare să aibă niciun efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii Qsiva, pe baza unei analize farmacocinetice populaționale.

Alte grupe speciale de pacienți

IMC-ul nu pare, în general, să aibă un efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii Qsiva, pe baza unei analize farmacocinetice populaționale.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice cu privire la fentermină sau topiramat nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor de genotoxicitate și carcinogenitate.

Topiramatul este bine cunoscut ca fiind teratogen la animale, inclusiv la șoareci, șobolani și iepuri, precum și la oameni (vezi pct. 4.6).

În studiile de dezvoltare embrio-fetală la șobolani și iepuri, topiramatul sau fentermina au fost testate fie singure, fie în combinație în perioada organogenezei. Topiramatul sau fentermina administrate singure nu au cauzat toxicitate maternă sau embrio-fetală la șobolani sau iepuri. Tratamentul cu topiramat și fentermină în combinație a cauzat scăderea greutății fetale la șobolani, dar nu s-a observat teratogenitate la doze care nu au produs toxicitate maternă. La iepuri, nu s-a observat toxicitate maternă sau embrio-fetală. Marja de expunere la șobolani de la valoarea de doză fără efecte adverse observate (NOAEL) până la doza clinică a fost estimată la < 1 pentru fentermină și $2\times$ pentru topiramat. La iepuri, marjele de expunere de la doza clinică până la doza maximă testată au fost < 1 pentru fentermină și $2\times$ pentru topiramat.

Într-un studiu de dezvoltare prenatală și postnatală la șobolani, topiramatul sau fentermina au fost administrate fie singure, fie în combinație, începând cu ziua 6 a sarcinii și continuând până la ziua 20 a lactației. Tratamentul cu fentermină singură a fost asociat cu greutatea mai mică în timpul gestației și lactației, creștere mai mică a greutății corporale în timpul gestației, scăderea consumului de hrană în timpul gestației, supraviețuirea redusă a puilor și neglijența maternă la începutul lactației, precum și greutatea mai mică ale puilor până la înțărare și până în ziua 28 postnatal. Tratamentul cu topiramat singur a fost asociat cu greutatea mai mică ale puilor în timpul lactației și până în ziua 28 postnatal. Tratamentul cu fentermină și topiramat în combinație a fost asociat cu greutatea mai mică în timpul gestației și lactației, creștere mai mică a greutății în timpul gestației, scăderea consumului de hrană în

timpul gestației și lactației, supraviețuirea redusă a puilor și neglijența maternă la începutul lactației, precum și greutatea mai mici ale puilor la naștere și pe parcursul lactației, întârzieri în apariția mai multor parametri de dezvoltare fizică (dezlipirea pavilioanelor urechii și deschiderea ochilor) și întârzieri în maturizarea sexuală. Marja de expunere de la NOAEL la doza clinică a fost estimată ca < 1 pentru fentermină și 2× pentru topiramat.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Sucroză

Amidon de porumb

Hipromeloză

Celuloză microcristalină

Metilceluloză

Etilceluloză

Povidonă

Talc

Capsula

Qsiva 3,75 mg/23 mg capsule cu eliberare modificată

Gelatină

Dioxid de titan (E171)

Albastru strălucitor FCF (E133)

Eritrozină (E127)

Cerneală albă de imprimare: dioxid de titan (E171), șelac, propilenglicol, simeticonă

Qsiva 7,5 mg/46 mg capsule cu eliberare modificată

Gelatină

Dioxid de titan (E171)

Albastru strălucitor FCF (E133)

Eritrozină (E127)

Tartrazină (E102)

Galben amurg FCF (E110)

Cerneală neagră de imprimare: oxid negru de fer (E172), șelac, propilenglicol

Cerneală albă de imprimare: dioxid de titan (E171), șelac, propilenglicol, simeticonă

Qsiva 11,25 mg/69 mg capsule cu eliberare modificată

Gelatină

Dioxid de titan (E171)

Tartrazină (E102)

Galben amurg FCF (E110)

Cerneală neagră de imprimare: oxid negru de fer (E172), șelac, propilenglicol

Qsiva 15 mg/92 mg capsule cu eliberare modificată

Gelatină

Dioxid de titan (E171)

Tartrazină (E102)

Galben amurg FCF (E110)

Cerneală neagră de imprimare: oxid negru de fer (E172), șelac, propilenglicol

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C. A se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Capsulele de Qsiva sunt ambalate într-un flacon de plastic care conține 14 sau 30 de capsule. Flaconul este închis cu un capac cu filet, din plastic alb, cu sigiliu și sistem de închidere securizat pentru copii, cu desicant integrat pe bază de dioxid de siliciu.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale la eliminare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

VIVUS BV
Strawinskylaan 4117
1077 ZX Amsterdam
Țările de Jos

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15766/2025/01-02
15767/2025/01-02
15768/2025/01-02
15769/2025/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Ianuarie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2025

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România www.anm.ro