



PRODUKTRESUMÉ

for

Qsiva, hårde kapsler med modificeret udløsning

0. D.SP.NR.
31748

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Qsiva

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Qsiva 3,75 mg/23 mg hårde kapsler med modificeret udløsning

Hver kapsel indeholder phenterminhydrochlorid, svarende til 3,75 mg phentermin og 23 mg topiramet

Qsiva 7,5 mg/46 mg hårde kapsler med modificeret udløsning

Hver kapsel indeholder phenterminhydrochlorid, svarende til 7,5 mg phentermin og 46 mg topiramet

Qsiva 11,25 mg/69 mg hårde kapsler med modificeret udløsning

Hver kapsel indeholder phenterminhydrochlorid, svarende til 11,25 mg phentermin og 69 mg topiramet

Qsiva 15 mg/92 mg hårde kapsler med modificeret udløsning

Hver kapsel indeholder phenterminhydrochlorid, svarende til 15 mg phentermin og 92 mg topiramet

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Qsiva 3,75 mg/23 mg hårde kapsler med modificeret udløsning

Saccharose

Qsiva 7,5 mg/46 mg hårde kapsler med modificeret udløsning

Saccharose, tartrazin (E102, 0,10 mg), Sunset Yellow FCF (E110, 0,01 mg)

Qsiva 11,25 mg/69 mg hårde kapsler med modificeret udløsning

Saccharose, tartrazin (E102, 0,07 mg), Sunset Yellow FCF (E110, 0,03 mg)

Qsiva 15 mg/92 mg hårde kapsler med modificeret udløsning

Saccharose, tartrazin (E102, 0,07 mg), Sunset Yellow FCF (E110, 0,03 mg)

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel med modificeret udløsning (størrelse: 2,31 cm lang, 0,73 - 0,76 cm i diameter)

Qsiva 3,75 mg/23 mg hårde kapsler med modificeret udløsning

Lilla overdel præget med VIVUS, lilla underdel præget med 3,75/23

Qsiva 7,5 mg/46 mg hårde kapsler med modificeret udløsning

Lilla overdel præget med VIVUS, gul underdel præget med 7,5/46

Qsiva 11,25 mg/69 mg hårde kapsler med modificeret udløsning

Gul overdel præget med VIVUS, gul underdel præget med 11,25/69

Qsiva 15 mg/92 mg hårde kapsler med modificeret udløsning

Gul overdel præget med VIVUS, hvid underdel præget med 15/92

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Qsiva, som tillæg til en kost med et reduceret kalorieindhold og fysisk aktivitet, er indiceret til vægtbehandling hos voksne patienter med et initialt kropsmasseindeks (*body mass index*, BMI) på

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (svært overvægtig), eller
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ (overvægtig) med vægtrelaterede komorbiditeter, såsom hypertension, type 2-diabetes eller dyslipidæmi

4.2 Dosering og administration

Behandling med Qsiva skal påbegyndes og overvåges af en læge med erfaring i behandling af svær overvægt.

Dosering

Den anbefalede vedligeholdelsesdosis af Qsiva er 7,5 mg/46 mg, der tages én gang dagligt om morgenen.

Behandling skal påbegyndes med dosistitrering, startende med en dosis på 3,75 mg/23 mg i 14 dage, efterfulgt af den daglige dosis på 7,5 mg/46 mg. Patienter, der behandles med en daglig dosis af Qsiva 7,5 mg/46 mg i løbet af de første 3 måneder, og som ikke taber mindst 5 % af deres vægt ved *baseline*, bør anses for ikke at respondere, og Qsiva skal seponeres.

Hvis en patient responderer (dvs. $\geq 5 \%$ vægttab efter 3 måneders behandling) og tolererer behandlingen godt, men BMI stadig er 30 kg/m^2 eller højere efter 3 måneders behandling med Qsiva 7,5 mg/46 mg, kan der overvejes en dosering med Qsiva 11,25 mg/69 mg dagligt i 14 dage, efterfulgt af en dosering med Qsiva 15 mg/92 mg dagligt. Der er en risiko for krampeanfald ved pludselig seponering af den højeste dosis af Qsiva. Hvis Qsiva 15 mg/92 mg derfor seponeres, skal dette gøres gradvist ved at tage en dosis hver anden dag i mindst 1 uge, før behandlingen helt stoppes.

Den samlede forekomst af bivirkninger var højere i gruppen med Qsiva 15 mg/92 mg, sammenlignet med lavere dosisgrupper (se pkt. 4.8). En nøje evaluering af benefit/risk-forholdet skal udføres, inden Qsiva 15 mg/92 mg påbegyndes.

Korrekt ernæring, træning og hydrering er vigtige komponenter af et vægttabsprogram. Det anbefales, at sundhedspersonale gennemgår patientens kostvaner, og anbefaler specifikke ændringer for at nedsætte deres daglige kalorieindtagelse med ca. 500 kcal. Et dagligt multivitaminsupplement bør overvejes for at sikre en tilstrækkelig næringsbalance. Patienter skal konsultere lægen, inden de påbegynder et træningsprogram.

Hvis morgendosen med Qsiva glemmes, kan den stadig tages op til midt på dagen. Ellers skal patienten vente indtil den næste morgen for at tage den næste daglige dosis som sædvanligt. Der må ikke tages en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Hvis behandlingen glemmes i over 7 dage, bør det overvejes at genstarte behandlingen med den lave dosis.

Nedsat nyrefunktion

Qsiva-eksponeringen er øget hos patienter med let (kreatininclearance ≥ 60 - < 90 ml/min), moderat (kreatininclearance ≥ 30 - < 60 ml/min) eller svært (kreatininclearance 15 - < 30 ml/min) nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2), og behandlingen skal planlægges i henhold hertil (se tabel 1).

Tabel 1. Doseringsanbefalinger for patienter med nedsat nyrefunktion

Dosering med Qsiva	Nedsat nyrefunktion:		
	let	moderat	svær
Startdosis	3,75 mg/23 mg dagligt	3,75 mg/23 mg dagligt	3,75 mg/23 mg hver anden dag
Dosisjusteringer	En øgning til 7,5 mg/46 mg dagligt i måned 3 er mulig, hvis behandlingen er veltolereret og BMI > 30 kg/m ²	ingen	Ved dag 14 er en øgning til 3,75 mg/23 mg dagligt mulig, hvis veltolereret
Vedligeholdelsesdosis	3,75 mg/23 mg dagligt eller 7,5 mg/46 mg dagligt	3,75 mg/23 mg dagligt	3,75 mg/23 mg hver anden dag, eller 3,75 mg/23 mg dagligt
Maksimal dosis	7,5 mg/46 mg dagligt	3,75 mg/23 mg dagligt	3,75 mg/23 mg dagligt

Uanset graden af nedsat nyrefunktion, skal behandlingen seponeres hos patienter, der ikke opnår et vægttab på mindst 5 % inden for 3 måneder efter de først startede behandlingen.

Som følge af manglende data bør Qsiva ikke anvendes til patienter med nyresygdom i slutstadiet (kreatininclearance < 15 ml/min), eller patienter som er i hæmodialyse (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Qsiva-eksponeringen er øget hos patienter med let (Child-Pugh-score 5 - 6) til moderat (Child-Pugh-score 7 - 9) nedsat leverfunktion, og behandlingen skal planlægges i henhold hertil:

- Let nedsat nyrefunktion: Ingen forholdsregler er nødvendige hvad angår dosering.
- Moderat nedsat leverfunktion: En dosis på 7,5 mg/46 mg én gang dagligt bør ikke overskrides.
- Svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh score ≥ 10): Som følge af manglende data, bør Qsiva ikke anvendes (se pkt. 4.4 og 5.2).

Uanset graden af nedsat leverfunktion, skal behandlingen seponeres hos patienter, der ikke opnår et vægttab på mindst 5 % inden for 3 måneder efter de først startede behandlingen.

Ældre patienter

Dosisjustering er ikke nødvendig, når Qsiva administreres til ældre patienter ≤ 70 år.

Qsiva er ikke blevet undersøgt hos patienter > 70 år, og bør anvendes med forsigtighed hos disse patienter.

Pædiatrisk population

Qsivas sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Qsiva kan tages om morgenen sammen med eller uden mad. Kapslen skal sluges hel for at sikre, at hele dosis administreres.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof, over for en eller flere andre sympatomimetiske aminer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Qsiva er kontraindiceret under graviditeten og hos kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikre kontractionsmetoder (se pkt. 4.6).

Qsiva er kontraindiceret hos patienter, der får behandling med monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere), såsom iproniazid, isoniazid, phenelzin eller tranlycypromin, der anvendes til at behandle depression, eller inden for 14 dage efter behandling med MAO-hæmmere er stoppet (se pkt. 4.5).

Qsiva må ikke anvendes sammen med andre lægemidler beregnet til vægttab.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Qsiva må ikke anvendes som erstatning for andre lægemidler, der indeholder phentermin eller topiramet.

Kvinder i den fertile alder

Qsiva kan forårsage fosterskade og begrænset fostervækst (lille for gestationsalder og lav fødselsvægt), når det administreres til en gravid kvinde. Inden behandlingen med Qsiva påbegyndes hos en kvinde i den fertile alder, skal der tages en graviditetstest, og der skal rådes til at bruge en meget sikker kontractionsmetode (se pkt. 4.5). Patienten skal informeres helt om risici forbundet med anvendelsen af Qsiva under graviditeten (se pkt. 4.3 og 4.6).

Humørsvingninger/depression

En dosisrelateret stigning i forekomsten af humørsvingninger og depression er blevet observeret med Qsiva. Alle patienter skal rådgives om, at Qsiva indeholder topiramat, og de skal informeres om behovet for at være opmærksom på debut af eller forværrede symptomer på depression, alle usædvanlige ændringer i humør eller adfærd, og at de straks skal kontakte en læge, hvis disse ting opstår. Patienter med tidligere eller samtidige humørsvingninger eller depression skal evalueres nøje for at sikre, at det er berettiget at behandle med Qsiva. Hvis behandlingen påbegyndes, skal disse patienter aktivt overvåges for at sikre, at der ikke opstår nye eller forværrede humørsvingninger eller depression. Behandling med Qsiva anbefales ikke til patienter med en anamnese med tilbagevendende større depressioner, bipolar lidelse eller psykose, eller hos patienter med aktuell depression af en moderat eller forværret sværhedsgrad.

Selv mord/selv mordstanker

Selv mordstanker og -adfærd er blevet indberettet hos patienter i behandling med antiepileptika, såsom topiramat, for flere indikationer. Mekanismen for denne risiko er ikke kendt, og tilgængelige data ekskluderer ikke muligheden for en øget risiko med topiramat.

I de kliniske studier var forekomsten af selv mordstanker lav og sammenlignelig for Qsiva og placebo. Rapporter om selv mordstanker og sjældne rapporter om selvmordsforsøg er blevet modtaget efter markedsføring med Qsiva-behandling.

Patienter, der tager Qsiva, skal overvåges for tegn på selv mordstanker og -adfærd, og der skal overvejes hensigtsmæssig behandling. Patienter (og deres omsorgspersoner) skal rådes til at søge lægehjælp, hvis der opstår tegn på selv mordstanker eller -adfærd.

Øget hjertefrekvens

Der blev observeret øget hjertefrekvens i hvile fra *baseline* med Qsiva, sammenlignet med placebo. Regelmæssige målinger af hjertefrekvensen i hvile anbefales for alle patienter, før behandlingen påbegyndes, og mens de tager Qsiva. Patienterne skal informere sundhedspersonale om palpitationer eller en følelse af et galoperende hjerteslag i hvile under Qsiva-behandlingen. For alle patienter, der oplever en vedvarende stigning i hjertefrekvensen i hvile (f.eks. over eller lig med en absolut tærskelværdi på 90 slag pr. minut ved to målinger efter hinanden) mens de tager Qsiva, skal dosis reduceres eller Qsiva seponeres.

Patienter med kardiovaskulær sygdom

Qsiva er ikke blevet undersøgt hos patienter med nyligt myokardieinfarkt (< 6 måneder) eller hos patienter med kongestiv hjerterufficiens: (New York Heart Association (NYHA) klasse II-IV).

Qsiva bør ikke anvendes til patienter med nyligt myokardieinfarkt (< 6 måneder) eller hos andre patienter med en høj kardiovaskulær risiko, herunder patienter med en anamnese på fremskreden kardiovaskulær sygdom (f.eks. nyligt [inden for 3 måneder] slagtilfælde, maligne arytmier, kronisk hjerterufficiens [NYHA klasse II-IV]).

Nefrolithiasis

Når topiramat anvendes til andre indikationer, er det blevet forbundet med en øget risiko for dannelse af nyresten, og forbundne tegn og symptomer, såsom nyrekolik, nyresmerter eller flankesmerter, især hos personer disponeret for nefrolithiasis. Nefrolithiasis blev også indberettet under Qsiva-behandling.

Risikofaktorer for nefrolithiasis omfatter tidligere stendannelse, en familieanamnese med nefrolithiasis og hypercalciuri. Hurtigt vægttab kan udløse eller forværre galdestensdannelse. Metabolisk acidose kan forårsage hypercalciuri, hvilket kan bidrage til calciumdannelse og nefrolithiasis. Desuden kan patienter, der tager andre lægemidler, såsom kulsyreanhydrasehæmmere forbundet med nefrolithiasis, have en forhøjet risiko. Tilstrækkelig hydrering kan også nedsætte risikoen for nefrolithiasis, og det er meget vigtigt, når der anvendes topiramatholdige lægemidler, såsom Qsiva.

Akut myopi og sekundær snærvinklet glaukom

Et syndrom, der består af akut myopi forbundet med sekundær snærvinklet glaukom, er blevet indberettet hos patienter, der fik topiramat. Symptomerne omfatter akut debut af nedsat synsskarphed og/eller okulære smerter. Der er blevet indberettet glaukom i de kliniske studier for patienter behandlet med Qsiva. Snærvinklet glaukom er blevet indberettet efter markedsføring hos patienter i behandling med Qsiva.

Hvis der udvikles akut myopi med sekundær snærvinklet glaukom hos patienter, der tager Qsiva, skal behandlingen straks seponeres, og der skal tages passende foranstaltninger for at nedsætte det intraokulære tryk. Seponering af behandlingen med Qsiva bør føre til en reduktion af det intraokulære tryk.

Metabolisk acidose

Hyperchloræmisk, *non-anion gap*, metabolisk acidose (dvs. nedsat bicarbonat i serum under det normale referenceinterval, hvis der ikke er respiratorisk alkalose til stede) er blevet forbundet med anvendelsen af topiramat. Denne reduktion i bicarbonat i serum skyldes den hæmmende virkning af topiramat på kulsyreanhydrase i nyrerne.

Lavt bicarbonat i serum kan være et problem hos svært overvægtige, diabetespatienter i behandling med metformin, som allerede er i risiko for lactatacidose. Der anbefales ikke dosisjustering af hverken Qsiva eller metformin. Patienter, der tager metformin, bør imidlertid have deres bicarbonatniveau i serum målt periodisk.

Generelt, afhængig af underliggende tilstande, anbefales periodisk evaluering af bicarbonatniveauer i serum med Qsiva-behandling. Qsiva bør anvendes med forsigtighed hos patienter med tilstande eller behandlinger, der udgør en risikofaktor for, at der kan opstå metabolisk acidose. Hvis der udvikles metabolisk acidose, og den varer ved, bør det overvejes at nedsætte dosis eller seponere Qsiva.

Kognitive bivirkninger

Der er indberettet kognitive bivirkninger under behandlingen med Qsiva (se pkt. 4.8). For at minimere kognitive bivirkninger, såsom problemer med opmærksomheden, hukommelsen og med sproget/besvær med at finde ord som følge af topiramat, anbefales en hurtig titrering eller høje indledende doser af Qsiva ikke.

Ændringer som følge af vægttab

Da indtagelse af Qsiva medfører en nedsat fødeindtagelse, kan det være påkrævet at modificere dosis af antidiabetiske lægemidler, især insulin eller sulfonylurinstof, for at nedsætte risikoen for hypoglykæmi.

Patienter, der behandles for hypertension, kan have behov for at få dosis af antihypertensive lægemidler modificeret, da vægttab med Qsiva, med basis i kliniske

studiedata, kan nedsætte blodtrykket. Vægttab kan udløse eller forværre dannelsen af galdesten.

Hypokaliæmi

Der er indberettet hypokaliæmi med Qsiva. Samtidig anvendelse af Qsiva med ikke-kaliumbesparende diuretika kan potentielt øge den kaliumudtømmende virkning af disse diuretika. Når der ordineres Qsiva mens ikke-kaliumbesparende lægemidler er til stede, skal patienterne overvåges for hypokaliæmi.

Mulighed for misbrug

Phentermin er et svagt stimulerende middel, og der kan være potentiale for lægemiddelmisbrug og afhængighed.

Nedsat leverfunktion

Der er ingen klinisk erfaring hos patienter med svært nedsat leverfunktion. Det bør undgås at behandle svær overvægt hos disse patienter (se pkt. 4.2). Hos patienter med let (Child-Pugh-score 5 - 6) eller moderat (Child-Pugh-score 7 - 9) nedsat leverfunktion, var eksponeringen for phentermin-komponenten af Qsiva højere, sammenlignet med matchede kontrolpersoner med normal leverfunktion (se pkt. 4.2 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Phentermin- og topiramat-komponenterne af Qsiva udskilles primært via nyrerne, og eksponeringen er øget hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 5.2).

Forhøjelser i serum-kreatinin

Qsiva kan forårsage en stigning i serum-kreatinin, hvilket afspejler reduktionen i nyrefunktion (glomerulær filtrationshastighed). Det anbefales at måle serum-kreatinin inden Qsiva startes og før Qsiva-dosen øges (se pkt. 4.8). Hvis der opstår vedvarende stigninger i serum-kreatinin, mens der tages Qsiva, skal dosis nedsættes eller Qsiva skal seponeres.

Patienter med hypertyreoidisme

Qsiva anbefales ikke til patienter med hypertyreoidisme.

Krampeanfald ved pludseligt ophør af maksimal dosis Qsiva

Der er en risiko for krampeanfald ved pludseligt ophør af den højeste dosis af Qsiva. Hvis Qsiva 15 mg/92 mg seponeres, skal dette derfor gøres gradvist, som beskrevet i pkt. 4.2.

Saccharose

Qsiva-kapsler indeholder saccharose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig fructoseintolerans, glucose/galactosemalabsorption og sucrase-isomaltasemangel.

Qsiva 7,5 mg/46 mg, 11,25 mg/69 mg og 15 mg/92 mg hård kapsel med modificeret udløsning

Tartrazin og Sunset Yellow FCF

Disse kapselfarver kan medføre allergiske reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Metaboliske interaktioner

Topiramat inducerer CYP3A4 dosisafhængigt in vitro, og dette kan evt. føre til lavere eksponering og en nedsat virkning af CYP3A4-substrater administreret sammen med Qsiva. Det anbefales at overvåge virkningen, når et følsomt CYP3A4-substrat med et snævert terapeutisk indeks (f.eks. alfentanil, ciclosporin, dihydroergotamin, ergotamin, everolimus, fentanyl, pimozid, quinidin, sirolimus og tacrolimus) anvendes samtidigt med Qsiva.

Topiramat hæmmer CYP2C19 in vitro. Dette kan påvirke andre stoffer, som metaboliseres via dette enzym, såsom diazepam, imipramin, moclobemid, proguanil, omeprazol. Dette er imidlertid ikke blevet undersøgt in vivo.

Virkning af andre lægemidler på plasmaniveauet af topiramat, en komponent af Qsiva

Antiepileptika:

Phenytoin og carbamazepin nedsatte plasmakoncentrationen af topiramat, en komponent af Qsiva. Hvis phenytoin eller carbamazepin tilføjes eller fjernes fra Qsiva-behandlingen, kan en doseringsjustering af Qsiva være nødvendig. Dette skal udføres ved at titrere til klinisk virkning.

Hydrochlorthiazid:

Samtidig administration af hydrochlorthiazid alene med topiramat, en komponent af Qsiva, har vist sig at øge C_{max} og AUC for topiramat med hhv. 27 % og 29 %.

*Prikbladet perikon (*Hypericum perforatum*):*

En risiko for nedsat plasmakoncentration af topiramat, resulterende i manglende virkning, kan evt. observeres ved samtidig administration af Qsiva og prikbladet perikon. Der er ikke udført nogen kliniske studier, der evaluerer denne mulige interaktion.

Virkning af Qsiva på plasmaniveauer af andre lægemidler

Orale kontrceptiva:

Samtidig administration af flerdosis Qsiva 15 mg/92 mg én gang dagligt med en enkeltdosis af oral kontrception, der indeholdt 35 µg ethinylestradiol (østrogenkomponent) og 1 mg norethisteron (gestagenkomponent) hos svært overvægtige, men ellers raske frivillige, nedsatte eksponeringen for ethinylestradiol med 16 %, og forhøjede eksponeringen for norethisteron med 22 %.

Muligheden for nedsat virkning af kontrception og flere gennembrudsblødninger bør overvejes hos patienter, der tager p-piller af kombinationstypen sammen med Qsiva. Patienter, der tager østrogenholdig kontrception, bør bedes om at indberette alle ændringer i deres blødningsmønster. Virkningen af kontrception kan være nedsat, selv hvis der ikke forekommer gennembrudsblødninger.

Antiepileptika:

Tilføjelsen af topiramat til antiepileptika (carbamazepin, valproinsyre, phenobarbital, primidon eller lamotrigin) havde ingen klinisk signifikant virkning på steady-state plasmakoncentrationerne af dem. Hos nogle patienter kan behandlingen med Qsiva og phenytoin føre til en forhøjet plasmakoncentration af phenytoin. Dette skyldes muligvis, at topiramat hæmmer CYP2C19. Det er derfor tilrådeligt, at alle patienter, der får samtidig phenytoin, skal have overvåget phenytoinniveauet.

Antidiabetika:

Metformin

C_{max} og $AUC_{0-\tau}$ for metformin steg med henholdsvis ca. 16 % og 23 % hos raske svært overvægtige patienter efter samtidig administration af flere doser af Qsiva (15 mg/92 mg) én gang dagligt med flere doser af 500 mg metformin to gange dagligt. Patienter, der får samtidig metformin, skal overvåges på passende vis. Der anbefales ingen dosisjustering af metformin eller Qsiva.

Lavt bicarbonat i serum som følge af for kraftig bicarbonatudskillelse relateret til topiramataadministration kan være et problem hos svært overvægtige diabetespatienter i behandling med metformin, som allerede har risiko for lactatacidose. Der anbefales ingen dosisjustering af hverken Qsiva eller metformin. Patienter, der tager metformin, bør imidlertid få deres bicarbonatniveau i serum målt periodisk.

Pioglitazon

En reduktion i eksponeringen for pioglitazon og de aktive metabolitter blev registreret med samtidig anvendelse af pioglitazon og topiramata i et klinisk studie. Den kliniske relevans af disse observationer er ukendt. Når Qsiva imidlertid tilføjes til pioglitazonbehandling eller pioglitazon tilføjes til Qsiva-behandling, skal den rutinemæssige overvågning af patienterne udføres nøje med henblik på tilstrækkelig kontrol af sygdomsstadiet af deres diabetes.

Sitagliptin

Sitagliptins farmakokinetik var ikke ændret hos raske svært overvægtige patienter efter samtidig administration med Qsiva (15 mg/92 mg) med sitagliptin (100 mg).

Glibenclamid

Et lægemiddelinteraktionsstudie udført hos patienter med type 2-diabetes evaluerede farmakokinetikken ved steady-state af glibenclamid (5 mg/dag) alene eller sammen med topiramata (150 mg/dag). Der var en 25 % reduktion i AUC_{24} for glibenclamid under administration af topiramata. Den systemiske eksponering for de aktive metabolitter, 4-trans-hydroxy-glyburid (M1) og 3-cis-hydroxyglyburid (M2) var også nedsat med hhv. 13 % og 15 %. Farmakokinetikken af topiramata ved steady-state var ikke påvirket af samtidig administration af glibenclamid. Når Qsiva tilføjes til behandling med glibenclamid, eller glibenclamid tilføjes til behandling med Qsiva, skal den rutinemæssige overvågning af patienterne udføres nøje med henblik på tilstrækkelig kontrol af sygdomsstadiet af deres diabetes.

Digoxin:

I et enkeltdosisstudie faldt arealet under plasmakoncentrationskurven (AUC) for serum-digoxin med 12 % som følge af samtidig administration af topiramata. Den kliniske relevans af denne observation er ikke klarlagt. Når Qsiva tilføjes eller seponeres hos patienter i behandling med digoxin, skal der tages særligt hensyn til den rutinemæssige overvågning af serum-digoxin.

Lithium:

Hos raske frivillige var der en observeret reduktion (18 % for AUC) i systemisk eksponering for lithium under samtidig administration med topiramata 200 mg/dag. Lithiumniveauet skal overvåges ved administration sammen med topiramata.

Risperidon:

Lægemedelinteraktionsstudier, der blev udført under enkeltdosisbetingelser hos raske frivillige, og under flerdosisbetingelser hos patienter med psykotiske sygdomme, gav sammenlignelige resultater. Ved administration sammen med topiramamat ved stigende doser på 100 og 200 mg/dag var der ingen signifikant ændring i eksponeringen for risperidon (administreret med doser fra 1 til 6 mg/dag) mellem behandlingen med risperidon alene og kombinationsbehandlingen med topiramamat. Der var heller ingen signifikant ændring i den systemiske eksponering for topiramamat.

Andre former for interaktion

Monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere):

Qsiva er kontraindiceret hos patienter, der får behandling med monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere) eller inden for 14 dage efter behandlingen med MAO-hæmmere stoppes (se pkt. 4.3).

Undertrykkere af centralnervesystemet:

Samtidig administration af Qsiva og alkohol eller andre lægemidler, der undertrykker centralnervesystemet (CNS), er ikke blevet evalueret i kliniske studier. Det anbefales, at Qsiva ikke anvendes sammen med alkohol eller andre lægemidler, der undertrykker CNS.

Kulsyreanhydrasehæmmere:

Samtidig anvendelse af topiramamat, en komponent af Qsiva, og andre kulsyreanhydrasehæmmere (f.eks. zonisamid, acetazolamid eller dichlorphenamid) kan øge sværhedsgraden af metabolisk acidose, og kan også øge risikoen for dannelse af nyresten (se pkt. 4.4).

Ikke-kaliumbesparende diuretika:

Samtidig anvendelse af Qsiva med ikke-kaliumbesparende diuretika kan potentielt øge den kaliumudtømmende virkning af disse diuretika. Når der ordineres Qsiva mens ikke-kaliumbesparende lægemidler er til stede, skal patienterne overvåges for hypokaliæmi (se pkt. 4.4).

Valproinsyre:

Samtidig administration af topiramamat, en komponent af Qsiva, og valproinsyre er blevet forbundet med hyperammonæmi med eller uden encefalopati hos patienter, som har tolereret hver af lægemidlerne alene. I de fleste tilfælde aftog symptomer og tegn, når det ene eller begge lægemidler blev seponeret. Denne bivirkning skyldes ikke en farmakokinetisk interaktion.

Der er blevet indberettet hypotermi, defineret som et utilsigtet fald i legemets kerntemperatur til < 35 °C, i forbindelse med samtidig anvendelse af topiramamat og valproinsyre (VPA), både i forbindelse med hyperammonæmi og hvis hyperammonæmi ikke var til stede. Denne utilsigtede hændelse hos patienter, der samtidigt bruger topiramamat og valproat, kan opstå efter behandlingen med topiramamat startes, eller efter den daglige dosis af topiramamat øges.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontrception under behandlingen for at undgå graviditet, og fortsætte med at bruge det i mindst 4 uger efter den sidste behandling

med Qsiva. Inden behandlingen med Qsiva påbegyndes hos en kvinde i den fertile alder, skal der tages en graviditetstest, og der skal rådes til at bruge en meget sikker kontrazeptionsmetode (se pkt. 4.5). Patienten skal informeres helt om risici forbundet med anvendelsen af Qsiva under graviditeten (se pkt. 4.3 og 4.4).

Graviditet

Qsiva er kontraindikeret under graviditeten (se pkt. 4.3).

Topiramamat vides at være teratogent hos dyr (se pkt. 5.3) og mennesker.

Hos mennesker krydser topiramamat placenta, og der er blevet rapporteret sammenlignelige koncentrationer i navlestrengen og i moderens blod.

Klinisk data fra graviditetsregistre indikerer, at spædbørn eksponeret for topiramamat har:

- En øget risiko for medfødte misdannelser (især læbe-ganespalte, hypospadi og anomalier, der påvirker forskellige kropssystemer) efter eksponering i løbet af det første trimester. Data fra North American Antiepileptic Drug graviditetsregistre for monoterapi med topiramamat viste en ca. 3 gange højere prævalens for større medfødte misdannelser (4,3 %), sammenlignet med en referencegruppe, som ikke tog AED'er (1,4 %). For kvinder behandlet med topiramamat, som tidligere har født et barn med en medfødt misdannelse, ser der ud til at være en øget risiko for misdannelser i efterfølgende graviditeter, hvis de eksponeres for topiramamat.
- En højere prævalens for lav fødselsvægt (< 2.500 gram) sammenlignet med en referencegruppe.
- En øget prævalens for at være lille for gestationsalderen (*small for gestational age*, SGA, defineret som en fødselsvægt under det 10. percentil korrigeret for gestationsalder, stratificeret ved køn). Følggevirkningerne af SGA-fundene på langt sigt kunne ikke bestemmes.

Amning

Dyreforsøg har vist, at topiramamat udskilles i mælken. Udskillelsen af topiramamat i human mælk er ikke blevet evalueret i kontrollerede studier. Begrænsede observationer hos patienter tyder på en omfattende udskillelse af topiramamat i brystmælken. Virkninger, der er blevet observeret hos ammede nyfødte/spædbørn af behandlede mødre omfatter diarré, døsigthed, irritabilitet og utilstrækkelig vægtøgning.

Det er ukendt, om phentermin udskilles i human mælk.

Qsiva må ikke anvendes under amning.

Fertilitet

En virkning af topiramamat på den humane fertilitet er ikke klarlagt.

Der foreligger ingen publicerede oplysninger om mulige bivirkninger af phentermin på fertiliteten.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Mærkning.

Qsiva påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Kognitive virkninger, primært opmærksomhedsforstyrrelse kan forekomme. Døsigthed,

svimmelhed, synsforstyrrelser og/eller sløret syn er blevet rapporteret med brugen af topiramat.

Der er ikke udført specifikke studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der bør udvises forsigtighed, når der føres motorkøretøj eller betjenes tunge maskiner, indtil Qsivas virkning på den enkelte person er bestemt.

4.8 Bivirkninger

I den mest relevante kohorte på 1 år blev Qsivas sikkerhed evalueret fra en klinisk studiedatabase bestående af 3.879 patienter (2.318 behandlet med Qsiva, 1.561 med placebo), som deltog i det kliniske studieprogram for Qsiva som væggtabsbehandling hos overvægtige og svært overvægtige patienter for 1 års behandling. Kohorten på 2 år bestod af et studie, og omfattede 675 personer, hvoraf 448 blev behandlet med Qsiva.

De mest almindeligt rapporterede bivirkninger med Qsiva-behandling i kohorten på 1 år var mundtørhed (15 %), paræstesi (15 %) og forstoppelse (10 % af patienterne).

Den følgende tabel opstiller bivirkninger observeret for Qsiva i de kliniske studier, der forekom mere hyppigt hos Qsiva-behandlede patienter end hos placebobehandlede patienter i kliniske studier af 1 års varighed. Inden for hver frekvens er bivirkningerne opstillet efter faldende hyppighed. Frekvenser er anført her: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$). Bivirkninger indberettet under overvågningen efter markedsføring er inkluderet med hyppigheden ikke kendt.

Tabel 2. Bivirkninger ved Qsiva med en større forekomst end med placebobehandling i kliniske studier*

Systemorganklasse	Hyppighed: Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Ikke almindelig: Urinvejsinfektion, Sjælden: Luftvejsinfektion, sinusitis, influenza, bronkitis, candidiasis, øreinfektion Ikke kendt: Viral gastroenteritis
Blod og lymfesystem	Ikke almindelig: Anæmi
Metabolisme og ernæring	Almindelig: Anoreksi Ikke almindelig: Hypokaliæmi, hypoglykæmi, væskeophobning, dehydrering, øget appetit Sjælden: Metabolisk acidose, podagra
Psykkiske forstyrrelser	Almindelig: Insomni, depression, angst Ikke almindelig: Nervøsitet, ændret libido, humørsvingninger, ophidselse, forvirret tilstand, søvnforstyrrelser (herunder unormale drømme og mareridt), rastløshed, gråd, stress, affektabilitet, følelsesmæssige forstyrrelser, apati, vrede, panikanfald, paranoia Sjælden: Selvmordstanker, aggression, anhedoni, sorgreaktion, bruxisme, modvilje mod fødevareindtagelse, hallucinationer, desorientering, dysfemi Ikke kendt: Selvmordsforsøg, logomani

Systemorganklasse	Hyppighed: Bivirkning
Nervesystemet	Meget almindelig: Paræstesi Almindelig: Hovedpine, dysgeusi, svimmelhed, koncentrationsbesvær, hypoæstesi, hukommelsesbesvær Ikke almindelig: Amnesi, letargi, somnolens, afasi, tremor, kognitive forstyrrelser, hypogeusi, migræne, dårlig søvnkvalitet, synkope, neuropati, psykomotorisk hyperaktivitet, parosmi, <i>restless legs syndrome</i> , brændende fornemmelse, dysartri, unormal koordinationsevne Sjælden: Myrekryb Ikke kendt: Krampeanfald, neuralgi
Øjne	Almindelig: Sløret syn, tørre øjne Ikke almindelig: Øjensmerter, blefarospasme, fotofobi, fotopsi, diplopi, øjenpruritus Sjælden: Øget tåreflåd, glaukom, konjunktival blødning Ikke kendt: Snævervinklet glaukom, forbigående blindhed, grå stær, mydriasis, makulær degenerering, uveitis
Øre og labyrint	Ikke almindelig: Tinnitus, vertigo Sjælden: Døvhed, ørepine Ikke kendt: Hypoakusis, mellemøreeffusion
Hjerte	Almindelig: Palpitationer Ikke almindelig: Takykardi Sjælden: Atrieflimren, arytmie Ikke kendt: Hjertesvigt
Vaskulære sygdomme	Ikke almindelig: Rødmen, hypotension, hypertension Sjælden: Dyb venetrombose
Luftveje, thorax og mediastinum	Ikke almindelig: Hoste, epistaxis, dyspnø, faryngolaryngeale smerter, tilstoppede bihuler, tilstoppet næse, dryppende næse Sjælden: Tør hals, rhinorré Ikke kendt: Næsepolypper, akut vejrtrækningsvigt
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig: Mundtørhed, forstoppelse Almindelig: Kvalme, diarré, abdominalsmerter, dyspepsi Ikke almindelig: Flatulens, gastroøsofageal reflux, opkastning, eruktation Sjælden: Dårlig ånde, gingivale smerter, glossitis, glossodyn, hæmoroider, infrekvente tarmtømminger Ikke kendt: Dysfagi, oralt ubehag, opkastningsfornemmelse
Lever og galdeveje	Sjælden: Kolelitiase, kolecystitis
Hud og subkutane væv	Almindelig: Alopeci Ikke almindelig: Pruritus, udslæt, tør hud, hyperhidrose, akne, unormal hudlugt, urticaria, erytem, unormal hårstruktur Sjælden: Onykoklase Ikke kendt: Angioødem
Knogler, led, muskler og bindevæv	Ikke almindelig: Muskelspasmer, smerter i ekstremiteter, myalgi, artralgi, rygsmerter, muskelsvaghed, muskeltrækninger Sjælden: Muskelstivhed
Nyrer og urinveje	Ikke almindelig: Nefrolithiasis, pollakisuri, vandladningsforsinkelse, nokturi Sjælden: Unormal urinlugt Ikke kendt: Akut nyreskade

Systemorganklasse	Hyppighed: Bivirkning
Det reproduktive system og mammae	Ikke almindelig: Erekttil dysfunktion, menstruationsforstyrrelser
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig: Træthed, irritabilitet, tørst, nervøsitet Ikke almindelig: Asteni, unormal følelse, kuldefølelse, perifert ødem, bryst smerter, øget energi, varmfølelse Sjælden: Gangbesvær Ikke kendt: Følelse af fremmedgjort krop
Undersøgelser	Ikke almindelig: Øget hjertefrekvens, nedsat bicarbonat i blodet, nedsat kalium i blodet, unormale leverfunktionsprøver, nedsat nyreclearance af kreatinin Sjælden: Øget kreatinin i blodet, øget glucose i blodet Ikke kendt: Nedsat glucose i blodet, øget tyreoidestimulerende hormon i blodet, øgede triglycerider i blodet, øget niveau af glykosyleret hæmoglobin
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Sjælden: Faldtendens
Immunsystemet	Ikke kendt: Overfølsomhed

* Bivirkninger blev ikke inkluderet, hvis kun 1 hændelse blev indberettet for behandling med Qsiva. Bivirkninger blev også inkluderet i tabellen, hvis forekomsten af Qsiva-behandling ikke var højere end med placebobehandling, men > 3 rapporter efter markedsføring var dokumenteret. Bivirkninger mærket "ikke kendt" blev kun rapporteret efter markedsføring.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger/bivirkninger hændelser:

Paræstesi

I kliniske studier (kohorte på 1 år) steg forekomsten af bivirkningen paræstesi dosisafhængigt med behandlingen med Qsiva, sammenlignet med placebo: 3,3 %, 11,8 % og 17,3 % vs. 1,2 % for 3,75/23 mg, 7,5/46 mg og 15/92 mg Qsiva vs. placebo. Symptomerne var typisk karakteriseret som prikken i hænder og fødder. Der blev ikke indberettet nogen alvorlige bivirkninger med paræstesi, og symptomerne var lette i sværhedsgrad hos de fleste af patienterne (80-86 %). Symptomer med paræstesi varede ved i ca. 3 måneder, og gik spontant væk hos ca. 75-80 % af patienterne med fortsat behandling.

Psykiske forstyrrelser

I kliniske studier (kohorte på 1 år) var der en dosisafhængig øget risiko for bivirkninger hændelser, der tydede på psykiske forstyrrelser med Qsiva (15,8 %, 14,5 % og 20,6 % for hhv. 3,75/23 mg, 7,5/46 mg og 15/92 mg Qsiva), sammenlignet med placebo (10,3 %). Psykiske forstyrrelser var primært søvnforstyrrelser, depressionsrelateret eller angstrelateret. Størstedelen (94 %) af bivirkninger var lette til moderate af intensitet. Der blev ikke rapporteret nogen alvorlige hændelser.

Bivirkninger, der tydede på depression, blev indberettet hos 5,0 %, 3,8 % og 7,7 % af patienterne i behandling med hhv. 3,75/23 mg, 7,5/46 mg og 15/92 mg Qsiva, sammenlignet med 3,4 % i placebogruppen. Angst og relaterede hændelser blev indberettet hos 4,6 %, 4,8 % og 7,9 % af patienterne i behandling med hhv. 3,75/23 mg, 7,5/46 mg og 15/92 mg Qsiva, versus 2,6 % i placebogruppen. Desuden blev der indberettet et tilfælde af selvmordstanker med moderat intensitet i Qsiva- og placebogruppen.

Kognitive forstyrrelser

I kliniske studier (kohorte på 1 år) var forekomsten af bivirkninger, der tydede på kognitive forstyrrelser, øget i grupperne med Qsiva 3,75/23 mg, 7,5/46 mg og 15/92 mg (hhv. 2,1 %, 5,0 % og 7,6 %), sammenlignet med placebo (1,5 %). De kognitive forstyrrelser var primært opmærksomhedsforstyrrelser og nedsat hukommelse. Størstedelen (97 %) af hændelserne med kognitive forstyrrelser var af let til moderat intensitet. Der blev ikke rapporteret nogen alvorlige hændelser.

Hjerteforstyrrelser

I kliniske studier (kohorte på 1 år) blev der indberettet uønskede hændelser indikative for hjerteforstyrrelser med en forekomst på 1,7 %, 3,8 % og 3,5 % vs. 1,8 % for Qsiva 3,75/23 mg, 7,5/46 mg og 15/92 mg vs. placebo. Utsigtede hjertehændelser var for det meste relateret til hjertearytmi. Bivirkninger, der tydede på hjertearytmi (hovedsageligt hændelser med palpitationer, øget hjertefrekvens, takykardi), blev indberettet hos 1,3 %, 4,2 % og 4,7 % af patienterne i behandling med hhv. 3,75/23 mg, 7,5/46 mg og 15/92 mg Qsiva, sammenlignet med 1,8 % i placebogruppen. Alvorlige arytmihændelser blev indberettet hos 0,2 % af patienterne behandlet med Qsiva, sammenlignet med 0,3 % i placebogruppen. Alle bivirkninger var af en let til moderat intensitet.

Serum-kreatinin

Qsiva kan forårsage en stigning i serum-kreatinin, hvilket afspejler en nedsat nyrefunktion: (glomerulær filtrationshastighed). Virkningen af Qsiva 15/92 mg på GFR blev evalueret i studie OB-404, et 4-ugers studie hos raske overvægtige til svært overvægtige voksne. Behandlingen med Qsiva 15/92 mg var forbundet med en reduktion i GFR målt ved iohexol-clearance (iGFR); -14,9 ml/min/1,73 m² (-15,8 %) vs. 1,08 ml/min/1,73 m² (1,2 %) i placebogruppen ved behandlingsafslutning. Ved studieafslutning (4 uger efter behandlingsseponering) var den gennemsnitlige ændring i iGFR fra *baseline* -3,8 ml/min/1,73 m² (-4,0 %) for Qsiva vs. 2,34 ml/min/1,73 m² (2,6 %) for placebo.

I fase III-studier blev der observeret maksimale stigninger i serum-kreatinin på ca. 15 % efter 4 til 8 ugers behandling. I gennemsnit faldt serum-kreatinin gradvist derefter, men blev ved med at være forhøjet over kreatininværdier ved *baseline*. I denne population var gennemsnitligt estimeret GFR beregnet med MDRD-formlen nedsat efter 4 ugers behandling med et tilsvarende procentvist fald. I gennemsnit steg gennemsnitligt e-GFR gradvist, men holdt sig under *baseline*værdier (-5,4 ml/min/1,73 m²). I de 1-års kontrollerede studier af Qsiva, var forekomsten af stigninger i serum-kreatinin større end eller lig med 0,3 mg/dl på ethvert tidspunkt under behandlingen 7,2 % og 8,4 % vs. 2,0 % for Qsiva 7,5/46 mg, og 15/92 mg vs. placebo. Stigninger i serum-kreatinin på ≥ 50 % over *baseline* forekom hos 2,0 % og 2,8 % for Qsiva 7,5/46 mg og 15/92 mg, sammenlignet med 0,6 % for placebo. I gennemsnit faldt serum-kreatinin gradvist med tiden, men blev ved med at være højere end kreatininværdier ved *baseline*.

Virkningen af kronisk behandling på nyrefunktionen er ikke kendt. Derfor anbefales det at måle serum-kreatinin før Qsiva startes, og under behandlingen med Qsiva.

I kliniske studier (kohorte på 1 år) blev bivirkningerne nedsat nyreclearance af kreatinin, øget albumin/kreatinin-forhold i urin eller øget kreatinin i blodet hver indberettet hos 0,1 % af patienterne i behandlingsgrupperne med Qsiva. Kun øget albumin/kreatinin-forhold i urin blev indberettet hos 1 placebopatient (0,1 %).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

I tilfælde af en signifikant overdosering med Qsiva, er behandlingen hovedsageligt symptomatisk. Der kan behandles med aktivt kul.

Phentermin

Erfaring med en akut overdosering af det godkendte enkeltstof phentermin kan omfatte tegn som rastløshed, tremor, hyperrefleksi, hurtigt åndedræt, forvirring, aggressivitet, hallucinationer, paniktilstande. Træthed og depression følger normalt den centrale stimulering. Kardiovaskulære virkninger omfatter arytmie, hypertension eller hypotension og kredsløbskollaps. Mave-tarm-symptomer omfatter kvalme, opkastning, diarré og mavekramper. Dødelige forgiftninger afsluttes normalt med krampeanfald og koma.

Behandling af akut phenterminforgiftning er i store træk symptomatisk. Der kan anvendes et barbiturat til at modvirke for kraftig CNS-stimulering. Forsuring af urinen øger phenterminudskillelsen. Der er blevet foreslået intravenøs phentolamin for mulig akut, svær hypertension, hvis dette komplicerer en overdosering med phentermin.

Topiramate

En overdosering med topiramate har ført til svær metabolisk acidose. Andre tegn og symptomer omfatter krampeanfald, dødsghed, taleforstyrrelse, sløret syn, diplopi, nedsat mental aktivitet, letargi, unormal koordinationsevne, stupor, hypotension, abdominal-smerter, ophidselse, svimmelhed og depression. De kliniske følgevirkninger var ikke svære i de fleste tilfælde, men der er blevet indberettet dødsfald efter overdosering med flere lægemidler, herunder grammængder af topiramate. En patient, der indtog en dosis mellem 96 og 110 g topiramate blev indlagt på hospitalet med koma, der varede 20-24 timer, efterfulgt af fuldstændig bedring efter 3-4 dage.

Aktivt kul har vist sig at adsorbere topiramate *in vitro*. Hæmodialyse er en effektiv måde at fjerne topiramate fra kroppen.

Et tilfælde af overdosering er blevet indberettet efter markedsføring.

4.10 Udlevering

A§4 - kopieringspligtigt

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler mod fedme, excl. Diætmidler.
ATC-kode: A 08 A.

Virkningsmekanisme

Qsiva er en kombination af phentermin og topiramat. Begge lægemidler undertrykker appetitten, men de gør det med forskellige mekanismer.

Phentermin er i en klasse af lægemidler, der behandler overvægt ved at undertrykke appetitten. Phentermins virkningsmekanisme for vægttab er en anorektisk virkning, der finder sted via en frigivelse af noradrenalin i hypothalamus. De kliniske doser af phentermin i Qsiva stimulerer frigivelsen af noradrenalin med ubetydelige virkninger på dopamin og ingen central eller perifer virkning på serotonin (5-HT).

Tilgængeligt farmakologisk evidens tyder på, at topiramat-induceret vægttab kan være resultatet af øget mæthed som følge af nedsat mave-tarm-motilitet, øget energiforbrug og nedsat kalorieindtagelse.

En primær farmakologisk mekanisme for topiramat er en kulisyreanhydrase enzymhæmning, der har vist sig at være involveret i lipid-biosyntese, diurese og reduktion af blodtrykket. Desuden har topiramat vist sig at modulere gener i leveren, herunder gener, der koder for ekspressionen af metaboliske enzymer og signalproteiner involveret i lipidmetabolismen.

Klinisk virkning

Virkingen af Qsiva på vægttab efter 1 års behandling blev undersøgt hos overvægtige patienter (EQUIP-studiet; OB-302) og hos svært overvægtige og overvægtige patienter med signifikante komorbiditeter (CONQUER-studiet; OB-303). Et yderligere fase III-studie hos svært overvægtige patienter evaluerede Qsivas sikkerhed og virkning i løbet af 6 måneders behandling (OB-301). Alle studier viste at patienter behandlet med Qsiva oplevede større vægttab end patienter behandlet med phentermin eller topiramat alene.

Data fra 3.678 patienter i ITT-populationen for de enkelte 1-års studier viste, at behandling med Qsiva i kombination med en kaloriefattig kost og øget fysisk aktivitet førte til et gennemsnitligt (SD) vægttab efter 1 år på 5,1 %, 7,8 % og 9,8-10,9 % for hhv. Qsiva 3,75 mg/23 mg, 7,5 mg/46 mg og 15 mg/92 mg. Dette kunne sammenlignes med et gennemsnitligt vægttab for placebo på 1,2-1,6 %. Forskellene sammenlignet med placebo var statistisk signifikant for alle Qsiva-doser. Procentdelen af patienter, der opnåede et 5 %, 10 % eller 15 % vægttab efter 1 år var større for alle dosisniveauer af Qsiva, sammenlignet med placebo (tabel 3).

Tabel 3. Procentdelen af patienter (ITT-population), der opnåede 5 %, 10 % og 15 % vægttab efter 1 år

Procent vægttab	Behandlingsgruppe	Antal patienter, der opnåede procent vægttab/antal eksponerede (%) [p-værdi (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-værdi (Qsiva vs. placebo): < 0,001

Qsivas virkning på vægttab blev observeret på tværs af alle undergrupper opdelt pr. køn, alder, race, BMI ved *baseline* og diabetesstatus. Efter 1 år førte behandling med Qsiva til statistisk signifikante reduktioner fra *baseline* i systolisk og diastolisk blodtryk. I CONQUER-studiet nedsatte doserne med 7,5 mg/46 mg og 15 mg/92 mg det systoliske blodtryk med hhv. 4,7 og 5,6 mmHg, sammenlignet med en 2,4 mmHg reduktion opnået med placebo. Triglycerider og højdensitets-lipoprotein-kolesterol (HDL-C) var begge signifikant forbedret fra *baseline*, sammenlignet med placebo i alle fase III-studier.

Hæmoglobin A1c (HbA1c) og fastende glucose var også konsistent og signifikant nedsat fra *baseline*, sammenlignet med placebo i alle fase III-studier. I CONQUER-studiet var fastende serum-glucoseniveauer også reduceret fra *baseline* hos patienter med diabetes i behandling med doserne 7,5 mg/46 mg og 15 mg/92 mg med hhv. 9,7 og 11,9 mg/d, sammenlignet med en reduktion 5,6 mg/dl med placebo.

Behandlingen med Qsiva (15 mg/92 mg) over 1 år førte til en 58 % reduktion i den årlige forekomst af type 2-diabetes hos svært overvægtige patienter, sammenlignet med placebo. Blandt ikke-diabetiske patienter evalueret i CONQUER-studiet forekom der progression til type 2-diabetes hos 4,5 % af patienterne i behandling med placebo, 3,1 % af patienterne behandlet med dosen på 7,5 mg/46 mg af Qsiva, og 1,9 % af patienterne behandling med dosen på 15 mg/92 mg dosen af Qsiva.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Biotilgængeligheden af phentermin (75 % til 85 %) og topiramamat (81 % til 95 %) er høj. Efter oral administration af Qsiva opstod maksimale plasmakoncentrationer af phentermin og topiramamat ved en median (internal) T_{max} på hhv. 6 timer (2 - 10) og 10 timer (7 - 16) efter dosis. Der var ingen klinisk signifikant virkning af madindtagelse på biotilgængeligheden af phentermin eller topiramamat.

Fordeling

Fraktionen af phentermin (17,5 %) eller topiramamat (13-17 %), som er reversibelt bundet til plasmaproteiner er lille. Der er blevet observeret et bindingssted med lav kapacitet for topiramamat i/på erythrocytter, med en mætning over plasmakoncentrationer på 4 µg/ml. Det gennemsnitlige orale fordelingsvolumen (V/F) af phentermin og topiramamat efter en enkelt oral dosis af Qsiva 7,5 mg/46 mg var hhv. 369 liter og 76,4 liter.

Biotransformation

Topiramamat og phentermin metaboliseres ikke i omfattende grad, og elimineres primært uændret i urinen. Seks metabolitter af topiramamat dannet via hydroxylering, hydrolyse og glucuronidering er blevet identificeret hos mennesker, men ingen af dem udgør mere end 5 % af den administrerede dosis. *In vitro*-studier indikerede, at det primære enzym ansvarlig for den begrænsede metabolisme af phentermin er CYP3A4. Topiramamat er en svag induktor af CYP3A4, og en svag hæmmer af CYP2C19 *in vitro*.

Elimination

Den terminale elimineringshalveringstid ($t_{1/2}$) af phentermin og topiramat var hhv. 21 timer og 49 timer. Den tilsyneladende totale clearance /CL/F) af phentermin og topiramat fra plasma efter oral administration var 7,84 l/t og 1,35 l/t for hhv. phentermin og topiramat. Ca. hhv. 75 - 85 % og 70 % af en administreret phentermin- eller topiramatdosis udskilles uændret i urinen. For phentermin blev 3 - 4 % og < 5 % af den administrerede dosis udskilles i humant urin som hhv. p-hydroxylerede produkter og N-oxidationsprodukter.

Linearitet/non-linearitet

Efter enkelt- og flerdosisadministrationer af Qsiva steg C_{max} og AUC i plasma af topiramat og phentermin lineært med stigende doser. C_{max} og AUC i plasma af phentermin og topiramat steg ca. hhv. 2,5 til 2,9 gange og 3,7 til 5,2 gange efter flere doser af Qsiva.

Nedsat nyrefunktion

Sammenlignet med personer med normal nyrefunktion blev der forventet stigninger på 150 %, 59 % og 24 % i AUCss i plasma for eksponering for phentermin og 134 %, 59 % og 25 % i AUCss i plasma for topiramat hos patienter med hhv. svær, moderat og let nedsat nyrefunktion baseret på den populationsfarmakokinetiske analyse ved alle dosisniveauer. Der er ingen information om farmakokinetikken af Qsiva hos patienter med nyresygdom i slutstadiet (se pkt. 4.2).

Der blev udført Monte-Carlo-simulationer ved hjælp af de endelige populationsfarmakokinetiske modeller af phentermin og topiramat, for at forudsige de forventede eksponeringsniveauer hos svært overvægtige personer med forskellige grader af nyrefunktion (se tabel 4).

Tabel 4. Gennemsnitlige koncentrationer af phentermin og topiramat ved *steady-state* forventet for patienter med normal nyrefunktion og med nedsat nyrefunktion ved de anbefalede dosisniveauer

Doseringshyppighed	Dosisniveauer	Gennemsnit (variationskoefficient) Gennemsnitlige koncentrationer (Phentermin [ng/ml], Topiramat [µg/ml])			
		Normal nyrefunktion	Let nedsat nyrefunktion	Moderat nedsat nyrefunktion	Svært nedsat nyrefunktion
Hver anden dag	Phentermin 3,75 mg				24,2 (36,8 %)
	Topiramat 23 mg				0,843 (27,2 %)
En gang dagligt	Phentermin 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 %)
	Phentermin 7,5 mg	38,0 (35,4 %)	47,2 (33,8 %)		
	Topiramat 46 mg	1,41 (29,0 %)	1,77 (28,9 %)		
	Phentermin 11,25 mg	57,0 (35,4 %)			
	Topiramat 69 mg	2,12 (29,0 %)			
	Phentermin 15 mg	76,1 (35,4 %)			
Topiramat 92 mg	2,83 (29,0 %)				

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med mild (Child-Pugh-score 5 - 6) eller moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score 7 - 9), var eksponeringen for phentermin 37 % og 60 % højere, sammenlignet med raske matchede kontroller. Farmakokinetikken af topiramamat var ikke påvirket hos patienter med let eller moderat leverdysfunktion, sammenlignet med raske matchede kontroller. Der er ingen oplysninger om farmakokinetikken hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score ≥ 10) (se pkt. 4.2).

Ældre

Alder (18 - 70 år) forekom ikke at have en klinisk betydningsfuld virkning på farmakokinetikken af Qsiva, baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse.

Andre specielle populationer

BMI forekom generelt ikke at have en klinisk betydningsfuld virkning på farmakokinetikken af Qsiva, baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data for phentermin eller topiramamat alene viste ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra studier af genotoksicitet og karcinogenicitet.

Topiramamat er et velkendt teratogent stof hos dyr, herunder mus, rotter og kaniner, samt hos mennesker (se pkt. 4.6).

I embryoføtal udviklingsstudier med rotter og kaniner blev topiramamat eller phentermin testet enten alene eller i kombination under en periode med organogenese. Topiramamat eller phentermin administreret alene forårsagede ikke toksicitet hos moderdyret eller embryoføtal toksicitet hos rotter eller kaniner. Behandling med topiramamat og phentermin i kombination forårsagede nedsat fostervægt hos rotter, men der blev ikke observeret teratogenicitet ved doser, som ikke fremkaldte toksicitet hos moderdyret. Hos kaniner blev der ikke observeret nogen toksicitet hos moderdyret eller embryoføtal toksicitet.

Eksponeringsmargin hos rotter fra niveauet med ingen observerede bivirkninger (*no observed adverse effect level*, NOAEL) til den kliniske dosis blev estimeret til < 1 for phentermin og $2\times$ for topiramamat. Hos kaniner var eksponeringsmargin for den kliniske dosis fra den maksimale testede dosis < 1 for phentermin og $2\times$ for topiramamat.

I et præ- og postnatalt udviklingsforsøg med rotter, blev topiramamat eller phentermin administreret enten alene eller i kombination, startende på dag 6 af graviditeten og fortsat indtil dag 20 af diegivningen. Behandling med phentermin alene var forbundet med lavere gestations- og diegivningsvægt, lavere legemsvægtforøgelse under gestation, nedsat fødeindtagelse under gestation, ringe overlevelse af afkommet og forsømmelse fra moderdyret tidligt under diegivningen samt en lavere legemsvægt af afkommet til og med afvænning og postnatal dag 28. Behandling med topiramamat alene var forbundet med lavere legemsvægt af afkommet under diegivning og indtil postnatal dag 28. Behandling med phentermin og topiramamat i kombination var forbundet med lavere gestations- og diegivningsvægt, lavere vægtøgning under gestation, nedsat fødeindtagelse under gestation og laktation, ringe overlevelse af afkommet og forsømmelse fra moderdyret tidligt i diegivningen, samt lavere legemsvægt af afkommet ved fødslen og under hele diegivningen, forsinkelse i debut af adskillige fysiske udviklingsparametre (udfoldning af det ydre øre og øjenåbning) og forsinkelser i seksuel modning. Eksponeringsmargin fra NOAEL til den kliniske dosis var estimeret som < 1 for phentermin og $2\times$ for topiramamat.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselindhold

Saccharose
Majsstivelse
Hydroxypropylmethylcellulose
Mikrokrystallinsk cellulose
Methylcellulose
Ethylcellulose
Povidon
Talcum

Kapsel

Qsiva 3,75 mg/23 mg hårde kapsler med modificeret udløsning

Gelatine

Titandioxid (E171)

Brilliant Blue FCF (E133)

Erythrosin (E127)

Hvidt prægeblæk: titandioxid (E171), shellac, propylenglycol, simeticon

Qsiva 7,5 mg/46 mg hårde kapsler med modificeret udløsning

Gelatine

Titandioxid (E171)

Brilliant Blue FCF (E133)

Erythrosin (E127)

Tartrazin (E102)

Sunset Yellow FCF (E110)

Sort prægeblæk: jernoxid, sort (E172), shellac, propylenglycol

Hvidt prægeblæk: titandioxid (E171), shellac, propylenglycol, simeticon

Qsiva 11,25 mg/69 mg hårde kapsler med modificeret udløsning

Gelatine

Titandioxid (E171)

Tartrazin (E102)

Sunset Yellow FCF (E110)

Sort prægeblæk: jernoxid, sort (E172), shellac, propylenglycol

Qsiva 15 mg/92 mg hårde kapsler med modificeret udløsning

Gelatine

Titandioxid (E171)

Tartrazin (E102)

Sunset Yellow FCF (E110)

Sort prægeblæk: jernoxid, sort (E172), shellac, propylenglycol

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Qsiva kapsler er pakket i en HDPE-flaske, der indeholder fjorten (14) eller tredive (30) kapsler, lukket med et manipulationssikkert, børnesikret hvidt skruelåg af polyethylen med et tørremiddel af silicagel.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

VIVUS BV

Strawinskylaan 4117

1077 ZX Amsterdam

Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

3,57 mg/23 mg: 63166

7,5 mg/46 mg: 63167

11,25 mg/69 mg: 63168

15 mg/92 mg: 63169

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

5. juli 2021

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

9. marts 2023