SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Qsiva 3,75 mg/23 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem
Qsiva 7,5 mg/46 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem
Qsiva 11,25 mg/69 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem
Qsiva 15 mg/92 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Qsiva 3,75 mg/23 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem
Jedna kapsula sadrži 3,75 mg fentermina (u obliku fenterminklorida) i 23 mg topiramata

Qsiva 7,5 mg/46 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem
Jedna kapsula sadrži 7,5 mg fentermina (u obliku fenterminklorida) i 46 mg topiramata

Qsiva 11,25 mg/69 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem
Jedna kapsula sadrži 11,25 mg fentermina (u obliku fenterminklorida) i 69 mg topiramata

Qsiva 15 mg/92 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem
Jedna kapsula sadrži 15 mg fentermina (u obliku fenterminklorida) i 92 mg topiramata

Pomoćne tvari s poznatim učinkom
Qsiva 3,75 mg/23 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem
saharoza

Qsiva 7,5 mg/46 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem
saharoza, tartrazin (E102, 0,10 mg), Sunset Yellow FCF (E110, 0,01 mg)

Qsiva 11,25 mg/69 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem
saharoza, tartrazin (E102, 0,07 mg), Sunset Yellow FCF (E110, 0,03 mg)

Qsiva 15 mg/92 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem
saharoza, tartrazin (E102, 0,07 mg), Sunset Yellow FCF (E110, 0,03 mg)

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula s prilagođenim oslobađanjem

Qsiva 3,75 mg/23 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem
Ljubičasta kapica s otisnutim natpisom VIVUS, ljubičasto tijelo s otisnutom oznakom 3.75/23.

Qsiva 7,5 mg/46 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem
Ljubičasta kapica s otisnutim natpisom VIVUS, žuto tijelo s otisnutom oznakom 7.5/46.

Qsiva 11,25 mg/69 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem
Žuta kapica s otisnutim natpisom VIVUS, žuto tijelo s otisnutom oznakom 11.25/69.

HALMED
22 - 10 - 2026
ODOBRENO

Qsiva 15 mg/92 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem
Žuta kapica s otisnutim natpisom VIVUS, bijelo tijelo s otisnutom oznakom 15/92.

Veličina: Duljina 2,31 cm, promjer 0,73 - 0,76 cm

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Odrasli:
Qsiva je, kao dodatak uz prehranu sa smanjenim unosom kalorija i tjelesnu aktivnost, indicirana za regulaciju tjelesne težine u odraslih bolesnika s početnim indeksom tjelesne mase (ITM ili BMI od engl. *Body Mass Index)* od

- ≥30 kg/m² (pretili), ili
- ≥27 kg/m² (s prekomjernom tjelesnom težinom) s komorbiditetima povezanima s tjelesnom težinom kao što su hipertenzija, dijabetes tipa 2 ili dislipidemija

Adolescenti (≥ 12 godina):
Qsiva je, kao dodatak uz prehranu sa smanjenim unosom kalorija i tjelesnu aktivnost, indicirana za regulaciju tjelesne težine u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 12 godina i starijih s početnim indeksom tjelesne mase (ITM ili BMI) u 95. percentili ili više standardiziranoj za dob i spol.

Tablica 1. BMI percentile prema dobi i spolu za pedijatrijske bolesnike u dobi od 12 godina i starijih prema kriteriju Američkog centra za kontrolu i prevenciju bolesti (engl. *Centers for Disease Control and Prevention*, CDC):

	Dječaci	**Djevojčice**
Dob (u godinama)	**Vrijednost BMI u 95. percentili (kg/m^2)**	**Vrijednost BMI u 95. percentili (kg/m^2)**
12	24,2	25,3
12,5	24,7	25,8
13	25,2	26,3
13,5	25,6	26,8
14	26,0	27,3
14,5	26,5	27,7
15	26,8	28,1
15,5	27,2	28,5
16	27,6	28,9
16,5	27,9	29,3
17	28,3	29,6
17,5	28,6	30,0

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje Qisvom treba započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju pretilosti.

Doziranje
Liječenje treba započeti titracijom doze počevši s dozom od 3,75 mg/23 mg tijekom 14 dana nakon čega slijedi dnevna doza od 7,5 mg/46 mg.
Odrasli
Odrasle bolesnike liječene dnevnom dozom lijeka Qsiva od 7,5 mg/46 mg tijekom prva 3 mjeseca, a koji ne izgube najmanje 5% svoje početne tjelesne težine, treba smatrati bolesnicima bez odgovora na terapiju i trebaju prekinuti primjenu Qsive.

HALMED
22 - 10 - 2026
ODOBRENO

U bolesnika s odgovorom (gubitak tjelesne težine nakon 3 mjeseca liječenja je ≥ 5 %) koji dobro podnosi liječenje, ali nakon 3 mjeseca liječenja s lijekom Qsiva 7,5 mg/46 mg, BMI je i dalje 30 kg/m^2 ili veći, može se razmotriti primjena Qsive u dozi 11,25 mg/69 mg dnevno tijekom 14 dana, nakon čega slijedi primjena Qsive u dozi od 15 mg/92 mg na dan.
Adolescenti
Adolescente liječene dnevnom dozom lijeka Qsiva od 7,5 mg/46 mg tijekom prva 3 mjeseca, a koji ne izgube najmanje 5% svog početnog BMI-a, treba smatrati bolesnicima bez odgovora na terapiju i trebaju prekinuti primjenu Qsive.

Postoji rizik od (epileptičkih) napadaja pri naglom prekidu liječenja najvećom dozom Qsive. Posljedično, ako se prekida liječenje lijekom Qsiva 15 mg/92 mg, to treba učiniti postupno, uzimanjem doze svaki drugi dan tijekom najmanje 1 tjedna prije potpunog prekida liječenja.

Ukupna incidencija nuspojava je bila viša u Qsiva 15 mg/92 mg u odnosu na grupe koje su primale niže doze (pogledajte dio 4.8). Prije početka primjene Qsive 15 mg/92 mg potrebno je pažljivo procijeniti rizik i korist.

Pravilna prehrana, tjelovježba i hidratacija važne su komponente programa mršavljenja. Preporuča se da zdravstveni djelatnici preispitaju prehrambene navike bolesnika i preporuče određene promjene kako bi smanjili dnevni unos kalorija za oko 500 kcal. Treba razmotriti multivitaminsku nadopunu kako bi se osigurala odgovarajuća prehrambena ravnoteža. Bolesnici bi se trebali posavjetovati sa svojim liječnicima prije početka bilo kojeg programa vježbanja.

Ako se propusti jutarnja doza lijeka Qsiva, još uvijek se može uzeti do sredine dana, u suprotnom bolesnik bi trebao pričekati do sljedećeg jutra da uzme sljedeću dnevnu dozu kao i obično. Ne smije se uzeti dvostruka doza kako bi se nadoknadila propuštena doza. Ako se liječenje propusti dulje od 7 dana, potrebno je razmotriti ponovni početak liječenja niskom dozom.

Žene reproduktivne dobi
Liječenje Qisvom treba započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u regulaciji tjelesne težine.

U žena reproduktivne dobi potrebno je razmotriti zamjenske terapijske opcije. Potreba za liječenjem Qsivom u ovoj populaciji treba se ponovo procjenjivati najmanje jednom godišnje (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 4.6).

Oštećenje funkcije bubrega
Izloženost lijeku Qsiva povećana je u bolesnika s blagim (klirens kreatinina ≥ 60 - < 90 ml/min), umjerenim (klirens kreatinina ≥ 30 - < 60 ml/min) ili teškim (klirens kreatinina 15 - < 30 ml/min) oštećenjem funkcije bubrega (pogledajte dio 5.2) i liječenje treba planirati u skladu s tim (vidjeti tablicu 2).

Tablica 2 Preporuke za doziranje u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega

Doziranje	Oštećenje funkcije bubrega:		
	blago	umjereno	teško
Početna doza	3,75 mg/23 mg dnevno	3,75 mg/23 mg dnevno	3,75 mg/23 mg svaki drugi dan
Prilagodbe doze	Povećanje na 7,5 mg/46 mg dnevno u 3. mjesecu moguće je ako se dobro podnosi i BMI > 30 kg/m^2	nema	14. dana, moguće je povećati dozu na 3,75 mg/23 mg dnevno ako se dobro podnosi
Doza održavanja	3,75 mg/23 mg dnevno ili 7,5 mg/46 mg dnevno	3,75 mg/23 mg dnevno	3,75 mg/23 mg svaki drugi dan ili 3,75 mg/23 mg dnevno
Maksimalna doza	7,5 mg/46 mg dnevno	3,75 mg/23 mg dnevno	3,75 mg/23 mg dnevno

HALMED
22 - 10 - 2026
ODOBRENO

Bez obzira na stupanj oštećenja funkcije bubrega, liječenje treba prekinuti u bolesnika koji ne postignu najmanje 5% gubitka težine unutar 3 mjeseca od prvog početka liječenja.

Zbog nedostatka podataka, liječenje Qsivom ne preporučuje se u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti (klirens kreatinina < 15 ml/min) ili na hemodijalizi (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre
Izloženost Qsivi je povećana u bolesnika s blagim (Child-Pugh skor 5 - 6) do umjerenim (Child-Pugh skor 7 - 9) oštećenjem funkcije jetre i liječenje treba planirati u skladu s tim:
- Blago oštećenje funkcije jetre: nisu potrebne mjere opreza u pogledu doziranja.
- Umjereno oštećenje funkcije jetre: doza od 7,5 mg/46 mg jednom dnevno ne smije se prekoračiti.
- Teško oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh score ≥ 10): zbog nedostatka podataka, ne preporučuje se liječenje Qsivom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Bez obzira na stupanj oštećenja funkcije jetre, liječenje treba prekinuti u bolesnika koji ne postignu najmanje 5% gubitka težine unutar 3 mjeseca od prvog početka liječenja.

Stariji bolesnici
Nije potrebna prilagodba doze kada se Qsiva primjenjuje u starijih bolesnika, mlađih od 70 godina.

Qsiva nije ispitivana u bolesnika starijih od 70 godina i u tih se bolesnika treba primjenjivati s oprezom.

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost Qsive u djece i adolescenata mlađih od 12 godina nisu ustanovljene.
Nema dostupnih podataka.

Način primjene
Qsiva se može uzimati ujutro sa ili bez hrane. Tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem treba progutati cijelu kako bi se osiguralo da je primijenjena cjelokupna doza.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari, bilo koji drugi simpatomimetički amin ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
Qsiva je kontraindicirana:
- u trudnoći (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).
- u žena reproduktivne dobi koje ne koriste visoko učinkovitu kontracepciju (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 4.6).

Qsiva je kontraindicirana u bolesnika koji se liječe inhibitorima monoaminooksidaze (MAOI), kao što su iproniazid, izoniazid, fenelzin ili tranilcipromin, koji se koriste za liječenje depresije, ili unutar 14 dana od prekida liječenja MAOI (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Qsiva se ne smije koristiti kao zamjena za druge lijekove koji sadrže fentermin ili topiramat.

Program prevencije trudnoće
Kada se primjenjuje u trudnica, topiramat može uzrokovati velike kongenitalne malformacije i restrikciju rasta fetusa.

Neki podaci upućuju na povećani rizik od neuroloških razvojnih poremećaja u djece izložene topiramatu *in utero*, dok drugi podaci ne ukazuju na takav povećani rizik (vidjeti dio 4.6).

Žene reproduktivne dobi

HALMED
22 - 10 - 2026
ODOBRENO

Prije početka liječenja topiramatom/fenterminom u žena reproduktivne dobi, potrebno je napraviti test na trudnoću.

Bolesnica mora biti u potpunosti informirana te mora razumjeti rizike vezane uz primjenu topiramata/fentermina tijekom trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6). To uključuje potrebu za savjetovanjem s liječnikom specijalistom kako bi se prekinulo liječenje topiramatom/fenterminom i razmotrila potreba za zamjenskim liječenjem prije prekida korištenja kontracepcije ako žena planira trudnoću te potrebu da odmah obavijesti liječnika specijalista u slučaju trudnoće ili sumnje na trudnoću.

Ženska djeca
Liječnici koji propisuju lijekove moraju osigurati da roditelj(i)/skrbnici ženske djece koja koriste topiramat/fentermin razumiju potrebu da se obrate specijalistu nakon što dijete doživi menarhu. U to vrijeme, bolesnici i roditelju(ima)/skrbniku(cima) treba pružiti sveobuhvatne informacije o rizicima zbog izloženosti topiramatu in utero i potrebi za korištenjem visoko učinkovite kontracepcije čim to bude relevantno. Potrebu za nastavkom terapije topiramatom/fenterminom treba ponovno procijeniti i razmotriti alternativne mogućnosti liječenja.

Edukacijski materijali koji se odnose na navedene mjere dostupni su zdravstvenim radnicima i bolesnicama. Vodič za bolesnicu mora se dati svim ženama i djevojkama reproduktivne dobi koje uzimaju topiramat/fentermin. U sklopu pakiranja Qsive dostupna je i Kartica za bolesnicu.

Poremećaj raspoloženja/depresija
O dozi ovisno povećanje učestalosti poremećaja raspoloženja i depresije primijećeno je pri primjeni Qsive. Sve bolesnike treba obavijestiti da Qsiva sadrži topiramat te ih treba upozoriti na potrebu da budu oprezni zbog pojave ili pogoršanja simptoma depresije, bilo kakvih neuobičajenih promjena raspoloženja ili ponašanja te da se odmah posavjetuju s liječnikom ako se one pojave. Bolesnike koji boluju ili u anamnezi imaju poremećaj raspoloženja ili depresiju treba pažljivo procijeniti kako bi se osiguralo da je liječenje Qsivom opravdano. Ako se započne s liječenjem, te bolesnike treba aktivno pratiti kako bi se spriječio razvoj novog ili pogoršanje postojećih poremećaja raspoloženja ili depresije. Liječenje Qsivom ne preporučuje se u bolesnika s anamnezom povratne velike depresije, bipolarnog poremećaja ili psihoze, ili u bolesnika s postojećom umjerenom ili teškom depresijom.

Suicid/suicidalne misli
Suicidalne misli i ponašanje prijavljeni su u bolesnika liječenih antiepileptičkim lijekovima, poput topiramata, u nekoliko indikacija. Mehanizam ovog rizika nije poznat i dostupni podaci ne isključuju mogućnost povećanog rizika za topiramat.

U kliničkim ispitivanjima, incidencija suicidalnih misli bila je niska i slična za Qsivu i placebo. Izvješća o suicidalnim mislima i rijetka izvješća o pokušajima suicida primljena su nakon stavljanja lijeka Qsiva u promet.

Bolesnike koji uzimaju Qsivu treba pratiti zbog znakova suicidalnih misli i ponašanja te razmotriti prikladno liječenje. Bolesnike (i njegovatelje) treba savjetovati da potraže savjet liječnika ako se pojave znakovi suicidalnih misli ili ponašanja.

Povećanje srčane frekvencije
U kliničkim ispitivanjima uz Qsivu je, u usporedbi s placebom, primijećeno povećanje srčane frekvencije u mirovanju u odnosu na početnu vrijednost. U ispitivanju u kojem su se tijekom 8 tjedana ambulantno pratile vrijednosti krvnog tlaka uz Qsivu 15/92 mg primijećen je prosječan porast srčane frekvencije tijekom 24 sata za 3,6 otkucaja u minuti u usporedbi s placebom. Redovito mjerenje srčane frekvencije u mirovanju preporučuje se svim bolesnicima prije početka liječenja i tijekom uzimanja Qsive. Bolesnici bi trebali obavijestiti zdravstvene radnike o palpitacijama ili osjećaju ubrzanih otkucaja srca dok miruju tijekom liječenja Qsivom. Za sve bolesnike u kojih se tijekom uzimanja Qsive pojavi trajno povećanje srčane frekvencije u mirovanju (npr. veće od ili jednako apsolutnom pragu od 90 otkucaja u minuti pri dva uzastopna mjerenja), dozu treba smanjiti ili prekinuti uzimanje Qsive.

HALMED
22 - 10 - 2026
ODOBRENO

Bolesnici s kardiovaskularnim bolestima
Qsiva nije ispitivana u bolesnika s nedavnim infarktom miokarda (< 6 mjeseci) ili u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca (NYHA klasa II-IV).

Primjena Qsive ne preporučuje se u bolesnika s nedavnim infarktom miokarda (< 6 mjeseci) ili u drugih bolesnika s visokim kardiovaskularnim rizikom, uključujući one s anamnezom uznapredovale kardiovaskularne bolesti (npr. nedavni [unutar 3 mjeseca] moždani udar, maligne aritmije, kongestivno srce zatajenje [New York Heart Association - NYHA klasa II-IV]).

Nefrolitijaza
Topiramat, kada se koristi u drugim indikacijama, povezan je s povećanim rizikom od stvaranja bubrežnih kamenaca i povezanih znakova i simptoma kao što su bubrežne kolike, bubrežna bol ili bol u bokovima, osobito u onih s predispozicijom za nefrolitijazu. Nefrolitijaza je također prijavljena pri liječenja Qsivom.

Čimbenici rizika za nefrolitijazu uključuju prethodno stvaranje kamenaca, nefrolitijaza i hiperkalciurija u obiteljskoj anamnezi. Nagli gubitak težine može precipitirati ili pogoršati stvaranje žučnih kamenaca. Metabolička acidoza može uzrokovati hiperkalciuriju koja može pridonijeti stvaranju kalcija i nefrolitijazi. Osim toga, bolesnici koji uzimaju druge lijekove poput inhibitora karboanhidraze koji su povezani s nefrolitijazom, mogu biti izloženi povećanom riziku. Odgovarajuća hidracija mogla bi smanjiti rizik od nefrolitijaze i vrlo je važna pri primjeni lijekova koji sadrže topiramat poput Qsive.

Akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog kuta
U bolesnika koji su primali topiramat prijavljen je sindrom koji se sastoji od akutne miopije povezane sa sekundarnim glaukomom zatvorenog kuta. Simptomi uključuju akutni nastup smanjene vidne oštrine i/ili bol u oku. Glaukom je prijavljen u kliničkim ispitivanjima u bolesnika liječenih lijekom Qsiva. Glaukom zatvorenog kuta prijavljen je nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika liječenih lijekom Qsiva.

Ako se u bolesnika koji uzimaju Qsivu razvije akutna miopija sa sekundarnim glaukomom zatvorenog kuta, liječenje treba odmah prekinuti i poduzeti odgovarajuće mjere za snižavanje intraokularnog tlaka. Prekid liječenja Qsivom trebao bi rezultirati sniženjem intraokularnog tlaka.

Metabolička acidoza
Hiperkloremična metabolička acidoza bez anionskog procijepa (tj. pad razine bikarbonata u serumu ispod normalnog referentnog raspona u odsutnosti respiratorne alkaloze) povezana je s primjenom topiramata. Ovo smanjenje bikarbonata u serumu posljedica je inhibitornog učinka topiramata na bubrežnu karboanhidrazu.

Niska razina bikarbonata u serumu može biti problem u pretilih bolesnika s dijabetesom koji se liječe metforminom, a koji već imaju rizik od laktacidoze. Ne preporučuju se prilagodbe doze ni Qsive niti metformina; međutim, bolesnicima koji uzimaju metformin potrebno je povremeno mjeriti razinu bikarbonata u serumu.

Kronična metabolička acidoza u pedijatrijskih bolesnika također može smanjiti stopu rasta, što može smanjiti maksimalnu postignutu visinu.

Općenito, ovisno o osnovnim stanjima, preporučuje se periodična procjena razine bikarbonata u serumu tijekom terapije Qsivom. Qsiva se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika sa stanjima ili na režimima liječenja koji predstavljaju faktor rizika za pojavu metaboličke acidoze. Ako se metabolička acidoza razvije i perzistira, potrebno je razmotriti smanjenje doze ili prekid primjene Qsive.

Usporavanje linearnog rasta
Qsiva je povezana sa smanjenjem brzine rasta (centimetri dobiveni u visini godišnje) kod pretilih pedijatrijskih bolesnika u dobi od 12 do 17 godina. U kliničkim ispitivanjima, prosječna visina

HALMED
22 - 10 - 2026
ODOBRENO

povećala se u odnosu na početnu vrijednost i kod bolesnika liječenih Qsivom i kod bolesnika koji su primali placebo; međutim, uočena je niža brzina rasta kod bolesnika liječenih Qsivom u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo. Pratite brzinu rasta kod pedijatrijskih bolesnika liječenih Qsivom. Razmotrite smanjenje doze ili prekid primjene Qsive ako pedijatrijski bolesnici ne rastu ili ne dobivaju na visini kako se očekuje.

Kognitivni štetni događaji
Kognitivni štetni događaji prijavljeni su tijekom liječenja Qsivom (vidjeti dio 4.8). Kako bi se smanjili kognitivni štetni događaji kao što su poremećaji pažnje, poremećaji pamćenja i poteškoće u jeziku/pronalaženju riječi uzrokovane topiramatom, ne preporučuje se brza titracija ili visoke početne doze Qsive.

Promjene zbog gubitka težine
Zbog smanjenog unosa hrane kao posljedice uzimanja Qsive, može biti potrebna prilagodba doze antidijabetika, posebice inzulina ili sulfonilureje, kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije.

Bolesnici koji se liječe od hipertenzije možda će trebati prilagoditi dozu antihipertenziva jer na temelju podataka iz kliničkih ispitivanja gubitak tjelesne težine uz Qsivu može smanjiti krvni tlak. Gubitak težine može precipitirati ili pogoršati stvaranje žučnih kamenaca.

Hipokalijemija
Hipokalijemija je prijavljena za Qsivu. Istodobna primjena Qsive s diureticima koji ne štede kalij može pojačati djelovanje tih diuretika na trošenje kalija. Kada se Qsiva propisuje uz lijekove koji ne štede kalij, bolesnike treba nadzirati zbog hipokalijemije.

Mogućnost zlouporabe
Fentermin je slab stimulans i može imati potencijal za zlouporabu i ovisnost.

Oštećenje funkcije jetre
Nema kliničkog iskustva u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre. Liječenje pretilosti u ovih bolesnika treba izbjegavati (vidjeti dio 4.2). U bolesnika s blagim (Child-Pugh skor 5 6) ili umjerenim (Child-Pugh skor 7 9) oštećenjem funkcije jetre, izloženost fenterminskoj komponenti lijeka Qsiva bila je veća u usporedbi s odgovarajućim normalnim kontrolnim subjektima (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega
Fentermin i topiramat, djelatne tvari Qsive, prvenstveno se uklanjaju izlučivanjem putem bubrega, a izloženost je povećana u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Porast kreatinina u serumu
Qsiva može uzrokovati povišenje vrijednosti kreatinina u serumu koje odražava smanjenje bubrežne funkcije (brzina glomerularne filtracije). Preporučuje se mjerenje kreatinina u serumu prije početka primjene Qsive i prije povećanja doze Qsive (vidjeti dio 4.8). Ako tijekom uzimanja Qsive dođe do trajnog povišenja vrijednosti kreatinina u serumu, dozu treba smanjiti ili prekinuti uzimanje Qsive.

Bolesnici s hipertireozom
Qsiva se ne preporučuje u bolesnika s hipertireozom.

Napadaji pri naglom prekidu uzimanja najviše doze Qsive
Postoji rizik od napadaja pri naglom prestanku uzimanja Qsive u najvišoj dozi. Posljedično, ako se Qsiva 15 mg/92 mg prestaje uzimati, to treba učiniti postupno kako je opisano u dijelu 4.2.

Saharoza
Qsiva tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem sadrže saharozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraza-izomaltaza ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Qsiva 7,5 mg/46 mg, 11,25 mg/69 mg i 15 mg/92 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem

HALMED
22 - 10 - 2026
ODOBRENO

Tartrazin i Sunset Yellow FCF
Ove boje za tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem mogu uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Metaboličke interakcije
Topiramat je, ovisno o dozi, *in vitro* inducirao CYP3A4, što bi potencijalno moglo dovesti do niže izloženosti i smanjenog učinka supstrata CYP3A4 primijenjenih istodobno s Qsivom. Preporučuje se praćenje učinka kada se osjetljivi supstrat CYP3A4 s uskim terapijskim indeksom (npr. alfentanil, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, everolimus, fentanil, pimozid, kinidin, sirolimus i takrolimus) koristi istodobno s Qsivom.

Topiramat je inhibirao CYP2C19 *in vitro*. To može utjecati na druge tvari koje se metaboliziraju putem ovog enzima, kao što su diazepam, imipramin, moklobemid, progvanil, omeprazol. Međutim, to nije ispitivano *in vivo*.

Učinak drugih lijekova na razine topiramata, sastojka Qsive, u plazmi
Antiepileptički lijekovi:
Fenitoin i karbamazepin smanjili su koncentraciju topiramata, sastojka Qsive, u plazmi. Dodavanje fenitoina ili karbamazepina terapiji Qsivom ili njihovo ukidanje može zahtijevati prilagodbu doze Qsive. To treba učiniti titriranjem do postizanja kliničkog učinka.

Hidroklorotiazid:
Pokazalo se da istodobna primjena samo hidroklorotiazida s topiramatom, sastojkom Qsive, povećava C_{max} i AUC topiramata za 27%, odnosno 29%.

Gospina trava (Hypericum perforatum):
Rizik od smanjene koncentracije topiramata u plazmi, što bi rezultiralo gubitkom djelotvornosti, mogao bi biti opažen pri istodobnoj primjeni Qsive i gospine trave. Nije bilo kliničkih ispitivanja koja bi procjenjivala ovu potencijalnu interakciju.

Učinak Qsive na razine drugih lijekova u plazmi
Sistemski hormonski kontraceptivi:
Istodobna primjena višestrukih doza Qsive od 15 mg/92 mg jedanput na dan s jednom dozom oralnog kontraceptiva koji je sadržavao 35 µg etinilestradiola (estrogenska komponenta) i 1 mg noretisterona (progestinska komponenta), u pretilih inače zdravih dobrovoljaca, smanjila je izloženost etinilestradiolu za 16% i povećala izloženost noretisteronu za 22%. Mogućnost smanjene djelotvornosti kontraceptiva te povećana mogućnost probojnog krvarenja moraju se uzeti u obzir kod bolesnica koje uz Qsivu uzimaju sistemske hormonske kontraceptive. Bolesnicama se mora savjetovati da prijave bilo kakvu promjenu u ciklusu krvarenja. Djelotvornost kontraceptiva može biti smanjena i bez prisustva probojnog krvarenja. Ženama koje koriste sistemske hormonske kontraceptive potrebno je savjetovati korištenje i mehaničke metode.

Antiepileptički lijekovi:
Dodatak topiramata antiepilepticima (karbamazepin, valproična kiselina, fenobarbital, primidon ili lamotrigin) nije imao klinički značajan učinak na njihove koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže. U nekih bolesnika liječenje Qsivom i fenitoinom može rezultirati povećanjem koncentracije fenitoina u plazmi. To je vjerojatno zbog inhibicije CYP2C19 topiramatom. Stoga se savjetuje da se svim bolesnicima na fenitoinu trebaju pratiti razine fenitoina.

Antidijabetici:
Metformin
Cmax i AUC0-τ metformina povećali su se za približno 16%, odnosno 23%, u zdravih pretilih bolesnika nakon istovremene primjene višestrukih doza Qsive jednom dnevno (15 mg/92 mg) s višestrukim dozama metformina od 500 mg dva puta dnevno. Bolesnike koji primaju metformin potrebno je odgovarajuće pratiti. Ne preporučuje se prilagođavanje doze metformina ili Qsive.

HALMED
22 - 10 - 2026
ODOBRENO

Niska razina bikarbonata u serumu uslijed prekomjernog izlučivanja bikarbonata povezanog s primjenom topiramata može biti zabrinjavajuća u pretilih bolesnika s dijabetesom koji se liječe metforminom, a u kojih postoji rizik od laktacidoze. Ne preporučuju se prilagodbe doze ni Qsive niti metformina; međutim, u bolesnika koji uzimaju metformin treba povremeno mjeriti razinu bikarbonata u serumu.

Pioglitazon
U kliničkom ispitivanju zabilježeno je smanjenje izloženosti pioglitazonu i njegovim aktivnim metabolitima pri istodobnoj primjeni pioglitazona i topiramata. Klinička važnost ovih opažanja nije poznata; međutim, kada se Qsiva dodaje terapiji pioglitazonom ili se pioglitazon dodaje terapiji Qsivom, posebnu pozornost treba posvetiti rutinskom praćenju bolesnika radi odgovarajuće kontrole stanja šećerne bolesti.

Sitagliptin
Farmakokinetika sitagliptina nije se promijenila u zdravih pretilih pacijenata nakon istodobne primjene Qsive (15 mg/92 mg) sa sitagliptinom (100 mg).

Glibenklamid
U bolesnika s dijabetesom tipa 2 provedeno je ispitivanje interakcije lijekova, pri čemu se procjenjivala farmakokinetika glibenklamida (5 mg/dan) u stanju dinamičke ravnoteže kada je primijenjivan sam ili istodobno s topiramatom (150 mg/dan). AUC_{24} glibenklamida smanjen je za 25% tijekom primjene topiramata.

Sistemska izloženost aktivnim metabolitima bila je smanjena za 13% u slučaju 4-*trans*-hidroksigliburida (M1), odnosno 15% u slučaju 3-*cis*-hidroksigliburida (M2). Farmakokinetika topiramata u stanju dinamičke ravnoteže bila je nepromijenjena pri istodobnoj primjeni glibenklamida. Kada se Qsiva dodaje terapiji glibenklamidom ili se glibenklamid dodaje terapiji Qsivom, posebnu pozornost treba posvetiti rutinskom praćenju bolesnika radi odgovarajuće kontrole stanja šećerne bolesti.

Digoksin:
U ispitivanju s jednokratnom primjenom lijeka, površina ispod krivulje (AUC) digoksina smanjena je za 12% uz istodobnu primjenu topiramata. Klinički značaj navedene interakcije nije utvrđen. Kada se topiramat dodaje ili ukida u bolesnika na terapiji digoksinom, treba obratiti pozornost na rutinsko određivanje koncentracije digoksina u serumu.

Litij:
U zdravih dobrovoljaca zabilježeno je smanjenje (18% za AUC) sistemske izloženosti litiju tijekom istodobne primjene topiramata u dozi od 200 mg/dan. Pri istodobnoj primjeni s topiramatom potrebno je pratiti razine litija.

Risperidon:
Ispitivanja interakcija lijekova nakon jednokratne doze provedena u zdravih dobrovoljaca i nakon višekratnih doza u bolesnika s psihotičnim poremećajima dala su slične rezultate. Kada se primjenjivao istodobno s topiramatom doze kojeg su povećavane od 100 i 200 mg/dan, nije bilo značajne promjene u izloženosti risperidonu (primijenjenom u dozama u rasponu od 1 do 6 mg/dan) između liječenja samim risperidonom i kombiniranog liječenja s topiramatom. Također nije bilo značajne promjene u sistemskoj izloženosti topiramatu.

<u>Ostali oblici interakcija</u>
Inhibitori monoaminooksidaze (MAOI):
Qsiva je kontraindicirana u bolesnika koji se liječe inhibitorima monoaminooksidaze (MAOI) ili unutar 14 dana od prekida liječenja MAOI (vidjeti dio 4.3).

Depresori središnjeg živčanog sustava (SŽS):

HALMED
22 - 10 - 2026
ODOBRENO

Istodobna primjena Qsive i alkohola ili drugih lijekova, depresora SŽS-a, nije ispitana u kliničkim ispitivanjima. Preporuča se ne koristiti Qsivu istodobno s alkoholom ili drugim lijekovima, depresorima SŽS-a.

Inhibitori karboanhidraze:
Istodobna primjena topiramata, djelatne tvari Qsive, s bilo kojim drugim inhibitorom karboanhidraze (npr. zonisamid, acetazolamid ili diklorfenamid) može povećati težinu metaboličke acidoze i također može povećati rizik od stvaranja bubrežnih kamenaca (vidjeti dio 4.4).

Diuretici koji ne štede kalij:
Istodobna primjena Qsive s diureticima koji ne štede kalij može pojačati djelovanje tih diuretika na trošenje kalija. Kada se Qsiva propisuje uz lijekove koji ne štede kalij, bolesnike je potrebno pratiti zbog hipokalijemije (vidjeti dio 4.4).

Valproatna kiselina:
Istodobna primjena topiramata, djelatne tvari Qsive, i valproatne kiseline povezana je s hiperamonijemijom sa ili bez encefalopatije u bolesnika koji su podnosili podnijeli bilo koji od ovih lijekova pojedinačno. U većini slučajeva simptomi i znakovi nestaju s prekidom uzimanja jednog od ovih lijekova. Ova nuspojava nije posljedica farmakokinetičke interakcije.

Hipotermija, definirana kao nenamjerni pad unutarnje tjelesne temperature na < 35 °C, prijavljena je u vezi s istodobnom primjenom topiramata i valproatne kiseline (VPA) i u kombinaciji s hiperamonijemijom i u odsutnosti hiperamonijemije. Ova nuspojava u bolesnika koji istodobno uzimaju topiramat i valproat može se pojaviti nakon početka liječenja topiramatom ili nakon povećanja dnevne doze topiramata.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Qsiva je kontraindicirana u trudnoći (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Poznato je da je topiramat teratogen u životinja (vidjeti dio 5.3) i ljudi. U ljudi, topiramat prolazi kroz placentu i slične koncentracije bile su prijavljene u pupčanoj vrpci i majčinoj krvi.

Klinički podaci iz registara trudnoća ukazuju da novorođenčad izložena topiramatu u monoterapiji *in utero* ima:

Velike kongenitalne malformacije i ograničenje rasta fetusa
- Povećan rizik od kongenitalnih malformacija (poput rascjepa usne/nepca, hipospadije i anomalija koje uključuju razne tjelesne sustave) nakon izlaganja u prvom tromjesečju trudnoće. Podaci iz sjevernoameričkog registra trudnoća s antiepileptičkim lijekovima "North American Antiepileptic Drug (NAAED) Pregnancy Registry" za topiramat u monoterapiji pokazali su približno 3 puta veću prevalenciju velikih kongenitalnih malformacija (4,3%), u usporedbi s referentnom skupinom koja nije uzimala antiepileptike (1,4%). Podaci iz opservacijskog ispitivanja, temeljenog na populacijskom registru nordijskih zemalja, pokazali su 2 do 3 puta veću prevalenciju velikih kongenitalnih malformacija (do 9,5%) u usporedbi s referentnom skupinom koja nije uzimala antiepileptike (3,0%). U žena koje se liječe topiramatom koje su već imale dijete s kongenitalnom malformacijom, čini se da uz izlaganje topiramatu postoji povećani rizik za malformacije u sljedećim trudnoćama.
- Veću prevalenciju niske porođajne težine (< 2500 grama) u usporedbi s referentnom skupinom.
- Povećanu prevalenciju novorođenčadi male za gestacijsku dob (SGA; engl.*Small for Gestational Age*; definirano kao tjelesna težina pri porođaju ispod 10. percentila korigirano za njihovu gestacijsku dob, stratificirano prema spolu). Prema sjevernoameričkom registru trudnoća s antiepileptičkim lijekovima, rizik od SGA u djece žena koje su primjenjivale topiramat bio je 18% u usporedbi s 5% u djece žena bez epilepsije koje nisu uzimale antiepileptike. Dugotrajne posljedice SGA nalaza nisu se mogle utvrditi.

HALMED
22 - 10 - 2026
ODOBRENO

Neurološki razvojni poremećaji

- Podaci iz dvaju opservacijskih ispitivanja, temeljenih na populacijskom registru, koja su u velikoj mjeri koristila isti skup podataka iz nordijskih zemalja, upućuju na to da bi prevalencija poremećaja iz spektra autizma, intelektualnih poteškoća ili poremećaja pažnje s hiperaktivnošću (ADHD; engl. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*) mogla biti 2 do 3 puta veća u gotovo 300 djece majki s epilepsijom koja su bila izložena topiramatu *in utero*, u usporedbi s djecom majki s epilepsijom koja nisu bila izložena antiepilepticima. Treće opservacijsko kohortno ispitivanje iz SAD-a nije pokazalo povećanu kumulativnu incidenciju navedenih ishoda do 8. godine života u otprilike 1000 djece majki s epilepsijom koja su bila izložena topiramatu *in utero*, u usporedbi s djecom majki s epilepsijom koja nisu bila izložena antiepilepticima.

Žene reproduktivne dobi

Qsiva je kontraindicirana u žena reproduktivne dobi koje ne koriste visoko učinkovitu kontracepciju. Potrebno je koristiti najmanje jednu visoko učinkovitu metodu kontracepcije (kao što je intrauterini uložak) ili dvije komplementarne metode kontracepcije, uključujući mehaničku metodu, tijekom liječenja i još najmanje 4 tjedna nakon prestanka liječenja Qsivom (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 4.5).

Potrebno je razmotriti zamjenske terapijske opcije u žena reproduktivne dobi.

U žena reproduktivne dobi je potrebno provesti testiranje na trudnoću prije početka liječenja topiramatom/fenterminom.

Bolesnica mora biti u potpunosti informirana te mora razumjeti rizike vezane uz primjenu Qsive tijekom trudnoće. Navedeno uključuje potrebu za savjetovanjem s liječnikom specijalistom ako žena planira trudnoću te potrebu da odmah obavijesti liječnika specijalista u slučaju trudnoće ili sumnje na trudnoću kada uzima topiramat/fentermin.

Za žensku djecu (vidjeti dio 4.4).

Dojenje

Ispitivanja na životinjama pokazala su da se topiramat izlučuje u mlijeko. Izlučivanje topiramata u majčino mlijeko nije ispitano u kontroliranim kliničkim ispitivanjima. Ograničena opažanja u bolesnica upućuju na znatno izlučivanje topiramata u majčinom mlijeku. Učinci koji su bili zabilježeni u dojene novorođenčadi/dojenčadi liječenih majki uključuju proljev, omamljenost, razdražljivost i nedostatno dobivanje na tjelesnoj težini.

Nije poznato izlučuje li se fentermin u majčino mlijeko.

Qsiva se ne smije primijenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Učinak topiramata na plodnost u ljudi nije ustanovljen.

Nema objavljenih informacija o mogućim štetnim učincima fentermina na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Qsiva umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Mogu se pojaviti kognitivni učinci, prvenstveno poremećaji pažnje. Omamljenost, omaglica, poremećaji vida i/ili zamagljen vid prijavljeni su pri primjeni topiramata.

Nisu provedena posebna ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Potreban je oprez pri vožnji automobila ili radu s teškim strojevima dok se ne utvrde učinci Qsive na pojedinca.

4.8 Nuspojave

HALMED
22 - 10 - 2026
ODOBRENO

U najrelevantnijoj jednogodišnjoj kohorti, sigurnost Qsive procijenjena je iz baze podataka kliničkih ispitivanja koja se sastoji od 3879 bolesnika (2318 liječenih Qsivom, 1561 placebom) koji su sudjelovali u programu kliničkog ispitivanja Qsive kao lijeka za mršavljenje u odraslih bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom i pretilošću tijekom 1 godine liječenja. Dvogodišnja kohorta sastojala se od jednog ispitivanja i uključivala je 675 ispitanika od kojih je njih 448 liječeno Qsivom.

Najčešće prijavljene nuspojave pri liječenju Qsivom u jednogodišnjoj kohorti bile su suha usta (15%), parestezija (15%) i konstipacija (10% bolesnika).

U sljedećoj tablici navedene su nuspojave zabilježene za Qsivu tijekom kliničkih ispitivanja koje su se češće javljale u bolesnika liječenih Qsivom nego u bolesnika koji su primali placebo u kliničkim ispitivanjima koja su trajala 1 godinu. Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane prema padajućoj stopi prijavljivanja. Učestalost je navedena kako slijedi: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10) i manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000). Nuspojave prijavljene tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet uključene su s nepoznatom učestalošću.

Tablica 3 Nuspojave Qsive u kliničkim ispitivanjima s incidencijom većom nego kod placeba*

Klasa organskog sustava	**Učestalost:** nuspojava
Infekcije i infestacije	**Manje često:** infekcija mokraćnog sustava, **Rijetko:** infekcija dišnog sustava, sinusitis, gripa, bronhitis, kandidijaza, infekcija uha **Nepoznato:** virusni gastroenteritis
Poremećaji krvi i limfnog sustava	**Manje često:** anemija
Poremećaji metabolizma i prehrane	**Često:** anoreksija **Manje često:** hipokalijemija, hipoglikemija, zadržavanje tekućine, dehidracija, povećan apetit **Rijetko:** metabolička acidoza, giht
Psihijatrijski poremećaji	**Često:** nesanica, depresija, anksioznost **Manje često:** nervoza, promjena libida, promjena raspoloženja, agitacija, stanje konfuzije, poremećaj spavanja (uključujući abnormalne snove i noćne more), nemir, plakanje, stres, afektivna labilnost, emocionalni poremećaj, apatija, ljutnja, napadaj panike, paranoja **Rijetko:** suicidalne misli, agresija, anhedonija, reakcija žalovanja, bruksizam, averzija prema hrani, halucinacije, dezorijentacija, disfemija **Nepoznato:** pokušaj suicida, logoreja
Poremećaji živčanog sustava	**Vrlo često:** parestezija **Često:** glavobolja, disgeuzija, omaglica, poremećaj pažnje, hipoestezija, oštećenje pamćenja **Manje često:** amnezija, letargija, somnolencija, afazija, tremor, kognitivni poremećaj, hipogeuzija, migrena, loša kvaliteta sna, sinkopa, neuropatija, psihomotorna hiperaktivnost, parosmija, sindrom nemirnih nogu, osjećaj pečenja, dizartrija, poremećaj koordinacije **Rijetko:** mravinjanje **Nepoznato:** napadaji, neuralgija
Poremećaji oka	**Često:** zamagljen vid, suho oko **Manje često:** bol u oku, blefarospazam, fotofobija, fotopsija, diplopija, pruritus oka **Rijetko:** pojačana lakrimacija, glaukom, krvarenje u konjuktivu **Nepoznato:** glaukom zatvorenog kuta, prolazno sljepilo, katarakta, midrijaza, makularna degeneracija, uveitis
Poremećaji uha i labirinta	**Manje često:** tinitus, vertigo **Rijetko:** gluhoća, bol u uhu **Nepoznato:** hipoakuzija, izljev u srednjem uhu

HALMED
22 - 10 - 2026
ODOBRENO

Klasa organskog sustava	**Učestalost:** nuspojava
Srčani poremećaji	**Često:** palpitacije **Manje često:** tahikardija **Rijetko:** fibrilacija atrija, aritmija **Nepoznato:** zatajenje srca
Krvožilni poremećaji	**Manje često:** naleti crvenila, hipotenzija, hipertenzija **Rijetko:** duboka venska tromboza
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	**Manje često:** kašalj, epistaksa, dispneja, faringolaringealna bol, kongestija sinusa, nazalna kongestija, slijevanje sluzi iz nosa u grlo **Rijetko:** suho grlo, rinoreja **Nepoznato:** polipi u nosu, akutno respiratorno zatajenje
Poremećaji probavnog sustava	**Vrlo često:** suha usta, konstipacija **Često:** mučnina, dijareja, bol u abdomenu, dispepsija **Manje često:** flatulencija, gastroezofagealni refluks, povraćanje, eruktacija **Rijetko:** zadah, bolna gingiva, glositis, glosodinija, hemoroidi, rijetko pražnjenje crijeva **Nepoznato:** disfagija, nelagoda u ustima, nagon na povraćanje
Poremećaji jetre i žuči	**Rijetko:** kolelitijaza, kolecistitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	**Često:** alopecija **Manje često:** pruritus, osip, suha koža, hiperhidroza, akne, abnormalan miris kože, urtikarija, eritem, abnormalna tekstura kose **Rijetko:** oniholiza **Nepoznato:** angioedem
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	**Manje često:** spazam mišića, bol u ekstremitetima, mialgija, artralgija, bol u leđima, slabost mišića, trzanje mišića **Rijetko:** stezanje mišića
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	**Manje često:** nefrolitijaza, polakizurija, otežano mokrenje, nokturija **Rijetko:** abnormalan miris mokraće **Nepoznato:** akutna ozljeda bubrega
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	**Manje često:** erektilna disfunkcija, menstrualni poremećaji
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	**Često:** umor, razdražljivost, žeđ, osjećaj nervoze **Manje često:** astenija, abnormalan osjećaj, osjećaj hladnoće, periferni edem, bol u prsištu, povećana energija, osjećaj vrućine **Rijetko:** poremećaj hoda **Nepoznato:** osjećaj stranog tijela
Pretrage	**Manje često:** povećana srčana frekvencija, snižen bikarbonati u krvi, snižen kalij u krvi, abnormalan test jetrene funkcije, smanjen bubrežni klirens kreatinina **Rijetko:** povišen kreatinin u krvi, povišena razina glukoze u krvi **Nepoznato:** snižena razina glukoze u krvi, povišena razina stimulirajućeg hormona štitnjače u krvi, povišena razina triglicerida u krvi, povećan glikolizirani hemoglobin
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	**Rijetko:** pad
Poremećaji imunološkog sustava	**Nepoznato:** preosjetljivost

* Nuspojave nisu uključene ako je samo 1 događaj bio prijavljen za liječenje Qsivom. Nuspojave su također uključene u tablicu ako incidencija za liječenje Qsivom nije bila veća nego za liječenje placebom, ali su dokumentirana > 3 izvješća nakon stavljanja lijeka u promet. Nuspojave s oznakom "nepoznato" prijavljene su samo nakon stavljanja lijeka u promet.

Opis odabranih nuspojava/štetnih događaja:

Parestezija

U kliničkim ispitivanjima (jednogodišnja kohorta), incidencija nuspojava parestezije bila je, o dozi ovisna, povećana pri liječenju Qsivom u usporedbi s placebom: 3,3%, 11,8% i 17,3% za Qsivu u dozi

HALMED
22 - 10 - 2026
ODOBRENO

3,75/23 mg, 7,5/46 mg, odnosno 15/92 mg naspram 1,2% za placebo. Simptomi su tipično karakterizirani kao trnci u rukama i stopalima. Nisu prijavljene ozbiljne nuspojave parestezije, a simptomi su u većine bolesnika (80-86%) bili blagi. Simptomi parestezije perzistirali su otprilike 3 mjeseca i spontano se povukli tijekom daljnjeg liječenja u približno 75-80% bolesnika.

Psihijatrijski poremećaji
U kliničkim ispitivanjima (jednogodišnja kohorta), postojao je, o dozi ovisan, povećan rizik od nuspojava koje ukazuju na psihijatrijske poremećaje pri liječenju Qsivom (15,8% za dozu 3,75/23 mg, 14,5% za dozu 7,5/46 mg i 20,6% za dozu 15/92 mg) u usporedbi s placebom (10,3%). Psihijatrijski poremećaji uglavnom su bili poremećaji spavanja, povezani s depresijom ili anksioznošću. Većina (94%) nuspojava bila je blagog do umjerenog intenziteta. Nisu prijavljeni ozbiljni događaji.

Štetni događaji koji ukazuju na depresiju prijavljeni su u 5,0%, 3,8% i 7,7% bolesnika liječenih Qsivom u dozi od 3,75/23 mg, 7,5/46 mg odnosno 15/92 mg, u usporedbi s 3,4% u placebo skupini. Anksioznost i s njom povezani događaji prijavljeni su u 4,6%, 4,8% i 7,9% bolesnika liječenih Qsivom u dozi od 3,75/23 mg, 7,5/46 mg odnosno 15/92 mg, naspram 2,6% za placebo. Osim toga, prijavljen je po jedan slučaj suicidalnih misli umjerenog intenziteta u Qsiva i placebo skupini.

Kognitivni poremećaji
U kliničkim ispitivanjima (jednogodišnja kohorta), incidencija štetnih događaja koji ukazuju na kognitivne poremećaje bila je povećana u skupinama koje su primale Qsivu 3,75/23 mg, 7,5/46 mg i 15/92 mg (2,1%, 5,0% odnosno 7,6%).) u usporedbi s placebom (1,5%) Kognitivni poremećaji uglavnom su bili poremećaji pažnje i poremećaji pamćenja. Većina (97%) događaja kognitivnih poremećaja bila je blagog do umjerenog intenziteta. Nisu prijavljeni ozbiljni događaji.

Srčani poremećaji
U kliničkim ispitivanjima (jednogodišnja kohorta), nuspojave koje ukazuju na srčane poremećaje prijavljene su s incidencijom od 1,7%, 3,8% i 3,5% za Qsivu u dozi od 3,75/23 mg, 7,5/46 mg i 15/92 mg naspram 1,8% za placebo. Kardiološki štetni događaji uglavnom su bili povezane sa srčanom aritmijom. Štetni događaji pokazatelji srčane aritmije (većinom palpitacije, povećana srčana frekvencija, tahikardija) prijavljeni su u 1,3%, 4,2% i 4,7% bolesnika liječenih Qsivom 3,75/23 mg, 7,5/46 mg i 15/92 mg u usporedbi s 1,8% u skupini koja je primala placebo. Ozbiljni događaji aritmije prijavljeni su u 0,2% bolesnika liječenih Qsivom u usporedbi s 0,3% u placebo skupini. Sve nuspojave bile su blagog ili umjerenog intenziteta.

Kreatinin u serumu
Qsiva može uzrokovati porast kreatinina u serumu koji odražava smanjenje bubrežne funkcije (brzina glomerularne filtracije, GFR). Učinci Qsive 15/92 mg na GFR procijenjeni su u ispitivanju OB-404, u trajanju od 4 tjedna na zdravim odraslim ispitanicima s prekomjernom tjelesnom težinom/pretilim. Liječenje Qsivom u dozi 15/92 mg bilo je povezano sa smanjenjem GFR mjereno klirensom ioheksola (iGFR) na kraju liječenja; -14,9 ml/min/1,73 m^2 (-15,8%) naspram 1,08 ml/min/1,73 m^2 (1,2%) u skupini koja je primala placebo. Na *kraju ispitivanja* (4 tjedna nakon prekida liječenja) srednja vrijednost promjene u iGFR u odnosu na početnu vrijednost bila je 3,8 ml/min/1,73 m^2 (-4,0%) za Qsivu naspram 2,34 ml/min/1,73 m^2 (2,6%) za placebo.

U ispitivanjima faze 3, vršna povećanja kreatinina u serumu od približno 15% uočena su nakon 4 do 8 tjedana liječenja. U prosjeku, kreatinin u serumu je nakon toga postupno opadao, ali je ostao povišen u odnosu na početne vrijednosti kreatinina. U ovoj populaciji, prosječna procijenjena GFR (eGFR) pomoću MDRD (MDRD; engl. *Modification of Diet in Renal Disease*) jednadžbe bila je smanjena nakon 4 tjedna liječenja za sličan postotak. U prosjeku se eGFR kasnije postupno povećao, ali je ostao ispod početnih vrijednosti (-5,4 ml/min/1,73 m^2). U jednogodišnjim kontroliranim ispitivanjima Qsive, incidencija povećanja kreatinina u serumu većeg ili jednakog 0,3 mg/dl u bilo kojem trenutku tijekom liječenja bila je 7,2% i 8,4% za Qsivu 7,5/46 mg i 15/92 mg naspram 2,0% za placebo. Povećanje kreatinina u serumu od ≥ 50% u odnosu na početnu vrijednost zabilježeno je u 2,0% i 2,8% za Qsivu u dozama od 7,5/46 mg i 15/92 mg u usporedbi s 0,6% za placebo. U prosjeku, kreatinin u serumu postupno je opadao tijekom vremena, ali je ostao povišen u odnosu na početne vrijednosti.

HALMED
22 - 10 - 2026
ODOBRENO

Učinak kroničnog liječenja na funkciju bubrega nije poznat. Stoga se preporučuje mjerenje kreatinina u serumu prije početka liječenja Qsivom i tijekom liječenja Qsivom.

U kliničkim ispitivanjima (jednogodišnja kohorta) za 0,1% bolesnika u skupinama koje su primale Qsivu prijavljeno je smanjenje bubrežnog klirensa kreatinina, povećanje omjera albumin/kreatinin, ili povećanje kreatinina u krvi. Samo povećanje omjera albumin/kreatinin u mokraći zabilježeno je kod 1 bolesnika koji je primao placebo (0,1%).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

U slučaju značajnog predoziranja lijekom Qsiva, liječenje je uglavnom simptomatsko. Može se koristiti liječenje aktivnim ugljenom.

Fentermin
Iskustvo s akutnim predoziranjem odobrenim monokomponentnim lijekom koji sadrži fentermin može uključivati znakove kao što su nemir, tremor, hiperrefleksija, ubrzano disanje, konfuzija, agresivnost, halucinacije, stanja panike. Umor i depresija obično slijede središnju (SŽS) stimulaciju. Kardiovaskularni učinci uključuju aritmiju, hipertenziju ili hipotenziju i cirkulatorni kolaps. Probavni simptomi uključuju mučninu, povraćanje, proljev i grčeve u abdomenu. Fatalno trovanje obično završava konvulzijama i komom.

Liječenje akutne intoksikacije fenterminom uglavnom je simptomatsko. Može se upotrijebiti barbiturat za ublažavanje prekomjerne stimulacije SŽS-a. Zakiseljavanje mokraće povećava izlučivanje fentermina. Intravenski fentolamin predložen je za moguću akutnu, tešku hipertenziju, ako to komplicira predoziranje fenterminom.

Topiramat
Predoziranje topiramatom rezultiralo je teškom metaboličkom acidozom. Ostali znakovi i simptomi uključuju konvulzije, omamljenost, poremećaj govora, zamagljen vid, diplopiju, mentalne poremećaje, letargiju, abnormalnu koordinaciju, stupor, hipotenziju, bol u abdomenu, agitaciju, omaglicu i depresiju. Kliničke posljedice u većini slučajeva nisu bile teške, ali su zabilježeni smrtni slučajevi nakon predoziranja s više lijekova koja su uključivala količine topiramata u gramima. Bolesnik koji je uzeo oralnu dozu između 96 i 110 g topiramata primljen je u bolnicu u komi koja je trajala 20 do 24 sata nakon čega je uslijedio potpuni oporavak nakon 3 do 4 dana.

Pokazalo se da aktivni ugljen adsorbira topiramat *in vitro*. Hemodijaliza je učinkovit način uklanjanja topiramata iz tijela.

Tijekom postmarketinškog praćenja prijavljen je jedan slučaj predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci protiv pretilosti, isključujući prehrambene proizvode; proizvodi protiv pretilosti s centralnim djelovanjem . ATK oznaka: A08AA51

Mehanizam djelovanja

HALMED
22 - 10 - 2026
ODOBRENO

Qsiva je kombinacija fentermina i topiramata. Oba lijeka suzbijaju apetit, ali to čine različitim mehanizmima.

Fentermin je u skupini lijekova koji liječe pretilost primarno suzbijanjem apetita. Mehanizam djelovanja fentermina za mršavljenje je anoreksičan učinak koji se javlja oslobađanjem norepinefrina u hipotalamusu. Kliničke doze fentermina u Qsivi stimuliraju otpuštanje norepinefrina (NE) sa zanemarivim učincima na dopamin i bez središnjeg ili perifernog učinka na serotonin (5 HT).

Raspoloživi farmakološki dokazi upućuju na to da gubitak tjelesne težine izazvan topiramatom može biti rezultat povećane sitosti zbog smanjenog motiliteta probavnog sustava, povećane potrošnje energije i smanjenog unosa kalorija.

Primarni farmakološki mehanizam topiramata je inhibicija enzima karboanhidraze za koju se pokazalo da je uključena u biosintezu lipida, diurezu i snižavanje krvnog tlaka. Osim toga, pokazalo se da topiramat modulira jetrene gene uključujući gene koji kodiraju ekspresiju metaboličkih enzima i signalnih proteina uključenih u metabolizam lipida.

Klinička djelotvornost

Odrasli

Učinak Qsive na gubitak tjelesne težine nakon 1 godine liječenja ispitivan je u pretilih (ispitivanje EQUIP; OB-302) i u pretilih i bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom sa značajnim komorbiditetima (ispitivanje CONQUER; OB-303). Dodatno ispitivanje faze 3 u pretilih bolesnika procijenila je sigurnost i djelotvornost Qsive tijekom 6 mjeseci liječenja (OB-301). Sve su ispitivanja pokazala da su bolesnici liječeni Qsivom imali veći gubitak tjelesne težine nego oni liječeni samo fenterminom ili samo topiramatom.

Podaci od 3678 bolesnika u populaciji s namjerom liječenja (ITT; engl. *Intent-To-Treat*) iz pojedinačnih jednogodišnjih ispitivanja pokazali su da je liječenje lijekom Qsiva u kombinaciji s hipokaloričnom dijetom i povećanom tjelesnom aktivnošću rezultiralo srednjom vrijednosti (SD) gubitka težine u jednoj godini od 5,1%, 7,8% i 9,8-10,9% za Qsiva 3,75 mg/23 mg, 7,5 mg/46 mg odnosno 15 mg/92 mg. To je u usporedbi s prosječnim gubitkom težine od 1,2-1,6% za placebo. Razlike u usporedbi s placebom bile su statistički značajne za sve doze Qsive. Postotak bolesnika koji su postigli gubitak težine od 5%, 10% ili 15% nakon 1 godine bio je veći za sve doze Qsive u usporedbi s placebom (Tablica 4).

Tablica 4 Postotak bolesnika (ITT populacija) koji postižu gubitak težine od 5%, 10% i 15% u 1 godini

Postotak gubitka težine	**Skupine za liječenje /kontrolna skupina**	**Broj bolesnika koji su postigli postotak gubitka težine/broj izloženih (%) [p-vrijednost (Qsiva naspram placeba)]**	
		OB-302	**OB-303**
5%	Placebo	86/498 (17,3)	204/979 (20,8)
	3,75 mg/23 mg	105/234 (44,9)*	-
	7,5 mg/46 mg	-	303/488 (62,1)*
	15 mg/92 mg	332/498 (66,7)*	687/981 (70,0)*
10%	Placebo	37/498 (7,4)	72/979 (7,4)
	3,75 mg/23 mg	44/234 (18,8)*	-
	7,5 mg/46 mg	-	182/488 (37,3)*
	15 mg/92 mg	235/498 (47,2)*	467/981 (47,6)*
15%	Placebo	17/498 (3,4)	28/979 (2,9)
	3,75 mg/23 mg	17/234 (7,3)	-
	7,5 mg/46 mg	-	94/488 (19,3)*
	15 mg/92 mg	161/498 (32,3)*	283/981 (28,8)*

*p-vrijednost (Qsiva naspram placeba): < 0,001

Učinci Qsive na gubitak težine zabilježeni su u podskupinama prema spolu, dobi, rasi, početnom BMI-u i dijabetičkom statusu. Nakon 1 godine, terapija Qsivom rezultirala je statistički značajnim smanjenjem sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka u odnosu na početnu vrijednost. U ispitivanju

HALMED
22 - 10 - 2026
ODOBRENO

CONQUER doze od 7,5 mg/46 mg i 15 mg/92 mg smanjile su sistolički krvni tlak za 4,7 odnosno 5,6 mmHg, u usporedbi sa smanjenjem od 2,4 mmHg postignutim s placebom. U ispitivanju u kojem su se 8 tjedana ambulantno pratile vrijednosti krvnog tlaka tijekom 24 sata promjena sistoličkog krvnog tlaka od početne vrijednosti bila je -3,3 mmHg uz Qsivu 15/92 mg i -0,1 mmHg uz placebo, a promjena dijastoličkog krvnog tlaka od početne vrijednosti bila je +0,8 mmHg uz Qsivu i -0,4 mmHg uz placebo. Trigliceridi i kolesterol, lipoprotein visoke gustoće (HDL-C), značajno su poboljšani u odnosu na početne vrijednosti u usporedbi s placebom tijekom ispitivanja faze 3.

Hemoglobin A1c (HbA1c) i glukoza natašte također su bili dosljedno i značajno smanjeni u odnosu na početnu vrijednost, u usporedbi s placebom u ispitivanjima faze 3. U ispitivanju CONQUER, razine glukoze u serumu natašte bile su također smanjene u odnosu na početnu vrijednost kod dijabetičara liječenih dozom od 7,5 mg/46 mg i 15 mg/92 mg za 9,7 odnosno 11,9 mg/dl, u usporedbi sa smanjenjem od 5,6 mg/dl za placebo.

Liječenje Qsivom (15 mg/92 mg) tijekom 1 godine rezultiralo je 58% smanjenjem godišnje incidencije dijabetesa tipa 2 u pretilih bolesnika u usporedbi s placebom. Među bolesnicima bez dijabetesa procijenjenim u ispitivanju CONQUER, progresija u dijabetes tipa 2 dogodila se u 4,5% bolesnika koji su primali placebo, 3,1% bolesnika liječenih Qsivom u dozi od 7,5 mg/46 mg i 1,9% bolesnika liječenih Qsivom u dozi od 15 mg/92 mg.

Pedijatrijski bolesnici u dobi od 12 godina i stariji
Učinak Qsive na indeks tjelesne mase (BMI) u kombinaciji sa smanjenim unosom kalorija i povećanom tjelesnom aktivnošću procijenjen je u 56-tjednom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 12 do 17 godina) s BMI ≥ 95. percentile standardizirane prema dobi i spolu. Bolesnici su randomizirani za liječenje placebom (N=56), Qsivom 7,5 mg/46 mg (N=54) ili Qsivom 15 mg/92 mg (N=113) u omjeru 1:1:2. Primarni parametar učinkovitosti bila je srednja postotna promjena BMI-a, a udio ispitanika koji su postigli smanjenje BMI-a ≥5 %, ≥10 % i ≥15 % bio je potvrdni sekundarni cilj (vidjeti tablicu 5).

Tablica 5. Promjena BMI-a u 56. tjednu u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 12 do 17 godina u OB-403

Metoda analize	**Placebo**	**Qsiva 7,5 mg/46 mg**	**Qsiva 15 mg/92 mg**
ITT-ispiranje (primarno)*	n = 56	n = 54	n = 113
BMI (kg/m^2) Primarni kriterij učinkovitosti			
Osnovna srednja vrijednost (SD)	36,4 (6,4)	36,9 (6,7)	39,0 (7,4)
% LS srednje promjene od početne vrijednosti (SE)	+3,3 (1,4)	-4,8 (1,3)	-7,1 (1,0)
Razlika u odnosu na placebo (95 % CI)		-8,1 (-11,9; -4,3)	-10,4 (-13,9; -7,0)
Postotak bolesnika sa smanjenjem BMI-a većim ili jednakim 5 %	13,6 %	44,0 %	52,2 %
Razlika u odnosu na placebo (95 % CI)		29,7 % (11,2; 48,3)	38,6 % (23,1; 54,1)
Postotak bolesnika sa smanjenjem BMI-a većim ili jednakim 10 %	4,5 %	33,5 %	44,4 %
Razlika u odnosu na placebo (95 % CI)		28,8 % (13,6; 44,0)	40,5 % (28,4; 52,6)
Postotak bolesnika sa smanjenjem BMI-a većim ili jednakim 15 %	2,9 %	13,6 %	28,9 %

HALMED
22 - 10 - 2026
ODOBRENO

Razlika u odnosu na placebo (95 % CI)		11,7 % (1,3; 22,2)	27,4 % (17,7; 37,1)

SD = standardna devijacija; LS = najmanji kvadrati; SE = standardna pogreška; CI = interval pouzdanosti
*Nedostajući podaci su imputirani metodom višestruke imputacije ispiranja na temelju odgovora na placebo.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija
Bioraspoloživost fentermina (75% do 85%) i topiramata (81% do 95%) je visoka. Nakon oralne primjene Qsive, vršne koncentracije fentermina i topiramata u plazmi postignute su pri medijanu (raspon) T_{max} od 6 sati (2 - 10) odnosno 10 sati (7 - 16). Nije bilo klinički značajnog učinka hrane na bioraspoloživost fentermina ili topiramata.

Distribucija
Udio fentermina (17,5%) ili topiramata (13-17%) reverzibilno vezanih za proteine plazme je nizak. Opaženo je mjesto vezivanja topiramata niskog kapaciteta u/na eritrocitima, koje se zasićuje iznad koncentracija u plazmi od 4 μg/ml. Srednji volumen distribucije (V/F) fentermina i topiramata nakon jedne oralne doze lijeka Qsiva 7,5 mg/46 mg bio je 369 litara, odnosno 76,4 litara.

Biotransformacija
Topiramat i fentermin se ne metaboliziraju u velikoj mjeri i eliminiraju se uglavnom nepromijenjeni urinom. U ljudi je identificirano šest metabolita topiramata nastalih hidroksilacijom, hidrolizom i glukuronidacijom, od kojih nijedan ne čini više od 5% primijenjene doze. Ispitivanja *in vitro* pokazala su da je primarni enzim odgovoran za ograničeni metabolizam fentermina CYP3A4. Topiramat je slab induktor CYP3A4 i slab inhibitor CYP2C19 *in vitro*.

Eliminacija
Završno poluvrijeme eliminacije (t 1/2) fentermina i topiramata iznosilo je 21 sat, odnosno 49 sati. Prividni ukupni klirens (CL/F) fentermina i topiramata iz plazme nakon oralne primjene bio je 7,84 l/h za fentermin i 1,35 l/h za topiramat. Otprilike 75 - 85% primijenjene doze fentermina, odnosno 70% primijenjene doze topiramata izlučuje se nepromijenjeno urinom. Za fentermin, 3 - 4% primijenjene doze izlučeno je u ljudski urin kao p-hidroksilirani produkt, odnosno < 5% izlučeno je kao N-oksidacijski produkt.

Linearnost/nelinearnost
Nakon primjene pojedinačne i višekratne doze Qsive, C_{max} i AUC topiramata i fentermina u plazmi linearno su se povećavali s povećanjem doza. Nakon primjene višestrukih doza Qsive, C_{max} i AUC fentermina i topiramata u plazmi povećali su se približno 2,5 do 2,9 puta, odnosno 3,7 do 5,2 puta.

Oštećenje funkcije bubrega
U usporedbi s ispitanicima s normalnom bubrežnom funkcijom, na temelju analize populacijske farmakokinetike za sve razine doza, u bolesnika s teškim, umjerenim i blagim oštećenjem bubrežne funkcije predviđeno je povećanje AUCss (površina ispod krivulje u stanju dinamičke ravnoteže) od 150%, 59% i 24% za fentermin i 134%, 59% i 25% za topiramat.
Nema podataka o farmakokinetici Qsive u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti (vidjeti dio 4.2).

Monte-Carlo simulacije provedene su pomoću modela finalne populacijske farmakokinetike fentermina i topiramata za predviđanje razina izloženosti u pretilih ispitanika s različitim stupnjevima bubrežnih funkcija (vidjeti tablicu 6).

Tablica 6 Prosječne koncentracije fentermina i topiramata u stanju dinamičke ravnoteže predviđene za bolesnike s normalnom funkcijom bubrega i bolesnike s oštećenjem bubrega pri preporučenim razinama doza

Učestalost	Razine doza	**Srednja vrijednost (koeficijent varijacije)**

HALMED
22 - 10 - 2026
ODOBRENO

doziranja		Prosječne koncentracije (fentermin [ng/ml], topiramat [µg/ml])			
		Normalna bubrežna funkcija	**Blago oštećenje bubrežne funkcije**	**Umjereno oštećenje bubrežne funkcije**	**Teško oštećenje bubrežne funkcije**
Svaki drugi dan	fentermin 3,75 mg				24,2 (36,8%)
	topiramat 23 mg				0,843 (27,2%)
Jednom dnevno	fentermin 3,75 mg	19,0 (35,4%)	23,6 (33,8%)	30,3 (34,7%)	47,5 (37,2%)
	topiramat 23 mg	0,706 (29,0%)	0,883 (28,9%)	1,13 (28,5%)	1,66 (27,6%)
	fentermin 7,5 mg	38,0 (35,4%)	47,2 (33,8%)		
	topiramat 46 mg	1,41 (29,0%)	1,77 (28,9%)		
	fentermin 11,25 mg	57,0 (35,4%)			
	topiramat 69 mg	2,12 (29,0%)			
	fentermin 15 mg	76,1 (35,4%)			
	topiramat 92 mg	2,83 (29,0%)			

Oštećenje funkcije jetre
U bolesnika s blagom (Child-Pugh skor 5 - 6) ili umjerenom insuficijencijom jetre (Child-Pugh skor 7 - 9), izloženost fenterminu bila je 37% odnosno 60% veća u usporedbi sa zdravim odgovarajućim kontrolnim ispitanicima. Farmakokinetika topiramata nije bila promijenjena u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije u usporedbi sa zdravim odgovarajućim kontrolnim ispitanicima. Nema podataka o farmakokinetici u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh skor ≥ 10) (vidjeti dio 4.2).

Starije osobe
Čini se da dob (18 - 70 godina) nije imala nikakav klinički značajan učinak na farmakokinetiku Qsive na temelju analize populacijske farmakokinetike.

Pedijatrijski bolesnici
FK izloženost u stanju dinamičke ravnoteže kod adolescenata u dobi od 12 do 17 godina s pretilošću procijenjena je u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom FK/FD ispitivanju s trajanjem liječenja od 56 dana. Unutar ispitivanog raspona doza (3,75 mg/23 mg, 7,5 mg/46 mg, 11,25 mg/69 mg i 15 mg/92 mg), uočene C_{trough} vrijednosti za fentermin i topiramat bile su usporedive između adolescenata i odraslih uključenih u ispitivanja faze 2 i 3 lijeka Qsiva.

Druge posebne populacije
Općenito se ne čini da BMI ima klinički značajan učinak na farmakokinetiku Qsive na temelju analize populacijske farmakokinetike.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci za fentermin ili topiramat pojedinačno ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju ispitivanja genotoksičnosti i kancerogenosti.

Dobro je poznato da je topiramat teratogen u životinja, uključujući miševe, štakore i kuniće, kao i u ljudi (vidjeti dio 4.6).
U ispitivanju embrio-fetalnog razvoja na štakorima i kunićima, topiramat ili fentermin ispitani su zasebno ili u kombinaciji tijekom razdoblja organogeneze. Topiramat ili fentermin primijenjeni zasebno nisu uzrokovali maternalnu ili embriofetalnu toksičnost u štakora ili kunića. Primjena topiramata i fentermina u kombinaciji uzrokovala je smanjenu težinu fetusa u štakora, ali teratogenost nije primijećena pri dozama koje nisu uzrokovale maternalnu toksičnost. U kunića nije primijećena maternalna ni embriofetalna toksičnost. Granica izloženosti u štakora od razine bez opaženog štetnog učinka (NOAEL; engl. *No Observed Adverse Effect Level*) do kliničke doze procijenjena je na < 1 za fentermin i 2× za topiramat. U kunića su granice izloženosti kliničkoj dozi od najveće ispitane doze bile < 1 za fentermin i 2× za topiramat.

HALMED
22 - 10 - 2026
ODOBRENO

U ispitvanju pre- i postnatalnog razvoja na štakorima, topiramat ili fentermin su primjenjivani zasebno ili u kombinaciji počevši od 6. dana trudnoće i nastavljeno do 20. dana laktacije. Primjena samo fentermina bila je povezana s nižom gestacijskom i laktacijskom težinom, manjim gestacijskim prirastom tjelesne težine, smanjenom konzumacijom hrane tijekom gestacije, slabim preživljavanjem mladunaca i maternalnim zanemarivanjem rano u laktaciji, kao i nižom tjelesnom težinom mladunaca do odvikavanja i postnatalnog dana 28. Liječenje samim topiramatom bilo je povezano s nižom tjelesnom težinom mladunaca tijekom laktacije i do 28. dana postnatalno. Liječenje fenterminom i topiramatom u kombinaciji bilo je povezano s gestacijskom i laktacijskom težinom, manjim prirastom težine u gestaciji, smanjenom potrošnjom hrane tijekom gestacije i laktacije, lošim preživljavanjem mladunaca i maternalno zanemarivanje u ranoj fazi laktacije, kao i niža tjelesna težina mladunčadi pri rođenju i tijekom laktacije, kašnjenja u početku nekoliko fizičkih razvojnih parametara (odvajanje ušne školjke (pinna) i otvaranje očiju) i kašnjenja u spolnom sazrijevanju. Granica izloženosti od NOAEL do kliničke doze procijenjena je kao < 1 za fentermin i 2× za topiramat.

U ispitivanju na mladim štakorima, ukupni profil toksičnosti bio je u skladu s onim uočenim u drugim ispitivanjima na odraslim životinjama. Kašnjenja u odvajanju balanoprepucija i prohodnosti vagine uočena su pri dozi od 15/100 mg/kg/dan (fentermin/topiramat) i vjerojatno su sekundarna u odnosu na učinke na tjelesnu težinu. Pri ovoj dozi, sistemska izloženost bila je približno 1 puta veća za fentermin i 1,5 puta veća za topiramat u usporedbi s očekivanom kliničkom izloženošću kod ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule
saharoza
kukuruzni škrob
hipromeloza
mikrokristalična celuloza
metilceluloza
etilceluloza
povidon
talk

Kapsula
Qsiva 3,75 mg/23 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem
želatina
titanijev dioksid (E171)
Brilliant Blue FCF (E133)
eritrozin (E127)
bijela tiskarska boja: titanijev dioksid (E171), šelak, propilenglikol, simetikon

Qsiva 7,5 mg/46 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem
želatina
titanijev dioksid (E171)
Brilliant Blue FCF (E133)
eritrozin (E127)
tartrazin (E102)
Sunset Yellow FCF (E110)
crna tiskarska boja: crni željezov oksid (E172), šelak, propilenglikol
bijela tiskarska boja: titanijev dioksid (E171), šelak, propilenglikol, simetikon

Qsiva 11,25 mg/69 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem
želatina
titanijev dioksid (E171)
tartrazin (E102)

HALMED
22 - 10 - 2026
ODOBRENO

Sunset Yellow FCF (E110)
crna tiskarska boja: crni željezov oksid (E172), šelak, propilenglikol

Qsiva 15 mg/92 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem
želatina
titanijev dioksid (E171)
tartrazin (E102)
Sunset Yellow FCF (E110)
crna tiskarska boja: crni željezov oksid (E172), šelak, propilenglikol

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C. Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Qsiva tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem su pakirane u HDPE bočicu sa sredstvom za sušenje od silika gela, koja sadrži četrnaest (14) ili trideset (30) tvrdih kapsula s prilagođenim oslobađanjem, zatvorenu bijelom navojnim zatvaračem od polietilena s evidencijom otvaranja (eng. *tamper-evident*) i zatvaranjem sigurnim za djecu (eng. *child-resistant*).

Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje <i druga rukovanja lijekom>

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

VIVUS BV
Office 3-106
Strawinskylaan 4117
1077 ZX Amsterdam
Nizozemska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Qsiva 3,75 mg/23 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem: HR-H-501084010
Qsiva 7,5 mg/46 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem: HR-H-696313664
Qsiva 11,25 mg/69 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem: HR-H-302204085
Qsiva 15 mg/ 92 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem: HR-H-009460183

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

30.08.2024. / 24.11.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

HALMED
22 - 10 - 2026
ODOBRENO

22.10.2026.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici **Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) www.halmed.hr**

HALMED
22 - 10 - 2026
ODOBRENO