

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Qsiva 3,75 mg/23 mg tvrdé tobolky s řízeným uvolňováním  
Qsiva 7,5 mg/46 mg tvrdé tobolky s řízeným uvolňováním  
Qsiva 11,25 mg/69 mg tvrdé tobolky s řízeným uvolňováním  
Qsiva 15 mg/92 mg tvrdé tobolky s řízeným uvolňováním

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

*Qsiva 3,75 mg/23 mg tvrdé tobolky s řízeným uvolňováním*  
Jedna tobolka s řízeným uvolňováním obsahuje fentermin-hydrochlorid odpovídající 3,75 mg fenterminu a 23 mg topiramátu.

*Qsiva 7,5 mg/46 mg tvrdé tobolky s řízeným uvolňováním*  
Jedna tobolka s řízeným uvolňováním obsahuje fentermin-hydrochlorid odpovídající 7,5 mg fenterminu a 46 mg topiramátu.

*Qsiva 11,25 mg/69 mg tvrdé tobolky s řízeným uvolňováním*  
Jedna tobolka s řízeným uvolňováním obsahuje fentermin-hydrochlorid odpovídající 11,25 mg fenterminu a 69 mg topiramátu.

*Qsiva 15 mg/92 mg tvrdé tobolky s řízeným uvolňováním*  
Jedna tobolka s řízeným uvolňováním obsahuje fentermin-hydrochlorid odpovídající 15 mg fenterminu a 92 mg topiramátu.

#### Pomocné látky se známým účinkem:

*Qsiva 3,75 mg/23 mg tvrdé tobolky s řízeným uvolňováním:*  
sacharóza

*Qsiva 7,5 mg/46 mg tvrdé tobolky s řízeným uvolňováním:*  
sacharóza, tartrazin (E 102; 0,10 mg), oranžová žluť SY (E 110; 0,01 mg)

*Qsiva 11,25 mg/69 mg tvrdé tobolky s řízeným uvolňováním:*  
sacharóza, tartrazin (E 102; 0,07 mg), oranžová žluť SY (E 110; 0,03 mg)

*Qsiva 15 mg/92 mg tvrdé tobolky s řízeným uvolňováním:*  
sacharóza, tartrazin (E 102; 0,07 mg), oranžová žluť SY (E 110; 0,03 mg)

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdé tobolky s řízeným uvolňováním

*Qsiva 3,75 mg/23 mg tvrdé tobolky s řízeným uvolňováním*  
Nachové víčko tobolky s potiskem VIVUS, nachové tělo tobolky s potiskem 3,75/23

*Qsiva 7,5 mg/46 mg tvrdé tobolky s řízeným uvolňováním*  
Nachové víčko tobolky s potiskem VIVUS, žluté tělo tobolky s potiskem 7,5/46

*Qsiva 11,25 mg/69 mg tvrdé tobolky s řízeným uvolňováním*  
Žluté víčko tobolky s potiskem VIVUS, žluté tělo tobolky s potiskem 11,25/69

*Qsiva 15 mg/92 mg tvrdé tobolky s řízeným uvolňováním*  
Žluté víčko tobolky s potiskem VIVUS, bílé tělo tobolky s potiskem 15/92

Velikost: Délka 2,31 cm, průměr 0,73 - 0,76 cm

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Qsiva je, jako doplněk k nízkokalorické dietě a k tělesné aktivitě, indikován k regulaci tělesné hmotnosti u dospělých pacientů s počátečním indexem tělesné hmotnosti (BMI):

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  (obézní pacienti) nebo
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$  (pacienti s nadváhou) s komorbiditami souvisejícími s tělesnou hmotností, jako je hypertenze, diabetes 2. typu nebo dyslipidemie.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Qsiva má být zahájena a sledována lékaři se zkušeností s léčbou obezity.

#### Dávkování

Doporučená udržovací dávka přípravku Qsiva je 7,5 mg/46 mg užívaná jednou denně ráno.

Léčba má být zahájena titrací dávky počínaje dávkou 3,75 mg/23 mg po dobu 14 dnů a následně denní dávkou 7,5 mg/46 mg. Pacienti léčení denní dávkou přípravku Qsiva 7,5 mg/46 mg po dobu prvních 3 měsíců, kteří nedosáhnou alespoň 5% úbytku své výchozí tělesné hmotnosti, mají být považováni za nereagující a léčba přípravkem Qsiva má být u nich ukončena.

Pokud pacient reaguje (tj.  $\geq 5\%$  úbytek hmotnosti po 3 měsících léčby) a léčbu dobře snáší, ale BMI zůstává na  $30 \text{ kg/m}^2$  nebo je po 3 měsících léčby přípravkem Qsiva 7,5 mg/46 mg vyšší, má být zváženo dávkování přípravku Qsiva 11,25 mg/69 mg denně po dobu 14 dnů s následným podáváním přípravku Qsiva 15 mg/92 mg denně. Při náhlém vysazení nejvyšší dávky přípravku Qsiva existuje riziko epileptických záchvatů. Proto pokud je léčba přípravkem Qsiva 15 mg/92 mg ukončena, má být před úplným ukončením léčby vysazována postupně užíváním dávky každý druhý den po dobu nejméně 1 týdne.

Celkový výskyt nežádoucích účinků byl vyšší ve skupině užívající přípravek Qsiva 15 mg/92 mg ve srovnání se skupinami s nižší dávkou (viz bod 4.8). Před zahájením léčby přípravkem Qsiva 15 mg/92 mg je třeba pečlivě zhodnotit riziko a přínos.

Důležitými součástmi programu hubnutí jsou správná výživa, cvičení a hydratace. Doporučuje se, aby poskytovatelé zdravotní péče přezkoumali stravovací návyky pacienta a doporučili konkrétní změny ke snížení denního kalorického příjmu asi o 500 kcal. Je třeba zvážit denní suplementaci multivitaminem, aby byla zajištěna adekvátní nutriční rovnováha. Před zahájením jakéhokoli cvičebního programu se mají pacienti poradit se svým lékařem.

Pokud je vynechána ranní dávka přípravku Qsiva, může být stále užita až do poloviny dne, jinak má pacient počkat s další obvyklou denní dávkou do dalšího rána. Nemá se užít dvojnásobná dávka, aby se nahradila vynechaná dávka. Pokud je léčba vynechána po dobu delší než 7 dní, je třeba zvážit opětovné zahájení léčby nízkou dávkou.

#### Ženy ve fertilním věku

Léčbu přípravkem Qsiva má zahájit a dohlížet na ni lékař se zkušenostmi s regulací tělesné hmotnosti.

U žen ve fertilním věku je třeba zvážit alternativní terapeutické možnosti. Potřeba léčby přípravkem Qsiva má být u této populace přehodnocována alespoň jednou ročně (viz body 4.3, 4.4 a 4.6).

### Porucha funkce ledvin

Expozice přípravku Qsiva je zvýšena u pacientů s lehkou (clearance kreatininu  $\geq 60$  -  $< 90$  ml/min), středně těžkou (clearance kreatininu  $\geq 30$  -  $< 60$  ml/min) nebo těžkou (clearance kreatininu  $15$  -  $< 30$  ml/min) poruchou funkce ledvin ( viz bod 5.2) a podle toho je třeba naplánovat léčbu (viz tabulka 1).

**Tabulka 1 Doporučené dávkování pro pacienty s poruchou funkce ledvin**

Dávka přípravku Qsiva	Porucha funkce ledvin:		
	lehká	středně těžká	těžká
Počáteční dávka	3,75 mg/23 mg denně	3,75 mg/23 mg denně	3,75 mg/23 mg každý druhý den
Úprava dávky	Zvýšení dávky na 7,5 mg/46 mg denně ve 3.měsíci je možné, pokud je dávka dobře tolerována a BMI je $> 30$ kg/m <sup>2</sup>	žádná	14.den zvýšení dávky na 3,75 mg/23 mg denně je možné, pokud je dobře tolerované
Udržovací dávka	3,75 mg/23 mg denně nebo 7,5 mg/46 mg denně	3,75 mg/23 mg denně	3,75 mg/23 mg každý druhý den nebo 3,75 mg/23 mg denně
Maximální dávka	7,5 mg/46 mg denně	3,75 mg/23 mg denně	3,75 mg/23 mg denně

Bez ohledu na stupeň poruchy funkce ledvin má být léčba ukončena u pacientů, kteří nedosáhnou alespoň 5% úbytku tělesné hmotnosti do 3 měsíců od prvního zahájení léčby.

Vzhledem k nedostatku údajů se léčba přípravkem Qsiva nedoporučuje u pacientů s terminálním onemocněním ledvin (clearance kreatininu  $< 15$  ml/min) nebo u pacientů na hemodialýze (viz body 4.4 a 5.2).

### Porucha funkce jater

Expozice přípravku Qsiva je zvýšena u pacientů s lehkou (skóre 5 - 6 dle Childa a Pugh) až středně těžkou (skóre 7 - 9 dle Childa a Pugh) poruchou funkce jater a léčba má být naplánována podle toho:

- Lehká porucha funkce jater: Nejsou nutná žádná opatření ohledně dávkování.
- Středně těžká porucha funkce jater: Nemá být překročena dávka 7,5 mg/46 mg jednou denně.
- Těžká porucha funkce jater (skóre  $\geq 10$  dle Childa a Pugh): Vzhledem k nedostatku údajů se léčba přípravkem Qsiva nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

Bez ohledu na stupeň poruchy funkce jater má být léčba ukončena u pacientů, kteří nedosáhnou alespoň 5% úbytku tělesné hmotnosti do 3 měsíců od prvního zahájení léčby.

### Starší pacienti

Při podávání přípravku Qsiva starším pacientům ve věku  $\leq 70$  let není nutná žádná úprava dávky.

Přípravek Qsiva nebyl studován u pacientů ve věku  $> 70$  let a má být u těchto pacientů používán s opatrností.

### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Qsiva u dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje.

### Způsob podání

Přípravek Qsiva lze užívat ráno s jídlem nebo bez jídla. Tvrdou tobolku s řízeným uvolňováním je třeba spolknout celou, aby bylo zajištěno podání celé dávky.

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Přípravek Qsiva je kontraindikován:

- v těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).
- u žen ve fertilním věku, které nepoužívají vysoce účinnou antikoncepci (viz body 4.4, 4.5 a 4.6).

Přípravek Qsiva je kontraindikován u pacientů léčených inhibitory monoaminooxidázy (IMAO), jako je iproniazid, isoniazid, fenelzin nebo tranilcypromin, které se používají k léčbě deprese, nebo do 14 dnů po ukončení léčby IMAO (viz bod 4.5).

Qsiva se nesmí užívat s jinými léčivými přípravky určenými ke snížení tělesné hmotnosti.

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Přípravek Qsiva se nemá užívat jako náhrada jakýchkoli jiných léčivých přípravků obsahujících fentermin nebo topiramát.

##### Program prevence početí

Topiramát může při podávání těhotným ženám způsobit závažné vrozené malformace a růstovou restrikcí plodu.

Některé údaje naznačují zvýšené riziko neurovývojových poruch u dětí vystavených topiramátu *in utero*, zatímco jiné údaje takové zvýšené riziko nenaznačují (viz bod 4.6).

##### *Ženy ve fertilním věku*

Před zahájením léčby kombinací topiramát/fentermin je třeba u ženy ve fertilním věku provést těhotenský test.

Pacientka musí být plně informována a musí rozumět rizikům spojeným s užíváním kombinace topiramát/fentermin v průběhu těhotenství (viz body 4.3 a 4.6). To zahrnuje nutnost konzultace se specialistou, pokud žena plánuje otěhotnět, aby byla ukončena léčba kombinací topiramát/fentermin a aby se projednalo, zda je před vysazením antikoncepce nutné převedení na alternativní léčbu. A dále nutnost rychlého kontaktu se specialistou, pokud žena otěhotní nebo se domnívá, že může být těhotná. Pro zdravotnické pracovníky a pacientky jsou k dispozici edukační materiály týkající se těchto opatření. Příručka pro pacienta musí být poskytnuta všem ženám ve fertilním věku užívajícím kombinaci topiramát/fentermin. K balení přípravku Qsiva je přiložena karta pacienta.

##### Poruchy nálady/deprese

U přípravku Qsiva bylo pozorováno na dávce závislé zvýšení výskytu poruch nálady a deprese. Všichni pacienti mají být informováni o tom, že přípravek Qsiva obsahuje topiramát, a mají být upozorněni na nutnost věnovat zvýšenou pozornost výskytu nebo zhoršení příznaků deprese, jakékoli neobvyklé změny nálady nebo chování a pokud k nim dojde, okamžitě se poradit s lékařem. Pacienti s anamnézou nebo souběžnou poruchou nálady nebo depresí mají být pečlivě vyšetřeni, aby se zajistilo, že léčba přípravkem Qsiva je oprávněná. Pokud je léčba zahájena, mají být tito pacienti aktivně sledováni, aby se zajistilo, že nedojde k žádné nové změně nebo zhoršení nálady nebo deprese. Léčba přípravkem Qsiva se nedoporučuje u pacientů s anamnézou rekurentní deprese, bipolární poruchy nebo psychózy nebo u pacientů se současnou depresí střední nebo těžší závažnosti.

##### Sebevražda/sebevražedné myšlenky

U pacientů léčených antiepileptiky, jako je topiramát, byly v několika indikacích hlášeny sebevražedné myšlenky a chování. Mechanismus tohoto rizika není znám a dostupné údaje nevylučují možnost zvýšeného rizika u topiramátu.

V klinických studiích byl výskyt sebevražedných myšlenek nízký a podobný u přípravku Qsiva a placebo. Po uvedení přípravku Qsiva na trh byly hlášeny sebevražedné myšlenky a vzácná hlášení o pokusu o sebevraždu.

U pacientů užívajících přípravek Qsiva mají být sledovány známky sebevražedných myšlenek a chování a má být zvážena vhodná léčba. Pacientům (a jejich pečovatelům) je třeba doporučit, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se objeví známky sebevražedných myšlenek nebo chování.

##### Zvýšení srdeční frekvence

V klinických studiích bylo u přípravku Qsiva ve srovnání s placebem pozorováno zvýšení klidové srdeční frekvence oproti výchozí hodnotě. V 8týdenní studii ambulantního monitorování krevního tlaku (ABPM) bylo při užívání přípravku Qsiva 15/92 mg ve srovnání s placebem pozorováno průměrné zvýšení 24hodinové průměrné tepové frekvence o 3,6 tepů za minutu. Před zahájením léčby a během užívání přípravku Qsiva se všem pacientům doporučuje, aby si pravidelně měřili klidovou srdeční frekvenci. Pacienti mají během léčby přípravkem Qsiva informovat lékaře o palpitacích nebo pocitech zrychleného srdečního tepu v klidu. U všech pacientů, u kterých dojde při užívání přípravku Qsiva k trvalému zvýšení klidové srdeční frekvence (např. vyšší nebo rovné absolutní prahové hodnotě 90 tepů za minutu při dvou po sobě jdoucích měřeních), má být dávka snížena nebo léčba přípravkem Qsiva ukončena.

#### Pacienti s kardiovaskulárním onemocněním

Přípravek Qsiva nebyl studován u pacientů s nedávným infarktem myokardu (< 6 měsíců) nebo u pacientů s městnavým srdečním selháním (třída II-IV NYHA).

Podávání přípravku Qsiva se nedoporučuje u pacientů s nedávným infarktem myokardu (< 6 měsíců) nebo u dalších pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem, včetně pacientů s pokročilým kardiovaskulárním onemocněním v anamnéze (např. nedávná [během posledních 3 měsíců] cévní mozková příhoda, maligní arytmie, městnavé srdce selhání [New York Heart Association - NYHA třída II-IV]).

#### Nefrolitiáza

Pokud byl topiramát užíván v jiné indikaci, byl spojen se zvýšeným rizikem tvorby ledvinových kamenů a se souvisejícími známkami a symptomy, jako je ledvinová kolika, bolest ledvin nebo bolest v boku, zejména u pacientů s predispozicí k nefrolitiáze. Nefrolitiáza byla také hlášena při léčbě přípravkem Qsiva.

Mezi rizikové faktory nefrolitiázy patří předchozí tvorba kamenů, rodinná anamnéza nefrolitiázy a hyperkalciurie. Rychlý úbytek tělesné hmotnosti může urychlit nebo zhoršit tvorbu žlučových kamenů. Metabolická acidóza může způsobit hyperkalciurii, která může přispívat k tvorbě vápenatých útvarů a nefrolitiáze. Navíc u pacientů užívajících jiné léčivé přípravky, jako jsou inhibitory karboanhydrázy spojené s nefrolitiázou, může být zvýšené riziko. Dostatečná hydratace může snížit riziko nefrolitiázy a je velmi důležitá při užívání léčivých přípravků obsahujících topiramát, jako je Qsiva.

#### Akutní myopie a sekundární glaukom s uzavřeným úhlem

U pacientů užívajících topiramát byla hlášena akutní myopie spojená se sekundárním glaukomem s uzavřeným úhlem. Příznaky zahrnují akutní nástup snížené zrakové ostrosti a/nebo bolest oka. V klinických studiích u pacientů léčených přípravkem Qsiva byl hlášen glaukom. U pacientů léčených přípravkem Qsiva byl po uvedení přípravku na trh hlášen glaukom s uzavřeným úhlem.

Pokud se u pacientů užívajících přípravek Qsiva rozvine akutní myopie se sekundárním glaukomem s uzavřeným úhlem, léčba má být okamžitě ukončena a mají být přijata vhodná opatření ke snížení nitroočního tlaku. Ukončení léčby přípravkem Qsiva by mělo vést ke snížení nitroočního tlaku.

#### Metabolická acidóza

Hyperchloremická metabolická acidóza s normální aniontovou mezerou (tj. snížení sérového bikarbonátu pod normální referenční rozmezí při absenci respirační alkalózy) je spojena s léčbou topiramátem. Tento pokles sérového bikarbonátu je způsoben inhibičním účinkem topiramátu na renální karboanhydrázu.

Nízká hladina bikarbonátu v séru může být problémem u obézních diabetických pacientů léčených metforminem, kteří jsou již ohroženi laktátovou acidózou. Není doporučena žádná úprava dávkování přípravku Qsiva ani metforminu; u pacientů užívajících metformin však má být pravidelně měřena hladina bikarbonátu v séru.

Obecně platí, že v závislosti na základním stavu se při léčbě přípravkem Qsiva doporučuje pravidelné hodnocení hladin sérového bikarbonátu. Qsiva má být používána s opatrností u pacientů s onemocněním nebo léčbou, které představují rizikový faktor pro vznik metabolické acidózy. Pokud se metabolická acidóza rozvine a přetrvává, je třeba zvážit snížení dávky nebo vysazení přípravku Qsiva.

#### Kognitivní nežádoucí účinky

Při léčbě přípravkem Qsiva byly hlášeny kognitivní nežádoucí účinky (viz bod 4.8). Aby se minimalizovaly kognitivní nežádoucí účinky, jako jsou potíže s pozorností, pamětí a s řečí/hledáním slov, v důsledku užívání topiramátu, nedoporučuje se rychlá titrace nebo vysoké počáteční dávky přípravku Qsiva.

#### Změny související se snížením tělesné hmotnosti

Vzhledem ke sníženému příjmu potravy v důsledku užívání přípravku Qsiva může být nutná úprava dávky antidiabetik, zejména inzulínu nebo derivátů sulfonylmočoviny, aby se snížilo riziko hypoglykémie.

U pacientů léčených kvůli hypertenzi může být nutné upravit dávku antihypertenzní medikace, protože na základě údajů z klinických studií může snížení tělesné hmotnosti při užívání přípravku Qsiva snížit krevní tlak. Snížení tělesné hmotnosti může urychlit nebo zhoršit tvorbu žlučových kamenů.

#### Hypokalemie

U přípravku Qsiva byla hlášena hypokalemie. Současné užívání přípravku Qsiva s draslík nešetřícími diuretiky může potencovat jejich účinek na ztrátu draslíku. Pacienti, kterým je předepisován přípravek Qsiva a kteří užívají draslík nešetřící léčivé přípravky, mají být sledováni kvůli hypokalemii.

#### Možnost zneužití

Fentermin je slabý stimulans a může mít potenciál pro zneužívání a závislost.

#### Porucha funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nejsou žádné klinické zkušenosti. U těchto pacientů je třeba se vyhnout léčbě obezity (viz bod 4.2). U pacientů s lehkou (skóre 5 - 6 dle Childa a Pugh) nebo středně těžkou (skóre 7 - 9 dle Childa a Pugh) poruchou funkce jater byla expozice fenterminové složce přípravku Qsiva vyšší ve srovnání s odpovídajícími normálními kontrolními subjekty (viz body 4.2 a 5.2).

#### Porucha funkce ledvin

Složky přípravku Qsiva fentermin a topiramát jsou primárně vylučovány ledvinami a expozice je zvýšena u pacientů s poruchou funkce ledvin (viz body 4.2 a 5.2).

#### Zvýšení sérového kreatininu

Qsiva může způsobit zvýšení sérového kreatininu, který indikuje snížení funkce ledvin (rychlost glomerulární filtrace). Před zahájením léčby přípravkem Qsiva a před zvýšením dávky přípravku Qsiva se doporučuje měření sérového kreatininu (viz bod 4.8). Pokud během užívání přípravku Qsiva dojde k trvalému zvýšení sérového kreatininu, je třeba dávku snížit nebo přípravek Qsiva vysadit.

#### Pacienti s hypertyreózou

U pacientů s hypertyreózou se užívání přípravku Qsiva nedoporučuje.

#### Epileptické záchvaty související s náhlým vysazením nejvyšší dávky přípravku Qsiva

Při náhlém vysazení nejvyšší dávky přípravku Qsiva existuje riziko epileptických záchvatů. Pokud je léčba přípravkem Qsiva 15 mg/92 mg ukončena, má být přípravek vysazován postupně, jak je popsáno v bodě 4.2.

#### Sacharóza

Tobolky s řízeným uvolňováním přípravku Qsiva obsahují sacharózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo sacharózo-izomaltázovou deficiencí nemají tento přípravek užívat.

*Qsiva 7,5 mg/46 mg, 11,25 mg/69 mg a 15 mg/92 mg tvrdá tobolka s řízeným uvolňováním Tartrazin a oranžová žlut SY*

Tato barviva v tobolkách mohou způsobit alergické reakce.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

##### Metabolické interakce

*In vitro* topiramát indukoval CYP3A4 v závislosti na dávce, což může potenciálně vést k nižším expozicím a sníženému účinku substrátů CYP3A4 podávaných současně s přípravkem Qsiva. Sledování účinku se doporučuje, pokud se současně s přípravkem Qsiva užívá citlivý substrát CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem (např. alfentanil, cyklosporin, dihydroergotamin, ergotamin, everolimus, fentanyl, pimozid, chinidin, sirolimus a takrolimus).

Topiramát inhiboval CYP2C19 *in vitro*, což může ovlivnit další látky, které jsou metabolizovány prostřednictvím tohoto enzymu, jako je diazepam, imipramin, moklobemid, proguanil, omeprazol. To však nebylo studováno *in vivo*.

##### Účinek jiných léčivých přípravků na plazmatické hladiny topiramátu, složky přípravku Qsiva

###### *Antiepileptika:*

Fenytoin a karbamazepin snižoval plazmatickou koncentraci topiramátu, složky přípravku Qsiva. Přidání nebo vysazení fenytoinu nebo karbamazepinu k léčbě přípravkem Qsiva může vyžadovat úpravu dávkování přípravku Qsiva, což má být provedeno titrací do klinického účinku.

###### *Hydrochlorothiazid:*

Ukázalo se, že současné podávání samotného hydrochlorothiazidu s topiramátem, složkou přípravku Qsiva, zvyšuje  $C_{max}$  topiramátu o 27 % a AUC o 29 %.

###### *Třezalka tečkovaná (Hypericum perforatum):*

Při současném podávání přípravku Qsiva a třezalky tečkované je možné riziko snížení plazmatických koncentrací topiramátu, které vede ke ztrátě účinnosti. Nebyly provedeny žádné klinické studie hodnotící tuto potenciální interakci.

##### Účinek přípravku Qsiva na plazmatické hladiny jiných léčivých přípravků

###### *Systémová hormonální antikoncepce:*

Současné podávání více dávek přípravku Qsiva 15 mg/92 mg jednou denně s jednou dávkou perorální antikoncepce obsahující 35 µg ethinylestradiolu (estrogenová složka) a 1 mg norethisteronu (progestinová složka) u obězních, jinak zdravých dobrovolnic, snížilo expozici ethinylestradiolu o 16 % a zvýšilo expozici norethisteronu o 22 %.

U pacientek užívajících s přípravkem Qsiva systémovou hormonální antikoncepci je třeba vzít v úvahu možnost snížení antikoncepčního účinku a zvýšení výskytu krvácení z průniku. Pacientky mají být požádány, aby hlásily jakoukoli změnu ve výskytu krvácení. Účinnost antikoncepce může být snížena i při absenci krvácení z průniku. Ženám užívajícím systémovou hormonální antikoncepci je třeba doporučit, aby používaly také bariérovou metodu.

###### *Antiepileptika:*

Přidání topiramátu k antiepileptikům (karbamazepin, kyselina valproová, fenobarbital, primidon nebo lamotrigin) nemělo žádný klinicky významný účinek na jejich plazmatické koncentrace v ustáleném stavu. U některých pacientů může léčba přípravkem Qsiva a fenytoinem vést ke zvýšení plazmatických koncentrací fenytoinu. To je pravděpodobně způsobeno inhibicí CYP2C19 topiramátem. Proto se doporučuje u každého pacienta užívajícího fenytoin monitorování jeho hladin.

###### *Antidiabetika:*

###### Metformin

U zdravých obězních pacientů se po současném podávání opakovaných dávek přípravku Qsiva (15 mg/92 mg) jednou denně s opakovanými dávkami metforminu 500 mg dvakrát denně zvýšily  $C_{max}$

metforminu o 16 % a  $AUC_{0-\tau}$  o 23 %. Pacienty užívající metformin je třeba pečlivě sledovat. Není doporučena žádná úprava dávkování metforminu nebo přípravku Qsiva.

Nízká hladina bikarbonátu v séru v důsledku nadměrného vylučování bikarbonátu souvisejícího s podáváním topiramátu může vést k obavám u obézních, diabetických pacientů léčených metforminem, kteří již jsou laktátovou acidózou ohroženi. Není doporučena žádná úprava dávkování přípravku Qsiva ani metforminu; u pacientů užívajících metformin má však být pravidelně měřena hladina bikarbonátu v séru.

#### *Pioglitazon*

V klinické studii bylo při současném užívání pioglitazonu a topiramátu zaznamenáno snížení expozice pioglitazonu a jeho aktivních metabolitů. Klinický význam těchto pozorování není znám; pokud je však přípravek Qsiva přidán k léčbě pioglitazonem nebo pioglitazon k léčbě přípravkem Qsiva, je třeba věnovat pečlivou pozornost rutinnímu sledování dostatečné kontroly stavu diabetického onemocnění těchto pacientů.

#### *Sitagliptin*

Farmakokinetika sitagliptinu se u zdravých obézních pacientů po současném podávání přípravku Qsiva (15 mg/92 mg) se sitagliptinem (100 mg) nezměnila.

#### *Glibenklamid*

Studie lékových interakcí prováděná u pacientů s diabetem 2. typu hodnotila farmakokinetiku rovnovážného stavu glibenklamidu (5 mg/den) samotného a současně podávaného s topiramátem (150 mg/den). Během podávání topiramátu došlo ke snížení  $AUC_{24}$  glibenklamidu o 25 %. Systémová expozice aktivních metabolitů, 4-trans-hydroxyglyburidu (M1) a 3-cis-hydroxyglyburidu (M2), byla rovněž snížena o 13 % a 15 %. Farmakokinetika topiramátu v rovnovážném stavu nebyla ovlivněna současným podáváním glibenklamidu. Pokud je přípravek Qsiva přidán k léčbě glibenklamidem nebo je glibenklamid přidán k léčbě přípravkem Qsiva, je třeba věnovat pečlivou pozornost rutinnímu sledování pacientů z hlediska dostatečné kontroly stavu jejich diabetického onemocnění.

#### *Digoxin*

Ve studii s jednorázovou dávkou se plocha sérového digoxinu pod křivkou plazmatické koncentrace (AUC) snížila o 12 % v důsledku současného podávání topiramátu. Klinický význam tohoto pozorování nebyl stanoven. Pokud je přípravek Qsiva přidán nebo vysazen u pacientů léčených digoxinem, je třeba věnovat pečlivou pozornost rutinnímu monitorování sérového digoxinu.

#### *Lithium*

U zdravých dobrovolníků bylo při současném podávání topiramátu v dávce 200 mg/den pozorováno snížení (18 % u AUC) systémové expozice lithia. Při současném podávání s topiramátem mají být monitorovány hladiny lithia.

#### *Risperidon*

Studie lékových interakcí prováděné za podmínek jedné dávky u zdravých dobrovolníků a za podmínek opakované dávky u pacientů s psychotickými poruchami přinesly podobné výsledky. Při současném podávání s topiramátem ve zvyšujících se dávkách 100 a 200 mg/den nedošlo k žádné významné změně expozice risperidonu (podávaného v dávkách od 1 do 6 mg/den) u léčby samotným risperidonem a u kombinované léčby s topiramátem. Rovněž nedošlo k žádné významné změně v systémové expozici topiramátu.

#### Jiné formy interakcí

##### *Inhibitory monoaminoxidázy (IMAO):*

Přípravek Qsiva je kontraindikován u pacientů léčených inhibitory monoaminoxidázy (IMAO) nebo do 14 dnů po ukončení léčby IMAO (viz bod 4.3).

##### *Látky tlumící centrální nervový systém:*

Současné podávání přípravku Qsiva a alkoholu nebo jiných léčivých přípravků tlumících centrální nervový systém (CNS) nebylo v klinických studiích hodnoceno. Nedoporučuje se užívat přípravek Qsiva současně s alkoholem nebo jinými léčivými přípravky tlumícími CNS.

#### *Inhibitory karboanhydrázy:*

Současné užívání topiramátu, složky přípravku Qsiva, s jakýmkoli jiným inhibitorem karboanhydrázy (např. zonisamid, acetazolamid nebo dichlorfenamid) může zvýšit závažnost metabolické acidózy a může také zvýšit riziko tvorby ledvinových kamenů (viz bod 4.4).

#### *Draslík nešetřící diuretika:*

Současné užívání přípravku Qsiva s draslík nešetřícími diuretiky může potencovat účinek těchto diuretik na ztrátu draslíku. Při předepisování přípravku Qsiva v přítomnosti draslík nešetřících léčivých přípravků mají být pacienti sledováni kvůli hypokalemii (viz bod 4.4).

#### *Kyselina valproová:*

Současné podávání topiramátu, složky přípravku Qsiva, a kyseliny valproové bylo spojováno s hyperamonemií s encefalopatií nebo bez encefalopatie u pacientů, kteří tolerovali kterýkoli z těchto léčivých přípravků samostatně. Ve většině případů symptomy a známky ustoupily po vysazení kteréhokoli léčivého přípravku. Tento nežádoucí účinek není způsoben farmakokinetickou interakcí.

Hypotermie, definovaná jako bezděčný pokles tělesné teploty na  $< 35$  °C, byla hlášena v souvislosti se současným užíváním topiramátu a kyseliny valproové jak ve spojení s hyperamonemií, tak bez hyperamonemie. Po zahájení léčby topiramátem nebo po zvýšení denní dávky topiramátu se tento nežádoucí účinek může objevit u pacientů užívajících současně topiramát a valproát.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Qsiva je v těhotenství kontraindikována (viz body 4.3 a 4.4).

O topiramátu je známo, že je u zvířat (viz bod 5.3) a u člověka teratogenní. U člověka topiramát prochází placentou a podobné koncentrace byly zaznamenány v pupečnickové i mateřské krvi.

Klinické údaje z těhotenských registrů ukazují, že děti vystavení *in utero* monoterapii topiramátem mají:

Závažné vrozené malformace a růstovou restrikci plodu

- Zvýšené riziko vrozených malformací (zejména rozštěpu rtu/patra, hypospadie a anomálií různých tělesných systémů) po expozici během prvního trimestru. Údaje ze Severoamerického těhotenského registru žen užívajících antiepileptika (North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry) u monoterapie topiramátem ukázaly přibližně trojnásobně vyšší výskyt závažných vrozených malformací (4,3 %) ve srovnání s referenční skupinou, která antiepileptika neužívala (1,4 %). Údaje z observační studie z populačních registrů ze skandinávských zemí ukázaly 2- až 3násobně vyšší prevalenci závažných vrozených malformací (až 9,5 %) ve srovnání s referenční skupinou, která antiepileptika neužívala (3,0 %). U žen léčených topiramátem, které měly dítě s vrozenou malformací, se zdá, že při expozici topiramátu existuje zvýšené riziko malformací v následujících těhotenstvích.
- Vyšší výskyt nízké porodní hmotnosti ( $< 2500$  gramů) ve srovnání s referenční skupinou.
- Zvýšená prevalence malého vzrůstu vzhledem ke gestačnímu věku (SGA, small for gestational age; definováno jako porodní hmotnost pod 10. percentilem korigovaná na gestační věk, stratifikováno podle pohlaví). V Severoamerickém těhotenském registru žen užívajících antiepileptika bylo riziko SGA u dětí žen, které byly léčeny topiramátem, 18 % ve srovnání s 5 % u dětí žen bez epilepsie, které antiepileptika neužívaly. Dlouhodobé důsledky nálezů SGA nebylo možné určit.

Neurovývojové poruchy

- Údaje ze dvou observačních studií z populačních registrů provedených v převážně stejném souboru dat ze skandinávských zemí naznačují, že u téměř 300 dětí matek s epilepsií, které byly *in utero* vystaveny topiramátu, může být 2- až 3násobně vyšší výskyt poruch autistického spektra, mentálního postižení nebo poruchy pozornosti s hyperaktivitou (ADHD) ve srovnání s dětmi matek s epilepsií, které nebyly vystaveny antiepileptikům. Třetí observační kohortová studie z USA neprokázala zvýšený kumulativní výskyt těchto následků do 8 let věku u přibližně 1000 dětí matek s epilepsií vystavených topiramátu *in utero* ve srovnání s dětmi matek s epilepsií, které nebyly vystaveny antiepileptikům.

#### Ženy ve fertilním věku

Přípravek Qsiva je kontraindikován u žen ve fertilním věku, které nepoužívají vysoce účinnou antikoncepci. Během léčby a po dobu nejméně 4 týdnů po ukončení léčby přípravkem Qsiva má být používána nejméně jedna vysoce účinná metoda antikoncepce (např. nitroděložní tělísko) nebo dvě doplňkové formy antikoncepce včetně bariérové metody (viz body 4.3, 4.4 a 4.5).

U žen ve fertilním věku je třeba zvážit alternativní terapeutické možnosti.

Před zahájením léčby kombinací topiramát/fentermin je třeba u ženy ve fertilním věku provést těhotenský test.

Pacientka musí být plně informována a musí rozumět rizikům spojeným s užíváním přípravku Qsiva v průběhu těhotenství. To zahrnuje nutnost konzultace se specialistou, pokud žena plánuje otěhotnět, a nutnost rychlého kontaktu se specialistou, pokud žena otěhotní nebo se domnívá, že může být těhotná, a užívá přípravek Qsiva.

#### Kojení

Studie na zvířatech prokázaly vylučování topiramátu do mléka. Vylučování topiramátu do mateřského mléka nebylo v kontrolovaných studiích hodnoceno. Omezená pozorování u pacientek naznačují rozsáhlé vylučování topiramátu do mateřského mléka. Účinky, které byly pozorovány u kojených novorozenců/kojených dětí léčených matek, zahrnují průjem, spavost, podrážděnost a nepřiměřený přírůstek tělesné hmotnosti.

Není známo, zda se fentermin vylučuje do lidského mléka.

Qsiva se nemá užívat během kojení.

#### Fertilita

Vliv topiramátu na lidskou fertilitu nebyl stanoven.

Neexistují žádné publikované informace o potenciálních nežádoucích účincích fenterminu na fertilitu.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Qsiva má mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Mohou se objevit kognitivní účinky, především poruchy pozornosti. Při užívání topiramátu byly hlášeny spavost, závratě, poruchy vidění a/nebo rozmazané vidění.

Nebyly provedeny žádné specifické studie účinků na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Při řízení auta nebo obsluze těžkých strojů je třeba postupovat opatrně, dokud nebudou zjištěny účinky přípravku Qsiva na jednotlivce.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

V nejrelevantnější jednoleté kohortě byla bezpečnost přípravku Qsiva hodnocena z databáze klinických studií sestávající z 3 879 pacientů (2 318 léčených přípravkem Qsiva, 1 561 placebem), kteří se účastnili programu klinické studie pro přípravek Qsiva jako léku na snížení tělesné hmotnosti u dospělých pacientů s nadváhou a obezitou po dobu 1 roku léčby. Dvouletá kohorta se sestávala z jedné studie a zahrnovala 675 subjektů, z nichž 448 bylo léčeno přípravkem Qsiva.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky léčby přípravkem Qsiva v jednoleté kohortě byly sucho v ústech (15 %), parestezie (15 %) a zácpa (10 % pacientů).

Následující tabulka uvádí nežádoucí účinky pozorované u přípravku Qsiva během klinických studií, které se vyskytovaly častěji u pacientů léčených přípravkem Qsiva než u pacientů léčených placebem v klinických studiích trvajících 1 rok. V rámci každé skupiny frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající frekvence hlášení. Frekvence jsou uvedeny následovně: Velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ) a méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ). Nežádoucí účinky hlášené během postmarketingového sledování jsou zahrnuty s neznámou frekvencí.

**Tabulka 2 Nežádoucí účinky přípravku Qsiva s incidencí vyšší než při léčbě placebem v klinických studiích\***

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Četnost: nežádoucí účinek</b>
Infekce a infestace	<b>Méně časté:</b> infekce močových cest, <b>Vzácné:</b> infekce dýchacích cest, sinusitida, chřipka, bronchitida, kandidóza, infekce ucha <b>Není známo:</b> virová gastroenteritida
Poruchy krve a lymfatického systému	<b>Méně časté:</b> anemie
Poruchy metabolismu a výživy	<b>Časté:</b> anorexie <b>Méně časté:</b> hypokalemie, hypoglykemie, retence tekutin, dehydratace, zvýšená chuť k jídlu <b>Vzácné:</b> metabolická acidóza, dna
Psychiatrické poruchy	<b>Časté:</b> insomnie, deprese, úzkost <b>Méně časté:</b> nervozita, změněné libido, změněná nálada, agitovanost, zmatenost, porucha spánku (včetně abnormálních snů a nočních můr), neklid, pláč, stres, labilní afektivita, emoční poruchy, apatie, vztek, záchvat paniky, paranoia <b>Vzácné:</b> sebevražedné myšlenky, agresivita, anhedonie, reakce na zármutek, bruxismus, nechůť k jídlu, halucinace, dezorientace, dysfemie <b>Není známo:</b> pokus o sebevraždu, logorea
Poruchy nervového systému	<b>Velmi časté:</b> Parestezie <b>Časté:</b> bolest hlavy, dysgeuzie, závrať, porucha pozornosti, hypestezie, porucha paměti <b>Méně časté:</b> amnézie, letargie, somnolence, afázie, třes, kognitivní poruchy, hypogeuzie, migréna, nekvalitní spánek, synkopa, neuropatie, psychomotorická hyperaktivita, parosmie, syndrom neklidných nohou, pocit pálení, dysartrie, abnormální koordinace <b>Vzácné:</b> pocit svědění <b>Není známo:</b> epileptický záchvat, neuralgie
Poruchy oka	<b>Časté:</b> rozmazané vidění, suché oko <b>Méně časté:</b> bolest oka, blefarospasmus, fotofobie, fotopsie, diplopie, svědění oka <b>Vzácné:</b> zvýšené slzení, glaukom, sufuze spojivky <b>Není známo:</b> glaukom s uzavřeným úhlem, přechodná slepota, katarakta, mydriáza, makulární degenerace, uveitida
Poruchy ucha a labyrintu	<b>Méně časté:</b> tinitus, vertigo <b>Vzácné:</b> hluchota, bolest ucha <b>Není známo:</b> hypakuze, výpotek ve středním uchu
Srdeční poruchy	<b>Časté:</b> palpitace <b>Méně časté:</b> tachykardie <b>Vzácné:</b> fibrilace síní, arytmie <b>Není známo:</b> srdeční selhání
Cévní poruchy	<b>Méně časté:</b> zrudnutí, hypotenze, hypertenze <b>Vzácné:</b> hluboká žilní trombóza

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Četnost: nežádoucí účinek</b>
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<b>Méně časté:</b> kašel, epistaxe, dušnost, faryngolaryngeální bolest, kongesce vedlejších nosních dutin, kongesce nosu, zadní rýma <b>Vzácné:</b> sucho v krku, rinorea <b>Není známo:</b> nosní polypy, akutní respirační selhání
Gastrointestinální poruchy	<b>Velmi časté:</b> sucho v ústech; zácpa <b>Časté:</b> nauzea, průjem, bolest břicha, dyspepsie <b>Méně časté:</b> plynatost, gastroezofageální reflux, zvracení, říhání <b>Vzácné:</b> zápach z úst, bolest dásní, glositida, glosodynie, hemoroidy, snížená střevní peristaltika <b>Není známo:</b> dysfagie, diskomfort v ústech, dávení
Poruchy jater a žlučových cest	<b>Vzácné:</b> cholelitiáza, cholecystitida
Poruchy kůže a podkožní tkáň	<b>Časté:</b> alopecie <b>Méně časté:</b> svědění, vyrážka, suchá kůže, hyperhidróza, akné, abnormální zápach kůže, kopřivka, erytém, abnormální struktura vlasů <b>Vzácné:</b> onychoklaze (zlomení nehtové ploténky) <b>Není známo:</b> angioedém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	<b>Méně časté:</b> svalové křeče, bolest v končetinách, myalgie, artralgie, bolest zad, svalová slabost, svalové záškuby <b>Vzácné:</b> svalová ztuhlost
Poruchy ledvin a močových cest	<b>Méně časté:</b> nefrolitiáza, polakisurie, opožděný začátek močení, nykturie <b>Vzácné:</b> abnormální zápach moči <b>Není známo:</b> akutní poškození ledvin
Poruchy reprodukčního systému a prsu	<b>Méně časté:</b> erektilní dysfunkce, poruchy menstruace
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<b>Časté:</b> únava, podrážděnost, žížeň, pocit rozladěnosti <b>Méně časté:</b> astenie, abnormální pocity, pocit chladu, periferní edém, bolest na hrudi, zvýšená energie, pocit horka <b>Vzácné:</b> porucha chůze <b>Není známo:</b> pocit cizího tělesa
Vyšetření	<b>Méně časté:</b> zvýšená srdeční frekvence, snížená hladina bikarbonátu v krvi, snížená hladina draslíku v krvi, abnormální jaterní testy, snížená renální clearance kreatininu <b>Vzácné:</b> zvýšený kreatinin v krvi, zvýšená hladina glukózy v krvi <b>Není známo:</b> snížení hladiny glukózy v krvi, zvýšení hladiny TSH v krvi, zvýšení triacylglycerolů v krvi, zvýšení hladiny glykovaného hemoglobinu
Poranění, otravy a procedurální komplikace	<b>Vzácné:</b> pád
Poruchy imunitního systému	<b>Není známo:</b> hypersensitivita

\* Nežádoucí účinky nebyly zahrnuty, pokud byla při léčbě přípravkem Qsiva hlášena pouze 1 příhoda. Nežádoucí účinky byly také zahrnuty do tabulek, pokud incidence při léčbě přípravkem Qsiva nebyla vyšší než při léčbě placebem, ale byla zdokumentována > 3 postmarketingová hlášení. Nežádoucí účinky označené jako „není známo“ byly hlášeny pouze po uvedení na trh.

#### Popis vybraných nežádoucích účinků:

##### *Parestezie*

V klinických studiích (jednoletá kohorta) se výskyt nežádoucích účinků parestezie zvýšil v závislosti na dávce při léčbě přípravkem Qsiva ve srovnání s placebem: 3,3 %, 11,8 % a 17,3 % oproti 1,2 % pro přípravek Qsiva 3,75 mg/23 mg, 7,5 mg/46 mg a 15 mg/92 mg vs. placebo. Symptomy byly typicky charakterizovány jako brnění v rukou a nohou. Nebyly hlášeny žádné závažné nežádoucí účinky parestezie a příznaky byly u většiny pacientů lehké (80–86 %). Příznaky parestezie přetrvávaly přibližně 3 měsíce a spontánně odezněly u přibližně 75–80 % pacientů s pokračující léčbou.

##### *Psychiatrické poruchy*

V klinických studiích (jednoletá kohorta) bylo při léčbě přípravkem Qsiva pozorováno na dávce závislé zvýšené riziko nežádoucích účinků indikujících psychiatrické poruchy (15,8 %, 14,5 % a 20,6 % pro přípravek Qsiva 3,75 mg/23 mg, 7,5 mg/46 mg a 15 mg/92 mg, v daném pořadí) ve srovnání s placebem (10,3 %).

Psychiatrické poruchy zahrnovaly většinou poruchy spánku související s depresí nebo úzkostí. Většina (94 %) nežádoucích účinků byla mírné až střední intenzity. Nebyly hlášeny žádné závažné účinky.

Nežádoucí účinky indikující depresi byly hlášeny u 5,0 %, 3,8 % a 7,7 % pacientů léčených přípravkem Qsiva v dávce 3,75 mg/23 mg, 7,5 mg/46 mg a 15 mg/92 mg ve srovnání s 3,4 % ve skupině s placebem. Úzkost a související účinky byly hlášeny u 4,6 %, 4,8 % a 7,9 % pacientů léčených přípravkem Qsiva v dávce 3,75 mg/23 mg, 7,5 mg/46 mg a 15 mg/92 mg, oproti 2,6 % u placeba. Kromě toho byl ve skupině užívající přípravek Qsiva i ve skupině placebo hlášen jeden případ sebevražedných myšlenek střední intenzity.

#### *Kognitivní poruchy*

V klinických studiích (jednoletá kohorta) byla incidence nežádoucích účinků indikujících kognitivní poruchy zvýšena ve skupinách s přípravkem Qsiva 3,75 mg/23 mg, 7,5 mg/46 mg a 15 mg/92 mg (2,1 %, 5,0 % a 7,6 %, v tomto pořadí) ve srovnání s placebem (1,5 %) Kognitivní poruchy zahrnovaly většinou poruchy pozornosti a poruchy paměti. Většina (97 %) účinků týkajících se kognitivních poruch byla mírné až střední intenzity. Nebyly hlášeny žádné závažné účinky.

#### *Srdeční poruchy*

V klinických studiích (jednoletá kohorta) byly hlášeny nežádoucí účinky indikující srdeční poruchy s incidencí 1,7 %, 3,8 % a 3,5 % vs. 1,8 % pro přípravek Qsiva 3,75 mg/23 mg, 7,5 mg/46 mg a 15 mg/92 mg oproti placebu. Srdeční nežádoucí účinky většinou souvisely se srdeční arytmií. Nežádoucí účinky indikující srdeční arytmií (většinou palpitace, zvýšená srdeční frekvence, tachykardie) byly hlášeny u 1,3 %, 4,2 % a 4,7 % pacientů léčených přípravkem Qsiva 3,75 mg/23 mg, 7,5 mg/46 mg a 15 mg/92 mg ve srovnání s 1,8 % ve skupině s placebem. Závažné arytmie byly hlášeny u 0,2 % pacientů léčených přípravkem Qsiva ve srovnání s 0,3 % ve skupině s placebem. Všechny nežádoucí účinky byly mírné nebo střední intenzity.

#### *Sérový kreatinin*

Qsiva může způsobit zvýšení sérového kreatininu, který indikuje snížení funkce ledvin (rychlost glomerulární filtrace, glomerular filtration rate, GFR). Účinky přípravku Qsiva 15 mg/92 mg na GFR byly hodnoceny ve studii OB-404, 4týdenní studii u zdravých obězních dospělých. Léčba přípravkem Qsiva 15 mg/92 mg byla spojena se snížením GFR měřeným pomocí iohexolové clearance (iGFR); - 14,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (15,8 %) oproti 1,08 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (1,2 %) ve skupině s placebem na konci léčby. Na konci studie (4 týdny po přerušení léčby) byla průměrná změna v iGFR od výchozí hodnoty - 3,8 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (-4,0 %) u přípravku Qsiva oproti 2,34 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (2,6 %) u placeba.

Ve studiích fáze 3 bylo po 4 až 8 týdnech léčby pozorováno maximální zvýšení sérového kreatininu o přibližně 15 %. V průměru sérový kreatinin následně postupně klesal, ale zůstal zvýšený nad výchozí hodnoty. V této populaci se průměrná GFR odhadovaná pomocí rovnice MDRD snížila po 4 týdnech léčby o podobné procento. V průměru se e-GFR následně postupně zvyšovalo, ale zůstalo pod výchozími hodnotami (-5,4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). V jednoročních kontrolovaných studiích přípravku Qsiva byla incidence zvýšení sérového kreatininu o více nebo rovno 0,3 mg/dl kdykoli během léčby 7,2 % a 8,4 % vs. 2,0 % pro Qsiva 7,5 mg/46 mg a 15 mg/92 mg versus placebo. Ke zvýšení sérového kreatininu o  $\geq$  50 % oproti výchozí hodnotě došlo u 2,0 % a 2,8 % u přípravku Qsiva 7,5 mg/46 mg a 15 mg/92 mg ve srovnání s 0,6 % u placeba. V průměru sérový kreatinin postupně klesal v čase, ale zůstal zvýšený nad výchozí hodnoty kreatininu.

Vliv chronické léčby na renální funkce není znám. Proto se doporučuje měření sérového kreatininu před zahájením léčby přípravkem Qsiva a během léčby přípravkem Qsiva.

V klinických studiích (jednoletá kohorta) byly u 0,1 % pacientů v léčebných skupinách přípravku Qsiva hlášeny nežádoucí účinky snížení renální clearance kreatininu, zvýšený poměr

albumin/kreatinin v moči nebo zvýšení kreatininu v krvi. Zvýšení poměru albumin/kreatinin v moči bylo hlášeno pouze u 1 pacienta s placebem (0,1 %).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře [sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky)

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 49/48  
100 00 Praha 10  
e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

## **4.9 Předávkování**

V případě významného předávkování přípravkem Qsiva je léčba převážně symptomatická. Lze použít léčbu aktivním uhlím.

#### Fentermin

Zkušenosti s akutním předávkováním fenterminem schváleným v monoterapii mohou zahrnovat známky jako neklid, třes, hyperreflexii, zrychlené dýchání, zmatenost, agresivitu, halucinace, panické stavy. Po centrální stimulaci obvykle následuje únava a deprese. Kardiovaskulární účinky zahrnují arytmiu, hypertenzi nebo hypotenzi a cirkulační kolaps. Gastrointestinální příznaky zahrnují nauzeu, zvracení, průjem a křeče v břiše. Fatální otrava většinou končí epileptickými křečemi a kómatem.

Léčba akutní intoxikace fenterminem je převážně symptomatická. Ke zmírnění nadměrné stimulace CNS lze použít barbiturát. Okyselení moči zvyšuje vylučování fenterminu. Intravenózní podání fentolaminu je navrženo u možné akutní těžké hypertenze, pokud se tato komplikace vyskytne při předávkování fenterminem.

#### Topiramát

Předávkování topiramátem vedlo k těžké metabolické acidóze. Mezi další známky a příznaky patří epileptické křeče, spavost, poruchy řeči, rozmazané vidění, diplopie, zhoršení mentálních funkcí, letargie, abnormální koordinace, stupor, hypotenze, bolest břicha, agitovanost, závratě a deprese. Klinické následky nebyly ve většině případů závažné, ale byla hlášena úmrtí po předávkování více léčivými přípravky obsahující gramová množství topiramátu. Pacient, který požil dávku mezi 96 a 110 g topiramátu, byl přijat do nemocnice v kómatu trvajícím 20 až 24 hodin, po kterém následovalo po 3 až 4 dnech úplné zotavení.

Bylo prokázáno, že aktivní uhlí adsorbuje topiramát *in vitro*. Hemodialýza je účinným prostředkem k odstranění topiramátu z těla.

Během postmarketingového sledování byl hlášen jeden případ předávkování.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii obezity, kromě dietetik; centrálně působící léčiva k terapii obezity  
ATC kód: A08AA51

#### Mechanismus účinku

Přípravek Qsiva obsahuje kombinaci fenterminu a topiramátu. Oba léky potlačují chuť k jídlu, ale odlišnými mechanismy.

Fentermin patří do třídy léčiv, které léčí obezitu především prostřednictvím potlačení chuti k jídlu. Mechanismem účinku fenterminu na hubnutí je anorektický účinek, ke kterému dochází uvolňováním norepinefrinu v hypotalamu. Klinické dávky fenterminu v přípravku Qsiva stimulují uvolňování norepinefrinu (NE) se zanedbatelnými účinky na dopamin a bez centrálního nebo periferního účinku na serotonin (5-HT).

Dostupné farmakologické důkazy naznačují, že snížení tělesné hmotnosti vyvolané topiramátem může být výsledkem zvýšené sytosti v důsledku snížené gastrointestinální motility, zvýšeného energetického výdeje a sníženého kalorického příjmu.

Primárním farmakologickým mechanismem topiramátu je inhibice enzymu karboanhydrázy, u níž bylo prokázáno, že se podílí na biosyntéze lipidů, diuréze a snižování krevního tlaku. Kromě toho bylo prokázáno, že topiramát má modulační účinek na jaterní geny včetně genů, které kódují expresi metabolických enzymů a signálních proteinů zapojených do metabolismu lipidů.

#### Klinická účinnost

Vliv přípravku Qsiva na snížení tělesné hmotnosti po 1 roce léčby byl studován u obézních pacientů (studie EQUIP; OB-302) a u obézních pacientů a pacientů s nadváhou s významnými komorbiditami (studie CONQUER; OB-303). Další studie fáze 3 u obézních pacientů hodnotila bezpečnost a účinnost přípravku Qsiva během 6 měsíců léčby (OB-301). Všechny studie prokázaly, že pacienti léčení přípravkem Qsiva zaznamenali větší pokles tělesné hmotnosti než pacienti léčení samotným fenterminem nebo topiramátem.

Údaje od 3 678 pacientů v ITT populaci (populace se záměrem léčit) jednotlivých jednoletých studií ukázaly, že léčba přípravkem Qsiva ve spojení s nízkokalorickou dietou a zvýšenou fyzickou aktivitou vedla k průměrnému (SD) poklesu tělesné hmotnosti za 1 rok o 5,1 %, 7,8 % a 9,8-10,9 % u přípravku Qsiva 3,75 mg/23 mg, 7,5 mg/46 mg a 15 mg/92 mg, v daném pořadí, ve srovnání s průměrným poklesem tělesné hmotnosti 1,2–1,6 % u placeba. Rozdíly ve srovnání s placebem byly statisticky významné pro všechny dávky přípravku Qsiva. Procento pacientů, kteří dosáhli 5%, 10% nebo 15% poklesu tělesné hmotnosti za 1 rok, bylo vyšší pro všechny výše dávek přípravku Qsiva ve srovnání s placebem (tabulka 3).

**Tabulka 3 Procento pacientů (populace ITT), kteří dosáhli 5%, 10% a 15% poklesu tělesné hmotnosti za 1 rok**

Procento poklesu tělesné hmotnosti	Léčená skupina	Počet pacientů, kteří dosáhli daného procenta poklesu tělesné hmotnosti (%) /počet exponovaných [p-hodnota (Qsiva vs placebo)]	
		OB-302	OB-303
5 %	Placebo	86/498 (17,3)	204/979 (20,8)
	3,75 mg/23 mg	105/234 (44,9)*	-
	7,5 mg/46 mg	-	303/488 (62,1)*
	15 mg/92 mg	332/498 (66,7)*	687/981 (70,0)*
10 %	Placebo	37/498 (7,4)	72/979 (7,4)
	3,75 mg/23 mg	44/234 (18,8)*	-
	7,5 mg/46 mg	-	182/488 (37,3)*
	15 mg/92 mg	235/498 (47,2)*	467/981 (47,6)*
15 %	Placebo	17/498 (3,4)	28/979 (2,9)
	3,75 mg/23 mg	17/234 (7,3)	-
	7,5 mg/46 mg	-	94/488 (19,3)*
	15 mg/92 mg	161/498 (32,3)*	283/981 (28,8)*

\*p-hodnota (Qsiva versus placebo): < 0,001

Účinky přípravku Qsiva na pokles tělesné hmotnosti byly pozorovány napříč podskupinami podle pohlaví, věku, rasy, výchozího BMI a stavu diabetu. Po 1 roce vedla terapie přípravkem Qsiva ke statisticky významnému poklesu systolického a diastolického krevního tlaku oproti výchozí hodnotě. Ve studii CONQUER snížily dávky 7,5 mg/46 mg a 15 mg/92 mg systolický krevní tlak o 4,7 a 5,6

mm Hg ve srovnání se snížením o 2,4 mm Hg dosaženým u placebo. V 8týdenní studii 24hodinového ambulantního monitorování krevního tlaku (ABPM) byla změna systolického krevního tlaku oproti výchozí hodnotě -3,3 mm Hg u přípravku Qsiva 15/92 mg a -0,1 mm Hg u placebo a změna diastolického krevního tlaku oproti výchozí hodnotě u přípravku Qsiva byla +0,8 mm Hg a -0,4 mm Hg u placebo. Triacylglyceroly a HDL-cholesterol byly ve srovnání s placebem ve 3. fázi studií významně zlepšeny oproti výchozí hodnotě.

Hladiny hemoglobinu A1c (HbA1c) a glukózy nalačno byly také konzistentně a významně sníženy oproti výchozí hodnotě ve srovnání s placebem ve 3. fázi studií. Ve studii CONQUER byly hladiny glukózy v séru nalačno také sníženy oproti výchozí hodnotě u diabetických pacientů léčených dávkou 7,5 mg/46 mg a 15 mg/92 mg o 9,7 resp. o 11,9 mg/dl, ve srovnání se snížením o 5,6 mg/dl s placebem.

Léčba přípravkem Qsiva (15 mg/92 mg) po dobu 1 roku vedla k 58% snížení roční incidence diabetu 2. typu u obézních pacientů ve srovnání s placebem. Mezi nediabetickými pacienty hodnocenými ve studii CONQUER došlo k progresi diabetu 2. typu u 4,5 % pacientů léčených placebem, u 3,1 % pacientů léčených dávkou 7,5 mg/46 mg přípravku Qsiva a u 1,9 % pacientů léčených dávkou 15 mg/92 mg přípravku Qsiva.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Biologická dostupnost fenterminu (75 % až 85 %) a topiramátu (81 % až 95 %) je vysoká. Po perorálním podání přípravku Qsiva se maximální plazmatické koncentrace fenterminu a topiramátu objevily při mediánu (rozmezí)  $T_{max}$  6 hodin (2 - 10) resp. 10 hodin (7 - 16) po dávce. Nebyl pozorován žádný klinicky významný účinek potravy na biologickou dostupnost fenterminu nebo topiramátu.

### Distribuce

Frakce fenterminu (17,5 %) nebo topiramátu (13-17 %) reverzibilně navázaná na plazmatické proteiny je nízká. Bylo pozorováno nízkokapacitní vazebné místo pro topiramát v/na erythrocytech, které je saturovatelné při plazmatických koncentracích nad 4 µg/ml. Průměrný perorální distribuční objem (V/F) fenterminu a topiramátu po jednorázové perorální dávce přípravku Qsiva 7,5 mg/46 mg byl 369 litrů a 76,4 litrů.

### Biotransformace

Topiramát a fentermin nejsou extenzivně metabolizovány a jsou primárně eliminovány v nezměněné podobě močí. U člověka bylo identifikováno šest metabolitů topiramátu vytvořených hydroxylací, hydrolyzou a glukuronidací, z nichž žádný netvoří více než 5 % podané dávky. Studie *in vitro* ukázaly, že primárním enzymem odpovědným za omezený metabolismus fenterminu je CYP3A4. Topiramát je slabým induktorem CYP3A4 a slabým inhibítorem CYP2C19 *in vitro*.

### Eliminace

Terminální eliminační poločas ( $t_{1/2}$ ) fenterminu a topiramátu byl 21 hodin, respektive 49 hodin. Zdánlivá celková clearance /Cl/F) fenterminu a topiramátu z plazmy po perorálním podání byla 7,84 l/h pro fentermin a 1,35 l/h pro topiramát. Přibližně 75 - 85 % podané dávky fenterminu a 70 % podané dávky topiramátu se vylučuje v nezměněné podobě močí. U fenterminu bylo 3 - 4 % podané dávky vyloučeno do lidské moči ve formě p-hydroxylovaných produktů a < 5 % N-oxidačních produktů.

### Linearita/nelinearita

Po podání jedné i více dávek přípravku Qsiva se plazmatické  $C_{max}$  a AUC topiramátu a fenterminu lineárně zvyšovaly se zvyšujícími se dávkami. Plazmatické  $C_{max}$  a AUC fenterminu a topiramátu se zvýšily přibližně 2,5 až 2,9krát a 3,7 až 5,2krát po opakovaných dávkách přípravku Qsiva.

### *Porucha funkce ledvin*

Na základě analýzy populační farmakokinetiky při všech úrovních dávek, ve srovnání se subjekty s normální funkcí ledvin, bylo u pacientů s těžkou, středně těžkou a lehkou poruchou funkce ledvin odhadnuto zvýšení AUC o 150 %, 59 % a 24 % u fenterminu a o 134 %, 59 % a 25 % u topiramátu. Neexistují žádné informace o farmakokinetice přípravku Qsiva u pacientů v terminálním stadiu onemocnění ledvin (viz bod 4.2).

Simulační metoda Monte-Carlo byla provedena s použitím finálních populačních farmakokinetických modelů fenterminu a topiramátu k predikci úrovně expozice u obězních subjektů s různým stupněm renálních funkcí (viz tabulka 4).

**Tabulka 4 Průměrné koncentrace fenterminu a topiramátu v ustáleném stavu předpokládané u pacientů s normální funkcí ledvin a s poruchou funkce ledvin při doporučených dávkách**

Četnost dávkování	Dávka	Průměr (variační koeficient) Průměrné koncentrace (Fentermin [ng/ml], topiramát [µg/ml])			
		Normální funkce ledvin	Lehká porucha funkce ledvin	Středně těžká porucha funkce ledvin	Těžká porucha funkce ledvin
Každý druhý den	Fentermin 3,75 mg				24,2 (36,8 %)
	Topiramát 23 mg				0,843 (27,2 %)
Jednou denně	Fentermin 3,75 mg	19,0 (35,4 %)	23,6 (33,8 %)	30,3 (34,7 %)	47,5 (37,2 %)
	Topiramát 23 mg	0,706 (29,0 %)	0,883 (28,9 %)	1,13 (28,5 %)	1,66 (27,6 %)
	Fentermin 7,5 mg	38,0 (35,4 %)	47,2 (33,8 %)		
	Topiramát 46 mg	1,41 (29,0 %)	1,77 (28,9 %)		
	Fentermin 11,25 mg	57,0 (35,4 %)			
	Topiramát 69 mg	2,12 (29,0 %)			
	Fentermin 15 mg	76,1 (35,4 %)			
	Topiramát 92 mg	2,83 (29,0 %)			

#### Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou (skóre 5 – 6 dle Childa a Pugh) nebo středně těžkou (skóre 7 – 9 dle Childa a Pugh) poruchou funkce jater byla expozice fenterminu o 37 % a 60 % vyšší ve srovnání se zdravými odpovídajícími kontrolními skupinami. Farmakokinetika topiramátu nebyla ovlivněna u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater ve srovnání se zdravými kontrolními skupinami. Neexistují žádné informace o farmakokinetice u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (skóre  $\geq 10$  dle Childa a Pugh) (viz bod 4.2).

#### Starší pacienti

Na základě populační farmakokinetické analýzy se nezdá, že věk (18 - 70 let) má nějaký klinicky významný vliv na farmakokinetiku přípravku Qsiva.

#### Další zvláštní populace

Na základě populační farmakokinetické analýzy se obecně nezdá, že BMI má klinicky významný vliv na farmakokinetiku přípravku Qsiva.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje o fenterminu nebo topiramátu studovaných samostatně neodhalily na základě studií genotoxicity a kancerogenity žádné zvláštní riziko pro člověka.

Je dobře známo, že topiramát je teratogenní u zvířat, včetně myši, potkanů a králíků, a také u člověka (viz bod 4.6).

Ve studiích embryofetálního vývoje u potkanů a králíků byly topiramát nebo fentermin testovány buď samostatně, nebo v kombinaci během období organogeneze. Samostatně podávaný topiramát nebo samostatně podávaný fentermin nezpůsobil u potkanů nebo králíků mateřskou nebo embryofetální toxicitu. Léčba topiramátem a fenterminem v kombinaci způsobila snížení tělesné hmotnosti plodu u potkanů, ale teratogenita nebyla pozorována při dávkách, které nezpůsobily žádnou toxicitu pro matku. U králíků nebyla pozorována mateřská ani embryofetální toxicita. Rozpětí expozice u potkanů od hladiny bez pozorovaných nežádoucích účinků (NOAEL) po klinickou dávku bylo odhadnuto na < 1 pro fentermin a 2× pro topiramát. U králíků byly hranice expozice klinické dávce z maximální testované dávky < 1 pro fentermin a 2× pro topiramát.

Ve studii pre- a postnatálního vývoje u potkanů byly topiramát nebo fentermin podávány buď samostatně, nebo v kombinaci počínaje 6. dnem březosti a pokračovaly až do 20. dne laktace. Léčba samotným fenterminem byla spojena s nižšími gestačními a laktačními hmotnostmi, nižším přírůstkem tělesné hmotnosti během březosti, sníženou spotřebou potravy během březosti, špatným přežíváním mláďat a zanedbáváním laktace matkou v rané fázi laktace, jakož i nižší tělesnou hmotností mláďat až do odstavení a 28. dne po narození. Léčba samotným topiramátem byla spojena s nižší tělesnou hmotností mláďat během laktace a do 28. dne po narození. Léčba fenterminem a topiramátem v kombinaci byla spojena s nižší tělesnou hmotností během březosti a laktace, nižším přírůstkem hmotnosti během březosti, sníženou spotřebou potravy během březosti a laktace, špatným přežíváním mláďat a zanedbáváním laktace matkou v rané fázi laktace, stejně jako s nižší tělesnou hmotností mláďat při narození a během laktace, zpožděním nástupu několika fyzických vývojových parametrů (odchlípení boltce a otevření očí) a zpožděním sexuálního dospívání. Hranice expozice z NOAEL na klinickou dávku byla odhadnuta jako < 1 pro fentermin a 2× pro topiramát.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

#### Obsah tobolky

Sacharóza  
Kukuřičný škrob  
Hypromelóza  
Mikrokrystalická celulóza  
Methylcelulóza  
Ethylcelulóza  
Povidon  
Mastek

#### Tobolka

*Qsiva 3,75 mg/23 mg tvrdé tobolky s řízeným uvolňováním*

Želatina

Oxid titaničitý (E 171)

Brilantní modř FCF (E 133)

Erythrosin (E 127)

Bílý potiskový inkoust: oxid titaničitý (E 171), šelak, propylenglykol, simetikon

*Qsiva 7,5 mg/46 mg tvrdé tobolky s řízeným uvolňováním*

Želatina

Oxid titaničitý (E 171)

Brilantní modř FCF (E 133)

Erythrosin (E 127)

Tartrazin (E 102)

Oranžová žluť SY (E 110)

Černý potiskový inkoust: černý oxid železitý (E 172), šelak, propylenglykol

Bílý potiskový inkoust: oxid titaničitý (E 171), šelak, propylenglykol, simetikon

*Qsiva 11,25 mg/69 mg tvrdé tobolky s řízeným uvolňováním*

Želatina

Oxid titaničitý (E 171)

Tartrazin (E 102)

Oranžová žlut' SY (E 110)

Černý potiskový inkoust: černý oxid železitý (E 172), šelak, propylenglykol

*Qsiva 15 mg/92 mg tvrdé tobolky s řízeným uvolňováním*

Želatina

Oxid titaničitý (E 171)

Tartrazin (E 102)

Oranžová žlut' SY (E 110)

Černý potiskový inkoust: černý oxid železitý (E 172), šelak, propylenglykol

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Lahvičku uchovávejte v dobře uzavřeném vnitřním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Tvrdé tobolky s řízeným uvolňováním přípravku Qsiva jsou baleny v HDPE lahvičce se silikagelovým vysoušedlem obsahující čtrnáct (14) nebo třicet (30) tvrdých tobolek s řízeným uvolňováním, uzavřené bílým polyetylenovým šroubovacím dětským bezpečnostním uzávěrem s garancí neporušenosti obalu.

Silikagelové vysoušedlo nepolykejte.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

VIVUS B.V.

Strawinskylaan 4117

1077 ZX Amsterdam

Nizozemsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Qsiva 3,75 mg/23 mg tvrdé tobolky s řízeným uvolňováním: 08/353/23-C

Qsiva 7,5 mg/46 mg tvrdé tobolky s řízeným uvolňováním: 08/354/23-C

Qsiva 11,25 mg/69 mg tvrdé tobolky s řízeným uvolňováním: 08/355/23-C

Qsiva 15 mg/92 mg tvrdé tobolky s řízeným uvolňováním: 08/356/23-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 15. 10. 2024

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

19. 6. 2025