

1. LEGEMIDLETS NAVN

Qsiva 3,75 mg/23 mg harde kapsler med modifisert frisetting
Qsiva 7,5 mg/46 mg harde kapsler med modifisert frisetting
Qsiva 11,25 mg/69 mg harde kapsler med modifisert frisetting
Qsiva 15 mg/92 mg harde kapsler med modifisert frisetting

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Qsiva 3,75 mg/23 mg harde kapsler med modifisert frisetting
Hver kapsel inneholder fenterminhydroklorid tilsvarende 3,75 mg fentermin og 23 mg topiramet

Qsiva 7,5 mg/46 mg harde kapsler med modifisert frisetting
Hver kapsel inneholder fenterminhydroklorid tilsvarende 7,5 mg fentermin og 46 mg topiramet

Qsiva 11,25 mg/69 mg harde kapsler med modifisert frisetting
Hver kapsel inneholder fenterminhydroklorid tilsvarende 11,25 mg fentermin og 69 mg topiramet

Qsiva 15 mg/92 mg harde kapsler med modifisert frisetting
Hver kapsel inneholder fenterminhydroklorid tilsvarende 15 mg fentermin og 92 mg topiramet

Hjelpestoffer med kjent effekt

Qsiva 3,75 mg/23 mg harde kapsler med modifisert frisetting
sukrose

Qsiva 7,5 mg/46 mg harde kapsler med modifisert frisetting
sukrose, tartrazin (E102, 0,10 mg), paraoransje (E110, 0,01 mg)

Qsiva 11,25 mg/69 mg harde kapsler med modifisert frisetting
sukrose, tartrazin (E102, 0,07 mg), paraoransje (E110, 0,03 mg)

Qsiva 15 mg/92 mg harde kapsler med modifisert frisetting
sukrose, tartrazin (E102, 0,07 mg), paraoransje (E110, 0,03 mg)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel med modifisert frisetting, hard (størrelse: 2,31 cm lang, 0,73-0,76 cm i diameter)

Qsiva 3,75 mg/23 mg harde kapsler med modifisert frisetting
Lilla lokk merket med VIVUS, lilla hoveddel merket med 3,75/23

Qsiva 7,5 mg/46 mg harde kapsler med modifisert frisetting
Lilla lokk merket med VIVUS, gul hoveddel merket med 7,5/46

Qsiva 11,25 mg/69 mg harde kapsler med modifisert frisetting
Gult lokk merket med VIVUS, gul hoveddel merket med 11,25/69

Qsiva 15 mg/92 mg harde kapsler med modifisert frisetting
Gult lokk merket med VIVUS, hvit hoveddel merket med 15/92

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Qsiva, som et supplement til et kalorifattig kosthold og fysisk aktivitet, er indisert for vektkontroll hos voksne pasienter med en innledende kroppsmasseindeks (KMI) på

- ≥ 30 kg/m² (fedme) eller
- ≥ 27 kg/m² (overvekt) med vektrelaterte komorbiditeter som hypertensjon, diabetes type-2 eller dyslipidemi

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Qsiva-behandling skal igangsettes og føres tilsyn med av leger som har erfaring med behandling av fedme.

Dosering

Den anbefalte vedlikeholdsdosen for Qsiva er 7,5 mg/46 mg tatt én gang daglig om morgenen.

Behandling skal initieres gjennom dosetitrering som starter ved dosen på 3,75 mg/23 mg i 14 dager etterfulgt av den daglige dosen på 7,5 mg/46 mg. Pasienter behandlet med en daglig dose av Qsiva 7,5 mg/46 mg i de første 3 månedene, som ikke går ned minst 5 % av baselinevekten sin, bør anses som non-respondere og bruk av Qsiva bør seponeres.

Hvis en pasient er en responder (dvs. ≥ 5 % vekttap etter 3 måneders behandling) og tåler behandlingen godt, men KMI-en forblir ≥ 30 kg/m² eller mer etter 3 måneders behandling med Qsiva 7,5 mg/46 mg, kan dosering Qsiva 11,25 mg/69 mg daglig i 14 dager etterfulgt av dosering med Qsiva 15 mg/92 mg daglig vurderes. Det er en risiko for anfall ved plutselig stopp av toppdoseringen av Qsiva. Hvis Qsiva 15 mg/92 mg skal seponeres, må dette derfor gjøres gradvis ved å ta en dose annenhver dag i minst 1 uke før behandlingen stoppes helt.

Den totale forekomsten av bivirkninger var høyere i gruppen som tok Qsiva 15 mg/92 mg sammenlignet med de to gruppene som tok lavere doser (se pkt. 4.8). Det må utføres en grundig evaluering av risiko og nytteverdi før oppstart av Qsiva 15 mg/92 mg.

Riktig ernæring, mosjon og væskeinntak er viktige komponenter i et vektreduksjonsprogram. Det anbefales at helsepersonell gjennomgår pasientens kostholdsvaner og anbefaler spesifikke endringer for å redusere det daglige kaloriinntaket med ca. 500 kcal. Det bør anbefales å gi en daglig multivitamin som tilskudd for å sikre tilfredsstillende ernæringsbalanse. Pasienter bør rådføre seg med legene sine før de starter med et hvilket som helst treningsopplegg.

Hvis morgendosen av Qsiva hoppes over, kan den fortsatt tas inntil midt på dagen, ellers bør pasienten vente til neste morgen og ta den neste daglige dosen som vanlig. Det må ikke tas en dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Hvis behandlingen hoppes over i mer enn 7 dager, bør det vurderes å starte behandlingen opp igjen ved den lave dosen.

Nedsatt nyrefunksjon

Qsiva-eksponering er større hos pasienter med mildt (kreatininclearance ≥ 60 – <90 ml/min), moderat (kreatininclearance ≥ 30 – <60 ml/min) eller alvorlig (kreatininclearance 15 – <30 ml/min) nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2), og behandlingen må planlegges i henhold til dette (se tabell 1).

Tabell 1 Doseringsanbefalinger for pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Qsiva-dosering	Nedsatt nyrefunksjon:		
	mildt	moderat	alvorlig
Startdose	3,75 mg/23 mg daglig	3,75 mg/23 mg daglig	3,75 mg/23 mg annenhver dag
Dosejusteringer	Øk til 7,5 mg/46 mg daglig ved måned 3 om mulig hvis det tåles godt og KMI er >30 kg/m ²	ingen	Øk til 3,75 mg/23 mg daglig ved dag 14 om mulig og det tåles godt
Vedlikeholdsdose	3,75 mg/23 mg daglig eller 7,5 mg/46 mg daglig	3,75 mg/23 mg daglig	3,75 mg/23 mg annenhver dag eller 3,75 mg/23 mg daglig
Maksimal dose	7,5 mg/46 mg daglig	3,75 mg/23 mg daglig	3,75 mg/23 mg daglig

Behandlingen bør seponeres uavhengig av grad av nedsatt nyrefunksjon hos pasienter som ikke oppnår et vekttap på minst 5 %, innen 3 måneder etter oppstart av behandling.

På grunn av manglende data anbefales ikke behandling med Qsiva hos pasienter med nyresykdom i endestadiet (kreatininclearance <15 ml/min) eller som går på hemodialyse (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Qsiva-eksponering er høyere hos pasienter med mildt (Child-Pugh-skår 5-6) til moderat (Child-Pugh-skår 7-9) nedsatt leverfunksjon og behandling må planlegges i henhold til det:

- Mildt nedsatt leverfunksjon: Ingen forholdsregler i forbindelse med dosering er nødvendig.
- Moderat nedsatt leverfunksjon: Dosen på 7,5 mg/46 mg én gang daglig bør ikke overskrides.
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-skår ≥10): På grunn av manglende data anbefales ikke behandling med Qsiva (se pkt. 4.4 og 5.2).

Behandlingen bør seponeres uavhengig av grad av nedsatt leverfunksjon hos pasienter som ikke oppnår et vekttap på minst 5 %, innen 3 måneder etter oppstart av behandling.

Eldre pasienter

Ingen dosejustering er nødvendig ved administrering av Qsiva til eldre pasienter ≤70 år.

Qsiva har ikke blitt studert hos pasienter >70 år og bør brukes med forsiktighet hos disse pasientene.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Qsiva hos barn og ungdom under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Qsiva kan tas om morgenen med eller uten mat. Kapselen skal svelges hele for å sikre at hele dosen administreres.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene), overfor noe annet sympatomimetisk amin, eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Qsiva er kontraindisert ved graviditet og hos kvinner som kan bli gravide, som ikke bruker sikre prevensjonsmetoder (se pkt. 4.6).

Qsiva er kontraindisert hos pasienter som får behandling med monoaminoksidasehemmere (MAOI-er), for eksempel iproniazid, isoniazid, fenelzin eller tranlylcypromin, som brukes til å behandle depresjon eller innen 14 dager etter å ha stoppet behandling med MAOI (se pkt. 4.5).

Qsiva må ikke brukes sammen med andre legemidler som er tiltenkt for vekttap.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Qsiva skal ikke brukes som en erstatning for noen andre legemidler som inneholder fentermin eller topiramat.

Kvinner som kan bli gravide

Qsiva kan føre til fosterskade og begrenset fostervekst (liten for gestasjonsalder og lav fødselsvekt) ved administrasjon til en gravid kvinne. Før behandlingen med Qsiva startes hos en kvinne som kan bli gravid, må det utføres en graviditetstest, og det må rådes om svært sikre prevensjonsmetoder (se pkt. 4.5). Pasienten bør være helt informert om risikoene knyttet til bruken av Qsiva under graviditet (se pkt. 4.3 og 4.6).

Stemningslidelse/depresjon

Det har blitt observert en doserelatert økning i forekomsten av stemningslidelser og depresjon med Qsiva. Alle pasienter bør informeres om at Qsiva inneholder topiramat og skal informeres om behovet for å være oppmerksom på forekomst eller forverring av symptomer på depresjon, alle uvanlige endringer i humør eller adferd og å oppsøke lege umiddelbart hvis dette oppstår. Pasienter som har eller har hatt stemningslidelser eller depresjon, bør evalueres nøye for å sikre at behandling med Qsiva er berettiget. Hvis behandlingen startes, skal disse pasientene aktivt overvåkes for å sikre at ingen ny eller forverring av stemning eller depresjon oppstår. Behandling med Qsiva anbefales ikke hos pasienter som tidligere har hatt eller som har tilbakevendende alvorlig depresjon, bipolar lidelse eller psykose, eller hos pasienter med en pågående depresjon av en alvorlighetsgrad som er moderat eller verre.

Selv mord/selv mordstanker

Selv mordstanker og -adferd har blitt rapportert hos pasienter behandlet med antiepileptiske legemidler, som topiramat, ved flere indikasjoner. Mekanismen av denne risikoen er ikke kjent, og tilgjengelige data utelukker ikke muligheten for en økt risiko i forbindelse med topiramat.

I de kliniske studiene var forekomsten av selv mordstanker lav og lik for Qsiva og placebo. Rapporter om selv mordstanker og sjeldne rapporter av selvmordsforsøk har blitt mottatt etter markedsføring med Qsiva-behandling.

Pasienter som tar Qsiva, skal overvåkes for tegn på selv mordstanker og -adferd, og passende behandling skal vurderes. Pasienter (og pasienters omsorgspersoner) skal veiledes om å søke legehjelp hvis tegn på selv mordstanker eller -adferd skulle dukke opp.

Økninger i puls

Økninger i hvilepuls fra baseline ble observert med Qsiva sammenlignet med placebo. Regelmessig måling av hvilepuls anbefales for alle pasienter før oppstart av behandling og mens Qsiva tas. Pasienter skal informere helsepersonell om palpitasjoner eller følelsen av hjertebank under hvile under Qsiva-behandling. For pasienter som opplever vedvarende økning i hvilepuls (f.eks. høyere enn eller tilsvarende en absolutt terskel på 90 slag per min i to målinger på rad) mens Qsiva tas, skal dosen reduseres eller Qsiva seponeres.

Pasienter med karsykdom

Qsiva har ikke blitt studert hos pasienter som nylig har hatt hjerteinfarkt (<6 måneder) eller hos pasienter med kongestiv hjertesvikt (NYHA-klasse II-IV).

Bruk av Qsiva anbefales ikke for pasienter som nylig har hatt hjerteinfarkt (<6 måneder) eller hos andre pasienter med en høy risiko for hjerte- og karsykdom, inkludert dem som tidligere har hatt fremskreden hjerte- og karsykdom (f.eks. nylig (innen 3 måneder) slag, maligne arytmier, kongestiv hjertesvikt (New York Heart Association – NYHA-klasse II-IV)).

Nefrolitiasis

Topiramat, når det brukes for andre indikasjoner, har blitt assosiert med en økt risiko for nyresteindannelse og assosierte tegn og symptomer som nyrekolikk, nyresmerter eller flankesmerter, spesielt hos dem som er predisponert for nefrolitiasis. Nefrolitiasis ble også rapportert under Qsiva-behandling.

Risikofaktorer for nefrolitiasis omfatter tidligere steindannelse, nefrolitiasis og hyperkalsuri i familiehistorikken. Raskt vekttap kan utfelle eller forverre gallesteindannelse. Metabolsk acidose kan forårsake hyperkalsuri, som kan bidra til kalsiumdannelse og nefrolitiasis. Dessuten kan pasienter som tar andre legemidler, for eksempel karboanhydrasehemmere i forbindelse med nefrolitiasis, ha økt risiko. Tilstrekkelig væskeinntak kan redusere risikoen for nefrolitiasis og er svært viktig ved bruk av legemidler som inneholder topiramat, for eksempel Qsiva.

Akutt myopi og sekundært vinkelblokkglaukom

Et syndrom som består av akutt myopi assosiert med sekundært vinkelblokkglaukom har blitt rapportert hos pasienter som får topiramat. Symptomer omfatter akutt debut av nedsatt synsskarphet og/eller øyesmerter. Glaukom har blitt rapportert i de kliniske studiene for pasienter behandlet med Qsiva. Vinkelblokkglaukom har blitt rapportert etter markedsføring hos pasienter behandlet med Qsiva.

Hvis akutt myopi med sekundært vinkelblokkglaukom utvikler seg hos pasienter som tar Qsiva, skal behandlingen seponeres umiddelbart og passende tiltak utføres for å redusere det intraokulære trykket. Seponering av behandling med Qsiva bør resultere i en reduksjon i intraokulært trykk.

Metabolsk acidose

Hyperkloremisk, ikke-anion-gap metabolsk acidose (dvs. redusert serumbikarbonat under det normale referanseområdet i fravær av respiratorisk alkalose) har blitt assosiert med bruken av topiramat. Denne reduksjonen i serumbikarbonat kommer av topiramats hemmende effekt på renal karbonanhydrase.

Lavt serumbikarbonat kan være et problem hos personer med diabetes og fedme som behandles med metformin, som allerede har høy risiko for laktacidose. Det anbefales ingen dosejusteringer for verken Qsiva eller metformin. Pasienter som tar metformin bør imidlertid få målt serumbikarbonatverdiene sine regelmessig.

Regelmessig gjennomgang av serumbikarbonatverdier anbefales generelt sett ved Qsiva-behandling, avhengig av underliggende sykdommer. Qsiva skal brukes med forsiktighet hos pasienter med tilstander eller behandlinger som utgjør en risikofaktor for forekomst av metabolsk acidose. Hvis metabolsk acidose utvikler seg og vedvarer, skal det vurderes om dosen bør reduseres eller Qsiva bør seponeres.

Kognitive bivirkninger

Kognitive bivirkninger har blitt rapportert under Qsiva-behandling (se pkt. 4.8). For å minimere kognitive bivirkninger slik som oppmerksomhet, hukommelse og problemer med språk og å komme på ord, som følge av topiramat, anbefales ikke en rask titrering eller høye innledende doser med Qsiva.

Endringer som følge av vekttap

På grunn av redusert matinntak som et resultat av å ta Qsiva, kan det være nødvendig å modifisere dosen av legemidler mot diabetes, spesielt insulin eller sulfonylurea, for å redusere risikoen for hypoglykemi.

Pasienter som blir behandlet for hypertensjon kan ha behov for å modifisere dosen med blodtrykkslegemiddel fordi vekttap med Qsiva kan redusere blodtrykk basert på data fra kliniske studier. Vekttap kan utfelle eller forverre gallesteindannelse.

Hypokalemi

Hypokalemi har blitt rapportert for Qsiva. Samtidig bruk av Qsiva med ikke-kaliumsparende diuretika kan forsterke den kaliumutskillende virkningen av disse diuretikaene. Når Qsiva forskrives mens det tas diuretika som ikke holder på kalium, må pasientene overvåkes for hypokalemi.

Potensial for misbruk

Fentermin er et svakt stimulerende legemiddel og kan ha potensial for legemiddelmisbruk og -avhengighet.

Nedsatt leverfunksjon

Det finnes ingen klinisk erfaring hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Behandling av fedme hos disse pasientene bør unngås (se pkt. 4.2). Hos pasienter med mildt (Child-Pugh-skår 5-6) eller moderat (Child-Pugh-skår 7-9) nedsatt leverfunksjon var eksponering for fenterminkomponenten av Qsiva høyere sammenlignet med matchede normale kontrollforsøkspersoner (se pkt. 4.2 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Fentermin- og topiramatomponentene av Qsiva fjernes hovedsakelig via utskillelse via nyrene, og eksponeringen er større hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2).

Forhøyelser i serumkreatinin

Qsiva kan forårsake en økning i serumkreatinin som gjenspeiler en reduksjon i nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonsrate). Det anbefales å måle serumkreatinin før oppstart av Qsiva og før økning av Qsiva-dosen (se pkt. 4.8). Hvis det oppstår vedvarende forhøyelser i serumkreatinin mens Qsiva tas, skal dosen reduseres eller Qsiva seponeres.

Pasienter med hypertyreose

Qsiva anbefales ikke hos pasienter med hypertyreose.

Anfall ved plutselig stopp av toppdoseringen av Qsiva

Det er en risiko for anfall ved plutselig stopp av toppdoseringen av Qsiva. Hvis Qsiva 15 mg/92 mg seponeres, skal dette derfor gjøres gradvis som beskrevet i pkt. 4.2.

Sukrose

Qsiva-kapsler inneholder sukrose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse, glukose-galaktose malabsorpsjon eller sukrose-isomaltasemangel bør ikke ta dette legemidlet.

Qsiva 7,5 mg/46 mg, 11,25 mg/69 mg og 15 mg/92 mg harde kapsler med modifisert frisetting

Tartrazin og paraoransje

Disse kapselfargene kan gi allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Metabolske interaksjoner

Topiramatominduserte CYP3A4 doseavhengig *in vitro*, noe som potensielt kunne føre til lavere eksponeringer og en redusert effekt av CYP3A4-substrater som administreres samtidig med Qsiva. Overvåkning av effekt anbefales når et sensitivt CYP3A4-substrat med et smalt terapeutisk vindu (f.eks. alfentanil, ciklosporin, dihydroergotamin, ergotamin, everolimus, fentanyl, pimozid, kinidin, sirolimus og takrolimus) brukes samtidig med Qsiva.

Topiramatomhemmet CYP2C19 *in vitro*. Dette kan påvirke andre legemidler som metaboliseres via dette enzymet, for eksempel diazepam, imipramin, moklobemid, proguanil, omeprazol. Dette har imidlertid ikke blitt studert *in vivo*.

Effekt av andre legemidler på plasmanivåene av topiramat, en komponent i Qsiva

Antiepileptika:

Fenytoin og karbamazepin reduserte plasmakonsentrasjonen av topiramat, en komponent i Qsiva. Hvis fenytoin eller karbamazepin legges til eller trekkes fra Qsiva-behandling, kan det være nødvendig å justere dosen med Qsiva. Dette bør gjøres ved å titrere til klinisk effekt.

Hydroklorotiazid:

Samtidig administrasjon av hydroklorotiazid alene med topiramat, en komponent i Qsiva, har alene vist seg å øke topiramats C_{max} og AUC med henholdsvis 27 % og 29 %.

Johannesurt (Hypericum perforatum):

En risiko for redusert plasmatopiramatkonsentrasjoner som fører til et tap av effekt, kan observeres ved samtidig administrasjon av Qsiva og johannesurt. Det har ikke blitt utført noen kliniske studier som evaluerer denne potensielle interaksjonen.

Effekter av Qsiva på plasmanivåene til andre legemidler

Orale prevensjonsmidler:

Samtidig administrasjon av flerdose Qsiva 15 mg/92 mg én gang daglig med én enkel dose oralt prevensjonsmiddel på 35 µg etinylestradiol (østrogenkomponent) og 1 mg noretisteron (progestinkomponent) hos frivillige med fedme, men som ellers var friske, reduserte eksponeringen for etinylestradiol med 16 % og økte eksponeringen for noretisteron med 22 %.

Muligheten for redusert effekt av prevensjonsmidlene og økt gjennombruddsblødning må tas i betraktning hos pasienter som tar en kombinasjon av orale prevensjonsmidler og Qsiva. Pasienter om tar prevensjonsmidler som inneholder østrogen, skal bes om å rapportere eventuelle endringer i blødningsmønster. Effekten av prevensjonsmidlet kan bli redusert selv uten gjennombruddsblødning.

Antiepileptika:

Tilføyelse av topiramat til antiepileptika (karbamazepin, valproinsyre, fenobarbital, primidon eller lamotrigin) hadde ingen klinisk signifikant effekt på steady-state plasmakonsentrasjonene til disse. Hos noen pasienter kan behandling med Qsiva og fenytoin resultere i en økning i plasmakonsentrasjonene til fenytoin. Dette er muligens på grunn av at CYP2C19 hemmes av topiramat. Det anbefales derfor at alle pasienter som tar fenytoin, skal få fenytoinverdiene overvåket.

Antidiabetika:

Metformin

Metformins C_{max} og $AUC_{0-\tau}$ økte med henholdsvis ca. 16 % og 23 % hos friske pasienter med fedme etter samtidig administrasjon av flere doser av Qsiva tatt én gang daglig (15 mg/92 mg) med flere doser på 500 mg metformin tatt to ganger daglig. Pasienter som tar metformin skal overvåkes på passende måte. Ingen dosejustering av metformin eller Qsiva anbefales.

Lavt serumbikarbonat som følge av overdreven bikarbonatutskillelse relatert til topiramatadministrasjon, kan være et problem hos personer med diabetes og fedme som behandles med metformin, som allerede har høy risiko for laktacidose. Det anbefales ingen dosejusteringer for enten Qsiva eller metformin. Pasienter som tar metformin bør imidlertid få målt serumbikarbonatverdiene sine regelmessig.

Pioglitazon

En reduksjon i eksponering av pioglitazon og dens aktive metabolitter ble registrert med samtidig bruk av pioglitazon og topiramat i en klinisk studie. Den kliniske relevansen av disse observasjonene er ikke kjent, men når Qsiva tilføyes i pioglitazonbehandling eller pioglitazon tilføyes Qsiva-behandling, skal rutinemessig overvåkning av pasientene vies stor oppmerksomhet for tilstrekkelig kontroll over tilstanden av diabetesen deres.

Sitagliptin

Farmakokinetikken til sitagliptin ble ikke endret hos friske pasienter med fedme etter samtidig administrasjon av Qsiva (15 mg/92 mg) med sitagliptin (100 mg).

Glibenklamid

En legemiddelinteraksjonsstudie utført hos pasienter med diabetes type 2, evaluerte steady-state-farmakokinetikken til glibenklamid (5 mg/dag) alene og sammen med topiramat (150 mg/dag). Det var en 25 % reduksjon i glibenklamid AUC₂₄ under topiramataadministrasjon. Systemisk eksponering av de aktive metabolittene, 4-trans-hydrokso-glyburid (M1) og 3-cis-hydrokso-glyburid (M2), ble også redusert med henholdsvis 13 % og 15 %.

Steady-state-farmakokinetikken til topiramat ble ikke berørt av samtidig administrasjon av glibenklamid. Når Qsiva tilføyes i glibenklamidbehandling eller glibenklamid tilføyes Qsiva-behandling, skal rutinemessig overvåkning av pasientene vies stor oppmerksomhet for tilstrekkelig kontroll over tilstanden av diabetesen deres.

Digoksin:

I en endosestudie ble serumdigoksinområdet under konsentrasjonskurven (AUC) redusert med 12 % som følge av samtidig administrasjon av topiramat. Den kliniske relevansen av denne observasjonen har ikke blitt fastslått. Når Qsiva tilføyes eller fjernes hos pasienter som blir behandlet med digoksin, må det vies stor oppmerksomhet til den rutinemessige overvåkingen av serumdigoksin.

Litium:

Hos friske frivillige var det en observert reduksjon (18 % for AUC) i systemisk eksponering for litium under samtidig administrasjon med topiramat 200 mg/dag. Litiumnivåer skal overvåkes ved samtidig administrasjon med topiramat.

Risperidon:

Legemiddelinteraksjonsstudier utført med enkeltdose hos friske frivillige og flere doser hos pasienter med psykotiske lidelser ga lignende resultater. Ved samtidig administrasjon med topiramat ved eskalerende doser på 100 og 200 mg/dag var det ingen signifikant endring i risperidoneksponering (administrert ved doser fra 1 til 6 mg/dag) mellom behandling med risperidon alene og kombinasjonsbehandling med topiramat. Det var heller ingen signifikant endring i den systemiske eksponeringen av topiramat.

Andre former for interaksjoner

Monoaminoksidasehemmere (MAOI-er):

Qsiva er kontraindisert hos pasienter som får behandling med monoaminoksidasehemmere (MAOI-er) eller innen 14 dager etter å ha stoppet MAOI-behandling (se pkt. 4.3).

Legemidler som hemmer sentralnervesystemet:

Samtidig administrasjon av Qsiva og alkohol eller legemidler som hemmer sentralnervesystemet (CNS) har ikke blitt evaluert i kliniske studier. Det anbefales at Qsiva ikke brukes samtidig med alkohol eller legemidler som hemmer sentralnervesystemet.

Karboanhydrasehemmere:

Samtidig bruk av topiramat, en komponent i Qsiva, med en hvilken som helst annen karboanhydrasehemmer (f.eks. zonisamid, acetazolamid eller diklorfenamid) kan øke alvorlighetsgraden av metabolsk acidose, og kan også øke risikoen for dannelse av nyrestein (se pkt. 4.4).

Ikke-kaliumsparende diuretika:

Samtidig bruk av Qsiva med ikke-kaliumsparende diuretika kan forsterke den kaliumutskillende virkningen av disse diuretikaene. Når Qsiva forskrives mens det tas diuretika som ikke holder på kalium, må pasientene overvåkes for hypokalemi (se pkt. 4.4).

Valproinsyre:

Samtidig administrasjon av topiramat, en komponent av Qsiva, og valproinsyre har blitt assosiert med hyperammonemi med eller uten encefalopati hos pasienter som har tålt det ene og det andre legemidlet alene. I de fleste tilfeller mildnet symptomer og tegn ved seponering av ett av legemidlene. Denne bivirkningen er ikke på grunn av en farmakokinetisk interaksjon.

Hypotermi, definert som et utilsiktet fall i kroppstemperatur til <35 °C, har blitt rapportert i assosiasjon med samtidig bruk av topiramat og valproinsyre (VPA) både i forbindelse med hyperammonemi og i fravær av hyperammonemi. Denne bivirkningen hos pasienter som bruker topiramat og valproat samtidig, kan forekomme etter å ha startet topiramatbehandling eller etter å ha økt den daglige dosen av topiramat.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner som kan bli gravide

Kvinner som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon under behandling for å forhindre graviditet, og fortsette med bruken av det i minst 4 uker etter den siste behandlingen med Qsiva. Før behandlingen med Qsiva startes hos en kvinne som kan bli gravid, må det utføres en graviditetstest, og det må rådes om svært sikre prevensjonsmetoder (se pkt. 4.5). Pasienten bør være helt informert om risikoene knyttet til bruken av Qsiva under graviditet (se pkt. 4.3 og 4.4).

Graviditet

Qsiva er kontraindisert under graviditet (se pkt. 4.3).

Det er kjent at topiramat er teratogent hos dyr (se pkt. 5.3) og mennesker.

Hos mennesker krysser topiramat placenta og tilsvarende konsentrasjoner har blitt rapportert i navlestrengen og maternalt blod.

Kliniske data fra graviditetsregistre indikerer at spedbarn eksponert for topiramat har:

- en økt risiko for medfødte misdannelser (spesielt leppe-/ganespalte, hypospadias og avvik som involverer forskjellige systemer i kroppen) etter eksponering under det første trimesteret. Data fra graviditetsregistret North American Antiepileptic Drug for monoterapi med topiramat viste en ca. tre ganger høyere forekomst av alvorlige medfødte misdannelser (4,3 %) sammenlignet med referansegruppen som ikke tok AED-er (1,4 %). Hos kvinner behandlet med topiramat, som har født et barn med en medfødt misdannelse, ser det ut til å være en økt risiko for misdannelser ved etterfølgende graviditeter ved eksponering for topiramat.
- En høyere forekomst av lav fødselsvekt (<2500 gram) sammenlignet med en referansegruppe.
- En økt forekomst av å være liten for gestasjonsalderen (SGA, definert som fødselsvekt under den 10. prosentilen korrigert for gestasjonsalderen, stratifisert etter kjønn). De langsiktige konsekvensene av SGA-funnene kunne ikke fastslås.

Amming

Dyrestudier har vist utskillelse av topiramat i melk. Utskillelsen av topiramat i morsmelk hos mennesker har ikke blitt evaluert i kontrollerte studier. Begrensede observasjoner hos pasienter antyder en omfattende utskillelse av topiramat i morsmelk. Effekter som har blitt observert hos nyfødte/spedbarn som dies av behandlede mødre, omfatter diaré, søvnighet, irritabilitet og utilstrekkelig vektøkning.

Det er ikke kjent om fentermin skilles ut i morsmelk hos mennesker.

Qsiva skal ikke brukes under amming.

Fertilitet

En effekt av topiramat på fertilitet hos mennesker har ikke blitt fastslått.

Det finnes ingen publisert informasjon om potensielle bivirkninger av fentermin på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Qsiva har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det kan forekomme kognitive virkninger, hovedsakelig konsentrasjonsvansker. Søvnighet, svimmelhet, synsforstyrrelser og/eller tåkesyn har blitt rapportert med bruk av topiramat.

Det har ikke blitt utført noen spesifikke studier på effekten evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det må utvises forsiktighet ved bilkjøring eller bruk av tungt maskineri inntil effektene av Qsiva på personen er fastslått.

4.8 Bivirkninger

I den mest relevante 1 år-kohorten ble sikkerheten av Qsiva evaluert fra en klinisk studie-database som besto av 3879 pasienter (2318 behandlet med Qsiva, 1561 med placebo) som deltok i klinisk studie-programmet for Qsiva som en vektreduksjonsbehandling hos voksne pasienter med overvekt eller fedme i ett år med behandling. 2 år-kohorten besto av én studie og omfattet 675 forsøkspersoner der 448 ble behandlet med Qsiva.

De vanligste bivirkningene som ble rapportert ved Qsiva-behandling i 1 år-kohorten, var munntørret (15 %), parestesier (15 %) og konstipasjon (10 % av pasientene).

Den følgende tabellen har en liste over bivirkningene observert for Qsiva under kliniske studier, som forekom oftere hos pasienter behandlet med Qsiva, enn hos pasienter behandlet med placebo i kliniske studier med en varighet på 1 år. Bivirkninger er oppført i rekkefølge med synkende rapporteringsrate innenfor hver frekvensgruppe. Frekvensen er oppført på følgende måte: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$). Bivirkninger rapportert under overvåkning etter markedsføring, er oppgitt med ukjent frekvens.

Tabell 2 Bivirkningene av Qsiva med en forekomst høyere enn placebobehandling i kliniske studier*

Organklasser	Frekvens: Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Mindre vanlige: Urinveisinfeksjon Sjeldne: Luftveisinfeksjon, sinusitt, influensa, bronkitt, candidiasis, øreinfeksjon Ikke kjent: Viral gastroenteritt
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Mindre vanlige: Anemi
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige: Anoreksi Mindre vanlige: Hypokalemi, hypoglykemi, væskeretensjon, dehydrering, økt appetitt Sjeldne: Metabolsk acidose, gikt
Psykiatriske lidelser	Vanlige: Insomni, depresjon, angst Mindre vanlige: Nervøsitet, endret libido, endret humør, agitasjon, forvirret tilstand, søvnforstyrrelse (inkludert unormale drømmer og mareritt), rastløshet, gråting, stress, affektlabilitet, emosjonell forstyrrelse, apati, sinne, panikkanfall, paranoia Sjeldne: Selvmordstanker, aggresjon, anhedoni, sorgreaksjon, bruksisme, mataversjon, hallusinasjon, desorientering, dysfemi Ikke kjent: Selvmordsforsøk, logoré
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige: Parestesier Vanlige: Hodepine, dysgeusi, svimmelhet, oppmerksomhetsforstyrrelser, hypoastesi, nedsatt hukommelse Mindre vanlige: Amnesi, letargi, somnolens, afasi, tremor, kognitiv lidelse, hypogeusi, migrene, dårlig søvnkvalitet, synkope, nevropati, psykomotorisk hyperaktivitet, parosmi, restless leg-syndrom, brennende følelse, dysartri, unormal koordinasjon Sjeldne: Maurkrypninger Ikke kjent: Anfall, nevralti

Organklassesystem	Frekvens: Bivirkning
Øyesykdommer	Vanlige: Tåkesyn, tørre øyne Mindre vanlige: Øyesmerter, blefarospasme, fotofobi, fotopsi, diplopi, øyepruritus Sjeldne: Økt tåreflom, glaukom, konjunktival blødning Ikke kjent: Vinkelblokkglaukom, forbigående blindhet, katarakt, mydriasis, makuladegenerasjon, uveitt
Sykdommer i øre og labyrint	Mindre vanlige: Tinnitus, vertigo Sjeldne: Døvhhet, øresmerter Ikke kjent: Hypoacusis, mellomøreeffusjon
Hjertesykdommer	Vanlige: Palpitasjoner Mindre vanlige: Takykardi Sjeldne: Atrieflimmer, arytmi Ikke kjent: Hjertesvikt
Karsykdommer	Mindre vanlige: Hetetokter, hypotensjon, hypertensjon Sjeldne: Dyp venetrombose
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Mindre vanlige: Hoste, epistaksis, dyspné, faryngolaryngeal smerte, tette bihuler, tett nese, postnasalt drypp Sjeldne: Tørr hals, rhinorré Ikke kjent: Nesepolypper, akutt respirasjonssvikt
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige: Munntørrhet, konstipasjon Vanlige: Kvalme, diaré, abdominalsmerter, dyspepsi Mindre vanlige: Flatulens, gastroøsofageal refluks, oppkast, eruktasjon Sjeldne: Lukt på ånden, tannkjøttsmerter, glossitt, glossodyn, hemoroider, sjelden avføring Ikke kjent: Dysfagi, oralt ubehag, brekninger
Sykdommer i lever og galleveier	Sjeldne: Kolelittiasis, kolecystitt
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige: Alopesi Mindre vanlige: Pruritus, utslett, tørr hud, hyperhidrose, akne, unormal lukt på huden, urtikari, erytem, unormal hårestur Sjeldne: Onychoclasia Ikke kjent: Angioødem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Mindre vanlige: Muskelspasmer, smerter i ekstremitet, myalgi, artralgi, ryggsmarter, muskelsvakhet, muskelrykninger Sjeldne: Muskelstramhet
Sykdommer i nyre og urinveier	Mindre vanlige: Nefrolittiasis, pollakiuri, urinær hesitasjon, nokturi Sjeldne: Unormal lukt på urin Ikke kjent: Akutt nyreskade
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Mindre vanlige: Erekttil dysfunksjon, menstruasjonsforstyrrelser
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige: Fatigue, irritabilitet, tørste, føle seg skjelven Mindre vanlige: Asteni, følelse seg unormal, føle seg kald, perifert ødem, brystsmarter, økt energi, føle seg varm Sjeldne: Gengeforstyrrelse Ikke kjent: Følelse av fremmedlegeme
Undersøkelser	Mindre vanlige: Økt hjerterytme, økt nivå av bikarbonat i blodet, redusert nivå av kalium i blodet, unormal leverfunksjonstest, redusert kreatininclearance i nyrene Sjeldne: Økt nivå av kreatinin i blodet, økt blodglukose Ikke kjent: Redusert blodglukose, økt nivå av tyreotropin i blodet, økt nivå av triglyserider i blodet, økt nivå av glykosylert hemoglobin
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Sjeldne: Fall
Forstyrrelser i immunsystemet	Ikke kjent: Overfølsomhet

*Bivirkninger ble ikke inkludert hvis bare én hendelse ble rapportert for Qsiva-behandling. Bivirkninger ble også tatt med i tabellen hvis forekomsten for Qsiva-behandling ikke var høyere enn med placebobehandling, men det ble dokumentert >3 rapporter etter markedsføring. Bivirkninger merket som «ikke kjent» ble kun rapportert etter markedsføring.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger:

Parestesier

I kliniske studier (1-års kohort) økte forekomsten av parestesibivirkninger doseavhengig med behandling 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. Symptomer ble som regel karakterisert som prikking i hender og føtter. Ingen alvorlige bivirkninger med parestesier ble rapportert, og symptomene var milde i alvorlighetsgrad hos de fleste pasienter (80-86 %). Symptomer på parestesier vedvarte i ca. 3 måneder og forsvant spontant hos 75-80 % av pasientene med fortsatt behandling.

Psykiatriske lidelser

I kliniske studier (1-års kohort) var det en doseavhengig økt risiko for bivirkninger som vitnet om psykiatriske lidelser med behandling med Qsiva (15,8 %, 14,5 % og 20,6 % for henholdsvis 3,75/23 mg, 7,5/46 mg og 15/92 mg Qsiva) sammenlignet med placebo (10,3 %). Psykiatriske lidelser var hovedsakelig søvnforstyrrelser, depresjonsrelatert eller angstrelatert. De fleste (94 %) bivirkningene var milde til moderate i intensitet. Det ble ikke rapportert om noen alvorlige hendelser.

Bivirkninger som tydet på depresjon ble rapportert for 5,0 %, 3,8 % og 7,7 % av pasientene behandlet med henholdsvis 3,75/23 mg, 7,5/46 mg og 15/92 mg Qsiva, sammenlignet med 3,4 % i placebogruppen. Angst og relaterte hendelser ble rapportert hos 4,6 %, 4,8 % og 7,9 % av pasientene behandlet med henholdsvis 3,75/23 mg, 7,5/46 mg og 15/92 mg Qsiva, sammenlignet med 2,6 % i placebogruppen. I tillegg ble ett tilfelle av selvmordstanker av moderat intensitet rapportert for hver av Qsiva- og placebogruppene.

Kognitive lidelser

I kliniske studier (1-års kohort) økte forekomsten av bivirkninger som indikerer kognitive lidelser i gruppene som tok Qsiva 3,75/23 mg, 7,5/46 mg og 15/92 mg (henholdsvis 2,1 %, 5,0 % og 7,6 %) sammenlignet med placebo (1,5 %). Kognitive lidelser besto hovedsakelig av konsentrasjonsproblemer og nedsatt hukommelse. De fleste (97 %) hendelsene forbundet med kognitive lidelser var milde til moderate i intensitet. Det ble ikke rapportert om noen alvorlige hendelser.

Hjertesykdommer

I kliniske studier (1-års kohort) ble bivirkninger som tydet på hjertesykdommer, rapportert 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. Hjerterelaterte bivirkninger var hovedsakelig knyttet til kardial arytmi. Bivirkninger som tydet på kardial arytmi (hovedsakelig episoder av palpitasjoner, økt hjerterytme, takykardi), ble rapportert for 1,3 %, 4,2 % og 4,7 % av pasientene behandlet med 3,75/23 mg, 7,5/46 mg og 15/92 mg Qsiva, sammenlignet med 1,8 % i placebogruppen. Alvorlige arytmihendelser ble rapportert for 0,2 % av pasientene behandlet med Qsiva sammenlignet med 0,3 % i placebogruppen. Alle bivirkninger var av mild eller moderat intensitet.

Serumkreatinin

Qsiva kan forårsake en økning i serumkreatinin som gjenspeiler en reduksjon i nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonsrate). Effekter av Qsiva 15/92 mg på GFR ble evaluert i studien OB-404, en 4-ukers studie med friske voksne med overvekt eller fedme. Behandling med Qsiva 15/92 mg var assosiert med en reduksjon i GFR, som målt av ioheksal clearance (iGFR); -14,9 ml/min/1,73 m² (-15,8 %) vs. 1,08 ml/min/1,73 m² (1,2 %) i placebogruppen ved slutten av behandlingen. Ved *studieslutt* (4 uker etter seponering av behandling) var gjennomsnittlig endring 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 3-studier ble toppøkninger i serumkreatinin på ca. 15 % observert etter 4 til 8 ukers behandling. I gjennomsnitt sank serumkreatinin deretter gradvis, men forble høyere enn baselineverdier for kreatinin. Hos denne populasjonen ble gjennomsnittlig estimert GFR ved hjelp av MDRD-ligningen redusert etter 4 ukers behandling med en lignende prosentandel. I gjennomsnitt økte e-GFR gradvis etterpå, men forble under baselineverdier (-5,4 ml/min/1,73 m²). I de ettårige kontrollerte studiene med Qsiva var forekomsten av økninger i serumkreatinin høyere enn eller tilsvarende 0,3 mg/dl på et hvilket som helst tidspunkt under behandlingen, 7,2 % og 8,4 % vs. 2,0 % for Qsiva 7,5/46 mg og

15/92 mg vs. placebo. Økninger i serumkreatinin 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 gjennomsnitt sank serumkreatinin gradvis over tid, men forble høyere enn baselineverdier for kreatinin.

Effekten på nyrefunksjon ved kronisk behandling er ikke kjent. Måling av serumkreatinin før oppstart av Qsiva og under Qsiva-behandling anbefales derfor.

I kliniske studier (1-års kohort) ble det rapportert om hver av bivirkningene redusert nyreclearance, økt forhold mellom albumin/kreatinin i urin eller økt kreatinin i blodet for 0,1 % av pasientene i Qsiva-behandlingsgruppene. Bare økt forhold mellom albumin/kreatinin i urin ble rapportert hos 1 placebopasient (0,1 %).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

I forbindelse med en signifikant overdosering med Qsiva er behandling hovedsakelig symptomatisk. Behandling med aktivt kull kan brukes.

Fentermin

Erfaring med en akutt overdose av det godkjente midlet fentermin kan omfatte tegn som rastløshet, tremor, rask pust, forvirring, aggressivitet, hallusinasjoner, panikktilstander. Fatigue og depresjon kommer som regel etter sentral stimulering. Kardiovaskulære effekter omfatter arytmi, hypertensjon eller hypotensjon og sirkulatorisk kollaps. Gastrointestinale symptomer omfatter kvalme, oppkast, diaré og abdominale kramper. Dødelig forgiftning ender vanligvis i konvulsjoner og koma.

Håndtering av akutt fenterminforgiftning er hovedsakelig symptomatisk. Det kan brukes et barbiturat for å dempe overdreven CNS-stimulering. Forsuring av urinen øker fenterminutskillelse. Intravenøst fentolamin har blitt foreslått for mulig akutt, alvorlig hypertensjon hvis dette kompliserer fenterminoverdose.

Topiramat

Topiramatoverdose har ført til alvorlig metabolsk acidose. Andre tegn og symptomer omfatter konvulsjoner, dødsighet, taleforstyrrelse, tåkesyn, diplopi, nedsatt mental aktivitet, letargi, unormal koordinasjon, stupor, hypotensjon, abdominalsmerter, agitasjon, svimmelhet og depresjon. De kliniske konsekvensene var ikke alvorlige i de fleste tilfellene, men dødsfall har blitt rapportert etter overdosering på flere legemidler, som inkluderte grammengder av topiramat. En pasient som inntok en dose på mellom 96 og 110 g topiramat ble innlagt på sykehus med et koma som varte i 20 til 24 timer og som ble helt frisk etter 3 til 4 dager.

Aktivt kull har vist seg å absorbere topiramat *in vitro*. Hemodialyse er en effektiv måte å fjerne topiramat fra kroppen på.

Ett tilfelle av overdosering har blitt rapportert under overvåkning etter markedsføring.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Foreløpig ikke tildelt. ATC-kode: Foreløpig ikke tildelt.

Virkningsmekanisme

Qsiva er en kombinasjon av fentermin og topiramat. Begge legemidlene demper appetitten, men de gjør det med forskjellige mekanismer.

Fentermin er i en legemiddelklasse som behandler fedme primært gjennom demping av appetitten. Virkningsmekanismen til fentermin i forbindelse med vekttak er en anorektisk effekt som forekommer via frigivelsen av norepinefrin i hypothalamus. De kliniske dosene av fentermin i Qsiva stimulerer frigivelsen av norepinefrin (NE) med ubetydelige virkninger på dopamin og ingen sentral eller perifer effekt på (5-HT).

Tilgjengelig farmakologisk evidens antyder at topiramatinusert vekttak kan komme av økt metthet som følge av redusert gastrointestinal motilitet, økt energibruk og redusert kaloriinntak.

En primær farmakologisk mekanisme ved topiramat er karbonanhydraseenzymhemming som har vist seg å være involvert i lipidbiosyntese og reduksjon av blodtrykk. Topiramat har dessuten vist seg å modulere levergener, inkludert gener som koder for ekspresjon av metabolske enzymer og signalproteiner involvert i lipidmetabolisme.

Klinisk effekt

Effekten av Qsiva på vekttap etter 1 års behandling ble studert hos pasienter med fedme (EQUIP-studien; OB-302) og hos de pasientene med fedme og overvekt og signifikante komorbiditeter (CONQUER-studien; OB-303). En ytterligere fase 3-studie med pasienter med fedme evaluerte sikkerheten og effekten av Qsiva i løpet av 6 måneders behandling (OB-301). Alle studiene demonstrerte at pasienter behandlet med Qsiva, opplevde større vekttap enn de som ble behandlet med fentermin eller topiramat alene.

Data fra 3678 pasienter i ITT-populasjonen i de individuelle ettårige studiene viste at behandling med Qsiva sammen med et hypokalorisk kosthold og økt fysisk aktivitet resulterte i en gjennomsnittlig (SD) vekt nedgang på 1 år på henholdsvis 5,1 %, 7,8 % og 9,8-10,9 % for Qsiva 3,75 mg/23 mg, 7,5 mg/46 mg og 15 mg/92 mg. Dette var sammenlignbart med et gjennomsnittlig vekttap på 1,2-1,6 % for placebo. Forskjellene sammenlignet med placebo var statistisk signifikante for alle Qsiva-doser. Prosentandelen av pasienter som oppnådde 5 %, 10 % eller 15 % vekttap ved 1 år, var høyere for alle dosenivåer av Qsiva sammenlignet med placebo (tabell 3).

Tabell 3 Prosentandel av pasienter (ITT-populasjon) som oppnår 5 %, 10 % og 15 % vekttap på 1 år

Prosent vekttap	Behandlingsgruppe	Antall pasienter som oppnår prosentandel av vekttap / antall eksponert (%) [p-verdi (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-verdi (Qsiva vs. placebo): <0,001

Effektene av Qsiva på vekttap ble observert på tvers av undergruppene etter kjønn, alder, rase, baseline KMI og diabetesstatus. Ved 1 år resulterte Qsiva-behandling i statistisk signifikante reduksjoner fra baseline i systolisk og diastolisk blodtrykk. I CONQUER-studien reduserte dosene på 7,5 mg/46 mg og 15 mg/92 mg systolisk blodtrykk med henholdsvis 4,7 og 5,6 mmHg sammenlignet

med en reduksjon på 2,4 mmHg med placebo. Triglyserider og HDL-kolesterol (HDL-C) ble begge signifikant forbedret fra baseline sammenlignet med placebo på tvers av fase 3-studiene.

Hemoglobin A1c (HbA1c) og fastende glukose ble også konsekvent og signifikant redusert fra baseline sammenlignet med placebo på tvers av fase 3-studiene. I CONQUER-studien ble også fastende serumglukosenivåer redusert fra baseline hos pasienter med diabetes, som ble behandlet med dosene på 7,5 mg/46 mg og 15 mg/92 mg med henholdsvis 9,7 og 11,9 mg/dl sammenlignet med en reduksjon på 5,6 mg/dl med placebo.

Qsiva-behandling (15 mg/92 mg) over 1 år resulterte i en reduksjon i annualisert forekomst av type 2 diabetes hos pasienter med fedme på 58 % sammenlignet med placebo. Blant pasientene uten diabetes, som ble evaluert i CONQUER-studien, forekom utvikling til diabetes type 2 hos 4,5 % av pasienter behandlet med placebo, 3,1 % av pasientene behandlet med dosen av Qsiva på 7,5 mg/46 mg og 1,9 % av pasienter behandlet med dosen med Qsiva på 15 mg/92 mg.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Biotilgjengeligheten av fentermin (75 % til 85 %) og topiramater (81 % til 95 %) er høy. Etter oral administrasjon av Qsiva, forekom toppplasmakonsentrasjoner av fentermin og topiramater ved en median (variasjonsbredde) T_{max} på henholdsvis 6 timer (2-10) og 10 timer (7-16) etter dosering. Det var ingen klinisk signifikant effekt av mat på biotilgjengeligheten av fentermin og topiramater.

Distribusjon

Andelen av fentermin (17,5 %) eller topiramater (13-17 %) som er reversibelt bundet til plasmaproteiner, er lav. Det har blitt observert et bindested med lav kapasitet for topiramater i/på erythrocytter som kan mettes over plasmakonsentrasjoner på 4 µg/ml. Gjennomsnittlig oralt distribusjonsvolum (V/F) for fentermin og topiramater etter en enkel dose med Qsiva 7,5 mg/46 mg, var henholdsvis 369 liter og 76,4 liter.

Biotransformasjon

Topiramater og fentermin metaboliseres ikke i stor grad og elimineres hovedsakelig uendret i urin. Seks metabolitter av topiramater dannet via hydroksylering, hydrolyse og glukuronidering har blitt identifisert hos mennesker. Ingen av disse utgjør mer enn 5 % av en administrert dose. *In vitro*-studier indiserte at studies at det primære enzymet ansvarlig for den begrensede metabolismen av fentermin er CYP3A4. Topiramater er en svak induktor av CYP3A4 og en svak hemmer av CYP2C19 *in vitro*.

Eliminasjon

Den terminale eliminasjonshalveringstiden ($t_{1/2}$) til fentermin og topiramater var henholdsvis 21 timer og 49 timer. Den tilsynelatende totale clearance (CL/F) av fentermin og topiramater fra plasma etter administrasjon, var 7,84 l/t og 1,35 l/t for henholdsvis fentermin og topiramater. Cirka 75-85 % og 70 % av en administrert dose av henholdsvis fentermin eller topiramater skilles uendret ut i urin. For fentermin ble 3-4 % og <5 % av den administrerte dosen skilt ut i urin hos mennesker som henholdsvis p-hydroksylerte produkter og N-oksidasjonsprodukter.

Linearitet/ikke-linearitet

Etter administrasjon av enkle og flere doser av Qsiva, økte plasma C_{max} og AUC for topiramater og fentermin lineært med økte doser. Plasma C_{max} og AUC for fentermin og topiramater økte henholdsvis ca. 2,5 til 2,9 ganger og 3,7 til 5,2 ganger etter flere doser med Qsiva.

Nedsatt nyrefunksjon

Sammenlignet med forsøkspersoner med normal nyrefunksjon, ble det forutsett økninger i plasma AUC_{ss} på 150 %, 59 % og 24 % for eksponering for fentermin, og i plasma AUC_{ss} på 134 %, 59 % og 25 % for topiramater hos pasienter med henholdsvis alvorlig, moderat og mildt nedsatt nyrefunksjon, baser på analyse av populasjonsfarmakokinetikken ved alle dosenivåer. Det finnes ingen informasjon om farmakokinetikken til Qsiva hos pasienter med nyresykdom i endestadiet (se pkt. 4.2).

Monte-Carlo-simuleringer ble utført ved å bruke modeller av farmakokinetikken til den endelige populasjonen for fentermin og topiramal for å forutsi eksponeringsnivåene hos forsøkspersoner med fedme med forskjellige grader av nyrefunksjon (se tabell 4).

Tabell 4 Gjennomsnittlige konsentrasjoner av fentermin og topiramal ved steady-state forventet for pasienter med normal nyrefunksjon og med nedsatt nyrefunksjon ved de anbefalte dosenivåene

Doseringsfrekvens	Dosenivåer	Gjennomsnitt (variasjonskoeffisient) Gjennomsnittlige konsentrasjoner (fentermin [ng/ml], topiramal [µg/ml])			
		Normal nyrefunksjon	Mildt nedsatt nyrefunksjon	Moderat nedsatt nyrefunksjon	Alvorlig nedsatt nyrefunksjon
Annenhver dag	Fentermin 3,75 mg				24,2 (36,8 %)
	Topiramal 23 mg				0,843 (27,2 %)
Én gang daglig	Fentermin 3,75 mg	19,0 (35,4 %)	23,6 (33,8 %)	30,3 (34,7 %)	47,5 (37,2 %)
	Topiramal 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 %)		
	Topiramal 46 mg	1,41 (29,0 %)	1,77 (28,9 %)		
	Fentermin 11,25 mg	57,0 (35,4 %)			
	Topiramal 69 mg	2,12 (29,0 %)			
	Fentermin 15 mg	76,1 (35,4 %)			
Topiramal 92 mg	2,83 (29,0 %)				

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med mildt (Child-Pugh-skår 5-6) eller moderat nedsatt leverinsuffisiens (Child-Pugh-skår 7-9), var eksponeringen for fentermin 37 % og 60 % høyere sammenlignet med friske matchede kontroller. Farmakokinetikken til topiramal ble ikke berørt hos pasienter med mildt eller moderat leverdysfunksjon sammenlignet med friske matchede kontroller. Det finnes ingen informasjon om farmakokinetikken hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-skår ≥ 10) (se pkt. 4.2).

Eldre

Alder (18-70 år) så ikke ut til å ha noen klinisk meningsfull virkning på farmakokinetikken til Qsiva basert på en populasjonsbasert farmakokinetisk analyse.

Andre spesielle populasjoner

KMI så generelt ikke ut til å ha noen klinisk meningsfull virkning på farmakokinetikken til Qsiva basert på en populasjonsbasert farmakokinetisk analyse.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data om fentermin eller topiramal alene indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på studier av gentoksisitet og karsinogenitet.

Det er godt kjent at topiramal er teratogen for dyr, inkludert mus, rotter og kaniner, samt for mennesker (se pkt. 4.6).

I studier av embryoføtal utvikling hos rotter og kaniner ble topiramal eller fentermin testet enten alene eller i kombinasjon under organogeneseperioden. Topiramal eller fentermin administrert alene førte ikke til noen maternal eller embryoføtal toksisitet hos rotter og kaniner. Behandling med en kombinasjon av topiramal og fentermin forårsaket en nedgang i fostervekt hos rotter, men teratogenisitet ble ikke sett ved doser som ikke produserte maternal toksisitet. Hos kaniner ble det ikke observert noen maternal eller embryoføtal toksisitet. Eksponeringsmarginen hos rotter fra NOAEL-nivået (No observed adverse effect level) til den kliniske dosen, ble estimert til <1 for

fentermin og 2× for topiramát. Hos kaniner var eksponeringsmarginene til den kliniske dosen fra maksimum testet dose <1 for fentermin og 2× for topiramát.

I en studie om pre- og postnatal utvikling hos rotter ble topiramát eller fentermin administrert enten alene eller i kombinasjon fra og med 6. dag av graviditeten og fortsatte til dag 20. av diingen. Behandling med fentermin alene var assosiert med lavere gestasjons- og laktasjonsvekt, lavere gestasjonskroppsvektøkning, redusert matinntak under gestasjon, dårlig overlevelse blant ungene og maternal forsømmelse tidlig i diegivingsperioden, samt lavere kroppsvekt hos ungene til og med avvenning og dag 28 etter fødsel. Behandling med topiramát alene ble assosiert med lavere kroppsvekt hos ungene under diegiving og til dag 28 etter fødsel. Behandling med en kombinasjon av fentermin og topiramát ble assosiert med lavere gestasjons- og laktasjonsvekt, lavere gestasjonsvektøkning, redusert matinntak under gestasjon og diegiving, dårlig overlevelse blant ungene og maternal forsømmelse tidlig i diegivingsperioden, samt lavere kroppsvekt hos ungene ved fødsel og til og med avvenning, forsinkelse i debut av flere parametre for fysisk utvikling (løsning av ytre øre, åpning av øyne) og forsinkelser i kjønnsmodning. Eksponeringsmarginen fra NOAEL til klinisk dose ble estimert som <1 for fentermin og 2× for topiramát.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpemiddel

Kapselinnhold

Sukrose

Maisstivelse

Hypromellose

Mikrokrystallinsk cellulose

Metylcellulose

Etylcellulose

Povidon

Talkum

Kapsel

Qsiva 3,75 mg/23 mg harde kapsler med modifisert frisetting

Gelatin

Titandioksid (E171)

Briljantblå (E133)

Erytrosin (E127)

med hvitt trykkblekk: titandioksid (E171), skjellakk, propylenglykol, simetikon

Qsiva 7,5 mg/46 mg harde kapsler med modifisert frisetting

Gelatin

Titandioksid (E171)

Briljantblå (E133)

Erytrosin (E127)

Tartrazin (E102)

Paraoransje (E110)

svart trykkblekk: svart jernoksid (E172), skjellakk, propylenglykol

med hvitt trykkblekk: titandioksid (E171), skjellakk, propylenglykol, simetikon

Qsiva 11,25 mg/69 mg harde kapsler med modifisert frisetting

Gelatin

Titandioksid (E171)

Tartrazin (E102)

Paraoransje (E110)

svart trykkblekk: svart jernoksid (E172), skjellakk, propylenglykol

Qsiva 15 mg/92 mg harde kapsler med modifisert frisetting

Gelatin

Titandioksid (E171)

Tartrazin (E102)

Paraoransje (E110)

svart trykkblekk: svart jernoksid (E172), skjellakk, propylenglykol

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C. Hold beholderen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Qsiva-kapsler er pakket i en HDPE-flaske som inneholder fjorten (14) eller tretti (30) kapsler, lukket med manipuleringsikker, barnesikret hvitt skrulokk av polyetylen med et tørkemiddel av silisiumgel.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

VIVUS BV

Strawinskylaan 4117

1077 ZX Amsterdam

Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

3,75 mg/23 mg: 19-12997, 7,5 mg/46 mg: 19-12998, 11,25 mg/69 mg: 19-12999, 15 mg/92 mg: 19-13000

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 25. juni 2021

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

18.11.2022