

## **VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäilyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Qsiva 3,75 mg/23 mg säädellysti vapauttava kova kapseli  
Qsiva 7,5 mg/46 mg säädellysti vapauttava kova kapseli  
Qsiva 11,25 mg/69 mg säädellysti vapauttava kova kapseli  
Qsiva 15 mg/92 mg säädellysti vapauttava kova kapseli

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

*Qsiva 3,75 mg/23 mg säädellysti vapauttava kova kapseli*  
Yksi kapseli sisältää fentermiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 3,75 mg fentermiiniä ja 23 mg topiramaattia

*Qsiva 7,5 mg/46 mg säädellysti vapauttava kova kapseli*  
Yksi kapseli sisältää fentermiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 7,5 mg fentermiiniä ja 46 mg topiramaattia

*Qsiva 11,25 mg/69 mg säädellysti vapauttava kova kapseli*  
Yksi kapseli sisältää fentermiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 11,25 mg fentermiiniä ja 69 mg topiramaattia

*Qsiva 15 mg/92 mg säädellysti vapauttava kova kapseli*  
Yksi kapseli sisältää fentermiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 15 mg fentermiiniä ja 92 mg topiramaattia

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

*Qsiva 3,75 mg/23 mg säädellysti vapauttava kova kapseli*  
sakkarooosi

*Qsiva 7,5 mg/46 mg säädellysti vapauttava kova kapseli*  
sakkarooosi, tartratsiini (E102, 0,10 mg), paraoranssi (E110, 0,01 mg)

*Qsiva 11,25 mg/69 mg säädellysti vapauttava kova kapseli*  
sakkarooosi, tartratsiini (E102, 0,07 mg), paraoranssi (E110, 0,03 mg)

*Qsiva 15 mg/92 mg säädellysti vapauttava kova kapseli*  
sakkarooosi, tartratsiini (E102, 0,07 mg), paraoranssi (E110, 0,03 mg)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Säädellysti vapauttava kapseli, kova (koko: pituus 2,31 cm, halkaisija 0,73-0,76 cm)

*Qsiva 3,75 mg/23 mg säädellysti vapauttava kova kapseli*  
Purppuranvärinen pää, johon on painettu sana VIVUS, purppuranvärinen runko, johon on painettu 3.75/23

*Qsiva 7,5 mg/46 mg säädellysti vapauttava kova kapseli*  
Purppuranvärinen pää, johon on painettu sana VIVUS, keltainen runko, johon on painettu 7.5/46

*Qsiva 11,25 mg/69 mg säädellysti vapauttava kova kapseli*

Keltainen pää, johon on painettu sana VIVUS, keltainen runko, johon on painettu 11.25/69

*Qsiva 15 mg/92 mg säädellysti vapauttava kova kapseli*

Keltainen pää, johon on painettu sana VIVUS, valkoinen runko, johon on painettu 15/92

## **4. KLIINiset TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

Qsiva on tarkoitettu vähäkalorisen ruokavalion ja liikunnan lisänä painon hallintaan aikuispotilaille, joiden painoindeksi (BMI) lähtötilanteessa on

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  (lihava) tai
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$  (ylipainoinen) ja joilla on painoon liittyviä samanaikaisia sairauksia, kuten korkea verenpaine, tyypin 2 diabetes tai dyslipidemia.

### **4.2 Annostus ja antotapa**

Lihavuuden hoitoon perehtyneen lääkärin on aloitettava Qsiva-hoito ja valvottava sitä.

#### Annostus

Suosittelut Qsiva-ylläpitoannos on 7,5 mg/46 mg otettuna kerran vuorokaudessa aamulla.

Hoito on aloitettava annosta titraamalla alkaen annoksesta 3,75 mg/23 mg 14 vuorokauden ajan, minkä jälkeen vuorokausiannokseksi nostetaan 7,5 mg/46 mg. Potilaat, joita on hoidettu Qsiva-vuorokausiannoksella 7,5 mg/46 mg ensimmäisten 3 kuukauden ajan ja joilla paino ei ole pudonnut lähtötilanteesta vähintään 5 %, on katsottava hoitoon vastaamattomiksi, ja heidän Qsiva-hoitonsa on lopetettava.

Jos potilas vastaa hoitoon (ts.  $\geq 5\%$ :n painonpudotus 3 kuukauden hoidon jälkeen) ja sietää hoitoa hyvin, mutta painoindeksi on edelleen  $30 \text{ kg/m}^2$  tai suurempi kolmen kuukauden Qsiva 7,5 mg/46 mg -hoidon jälkeen, voidaan harkita Qsiva-annosta 11,25 mg/69 mg vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan ja sen jälkeen annosta 15 mg/92 mg vuorokaudessa. Jos Qsiva-valmisteen suurin annos lopetetaan äkillisesti, on olemassa kouristuskohtausten vaara. Tämän vuoksi Qsiva 15 mg/92 mg -hoidon mahdollinen lopettaminen on tehtävä asteittain ottamalla annos joka toinen päivä vähintään 1 viikon ajan ennen hoidon lopettamista kokonaan.

Haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus oli suurempi Qsiva 15 mg/92 mg -hoitoa saaneiden ryhmässä kuin pienemmän annoksen ryhmässä (ks. kohta 4.8). Huolellinen riski-hyötyarviointi on tehtävä ennen Qsiva 15 mg/92 mg -hoidon aloittamista.

Asianmukainen ravinto, liikunta ja hydraatio ovat tärkeitä painonpudotusohjelman osia. On suositeltavaa, että terveydenhuollon ammattilaiset käyvät läpi potilaan ruokavaliotottumukset ja suosittelevat spesifisiä muutoksia potilaan päivittäisen kalorinsaannin pienentämiseksi noin 500 kcal:lla. Päivittäisen monivitaminivalmisteen ottamista on harkittava riittävän ravintotasapainon varmistamiseksi. Potilaiden on konsultoitava lääkäriä ennen minkään kuntoiluohjelman aloittamista.

Jos Qsiva-aamuannos jää välistä, se voidaan silti ottaa viimeistään keskipäivällä. Muutoin potilaan on odotettava seuraavaan aamuun ja otettava seuraava vuorokausiannos tavalliseen tapaan. Unohtunutta annosta ei saa korvata kaksinkertaisella annoksella. Jos hoito jää välistä yli 7 päivän ajaksi, on harkittava hoidon aloittamista uudelleen pienimmällä annoksella.

### Munuaisten vajaatoiminta

Qsiva-altistus on suurempi potilailla, joilla on lievä (kreatiniinipuhdistuma  $\geq 60$  -  $< 90$  ml/min), keskivaikea (kreatiniinipuhdistuma  $\geq 30$  -  $< 60$  ml/min) tai vaikea (kreatiniinipuhdistuma  $15$  -  $< 30$  ml/min) munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2), ja hoito on suunniteltava tämän mukaisesti (ks. taulukko 1).

**Taulukko 1 Annostussuositukset potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta**

Qsiva-annostus	Munuaisten vajaatoiminta:		
	Lievä	Keskivaikea	Vaikea
Aloituseros	3,75 mg/23 mg vuorokaudessa	3,75 mg/23 mg vuorokaudessa	3,75 mg/23 mg joka toinen päivä
Annosmuutokset	Suurena annokseen 7,5 mg/46 mg vuorokaudessa kuukautena 3, jos mahdollista ja potilas sietää hoidon hyvin ja BMI $> 30$ kg/m <sup>2</sup>	ei mitään	Päivänä 14 suurena annokseen 3,75 mg/23 mg vuorokaudessa, jos potilas sietää hoidon hyvin
Ylläpitoannos	3,75 mg/23 mg vuorokaudessa tai 7,5 mg/46 mg vuorokaudessa	3,75 mg/23 mg vuorokaudessa	3,75 mg/23 mg joka toinen päivä tai 3,75 mg/23 mg vuorokaudessa
Enimmäisannos	7,5 mg/46 mg vuorokaudessa	3,75 mg/23 mg vuorokaudessa	3,75 mg/23 mg vuorokaudessa

Huolimatta munuaisten vajaatoiminnan asteesta niiden potilaiden hoito on lopetettava, jotka eivät saavuta vähintään 5 %:n painonpudotusta 3 kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta.

Tietojen puuttumisen vuoksi Qsiva-hoitoa ei suositella potilaille, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (kreatiniinipuhdistuma  $< 15$  ml/min) tai jotka saavat hemodialyysihoitoa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

### Maksan vajaatoiminta

Qsiva-altistus on suurempi potilailla, joilla on lievä (Child-Pugh-pisteet 5-6) tai keskivaikea (Child-Pugh-pisteet 7-9) maksan vajaatoiminta, ja hoito on suunniteltava sen mukaisesti:

- Lievä maksan vajaatoiminta: annostukseen liittyviä varotoimia ei tarvita.
- Keskivaikea maksan vajaatoiminta: annosta 7,5 mg/46 mg kerran vuorokaudessa ei saa ylittää.
- Vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-pisteet  $\geq 10$ ): tietojen puuttumisen vuoksi Qsiva-hoitoa ei suositella (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Huolimatta maksan vajaatoiminnan asteesta niiden potilaiden hoito on lopetettava, jotka eivät saavuta vähintään 5 %:n painonpudotusta 3 kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta.

### Iäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa annettaessa Qsiva-valmistetta iäkkäille  $\leq 70$ -vuotiaille potilaille.

Qsiva-valmistetta ei ole tutkittu  $> 70$ -vuotiailla potilailla, ja sitä on käytettävä varoen näille potilaille.

### Pediatriset potilaat

Qsiva-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

### Antotapa

Qsiva voidaan ottaa aamulla ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Kapseli on nieltävä kokonaisuutena, jotta koko annos tulee varmasti otettua.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille, muille sympatomimeettisille amiineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Qsiva on vasta-aiheinen raskaana oleville naisille ja naisille, jotka voivat tulla raskaaksi eivätkä käytä tehokasta ehkäisyä (ks. kohta 4.6).

Qsiva on vasta-aiheinen potilaille, jotka saavat monoamiinioksidaasin estäjiä (MAO:n estäjiä; MAOI), kuten esimerkiksi iproniatsidia, isoniatsidia, feneltsiiniä tai tranyylylisypromiinia, joita käytetään masennuksen hoidossa, tai 14 vuorokauden kuluessa MAOI-hoidon lopettamisesta (ks. kohta 4.5).

Qsiva-valmistetta ei saa käyttää yhdessä muiden painonpudotukseen tarkoitettujen lääkevalmisteiden kanssa.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Qsiva-valmistetta ei pidä käyttää korvaamaan jotakin muuta fentermiiniä tai topiramaattia sisältävää lääkevalmistetta.

#### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Qsiva voi aiheuttaa haittaa sikiölle ja rajoittaa sikiön kasvua (pienikokoisuus gestatioikään nähden ja pieni syntymäpaino), kun sitä annetaan raskaana olevalle naiselle. Ennen Qsiva-hoidon aloittamista naiselle, joka voi tulla raskaaksi, on tehtävä raskaustesti ja neuvottava potilasta käyttämään erittäin tehokasta ehkäisyä (ks. kohta 4.5). Potilaille on kerrottava kaikista riskeistä, joita liittyy Qsiva-valmisteen käyttöön raskauden aikana (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

#### Mielialahäiriöt/masennus

Annokseen liittyvää mielialahäiriöiden ja masennuksen ilmaantuvuuden lisääntymistä on havaittu Qsiva-valmisteen käytön yhteydessä. Kaikille potilaille on kerrottava, että Qsiva sisältää topiramaattia ja että potilaiden on oltava valppaina masennusoireiden alkamisen tai pahenemisen tai epätavallisten mieliala- tai käyttäytymismuutosten varalta sekä hakeuduttava lääkäriin välittömästi, jos näitä ilmenee. Potilaat, joilla on ollut tai on samanaikaisesti mielialahäiriö tai masennus, on arvioitava huolellisesti, jotta voidaan varmistaa Qsiva-hoidon olevan tarpeen. Jos hoito aloitetaan, näitä potilaita on tarkkailtava aktiivisesti, jotta voidaan varmistaa, ettei mielialahäiriötä tai masennusta ilmene tai ettei jo olemassa oleva sairaus pahene. Qsiva-hoitoa ei suositella potilaille, joilla on ollut toistuva masennustila, kaksisuuntainen mielialahäiriö tai psykoosi, tai potilaille, joilla on parhaillaan keskivaikea tai sitä pahempi masennus.

#### Itsemurha/itsemurha-ajatukset

Itsemurha-ajatuksia ja itsetuhoisuutta on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet epilepsialääkehoitoa, kuten esimerkiksi topiramaattia, useisiin käyttöaiheisiin. Tämän riskin mekanismia ei tunneta, eivätkä saatavilla olevat tiedot sulje pois suurentuneen riskin mahdollisuutta topiramaatin käytön yhteydessä.

Kliinisissä tutkimuksissa itsemurha-ajatusten esiintymistiheys oli pieni ja samanlainen Qsiva-valmisteen ja lumelääkkeen osalta. Ilmoituksia itsemurha-ajatuksista ja harvinaisia ilmoituksia itsemurhayrityksistä Qsiva-hoidon yhteydessä on saatu lääkkeen myyntiin tulon jälkeen.

Qsiva-valmistetta käyttäviä potilaita on seurattava itsemurha-ajatusten ja itsetuhoisuuden merkkien varalta, ja asianmukaista hoitoa on harkittava. Potilaita (ja potilaita hoitavia läheisiä) on neuvottava, että potilaan on hakeuduttava lääkäriin, jos merkkejä itsemurha-ajatuksista tai itsetuhoisuudesta ilmenee.

#### Sykkeen nousu

Leposykkeen nousua lähtötilanteesta on havaittu Qsiva-valmisteen yhteydessä verrattuna lumelääkkeeseen. Leposykkeen säännöllistä mittausta suositellaan kaikille potilaille ennen hoidon aloittamista ja koko Qsiva-hoidon ajan. Potilaiden on Qsiva-hoidon aikana ilmoitettava



### Kognitiiviset haittavaikutukset

Qsiva-hoidon yhteydessä on raportoitu kognitiivisia haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8). Jotta voidaan minimoida topiramaatin aiheuttamat kognitiiviset haittavaikutukset, kuten esimerkiksi tarkkaavuus-, muisti- ja kieli-/sananlöytämisongelmat, Qsiva-annostuksen nopeaa muuttamista tai suuria aloitusannoksia ei suositella.

### Painon laskusta johtuvat muutokset

Qsiva-valmisteen käytöstä johtuvan vähentyneen ravinnon nauttimisen vuoksi diabeteslääkkeiden, erityisesti insuliinin tai sulfonyyliureoiden, annosta on ehkä muutettava hypoglykemiariskin pienentämiseksi.

Korkeaan verenpaineeseen hoitoa saavilla potilailla verenpainelääkityksen annosta on ehkä muutettava, koska kliinisten tutkimusten tietojen perusteella painonpudotus Qsiva-hoidon yhteydessä voi alentaa verenpainetta. Painonpudotus voi jouduttaa tai pahentaa sappikivien muodostumista.

### Hypokalemia

Qsiva-valmisteen käytön yhteydessä on raportoitu hypokalemiaa. Samanaikainen Qsiva-valmisteen käyttö muiden kuin kaliumia säästävien diureettien kanssa voi vahvistaa näiden diureettien kaliumia hukkaavaa toimintaa. Määrättäessä Qsiva-valmistetta potilaille, jotka käyttävät muita kuin kaliumia säästäviä lääkevalmisteita, potilaita on seurattava hypokalemian varalta.

### Väärinkäytön mahdollisuus

Fentermiini on heikko stimulantti, ja siksi siihen voi liittyä lääkevalmisteen väärinkäytön ja siitä riippuvuuden mahdollisuus.

### Maksan vajaatoiminta

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole kliinistä kokemusta. Lihavuuden hoitoa näillä potilailla on vältettävä (ks. kohta 4.2). Potilailla, joilla oli lievä (Child-Pugh-pisteet 5-6) tai keskivaikea (Child-Pugh-pisteet 7-9) maksan vajaatoiminta, altistus Qsiva-valmisteen fentermiinikomponentille oli suurempi kuin vastaavilla normaaleilla verrokkitutkittavilla (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

### Munuaisten vajaatoiminta

Qsiva-valmisteen fentermiini- ja topiramaattikomponentit poistuvat pääasiassa munuaisten kautta erittymällä, ja altistus on suurempi potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

### Seerumin kreatiniinitasojen nousu

Qsiva voi aiheuttaa seerumin kreatiniinitason nousua, joka heijastaa munuaisten toiminnan heikkenemistä (glomerulusten filtraationopeus). Seerumin kreatiniinin mittaaminen ennen Qsiva-hoidon aloittamista ja ennen Qsiva-annoksen suurentamista on suositeltavaa (ks. kohta 4.8). Jos seerumin kreatiniinitasot nousevat pysyvästi Qsiva-hoidon aikana, annosta on pienennettävä tai Qsiva-hoito lopetettava.

### Hypertyreoosipotilaat

Qsiva-valmistetta ei suositella potilaille, joilla on hypertyreoosi.

### Kouristuskohtaukset suurimman Qsiva-annoksen käytön äkillisen lopettamisen yhteydessä

Jos hoito Qsiva-valmisteen suurimmalla annoksella lopetetaan äkillisesti, on olemassa kouristuskohtausten vaara. Sen vuoksi Qsiva-annostuksen 15 mg/92 mg mahdollinen lopettaminen on tehtävä asteittain. Ks. kohta 4.2.

### Sakkaroosi

Qsiva-kapselit sisältävät sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukooosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltasiinipuutos, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

*Qsiva 7,5 mg/46 mg, 11,25 mg/69 mg ja 15 mg/92 mg säädellysti vapauttava kova kapseli*

Tartratsiini ja paraoranssi

Nämä kapselien väriaineet voivat aiheuttaa allergisia reaktioita.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

##### Metaboliset yhteisvaikutukset

Topiramaatti indusoi annoksesta riippuvaisesti CYP3A4:a *in vitro*, mikä voi mahdollisesti johtaa pienempiin altistuksiin ja samanaikaisesti Qsiva-valmisteen kanssa annettavien CYP3A4-substraattien heikentyneeseen vaikutukseen. Vaikutuksen seuraamista suositellaan, kun Qsiva-valmisteen kanssa käytetään samanaikaisesti herkkää CYP3A4-substraattia, jolla on kapea terapeuttinen indeksi (esim. alfentaniili, siklosporiini, dihydroergotamiini, ergotamiini, everolimuusi, fentanyl, pimotsidi, kinidiini, sirolimuusi ja takrolimuusi).

Topiramaatti inhiboi CYP2C19:a *in vitro*. Tämä voi vaikuttaa muihin tämän entsyymin kautta metaboloituihin aineisiin, joita ovat esimerkiksi diatsepaami, imipramiini, moklobemidi, proguaniili, omepratsoli. Tätä ei kuitenkaan ole tutkittu *in vivo*.

##### Muiden lääkevalmisteiden vaikutus topiramaatin, Qsiva-valmisteen komponentin, pitoisuuksiin plasmassa

###### *Epilepsialääkkeet:*

Fenytoiini ja karbamatsepiini pienensivät topiramaatin, joka on Qsiva-valmisteen komponentti, pitoisuutta plasmassa. Fenytoiinin tai karbamatsepiinin lisääminen Qsiva-hoitoon tai poistaminen Qsiva-hoidon aikana voi edellyttää Qsiva-annoksen muuttamista. Tämä on tehtävä titraamalla annosta, kunnes saadaan kliininen vaikutus.

###### *Hydroklooritiatsidi:*

Hydroklooritiatsidin samanaikaisen annon pelkän topiramaatin, joka on Qsiva-valmisteen komponentti, kanssa on osoitettu suurentavan topiramaatin  $C_{max}$ -arvoa 27 %:lla ja AUC-arvoa 29 %:lla.

###### *Mäkikuisma (Hypericum perforatum):*

Topiramaatin plasmapitoisuuksien pienenemisen riski, joka johtaa tehon menetykseen, on havaittu käytettäessä Qsiva-valmistetta ja mäkikuismaa samanaikaisesti. Tätä mahdollista yhteisvaikutusta ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa.

##### Qsiva-valmisteen vaikutus muiden lääkevalmisteiden pitoisuuksiin plasmassa

###### *Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet:*

Kun lihaville muutoin terveille vapaaehtoisille annettiin samanaikaisesti toistuvan annoksen Qsiva 15 mg/92 mg kerran vuorokaudessa ja suun kautta otettavan ehkäisyvalmisteen kerta-annos, jossa oli 35 µg etinyliestradiolia (estrogeenikomponentti) ja 1 mg noretisteronia (progestiinikomponentti), etinyliestradiolialtistus väheni 16 %:lla ja noretisteronialtistus suureni 22 %:lla.

Ehkäisyvalmisteen heikentyneen tehon ja lisääntyneen läpäisyvuodon mahdollisuus on otettava huomioon potilailla, jotka käyttävät suun kautta otettavaa ehkäisyvalmistetta Qsiva-hoidon aikana. Estrogeeniä sisältäviä ehkäisyvalmisteita käyttäviä potilaita on pyydetävä ilmoittamaan kaikista mahdollisista kuukautiskierrossa tapahtuvista muutoksista. Ehkäisyvalmisteen teho voi heiketä, vaikka läpäisyvuotoa ei olisi.

###### *Epilepsialääkkeet:*

Topiramaatin lisäämisellä epilepsialääkehoitoon (karbamatsepiini, valproiinihappo, fenobarbitaali, primidoni tai lamotrigiini) ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta niiden plasmapitoisuuksiin vakaassa tilassa. Joillakin potilailla Qsiva- ja fenytoiinihoito voi suurentaa plasman fenytoiinipitoisuutta. Tämä johtuu mahdollisesti topiramaatin aiheuttamasta CYP2C19-inhibitiosta. Sen vuoksi on suositeltavaa tarkkailla kaikkien fenytoiinia käyttävien potilaiden fenytoiiniarvoja.

### *Diabeteslääkkeet:*

#### Metformiini

Metformiinin  $C_{\max}$ -arvo suureni noin 16 %:lla ja  $AUC_{0-\tau}$ -arvo noin 23 %:lla terveillä lihavilla potilailla sen jälkeen kun he olivat saaneet samanaikaisesti toistuvasti kerran vuorokaudessa otettavia Qsiva-annoksia (15 mg/92 mg) ja toistuvasti kaksi kertaa vuorokaudessa otettavia 500 mg:n metformiiniannoksia. Metformiinia saavia potilaita on seurattava asianmukaisesti. Metformiini- tai Qsiva-annostuksen muuttamista ei suositella.

Topiramaatin antoon liittyvä, liiallisesta bikarbonaattien erittymisestä johtuva seerumin alhainen bikarbonaattipitoisuus voi aiheuttaa huolta metformiinihoitoa saavien lihavien diabetespotilaiden kohdalla, kun potilailla on jo maitohappoasidoosin riski. Qsiva- tai metformiiniannoksen muutoksia ei suositella. Metformiinia käyttävien potilaiden seerumin bikarbonaattipitoisuus on kuitenkin mitattava ajoittain.

#### Pioglitatsoni

Pioglitatsonin ja sen aktiivisten metaboliittien altistuksessa havaittiin lasku käytettäessä pioglitatsonia ja topiramaattia yhtä aikaa kliinisessä tutkimuksessa. Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei tunneta. Kun Qsiva lisätään pioglitatsonihoitoon tai kun pioglitatsoniin lisätään Qsiva-hoito, on kuitenkin kiinnitettävä tarkasti huomiota potilaiden rutiininomaiseen seurantaan, jotta heidän diabetessairautensa pysyy riittävässä kontrollissa.

#### Sitagliptiini

Sitagliptiinin farmakokinetiikka ei muuttunut terveillä lihavilla potilailla sen jälkeen, kun he olivat saaneet samanaikaisesti Qsiva-valmistetta (15 mg/92 mg) ja sitagliptiiniä (100 mg).

#### Glibenklamidi

Tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla tehdyssä lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksessa arvioitiin yksinään käytetyn glibenklamidin (5 mg/vrk) sekä yhdessä topiramaatin (150 mg/vrk) kanssa käytetyn glibenklamidin vakaan tilan farmakokinetiikkaa. Glibenklamidin  $AUC_{24}$  pieneni 25 % topiramaattihoidon aikana. Myös aktiivisten metaboliittien systeeminen altistus pieneni: 4-trans-hydroksi-glyburidin (M1) 13 % ja 3-cis-hydroksiglyburidin vastaavasti (M2) 15 %. Samanaikainen glibenklamidin käyttö ei vaikuttanut topiramaatin vakaan tilan farmakokinetiikkaan. Kun Qsiva lisätään glibenklamidihoitoon tai kun glibenklamidi lisätään Qsiva-hoitoon, on kiinnitettävä tarkasti huomiota potilaiden rutiininomaiseen seurantaan, jotta heidän diabetessairautensa pysyy riittävässä kontrollissa.

### *Digoksiini:*

Kerta-annostutkimuksessa seerumin digoksiinin plasman pitoisuuden käyrän alapuolinen alue (AUC) pieneni 12 % samanaikaisen topiramaatin annon takia. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei ole varmistettu. Kun Qsiva lisätään digoksiinihoitoa saavien potilaiden hoitoon tai Qsiva poistetaan näiltä potilailta, on kiinnitettävä tarkasti huomiota seerumin digoksiinitason rutiininomaiseen seurantaan.

### *Litium:*

Terveillä vapaaehtoisilla havaittiin litiumin systeemisen altistuksen vähenemä (18 % AUC-arvossa), kun vapaaehtoisille annettiin samanaikaisesti topiramaattia 200 mg/vrk. Litiumpitoisuuksia on seurattava, kun potilas saa samanaikaisesti topiramaattia.

### *Risperidoni:*

Lääkkeiden yhteisvaikutustutkimukset, joita tehtiin yhden annoksen olosuhteissa terveille vapaaehtoisille ja usean annoksen olosuhteissa psykoottista häiriötä sairastaville potilaille, tuottivat samanlaisia tuloksia. Annettuna samanaikaisesti topiramaatin kanssa suurenevinä 100 ja 200 mg:n vuorokausiannoksina risperidoniaaltistus (annettuna annoksina, jotka vaihtelivat välillä 1-6 mg/vrk) ei muuttunut merkittävästi verrattaessa pelkkää risperidonihoitoa ja topiramaatin kanssa annettua yhdistelmähoitoa. Myöskään topiramaatin systeeminen altistus ei muuttunut merkittävästi.

### Muut yhteisvaikutukset

#### *Monoamiinioksidaasin inhibiittorit (MAOI):*

Qsiva on vasta-aiheinen potilailla, jotka saavat monoamiinioksidaasistäjähoidoa (MAOI-hoitoa) tai 14 vuorokauden kuluessa MAOI-hoidon lopettamisesta (ks. kohta 4.3).

#### *Keskushermostoa lamaavat aineet:*

Qsiva-valmisteen ja alkoholin tai muiden keskushermostoa lamaavien lääkevalmisteiden samanaikaista käyttöä ei ole arvioitu kliinisissä tutkimuksissa. On suositeltavaa, että Qsiva-valmistetta ei käytetä samanaikaisesti alkoholin tai muiden keskushermostoa lamaavien lääkevalmisteiden kanssa.

#### *Hiilihappoanhydraasin inhibiittorit:*

Topiramaatin, joka on Qsiva-valmisteen komponentti, samanaikainen käyttö jonkin muun hiilihappoanhydraasin inhibiittorin (esim. tsonisamidi, asetatsolamidi tai diklorfenamidi) kanssa saattaa lisätä metabolisen asidoosin vaikeutta ja myös suurentaa munuaiskivien muodostumisriskiä (ks. kohta 4.4).

#### *Muut kuin kaliumia säästävät diureetit:*

Qsiva-valmisteen samanaikainen käyttö muiden kuin kaliumia säästävien diureettien kanssa voi vahvistaa näiden diureettien kaliumia hukkaavaa toimintaa. Määrättäessä Qsiva-valmistetta potilaille, jotka käyttävät muita kuin kaliumia säästäviä lääkevalmisteita, potilaita on seurattava hypokalemian varalta (ks. kohta 4.4).

#### *Valproiinihappo:*

Topiramaatin, joka on Qsiva-valmisteen komponentti, samanaikainen käyttö valproiinihapon kanssa on yhdistetty hyperammonemiaan, johon liittyy tai ei liity enkefalopatia, potilailla, jotka ovat sietäneet jommankumman lääkevalmisteen yksinään. Useimmissa tapauksissa oireet ja löydökset lieventyivät, kun jommankumman lääkevalmisteen käyttö lopetettiin. Tämä haittavaikutus ei johdu farmakokineettisestä yhteisvaikutuksesta.

Hypotermiaa, jonka määritelmä on tahaton elimistön ydinlämpötilan lasku  $< 35^{\circ}\text{C}$ :seen, on ilmoitettu käytettäessä samanaikaisesti topiramaattia ja valproiinihappoa sekä hyperammonemian yhteydessä että ilman hyperammonemiaa. Tämä haittavaikutus potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti topiramaattia ja valproaattia, voi ilmetä topiramaattihoidon aloittamisen tai topiramaatin vuorokausiannoksen suurentamisen jälkeen.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetyt**

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana raskauden estämiseksi ja jatkettava ehkäisyä käyttöä vähintään 4 viikkoa viimeisen Qsiva-hoitokerran jälkeen. Ennen Qsiva-hoidon aloittamista naiselle, joka voi tulla raskaaksi, on tehtävä raskaudesta ja neuvottava potilasta käyttämään erittäin tehokasta ehkäisymenetelmää' (ks. kohta 4.5). Potilaalle on kerrottava kaikista Qsiva-valmisteen raskaudenaikaiseen käyttöön liittyvistä riskeistä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

### Raskaus

Qsiva on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kappale 4.3).

Topiramaatti on tunnetusti teratogeeninen eläimille (ks. kohta 5.3) ja ihmisille.

Ihmisillä topiramaatti läpäisee istukan, ja samanlaisia pitoisuuksia on raportoitu napanuoraveressä ja äidin veressä.

Raskausrekistereistä saadut kliiniset tiedot osoittavat, että topiramaatille altistuneilla vauvoilla on

- suurentunut synnyntäisten epämuodostumien (erityisesti huuli-/kitalakihalaktion, hypospadian ja eri elinjärjestelmiin liittyvien poikkeavuuksien) riski, jos altistus tapahtuu ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana. Pohjois-Amerikan epilepsialääkkeiden käyttäjien raskausrekisterin tiedot topiramaattimonoterapiasta osoittivat noin kolme kertaa suuremman

merkittävien synnynäisten epämuodostumien (4,3 %) prevalenssin verrattuna viiteryhmään, joka ei käyttänyt epilepsialääkkeitä (1,4 %). Topiramaatilla hoidetuilla naisilla, jotka ovat saaneet synnynäisesti epämuodostuneen lapsen, näyttää olevan epämuodostumariski seuraavissa raskauksissa, kun he altistuvat topiramaatille.

- suurempi pienen syntymäpainon (< 2 500 grammaa) prevalenssi kuin viiteryhmällä
- suurempi SGA- (pienikokoinen gestatioikään nähden) prevalenssi (määritelmän mukaan syntymäpaino 10. persentiilin alapuolella korjattuna gestatioiän mukaan, ositettuna sukupuolen mukaan). Pienikokoisuuslöydöksen pitkäkestoisia vaikutuksia ei voitu määrittää.

#### Imetys

Eläinkokeissa on havaittu topiramaatin erittyvän maitoon. Topiramaatin erittymistä ihmisen rintamaitoon ei ole arvioitu kontrolloiduissa tutkimuksissa. Niukat havainnot potilaista viittaavat topiramaatin laajamittaiseen erittymiseen ihmisen rintamaitoon. Hoitoa saaneiden äitien rintaruokkimissa vastasyntyneissä/imeväisissä havaittuja vaikutuksia ovat ripuli, uneliaisuus, ärtyvyys ja riittämätön painonnousu.

Ei tiedetä, erittykö fentermiini ihmisen rintamaitoon.

Qsiva-valmistetta ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

#### Hedelmällisyys

Topiramaatin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole varmistettu.

Julkaistuja tietoja fentermiinin mahdollisista haitallisista vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Qsiva-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Kognitiivisia vaikutuksia, pääasiassa tarkkaavuuden puutetta, voi esiintyä. Topiramaatin käytön yhteydessä on raportoitu uneliaisuutta, huimausta, näköhäiriöitä ja/tai näön sumenemista.

Erityisiä tutkimuksia ajokyvystä ja koneidenkäyttökyvystä ei ole tehty. Autoa ajettaessa tai raskaita koneita käytettäessä on noudatettava varovaisuutta, kunnes Qsiva-valmisteen vaikutukset kyseiseen henkilöön on saatu selville.

### **4.8 Haittavaikutukset**

Kaikkein oleellisimmassa 1 vuoden kohortissa Qsiva-valmisteen turvallisuutta arvioitiin kliinisten tutkimusten tietokannasta, joka sisälsi tiedot 3 879 potilaasta (2 318 hoidettu Qsiva-valmisteella, 1 561 lumelääkkeellä). Nämä potilaat osallistuivat Qsiva-valmisteen kliiniseen tutkimusohjelmaan, joka käsitti 1 vuoden laihdutushoidon ylipainoisille ja lihaville aikuispotilaille. 2 vuoden kohortti puolestaan koostui yhdestä tutkimuksesta ja käsitti 675 tutkittavaa, joista 448 sai Qsiva-hoitoa.

Yleisimmin raportoituja Qsiva-hoidon haittavaikutuksia 1 vuoden kohortissa olivat suun kuivuminen (15 %), parestesia (15 %) ja ummetus (10 % potilaista).

Seuraavassa taulukossa on lueteltu ne Qsiva-valmisteen käytön yhteydessä kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset, jotka esiintyivät useammin Qsiva-hoitoa saaneilla potilailla kuin lumelääkettä saaneilla potilailla 1 vuoden kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa. Haittavaikutukset on esitetty kussakin esiintymistiheysryhmässä raportointiprosenttinsa mukaisesti laskevassa järjestyksessä. Esiintymistiheydet on esitetty seuraavasti: Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ja melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ). Myyntiintulon jälkeisen haittaseurannan aikana raportoidut haittavaikutukset on otettu mukaan esiintymistiheydellä ”tuntematon”.

**Taulukko 2 Qsiva-valmisteen haittavaikutukset, joiden ilmaantuvuus oli kliinisissä tutkimuksissa suurempi kuin ilmaantuvuus lumelääkkeen käytön yhteydessä\***

<b>Elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Esiintymistiheys: Haittavaikutus</b>
Infektiot	<b>Melko harvinainen:</b> virtsatieinfektio <b>Harvinainen:</b> hengitystieinfektio, sinuiitti, influenssa, bronkiitti, kandidiaasi, korvatulehdus <b>Tuntematon:</b> virusgastroenteriitti
Veri ja imukudos	<b>Melko harvinainen:</b> anemia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	<b>Yleinen:</b> anoreksia <b>Melko harvinainen:</b> hypokalemia, hypoglykemia, nesteretentio, dehydraatio, ruokahalun lisääntyminen <b>Harvinainen:</b> metabolinen asidoosi, kihti
Psyykkiset häiriöt	<b>Yleinen:</b> unettomuus, masennus, ahdistuneisuus <b>Melko harvinainen:</b> hermostuneisuus, sukupuolivietin muutokset, mielialamuutokset, agitaatio, sekavuustila, unihäiriö (mukaan lukien epänormaali unet ja painajaiset), levottomuus, itku, stressi, mielialojen epävakaisuus, emotionaalinen häiriö, apatia, suuttumus, paniikkikohtaus, vainoharhaisuus <b>Harvinainen:</b> itsemurha-ajatukset, aggressio, anhedonia, surureaktio, bruksismi, ruoka-aversio, hallusinaatio, ajan ja paikan tajun hämärtyminen, dysfemia <b>Tuntematon:</b> itsemurhayritys, sairaaloinen puheliaisuus
Hermosto	<b>Hyvin yleinen:</b> parestesia <b>Yleinen:</b> päänsärky, makuhäiriö, huimaus, tarkkaavaisuushäiriö, hypestesia, muistin heikkeneminen <b>Melko harvinainen:</b> amnesia, letargia, uneliaisuus, afasia, vapina, kognitiivinen häiriö, makuastein vajavuus, migreeni, huonolaatuinen uni, synkopee, neuropatia, psykomotorinen hyperaktiivisuus, haistamisharha, levottomien jalkojen oireyhtymä, poltteleva tunne, dysartria, poikkeava koordinaatio <b>Harvinainen:</b> formikaatio <b>Tuntematon:</b> kouristuskohtaus, neuralgia
Silmät	<b>Yleinen:</b> näön sumeneminen, silmien kuivuminen <b>Melko harvinainen:</b> silmäkipu, luomikouristus, valonarkuus, fopsia, kahtena näkeminen, silmän kutina <b>Harvinainen:</b> lisääntynyt kyynelnesteen erityys, glaukooma, sidekalvon verenvuoto <b>Tuntematon:</b> ahdaskulmaglaukooma, ohimenevä sokeus, kaihi, mydriaasi, makuladegeneraatio, uveitti
Kuulo ja tasapainoelin	<b>Melko harvinainen:</b> tinnitus, heitehuimaus <b>Harvinainen:</b> kuurous, korvakipu <b>Tuntematon:</b> huonokuuloisuus, välikorvan effusio
Sydän	<b>Yleinen:</b> sydämentykytykset <b>Melko harvinainen:</b> takykardia <b>Harvinainen:</b> eteisvärinä, rytmihäiriö <b>Tuntematon:</b> sydämen vajaatoiminta
Verisuonisto	<b>Melko harvinainen:</b> punoitus, hypotensio, hypertensio <b>Harvinainen:</b> syvä laskimotromboosi
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<b>Melko harvinainen:</b> yskä, nenäverenvuoto, hengenahdistus, nielun ja kurkunpään kipu, nenän sivuonteloiden tukkoisuus, nenän tukkoisuus, nenänielusta valuva erite <b>Harvinainen:</b> kurkun kuivuminen, nuha <b>Tuntematon:</b> nenän polyypit, akuutti hengitysvaje
Ruoansulatuselimistö	<b>Hyvin yleinen:</b> suun kuivuminen, ummetus <b>Yleinen:</b> pahoinvointi, ripuli, vatsakipu, dyspepsia <b>Melko harvinainen:</b> ilmavaivat, gastroesofageaalinen refluksi, oksentelu, röyhtäily <b>Harvinainen:</b> pahanhajuinen hengitys, ienkipu, kielitulehdus, kielikipu, peräpukamat, epäsäännölliset suolen liikkeet <b>Tuntematon:</b> nielemishäiriö, epämukava tunne suussa, yökkääminen
Maksa ja sappi	<b>Harvinainen:</b> kolelitiaasi, kolekystiitti

<b>Elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Esiintymistiheys: Haittavaikutus</b>
Iho ja ihonalainen kudus	<b>Yleinen:</b> hiustenlähtö <b>Melko harvinainen:</b> kutina, ihottuma, ihon kuivuminen, liihakikoilu, akne, epänormaali ihon haju, urtikaria, eryteema, poikkeava hiusten rakenne <b>Harvinainen:</b> kynsien halkeilu <b>Tuntematon:</b> angioedeema
Luusto, lihakset ja sidekudos	<b>Melko harvinainen:</b> lihasspasmit, raajakipu, lihaskipu, nivelkipu, selkäkipu, lihasten heikkous, lihasten nyintä <b>Harvinainen:</b> lihasten kireys
Munuaiset ja virtsatiet	<b>Melko harvinainen:</b> munuaiskivitauti, tihentynyt virtsaamistarve, virtsaamisen aloitusvaikeus, yöaikainen virtsaamistarve <b>Harvinainen:</b> epänormaali virtsan haju <b>Tuntematon:</b> akuutti munuaisvaurio
Sukupuolielimet ja rinnat	<b>Melko harvinainen:</b> erektiohäiriö, kuukautishäiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<b>Yleinen:</b> väsymys, ärtyvyys, jano, hermostuneisuus <b>Melko harvinainen:</b> astenia, epänormaali tunne, palelu, elimistön ääreisosien turvotus, rintakipu, lisääntynyt energia, kuumotus <b>Harvinainen:</b> kävelyhäiriö <b>Tuntematon:</b> vierasesinetuntemus
Tutkimukset	<b>Melko harvinainen:</b> sykkeen nousu, veren bikarbonaattiarvon lasku, veren kaliumarvon lasku, epänormaali tulos maksan toimintakokeessa, heikentynyt kreatiniinin munuaispuhdistuma <b>Harvinainen:</b> veren kreatiniiniarvon nousu, veren glukoosiarvon nousu <b>Tuntematon:</b> veren glukoosiarvon lasku, veren TSH-arvon nousu, veren triglyseridiarvon nousu, glykosyloituneen hemoglobiinin arvon nousu
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	<b>Harvinainen:</b> kaatuminen
Inmuunijärjestelmä	<b>Tuntematon:</b> yliherkkyys

\*Haittavaikutusta ei otettu mukaan, jos Qsiva-hoidosta sitä raportoitiin vain yksi tapaus. Haittavaikutukset sisällytettiin taulukkoon myös, jos ilmaantuvuus Qsiva-hoidossa ei ollut suurempi kuin lumelääkehoitoa saaneilla, mutta myyntiintulon jälkeen ilmoituksia saatiin > 3 kappaletta. Haittavaikutuksia, joiden esiintymistiheydeksi on merkitty ”tuntematon” ilmoitettiin vain myyntiintulon jälkeen.

### Valikoitujen haittavaikutusten/haittatapahtumien kuvaus:

#### *Parestesia*

Kliinisissä tutkimuksissa (1 vuoden kohortti) parestesian esiintymistiheys suureni annosriippuvaisesti Qsiva-hoitoa saaneilla verrattuna lumelääkettä saaneisiin: 3,3 % Qsiva-annoksella 3,75/23 mg, 11,8 % Qsiva-annoksella 7,5 /46 mg, 17,3 % Qsiva-annoksella 15/92 mg ja 1,2 % lumelääkkeellä. Oireet luonnehdittiin tyypillisesti käsien ja jalkojen kihelmöinniksi. Vakavia parestesiahaittavaikutuksia ei ilmoitettu, ja oireet olivat vaikeusasteeltaan lieviä suurimmalla osalla potilaista (80-86 %). Parestesiaoireet kestivät noin 3 kuukautta ja korjautuivat spontaanisti noin 75-80 %:lla potilaista hoidon jatkuessa.

#### *Psyykkiset häiriöt*

Kliinisissä tutkimuksissa (1 vuoden kohortti) ilmeni annosriippuvainen psyykkisiin häiriöihin viittaavien haittavaikutusten kohonnut riski Qsiva-hoidon yhteydessä (15,8 % annoksella 3,75/23 mg, 14,5 % annoksella 7,5/46 mg ja 20,6 % annoksella 15/92 mg) verrattuna lumelääkkeeseen (10,3 %). Psyykkiset häiriöt olivat useimmiten unihäiriöitä tai masennukseen tai ahdistukseen liittyviä. Suurin osa (94 %) haittavaikutuksista oli voimakkuudeltaan lieviä tai keskivaikeita. Yhtään vakavaa tapahtumaa ei ilmoitettu.

Masennukseen viittaavia haittavaikutuksia ilmoitettiin 5,0 %:lla (annos 3,75/23 mg), 3,8 %:lla (annos 7,5/46 mg) ja 7,7 %:lla (annos 15/92 mg) Qsiva-valmistetta saaneista potilaista verrattuna 3,4 %:iin lumelääkeryhmässä. Ahdistusta ja siihen liittyviä haittavaikutuksia ilmoitettiin 4,6 %:lla (annos 3,75/23 mg), 4,8 %:lla (annos 7,5/46 mg) ja 7,9 %:lla (annos 15/92 mg) Qsiva-valmistetta saaneista potilaista verrattuna 2,6 %:iin lumelääkeryhmässä. Lisäksi Qsiva- ja lumelääkeryhmässä ilmoitettiin kummassakin yhdestä keskivaikeasta itsemurha-ajatusten tapauksesta.

### *Kognitiiviset häiriöt*

Kliinisissä tutkimuksissa (1 vuoden kohortti) kognitiivisiin häiriöihin viittaavien haittavaikutusten ilmaantuvuus suureni Qsiva-ryhmissä 3,75/23 mg (2,1 %), 7,5/46 mg (5,0 %) ja 15/92 mg (7,6 %) verrattuna lumelääkkeeseen (1,5 %). Kognitiiviset häiriöt olivat suurimmaksi osaksi tarkkaavuushäiriöitä ja muistin heikkenemistä. Suurin osa (97 %) kognitiivisten häiriöiden tapahtumista oli voimakkuudeltaan lieviä tai keskivaikeita. Yhtään vakavaa tapahtumaa ei ilmoitettu.

### *Sydän*

Kliinisissä tutkimuksissa (1 vuoden kohortti) sydänvaivoihin viittaavien ilmoitettujen haittavaikutusten ilmaantuvuus oli 1,7 % Qsiva-annoksella 3,75/23 mg, 3,8 % annoksella 7,5/46 mg ja 3,5 % annoksella 15/92 mg verrattuna lumelääkeryhmän 1,8 %:iin. Sydämen toimintaan kohdistuvat haittavaikutukset liittyivät useimmiten sydämen rytmihäiriöihin. Sydämen rytmihäiriöihin (useimmiten sydämen tykytys, sykkeen nousu, takykardia) viittaavia haittavaikutuksia ilmoitettiin 1,3 %:lla (annos 3,75/23 mg), 4,2 %:lla (annos 7,5/46 mg) ja 4,7 %:lla (annos 15/92 mg) Qsiva-valmistetta saaneista potilaista verrattuna 1,8 %:iin lumelääkeryhmässä. Vakavia rytmihäiriötapahtumia ilmoitettiin 0,2 %:lla Qsiva-valmistetta saaneista potilaista verrattuna lumelääkeryhmän 0,3 %:iin. Kaikki haittavaikutukset olivat voimakkuudeltaan lieviä tai keskivaikeita.

### *Seerumin kreatiiniini*

Qsiva voi aiheuttaa seerumin kreatiiniinipitoisuuden nousua, mikä heijastaa munuaisten toiminnan heikkenemistä (glomerulusten filtraationopeus). Qsiva 15/92 mg -annoksen vaikutuksia glomerulusten filtraationopeuteen arvioitiin tutkimuksessa OB-404, joka oli 4 viikon tutkimus terveillä ylipainoisilla lihavilla aikuisilla. Qsiva 15/92 mg -hoitoon liittyi glomerulusten filtraationopeuden pienentyminen mitattuna joheksolin puhdistumalla (iGFR); -14,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (-15,8 %) vs. 1,08 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (1,2 %) lumelääkeryhmässä hoidon lopussa. *Tutkimuksen lopussa* (4 viikkoa hoidon lopettamisen jälkeen) iGFR:n keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli -3,8 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (-4,0 %) Qsiva-hoitoa saaneilla vs. 2,34 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (2,6 %) lumelääkettä saaneilla.

Vaiheen 3 tutkimuksissa havaittiin 4-8 viikon hoidon jälkeen seerumin kreatiiniinipitoisuuksien huipun nousseen noin 15 %. Keskimäärin seerumin kreatiiniinipitoisuudet laskivat myöhemmin asteittain, mutta pysyivät koholla lähtötilanteen kreatiiniarvoihin verrattuna. Tässä populaatiossa keskimääräinen arvioitu glomerulusten filtraationopeus (GFR) MDRD-yhtälöllä laskettuna pieneni 4 viikon hoidon jälkeen samanlaisella prosenttiosuudella. Arvioitu GFR nousi keskimäärin myöhemmin asteittain, mutta pysyi lähtötilanteen arvojen alapuolella (-5,4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Qsiva-valmisteen kontrolloiduissa 1 vuoden tutkimuksissa seerumin kreatiiniiniarvojen  $\geq 0,3$  mg/dl nousujen ilmaantuvuus koska tahansa hoidon aikana oli 7,2 % Qsiva-annoksella 7,5/46 mg ja 8,4 % annoksella 15/92 mg verrattuna lumelääkeryhmän 2,0 %:iin. Seerumin kreatiiniiniarvojen nousu  $\geq 50$  % lähtötilannetta korkeammaksi esiintyi 2,0 %:lla Qsiva 7,5/46 mg -annoksen saaneista ja 2,8 %:lla Qsiva 15/92 mg -annoksen saaneista verrattuna lumelääkeryhmän 0,6 %:iin. Seerumin kreatiiniinipitoisuus laski keskimäärin asteittain ajan myötä, mutta pysyi koholla lähtötilanteen kreatiiniiniarvoihin verrattuna.

Pitkäkestoisien hoidon vaikutusta munuaisten toimintaan ei tiedetä. Siksi seerumin kreatiiniiniarvon mittaaminen ennen Qsiva-hoidon aloittamista ja Qsiva-hoidon aikana on suositeltavaa.

Kliinisissä tutkimuksissa (1 vuoden kohortti) kreatiiniinin munuaispuhdistuman laskua, virtsan albumiini-/kreatiiniisuhteen nousua ja veren kreatiiniiniarvon nousua ilmoitettiin kutakin haittavaikutuksina 0,1 %:lla Qsiva-hoitoa saaneiden potilaiden ryhmissä. Vain virtsan albumiini-/kreatiiniisuhteen nousua ilmoitettiin yhdellä lumelääkepotilaalla (0,1 %).

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

#### 4.9 Yliannostus

Merkittävän Qsiva-yliannostuksen tapauksessa hoito on pääasiassa oireenmukaista. Aktiivihiihoitoa voi käyttää.

##### Fentermiini

Hyväksytyyn käyttöaiheeseen monoterapiana käytetyn fentermiinin akuutista yliannostuksesta saatujen kokemusten mukaan yliannostukseen voi liittyä seuraavanlaisia oireita: levottomuus, vapina, heijasteiden kiihtyneisyys, nopea hengitys, sekavuus, aggressiivisuus, hallusinaatiot, paniikkitilat. Keskushermostostimulaatiota seuraa yleensä väsymys ja masennus. Sydän- ja verisuonivaikutuksia ovat muun muassa rytmihäiriöt, korkea tai matala verenpaine sekä verenkierron romahtaminen. Ruoansulatuskanavan oireita ovat muun muassa pahoinvointi, oksentelu, ripuli ja vatsakrampit. Kuolemaan johtava myrkytys päättyy yleensä kouristuksiin ja koomaan.

Akuutin fentermiinimyrkytyksen hoito on pääasiassa oireenmukaista. Liiallisen keskushermostostimulaation lieventämiseen voidaan käyttää barbituraattia. Virtsan asidifikaatio lisää fentermiinin erittymistä. Laskimoon annettavaa fentolamiinia on ehdotettu avuksi mahdolliseen akuuttiin, vaikeaan hypertensioon, jos hypertensio komplisoi fentermiinin yliannostusta.

##### Topiramaatti

Topiramaatin yliannostus on johtanut vaikeaan metaboliseen asidoosiin. Muita löydöksiä ja oireita ovat muun muassa kouristukset, uneliaisuus, puhehäiriöt, näön sumeneminen, kahtena näkeminen, älyllisen toiminnan heikkeneminen, letargia, epänormaali koordinaatio, stupor, matala verenpaine, vatsakipu, agitaatio, huimaus ja masennus. Kliiniset seuraukset eivät useimmissa tapauksissa olleet vaikeita, mutta kuolemia on ilmoitettu usean lääkevalmisteen yliannostuksen jälkeen, kun niihin liittyi grammoissa mitattavia määriä topiramaattia. Eräs potilas, joka oli niellyt 96-110 g topiramaattia otettiin sairaalaan, ja hänen koomansa kesti 20-24 tuntia. Täydellinen toipuminen tapahtui 3-4 päivän kuluttua.

Aktiivihiihden on osoitettu adsorboivan topiramaattia *in vitro*. Hemodialyysi on tehokas tapa poistaa topiramaattia elimistöstä.

Myyntiintulon jälkeisessä haittaseurannassa on ilmoitettu yhdestä yliannostustapauksesta.

### 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

#### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: laihdutuslääkkeet, lukuun ottamatta dieettivalmisteita. ATC-koodi: A08A.

##### Vaikutusmekanismi

Qsiva on fentermiinin ja topiramaatin yhdistelmä. Molemmat lääkkeet heikentävät ruokahalua, mutta eri mekanismeilla.

Fentermiini kuuluu lääkkeisiin, jotka hoitavat lihavuutta ensisijaisesti heikentämällä ruokahalua. Fentermiinin vaikutusmekanismi painonpudotuksessa on anorektinen vaikutus, joka tapahtuu vapauttamalla noradrenaliinia hypotalamukseen. Qsiva-valmisteen sisältämät kliiniset

fentermiiniannokset stimuloivat noradrenaliinin vapautumista. Niillä on merkityksetön vaikutus dopamiiniin eikä sentraalista tai perifeeristä vaikutusta serotoniiniin (5-HT).

Saatavilla olevat farmakologiset todisteet viittaavat siihen, että topiramaatin aiheuttama painonpudotus saattaa olla tulosta lisääntyneestä kylläisyyden tunteesta, joka johtuu maha-suolikanavan liikkuvuuden vähenemisestä, lisääntyneestä energiankulutuksesta ja vähentyneestä kalorinsaannista.

Topiramaatin ensisijainen farmakologinen mekanismi on hiilihappoanhydraasientsyymin inhibitio, jonka on osoitettu osallistuvan lipidien biosynteesiin, diureesiin ja verenpaineen laskemiseen. Lisäksi topiramaatin on osoitettu moduloivan maksan geenejä, mukaan lukien niitä, jotka koodaavat metabolisten entsyymien ja lipidimetaboliaan osallistuvien signaalintiproteiinien ekspressoitumista.

### Kliininen teho

Qsiva-valmisteen vaikutusta painonpudotukseen 1 vuoden hoidon jälkeen tutkittiin lihavilla potilailla (EQUIP-tutkimus; OB-302) ja lihavilla ja ylipainoisilla potilailla, joilla oli merkittäviä samanaikaisia sairauksia (CONQUER-tutkimus; OB-303). Lihaville potilaille tehdyssä vaiheen 3 lisätutkimuksessa arvioitiin Qsiva-valmisteen turvallisuutta ja tehokkuutta 6 kuukauden hoidon aikana (OB-301). Kaikissa tutkimuksissa osoitettiin, että Qsiva-valmistetta saaneet potilaat pudottivat enemmän painoa kuin pelkällä fentermiinillä tai topiramaatilla hoidetut.

Tiedot, jotka saatiin hoitoaikeen mukaisen populaation (ITT-populaation) 3 678 potilaasta näistä yksittäisistä 1 vuoden tutkimuksista osoittivat, että Qsiva-hoito yhdessä vähäkalorisen ruokavalion ja lisääntyneen fyysisen aktiivisuuden kanssa tuotti 1 vuoden kohdalla keskimääräisen painonpudotuksen, joka oli 5,1 % Qsiva-annoksella 3,75/23 mg, 7,8 % annoksella 7,5/46 mg ja 9,8-10,9 % annoksella 15/92 mg. Lumelääkeryhmässä keskimääräinen painonpudotus oli 1,2-1,6 %. Erot verrattuna lumelääkkeeseen olivat tilastollisesti merkitsevät kaikilla Qsiva-annoksilla. 1 vuoden kohdalla 5 %:n, 10 %:n tai 15 %:n painonpudotuksen saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus oli suurempi kaikilla Qsiva-annostasoilla kuin lumelääkkeellä (taulukko 3).

**Taulukko 3 5 %:n, 10 %:n ja 15 %:n painonpudotuksen 1 vuoden kohdalla saavuttaneiden potilaiden (hoitoaikeen mukainen populaatio) prosenttiosuus**

Painonpudotusprosentti	Hoitoryhmä	Painonpudotusprosentin saavuttaneiden potilaiden määrä / altistuneiden määrä (%)	
		[p-arvo (Qsiva vs. lumelääke)]	
		OB-302	OB-303
5 %	Lumelääke	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 %	Lumelääke	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 %	Lumelääke	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-arvo (Qsiva vs. lumelääke): < 0,001

Qsiva-valmisteen vaikutukset painonpudotukseen havaittiin sukupuolen, iän, rodun, lähtötilanteen BMI:n ja diabetesstatuksen mukaisissa aliryhmissä. 1 vuoden kohdalla Qsiva-hoito tuotti tilastollisesti merkitseviä systolisen ja diastolisen verenpaineen laskuja lähtötilanteeseen verrattuna. CONQUER-tutkimuksessa annos 7,5 mg/46 mg alensi systolista verenpainetta 4,7 mmHg ja annos 15 mg/92 mg 5,6 mmHg verrattuna lumelääkeryhmän 2,4 mmHg:n alenemaan. Sekä triglyseridiarvot ja tiheän lipoproteiinikolesterolin (HDL-C) arvot paranivat lähtötilanteesta verrattuna lumelääkkeeseen kaikissa vaiheen 3 tutkimuksissa.

Hemoglobiiniarvo A1c (HbA1c) ja verengluukoosin paastoarvo alenivat yhdenmukaisesti ja merkittävästi lähtötilanteesta verrattuna lumelääkkeeseen kaikissa vaiheen 3 tutkimuksissa. CONQUER-tutkimuksessa seerumin paastogluukoosipitoisuudet alenivat 9,7 ja 11,9 mg/dl lähtötilanteeseen verrattuna diabetespotilailla, jotka saivat Qsiva-annosta vastaavasti 7,5 mg/46 mg ja 15 mg/92 mg, verrattuna lumelääkkeen tuottamaan alenemaan, joka oli 5,6 mg/dl.

Yli 1 vuoden pituinen Qsiva-hoito (15 mg/92 mg) sai aikaan 58 %:n laskun vuosittaisessa tyyppin 2 diabeteksen ilmaantuvuudessa lihavilla verrattuna lumelääkkeeseen. CONQUER-tutkimuksessa arvioiduilla ei-diabetespotilailla eteneminen tyyppin 2 diabetekseen ilmeni 4,5 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista, 3,1 %:lla Qsiva 7,5 mg/46 mg -annosta saaneista ja 1,9 %:lla Qsiva 15 mg/92 mg -annosta saaneista.

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen

Fentermiinin biologinen hyötyosuus (75-85 %) ja topiramaatin biologinen hyötyosuus (81-95 %) on suuri. Kun Qsiva-valmistetta oli annettu suun kautta, fentermiinin ja topiramaatin huippupitoisuudet plasmassa ilmenivät mediaanilta (vaihteluväli)  $T_{max}$  6 tuntia (2-10) ja 10 tuntia (7-16) annoksen jälkeen. Ruoalla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta fentermiinin tai topiramaatin biologiseen hyötyosuuteen.

### Jakautuminen

Plasman proteiineihin reversiibelisti sitoutuvan fentermiinin (17,5 %) tai topiramaatin (13-17 %) fraktio on pieni. Topiramaatilla on havaittu pienen kapasiteetin sitoutumiskohta punasolujen sisällä/päällä. Tämä sitoutumiskohta voi saturoitua plasmapitoisuuksien ollessa yli 4 µg/ml. Suun kautta otetun Qsiva 7,5 mg 46 mg -kerta-annoksen jälkeen fentermiinin keskimääräinen jakautumistilavuus oli 369 litraa ja topiramaatin 76,4 litraa.

### Biotransformaatio

Topiramaatti ja fentermiini eivät metaboloitu laajasti ja eliminoituvat pääasiassa muuttumattomina virtsaan. Ihmisillä on havaittu kuusi topiramaatin metaboliittia, jotka muodostuvat hydroksylaation, hydrolyysin ja glukuronidaation kautta, eikä mikään näistä metaboliiteista ole osuudeltaan enempää kuin 5 % annetusta annoksesta. *In vitro* -tutkimukset osoittivat, että fentermiinin niukasta metaboliasta vastaava ensisijainen entsyymi on CYP3A4. Topiramaatti on heikko CYP3A4:n indusori ja heikko CYP2C19:n inhibiittori *in vitro*.

### Eliminaatio

Fentermiinin eliminaation terminaalinen puoliintumisaika ( $t_{1/2}$ ) oli 21 tuntia ja topiramaatin 49 tuntia. Fentermiinin näennäinen kokonaispuhdistuma (CLF) plasmasta suun kautta annon jälkeen oli 7,84 l/h ja topiramaatin 1,35 l/h. Noin 75-85 % annetusta fentermiiniannoksesta ja 70 % annetusta topiramaattiannoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan. Fentermiinin osalta 3-4 % annetusta annoksesta erittyi ihmisen virtsaan p-hydroksyloituneena ja < 5 % N-oksidaatiotuotteina.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Qsiva-valmisteen kerta-annoksen ja usean annoksen jälkeen topiramaatin ja fentermiinin plasman  $C_{max}$ - ja AUC-arvot suurenivat lineaarisesti annoksen suurenemisen mukaan. Fentermiinin plasman  $C_{max}$ - ja AUC-arvot suurenivat noin 2,5-2,9-kertaisiksi ja topiramaatin 3,7-5,2-kertaisiksi useiden Qsiva-annosten jälkeen.

### Munuaisten vajaatoiminta

Ennakolta arvioitiin, että vaikeaa, keskivaikeaa tai lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla plasman AUC<sub>ss</sub>-altistusarvot olisivat fentermiinin osalta 150 %, 59 % ja 24 % suuremmat ja topiramaatin osalta 134 %, 59 % ja 25 % suuremmat kuin tutkittavilla, joilla munuaisten toiminta oli normaalia. Tämä arvio perustui populaatiofarmakokineettiseen analyysiin kaikilla annostasoilla. Tietoa Qsiva-valmisteen farmakokineetikasta potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus, ei ole (ks. kohta 4.2).

Fentermiinin ja topiramaatin lopullisia populaatiofarmakokineettisia malleja käyttämällä tehtiin Monte-Carlo-simulaatioita altistusasteiden ennustamiseksi lihavilla tutkittavilla, joiden munuaisten toimintakyky vaihteli (ks. taulukko 4).

**Taulukko 4 Fentermiinin ja topiramaatin keskimääräiset pitoisuudet vakaassa tilassa ennustettuna potilaille, joiden munuaisten toiminta on normaalia tai joilla on munuaisten vajaatoimintaa, kun käytetään suositeltuja annostasoja**

Annostustiheys	Annostasot	Keskiarvo (variaatiokerroin) Keskimääräiset pitoisuudet (fentermiini [ng/ml], topiramaatti [µg/ml])			
		Normaali munuaisten toiminta	Lievä munuaisten vajaatoiminta	Keskivaikea munuaisten vajaatoiminta	Vaikea munuaisten vajaatoiminta
Joka toinen päivä	Fentermiini 3,75 mg				24,2 (36,8 %)
	Topiramaatti 23 mg				0,843 (27,2 %)
Kerran vuorokaudessa	Fentermiini 3,75 mg	19,0 (35,4 %)	23,6 (33,8 %)	30,3 (34,7 %)	47,5 (37,2 %)
	Topiramaatti 23 mg	0,706 (29,0 %)	0,883 (28,9 %)	1,13 (28,5 %)	1,66 (27,6 %)
	Fentermiini 7,5 mg	38,0 (35,4 %)	47,2 (33,8 %)		
	Topiramaatti 46 mg	1,41 (29,0 %)	1,77 (28,9 %)		
	Fentermiini 11,25 mg	57,0 (35,4 %)			
	Topiramaatti 69 mg	2,12 (29,0 %)			
	Fentermiini 15 mg	76,1 (35,4 %)			
	Topiramaatti 92 mg	2,83 (29,0 %)			

#### *Maksan vajaatoiminta*

Potilailla, joilla oli lievä (Child-Pugh-pisteet 5-6) tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-pisteet 7-9), altistus fentermiinille oli 37 % ja 60 % suurempi kuin terveillä kaltaistetuilla verrokeilla. Topiramaatin farmakokinetiikka ei muuttunut, kun potilaalla oli lievä tai vaikea maksan vajaatoiminta verrattuna terveisiin kaltaistettuihin verrokkeihin. Tietoa farmakokinetiikasta potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-pisteet  $\geq 10$ ), ei ole (ks. kohta 4.2).

#### *Iäkkäät*

Iällä (18-70 vuotta) ei vaikuttanut olevan kliinisesti merkittävää vaikutusta Qsiva-valmisteeseen farmakokinetiikkaan populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella.

#### *Muut erityisryhmät*

BMI:llä ei yleisesti ottaen vaikuttanut olevan kliinisesti merkittävää vaikutusta Qsiva-valmisteeseen farmakokinetiikkaan populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevat prekliiniset tiedot fentermiinistä tai topiramaatista yksinään eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Topiramaatin tiedetään tunnetusti olevan teratogeeninen eläimille, mukaan lukien hiiret, rotat ja kanit, sekä ihmisille (ks. kohta 4.6).

Rottien ja kanien alkio-sikiökehitystutkimuksissa topiramaattia tai fentermiiniä testattiin joko yksin tai yhdistelmänä elinmuodostuksen aikana. Yksinään annettu topiramaatti tai fentermiini ei aiheuttanut emoon, alkioon tai sikiöön kohdistuvaa toksisuutta rotilla tai kaneilla. Hoito topiramaatin ja

fentermiinin yhdistelmällä aiheutti sikiön painon laskua rotilla, mutta teratogeenisuutta ei havaittu annoksilla, jotka eivät aiheuttaneet emolle toksisuutta. Kaneilla ei havaittu emoon tai alkioon tai sikiöön kohdistuvaa toksisuutta. Rotilla altistusmarginaalin ei havaittua hättävää vaikutusta -tasolta (NOAEL) kliinisen annoksen tasolle arvioitiin olevan < 1 fentermiinin osalta ja 2 × topiramaatin osalta. Kaneilla altistusmarginaalit kliiniseen annokseen suurimmasta testatusta annoksesta olivat < 1 fentermiinin osalta ja 2 × topiramaatin osalta.

Rottien pre- ja postnataalikehityksen tutkimuksessa topiramaattia tai fentermiiniä annettiin joko erikseen tai yhdistelmänä alkaen tiineyden päivästä 6, ja sitä jatkettiin imetyksen päivään 20. Pelkällä fentermiinillä annettuun hoitoon liittyi alhaisempi gestaatio- ja imetyspaino, vähäisempi gestaatiopainonnousu, vähäisempi ruoankulutus gestaation aikana, huono poikasten eloonjäänti, emon laiminlyönti varhain imetyksen aikana sekä poikasten pienemmät painot vieroituksesta syntymän jälkeiseen päivään 28 asti. Hoitoon pelkällä topiramaatilla liittyi alhaisempi poikasten paino imetyksen aikana ja päivään 28 asti syntymän jälkeen. Fentermiinin ja topiramaatin yhdistelmällä annettuun hoitoon liittyi alhaisempi gestaatio- ja imetyspaino, alhaisempi gestaatiopainonnousu, vähäisempi ruoankulutus gestaation ja imetyksen aikana, huono poikasten eloonjäänti, emon laiminlyönti varhain imetyksen aikana sekä poikasten pienemmät painot syntymähetkellä ja koko imetyksen ajan, viiveet useiden fyysisten kehitysparametrien alkamisessa (korvalehtien avautuminen ja silmien avautuminen) sekä viiveitä sukupuolikiänsä saavuttamisessa. Altistusmarginaalin NOAEL-tasolta kliiniseen annokseen arvioitiin olevan < 1 fentermiinin osalta ja 2 × topiramaatin osalta.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### Kapselin sisältö

Sakkarosi

Maissitärkkelys

Hypromelloosi

Mikrokiteinen selluloosa

Metyyliselluloosa

Etyyliselluloosa

Povidoni

Talkki

#### Kapseli

*Qsiva 3,75 mg/23 mg säädellysti vapauttava kova kapseli*

Gelatiini

Titaanioksidi (E171)

Briljanttisininen FCF (E133)

Erytrosiini (E127)

valkoinen painomuste: titaanioksidi (E171), sellakka, propeeniglykoli, simetikoni

*Qsiva 7,5 mg/46 mg säädellysti vapauttava kova kapseli*

Gelatiini

Titaanioksidi (E171)

Briljanttisininen FCF (E133)

Erytrosiini (E127)

Tartratsiini (E102)

Paraoranssi FCF (E110)

musta painomuste: musta rautaoksidi (E172), sellakka, propeeniglykoli

valkoinen painomuste: titaanioksidi (E171), sellakka, propeeniglykoli, simetikoni

*Qsiva 11,25 mg/69 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova*

Gelatiini

Titaanioksidi (E171)

Tartratsiini (E102)  
Paraoranssi FCF (E110)  
musta painomuste: musta rautaoksidi (E172), sellakka, propeeniglykoli

*Qsiva 15 mg/92 mg säädellysti vapauttava kova kapseli*

Gelatiini

Titaanioksidi (E171)

Tartratsiini (E102)

Paraoranssi FCF (E110)

musta painomuste: musta rautaoksidi (E172), sellakka, propeeniglykoli

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C. Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)**

Qsiva-kapselit on pakattu HDPE-purkkiin, jossa on neljätoista (14) tai kolmekymmentä (30) kapselia, joka on suljettu peukaloimalla paljastavalla lapsiturvallisella valkoisella polyetyleenikierrekorkilla ja jossa on silikageeliä kuivausaineena.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

VIVUS BV

Strawinskylaan 4117

1077 ZX Amsterdam Alankomaat

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

Qsiva 3.75 mg / 23 mg: **37290**

Qsiva 7.5 mg / 46 mg: **37291**

Qsiva 11.25 mg / 69 mg: **37289**

Qsiva 15 mg / 92 mg: **37292**

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

06.07.2021

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

11.08.2022

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Fimean verkkosivulla <https://www.fimea.fi>.

## **PRODUKTRESUMÉ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Qsiva 3,75 mg/23 mg hårda kapslar med modifierad frisättning  
Qsiva 7,5 mg/46 mg hårda kapslar med modifierad frisättning  
Qsiva 11,25 mg/69 mg hårda kapslar med modifierad frisättning  
Qsiva 15 mg/92 mg hårda kapslar med modifierad frisättning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

*Qsiva 3,75 mg/23 mg hårda kapslar med modifierad frisättning*  
Varje kapsel innehåller fenterminhydroklorid motsvarande 3,75 mg fentermin och 23 mg topiramet

*Qsiva 7,5 mg/46 mg hårda kapslar med modifierad frisättning*  
Varje kapsel innehåller fenterminhydroklorid motsvarande 7,5 mg fentermin och 46 mg topiramet

*Qsiva 11,25 mg/69 mg hårda kapslar med modifierad frisättning*  
Varje kapsel innehåller fenterminhydroklorid motsvarande 11,25 mg fentermin och 69 mg topiramet

*Qsiva 15 mg/92 mg hårda kapslar med modifierad frisättning*  
Varje kapsel innehåller fenterminhydroklorid motsvarande 15 mg fentermin och 92 mg topiramet

### Hjälpämnen med känd effekt:

*Qsiva 3,75 mg/23 mg hårda kapslar med modifierad frisättning*  
Sackaros

*Qsiva 7,5 mg/46 mg hårda kapslar med modifierad frisättning*  
Sackaros, tartrazin (E102, 0,10 mg), para-orange (E110, 0,01 mg)

*Qsiva 11,25 mg/69 mg hårda kapslar med modifierad frisättning*  
Sackaros, tartrazin (E102, 0,07 mg), para-orange (E110, 0,03 mg)

*Qsiva 15 mg/92 mg hårda kapslar med modifierad frisättning*  
Sackaros, tartrazin (E102, 0,07 mg), para-orange (E110, 0,03 mg)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel med modifierad frisättning (storlek: 2,31 cm lång, 0,73-0,76 cm i diameter)

*Qsiva 3,75 mg/23 mg hårda kapslar med modifierad frisättning*  
Mörklila överdel präglad med VIVUS, mörklila underdel präglad med 3,75/23

*Qsiva 7,5 mg/46 mg hårda kapslar med modifierad frisättning*  
Mörklila överdel präglad med VIVUS, gul underdel präglad med 7,5/46

*Qsiva 11,25 mg/69 mg hårda kapslar med modifierad frisättning*  
Gul överdel präglad med VIVUS, gul underdel präglad med 11,25/69

*Qsiva 15 mg/92 mg hårda kapslar med modifierad frisättning*  
Gul överdel präglad med VIVUS, vit underdel präglad med 15/92

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Qsiva är avsett som tillägg till en kalorinål kost och fysisk aktivitet för viktbehandling hos vuxna patienter med ett initialt kroppsmasseindex (BMI) på

- $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (fetma) eller
- $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> (övervikt) med viktrelaterade samtidiga sjukdomar som hypertoni, typ 2-diabetes eller dyslipidemi.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Qsiva ska sättas in och övervakas av en läkare med erfarenhet av behandling av fetma.

#### Dosering

Rekommenderad underhållsdos av Qsiva är 7,5 mg/46 mg en gång dagligen på morgonen.

Behandling ska sättas in genom dositering som börjar med dosen 3,75 mg/23 mg under 14 dagar, följt av dosen 7,5 mg/46 mg dagligen. Patienter som behandlas med Qsiva 7,5 mg/46 mg dagligen under 3 månader och som inte förlorar minst 5 % av sin initiala vikt ska avbryta behandlingen.

Om patienten svarar på behandling ( $\geq 5$  % viktminskning efter 3 månaders behandling) och tolererar denna väl, men fortfarande har BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> eller högre efter 3 månaders behandling med Qsiva 7,5 mg/46 mg, kan dosen av Qsiva 11,25 mg/69 mg dagligen under 14 dagar följt av Qsiva 15 mg/92 mg dagligen övervägas. Det finns en risk för kramper vid abrupt utsättande av den högsta dosen Qsiva. Om Qsiva 15 mg/92 mg ska sättas ut ska detta därför ske successivt genom att en dos tas varannan dag under minst 1 vecka innan behandlingen sätts ut helt.

Förekomsten av biverkningar var högre i gruppen som fick Qsiva 15 mg/92 mg jämfört med de lägre dosgrupperna (se avsnitt 4.8). En noggrann bedömning av nytta-risk ska utföras innan Qsiva 15 mg/92 mg sätts in.

Lämpligt näringsintag, träning och vätskeintag är viktiga komponenter i ett viktminskningsprogram. Hälso- och sjukvårdspersonal bör granska patientens matvanor och rekommendera specifika förändringar för att minska det dagliga kaloriintaget med cirka 500 kcal. Tillskott med ett multivitaminpreparat dagligen ska övervägas för att säkerställa adekvat näringsbalans. Patienterna ska rådgöra med sin läkare innan de påbörjar något träningsprogram.

Om morgondosen av Qsiva glöms bort kan denna fortfarande intas fram till mitt på dagen, annars ska patienten vänta till nästa morgon och ta nästa dos som vanligt. En dubbel dos ska inte tas för att kompensera för en glömd dos. Om behandling glöms bort i mer än 7 dagar ska läkaren överväga att återinsätta behandlingen med den låga dosen.

#### Nedsatt njurfunktion

Exponering för Qsiva är ökad hos patienter med lätt (kreatininclearance  $\geq 60$  -  $< 90$  ml/min), måttligt (kreatininclearance  $\geq 30$  -  $< 60$  ml/min) eller gravt (kreatininclearance  $15$  -  $< 30$  ml/min) nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). Dosen för patienter med nedsatt njurfunktion ska justeras enligt nedanstående tabell (se tabell 1).

**Tabell 1 Doseringsrekommendationer för patienter med nedsatt njurfunktion**

Dosering av Qsiva	Nedsatt njurfunktion:		
	Lätt	måttligt	gravt
Startdos	3,75 mg/23 mg dagligen	3,75 mg/23 mg dagligen	3,75 mg/23 mg varannan dag
Dosjusteringar	Ökning till 7,5 mg/46 mg dagligen månad 3 är möjlig om väl tolererad och BMI > 30 kg/m <sup>2</sup>	inga	Dag 14, öka eventuellt till 3,75 mg/23 mg dagligen om väl tolererad
Underhållsdos	3,75 mg/23 mg dagligen eller 7,5 mg/46 mg dagligen	3,75 mg/23 mg dagligen	3,75 mg/23 mg varannan dag eller 3,75 mg/23 mg dagligen
Maximal dos	7,5 mg/46 mg dagligen	3,75 mg/23 mg dagligen	3,75 mg/23 mg dagligen

Oavsett grad av njurfunktionsnedsättning ska behandlingen avbrytas hos patienter som inte uppnår minst 5 % viktminskning inom 3 månader från behandlingsstart.

På grund av avsaknad av data rekommenderas inte behandling med Qsiva till patienter med terminal njursjukdom (kreatininclearance < 15 ml/min) eller till patienter som står på hemodialys (se avsnitt 4.4 och 5.2).

#### Nedsatt leverfunktion

Exponering för Qsiva är ökad hos patienter med lätt (Child-Pugh-poäng 5-6) till måttligt (Child-Pugh-poäng 7-9) nedsatt leverfunktion. Dosen för patienter med nedsatt leverfunktion ska justeras enligt följande:

- Lätt nedsatt leverfunktion: Inga försiktighetsåtgärder avseende dosering är nödvändiga.
- Måttligt nedsatt leverfunktion: Dosen 7,5 mg/46 mg en gång dagligen ska inte överskridas.
- Gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-poäng ≥ 10): På grund av avsaknad av data rekommenderas inte behandling med Qsiva (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Oavsett grad av leverfunktionsnedsättning ska behandlingen avbrytas hos patienter som inte uppnår minst 5 % viktminskning inom 3 månader från behandlingsstart.

#### Äldre patienter

Ingen dosjustering krävs vid administrering av Qsiva till äldre patienter ≤ 70 år.

Qsiva har inte studerats hos patienter > 70 år och ska användas med försiktighet till dessa patienter.

#### Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av Qsiva för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### Administreringssätt

Qsiva kan tas på morgonen med eller utan mat. Kapseln ska sväljas hel för att säkerställa att hela dosen administreras.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot någon annan sympatomimetisk amin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Qsiva är kontraindicerat vid graviditet och till fertila kvinnor som inte använder effektiva preventivmedel (se avsnitt 4.6).

Qsiva är kontraindicerat hos patienter som får behandling med monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare), såsom iproniazid, isoniazid, fenelzin eller tranlycypromin, som används för att behandla depression, eller inom 14 dagar efter utsättning av behandling med MAO-hämmare (se avsnitt 4.5).

Qsiva får inte användas tillsammans med andra läkemedel avsedda för viktminskning.

#### 4.4 Varningar och försiktighet

Qsiva ska inte användas som ett substitut för några andra läkemedel som innehåller fentermin eller topiramat.

##### Fertila kvinnor

Qsiva kan orsaka fosterskada och begränsa fostertillväxten (liten för gestationsåldern och låg födelsevikt) vid administrering till en gravid kvinna. Innan behandling med Qsiva sätts in till en fertil kvinna ska ett graviditetstest utföras och ett mycket effektivt preventivmedel rekommenderas (se avsnitt 4.5). Patienten ska få fullständig information om riskerna med användning av Qsiva under graviditet (se avsnitt 4.3 och 4.6).

##### Humörstörning/depression

En dosrelaterad ökning av incidensen av humörstörningar och depression har observerats med Qsiva. Alla patienter ska få information om att Qsiva innehåller topiramat och ska rådask om behovet att vara uppmärksam på uppkomst eller försämring av symtom på depression, ovanliga förändringar av humör eller beteende och att omedelbart konsultera läkare om dessa uppkommer. Patienter med en anamnes på eller samtidig affektiv störning eller depression ska utvärderas noggrant för att säkerställa att behandling med Qsiva är motiverad. Om behandling påbörjas ska dessa patienter kontrolleras aktivt för att säkerställa att inget nytt eller försämrat stämningsläge eller depression uppkommer. Behandling med Qsiva rekommenderas inte till patienter med en anamnes på återkommande egentlig depression, bipolär sjukdom eller psykos, eller hos patienter med aktuell depression av måttlig eller svår svårighetsgrad.

##### Suicid/suicidtankar

Suicidtankar och suicidbeteende har rapporterats hos patienter som behandlas med antiepileptiska läkemedel, såsom topiramat, för flera indikationer. Mekanismen bakom denna risk är inte känd, och tillgängliga data utesluter inte att en ökad risk kan föreligga med topiramat.

I de kliniska studierna var incidensen av suicidtankar låg och likartad för Qsiva och placebo. Rapporter om suicidtankar och sällsynta rapporter om suicidförsök har inkommit efter godkännande för försäljning med behandling med Qsiva.

Patienter som tar Qsiva ska kontrolleras för tecken på suicidtankar och suicidbeteende och lämplig behandling ska övervägas. Patienterna (och deras vårdgivare) ska rådask att söka läkare om tecken på suicidtankar och suicidbeteende uppträder.

##### Ökningar av hjärtfrekvens

Ökningar av hjärtfrekvens i vila från baseline observerades med Qsiva jämfört med placebo. Regelbundna mätningar av hjärtfrekvens i vila rekommenderas för alla patienter innan och under behandling med Qsiva. Patienterna ska informera hälso- och sjukvårdspersonal om palpitationer eller känsla av rusande hjärta i vila under behandling med Qsiva. Hos patienter som upplever en ihållande ökning av hjärtfrekvens i vila (t.ex. större än eller lika med ett absolut tröskelvärde på 90 slag per minut under två mätningar i rad) vid intag av Qsiva ska dosen minskas eller Qsiva sättas ut.

##### Patienter med kardiovaskulär sjukdom

Qsiva har inte studerats hos patienter med en nyligen genomgången hjärtinfarkt (< 6 månader) eller hos patienter med hjärtsvikt (NYHA klass II-IV).

Användning av Qsiva rekommenderas inte till patienter med en nyligen genomgången hjärtinfarkt (< 6 månader) eller till patienter med hög kardiovaskulär risk inklusive de med en anamnes på avancerad kardiovaskulär sjukdom (t.ex. nylig [inom 3 månader] stroke, maligna arytmier, hjärtsvikt [New York Heart Association – NYHA-klass II-IV]).

### Nefrolitiasis

Topiramamat har, vid användning för andra indikationer, associerats med en ökad risk för njurstensbildning och åtföljande tecken och symtom, såsom njurkolik, njursmärta eller flanksmärta, särskilt hos de med en predisposition för nefrolitiasis. Nefrolitiasis rapporterades också under behandling med Qsiva.

Risikfaktorer för nefrolitiasis inkluderar tidigare stenbildning, en familjeanamnes på nefrolitiasis och hyperkalciumuri. Snabb viktnedgång kan påskynda eller förvärra gallstensbildning. Metabol acidosis kan orsaka hyperkalciumuri som kan bidra till kalciumbildning och nefrolitiasis. Patienter som tar andra läkemedel såsom kolsyraanhydrashämmare som associeras med nefrolitiasis kan dessutom löpa ökad risk. Adekvat vätskeintag kan minska risken för nefrolitiasis och är mycket viktigt vid användning av läkemedel som innehåller topiramamat såsom Qsiva.

### Akut myopi och sekundärt trångvinkelglaukom

Ett syndrom som består av akut myopi associerat med sekundärt trångvinkelglaukom har rapporterats hos patienter som får topiramamat. Symtom inkluderar akut uppkomst av nedsatt synskärpa och/eller ögonsmärta. Glaukom har rapporterats i de kliniska studierna för patienter behandlade med Qsiva. Trångvinkelglaukom har rapporterats efter godkännande för försäljning hos patienter behandlade med Qsiva.

Om akut myopi med sekundärt trångvinkelglaukom utvecklas hos patienter som tar Qsiva ska behandlingen sättas ut omedelbart och lämpliga åtgärder vidtas för att minska intraokulärt tryck. Utsättning av behandling med Qsiva bör leda till ett minskat intraokulärt tryck.

### Metabol acidosis

Hyperkloremisk, metabolisk acidosis utan anjongap (d.v.s. minskning av serumbikarbonatnivå till under det normala referensintervallet utan respiratorisk alkalos) har associerats med användningen av topiramamat. Denna minskning av serumbikarbonat beror på den hämmande effekten av topiramamat på kolsyraanhydras i njurarna.

Lågt serumbikarbonat kan vara ett problem hos diabetespatienter med fetma som behandlas med metformin, vilka redan löper risk för mjölksyraacidosis. Inga dosjusteringar av varken Qsiva eller metformin rekommenderas, men serumbikarbonatnivåerna ska kontrolleras regelbundet hos patienter som tar metformin.

I allmänhet, beroende på underliggande sjukdomar, rekommenderas regelbunden utvärdering av serumbikarbonatnivåer vid behandling med Qsiva. Qsiva ska användas med försiktighet till patienter med sjukdomar eller behandlingar som utgör en riskfaktor för uppkomst av metabol acidosis. Om metabol acidosis utvecklas och kvarstår ska en minskning av dosen eller utsättning av Qsiva övervägas.

### Kognitiva biverkningar

Kognitiva biverkningar har rapporterats under behandling med Qsiva (se avsnitt 4.8). För att minimera kognitiva biverkningar, såsom problem med uppmärksamhet, minne och språk/hitta ord på grund av topiramamat, rekommenderas inte en snabb titrering eller höga initiala doser av Qsiva.

### Förändringar på grund av viktnedgång

På grund av minskat matintag som en följd av behandling med Qsiva kan dosmodifiering av antidiabetiska läkemedel, framför allt insulin eller sulfonureider, krävas för att minska risken för hypoglykemi.

Patienter som behandlas för hypertoni kan behöva ändra dosen av antihypertensiva läkemedel eftersom kliniska studiedata visar att viktnedgång med Qsiva kan sänka blodtrycket. Viktnedgång kan påskynda eller förvärra gallstensbildning.

### Hypokalemi

Hypokalemi har rapporterats med Qsiva. Samtidig användning av Qsiva med icke-kaliumsparande diuretika kan förstärka den kaliumslösande effekten av dessa diuretika. Vid förskrivning av Qsiva vid användning av icke-kaliumsparande läkemedel ska patienterna kontrolleras för hypokalemi.

### Risk för missbruk

Fentermin är ett svagt stimulerande medel och det finns risk för läkemedelsmissbruk och beroende.

### Nedsatt leverfunktion

Det finns ingen klinisk erfarenhet från patienter med gravt nedsatt leverfunktion. Behandling av fetma hos dessa patienter ska undvikas (se avsnitt 4.2). Hos patienter med lätt (Child-Pugh-poäng 5-6) eller måttligt (Child-Pugh-poäng 7-9) nedsatt leverfunktion, var exponeringen för fenterminkomponenten i Qsiva högre jämfört med matchade normala försökspersoner som kontroll (se avsnitt 4.2 och 5.2).

### Nedsatt njurfunktion

Komponenterna fentermin och topiramat i Qsiva elimineras preliminärt via njurutsöndring och exponeringen är förhöjd hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2).

### Förhöjt serumkreatinin

Qsiva kan orsaka förhöjt serumkreatinin som speglar en nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet). Mätning av serumkreatinin innan Qsiva sätts in och innan dosökning av Qsiva rekommenderas (se avsnitt 4.8). Om ihållande förhöjt serumkreatinin uppkommer under behandling med Qsiva ska dosen minskas eller Qsiva sättas ut.

### Patienter med hypertyreos

Qsiva rekommenderas inte till patienter med hypertyreos.

### Kramper vid abrupt utsättande av den högsta dosen Qsiva

Det finns en risk för kramper vid abrupt utsättande av den högsta dosen Qsiva. Om Qsiva 15 mg/92 mg sätts ut ska det således ske successivt enligt beskrivning i avsnitt 4.2.

### Sackaros

Qsiva kapslar innehåller sackaros. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukosgalaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas-brist.

*Qsiva 7,5 mg/46 mg, 11,25 mg/69 mg och 15 mg/92 mg hård kapsel med modifierad frisättning*

### Tartrazin och para-orange

Dessa kapselfärgämnen kan orsaka allergiska reaktioner.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Metabola interaktioner

Topiramat orsakar en dosberoende inducering av CYP3A4 *in vitro*. Detta kan eventuellt leda till lägre exponeringar och en nedsatt effekt av CYP3A4-substrat som administreras samtidigt med Qsiva. Kontroll av effekten rekommenderas när ett känsligt CYP3A4-substrat med ett smalt terapeutiskt index (t.ex. alfentanil, ciklosporin, dihydroergotamin, ergotamin, everolimus, pimozid, kinidin, sirolimus och takrolimus) används samtidigt med Qsiva.

Topiramat hämmade CYP2C19 *in vitro*. Detta kan påverka andra substanser som metaboliseras via detta enzym, såsom diazepam, imipramin, moklobemid, proguanil, omeprazol. Detta har dock inte studerats *in vivo*.

### Effekt av andra läkemedel på plasmanivåer av topiramat, en komponent i Qsiva

#### *Antiepileptiska läkemedel:*

Fenytoin och karbamazepin minskade plasmakoncentrationen av topiramat, en komponent i Qsiva. Tillägg eller utsättning av fenytoin eller karbamazin vid behandling med Qsiva kan kräva en justering av dosen Qsiva. Detta ska ske genom titrering till klinisk effekt.

#### *Hydroklortiazid:*

Samtidig administrering av hydroklortiazid ensamt med topiramater, en komponent i Qsiva, har visat sig öka  $C_{\max}$  och AUC för topiramater med 27 % respektive 29 %.

#### *Johannesört (Hypericum Perforatum):*

En risk för minskade plasmakoncentrationer av topiramater som leder till nedsatt effekt kan observeras vid samtidig administrering av Qsiva och johannesört. Det finns inga kliniska studier som har utvärderat denna eventuella interaktion.

#### Effekt av Qsiva på plasmanivåer av andra läkemedel

##### *P-piller:*

Samtidig administrering av flerdos Qsiva 15 mg/92 mg en gång dagligen med en engångsdos av p-piller innehållande 35 µg etinylestradiol (östrogenkomponent) och 1 mg noretisteron (progestinkomponent), hos i övrigt friska frivilliga med fetma minskade exponeringen av etinylestradiol med 16 % och ökade exponeringen av noretisteron med 22 %.

Risken för nedsatt preventiv effekt och ökad genombrottsblödning ska beaktas hos patienter som tar kombinerade p-piller med Qsiva. Patienter som tar preventivmedel som innehåller östroger ska uppmanas att rapportera alla förändringar av sitt blödningsmönster. Preventiv effekt kan vara nedsatt även vid avsaknad av genombrottsblödning.

##### *Antiepileptiska läkemedel:*

Tillägg av topiramater till antiepileptiska läkemedel (karbamazepin, valproinsyra, fenobarbital, primidon eller lamotrigin) hade ingen kliniskt signifikant effekt på deras steady-state plasmakoncentrationer. Hos vissa patienter kan behandling med Qsiva och fenytoin leda till en ökning av plasmakoncentrationer av fenytoin. Detta beror eventuellt på hämning av CYP2C19 av topiramater. Således bör fenytoinnivåerna kontrolleras hos alla patienter som får fenytoin.

##### *Antidiabetiska läkemedel:*

###### Metformin

$C_{\max}$  och  $AUC_{0-\tau}$  för metformin ökade med cirka 16 % respektive 23 % hos friska patienter med fetma efter samtidigt administrering av flera doser av Qsiva (15 mg/92 mg) en gång dagligen med flera doser av metformin 500 mg två gånger dagligen. Patienter som får metformin ska kontrolleras på lämpligt sätt. Ingen dosjustering av metformin eller Qsiva rekommenderas.

Lågt serumbikarbonat på grund av kraftig utsöndring av bikarbonat relaterad till administrering av topiramater kan vara ett problem hos diabetespatienter med fetma som behandlas med metformin, vilka redan löper risk för mjölksyraacidosis. Inga dosjusteringar av varken Qsiva eller metformin rekommenderas, men serumbikarbonatnivåer ska kontrolleras regelbundet hos patienter som tar metformin.

###### Pioglitazon

En minskning av exponeringen av pioglitazon och dess aktiva metaboliter noterades vid samtidig användning av pioglitazon och topiramater i en klinisk studie. Den kliniska relevansen av dessa observationer är okänd, men när Qsiva ges som tillägg till behandling med pioglitazon eller om pioglitazon ges som tillägg till behandling med Qsiva, ska rutinmässig, noggrann övervakning av patienterna ske för adekvat kontroll av deras diabetessjukdom.

###### Sitagliptin

Farmakokinetiken för sitagliptin förändrades inte hos friska patienter med fetma efter samtidig administrering av Qsiva (15 mg/92 mg) och sitagliptin (100 mg).

###### Glibenklamid

En läkemedelsinteraktionsstudie som utfördes på patienter med typ 2-diabetes utvärderade steady-state-farmakokinetiken för glibenklamid (5 mg/dag) ensamt och tillsammans med topiramater (150 mg/dag). En minskning av  $AUC_{24}$  för glibenklamid med 25 % sågs under administrering av topiramater. Systemisk exponering av de aktiva metaboliterna, 4-trans-hydroxi-glyburid (M1) och

3-cis-hydroxi-glyburid (M2) minskade också med 13 % respektive 15 %.

Steady-state-farmakokinetiken för topiramat påverkades inte av samtidig administrering av glibenklamid. När Qsiva ges som tillägg till behandling med glibenklamid eller om glibenklamid ges som tillägg till behandling med Qsiva, ska rutinmässig, noggrann övervakning av patienterna ske för adekvat kontroll av deras diabetessjukdom.

#### *Digoxin:*

I en studie av engångsdosering minskade arean under plasmakoncentrationskurvan (AUC) för serumdigoxin med 12 % på grund av samtidig administrering av topiramat. Den kliniska relevansen av denna observation har inte fastställts. När Qsiva ges som tillägg eller sätts ut hos patienter som får behandling med digoxin ska noggranna, rutinmässiga kontroller av serumdigoxin ske.

#### *Litium:*

Hos friska frivilliga observerade en minskning (18 % för AUC) av systemisk exponering för litium under samtidigt administrering med topiramat 200 mg/dag. Litiumnivåerna ska kontrolleras vid samtidig administrering av topiramat.

#### *Risperidon:*

Läkemedelsinteraktionsstudier utförda under engångsdosförhållanden hos friska frivilliga och flerdosförhållanden hos patienter med psykotiska sjukdomar gav liknande resultat. Vid samtidig administrering med topiramat vid eskalerande doser på 100 och 200 mg/dag sågs ingen signifikant förändring av risperidonexponering (administrerat vid doser mellan 1 och 6 mg/dag) mellan behandling med risperidon ensamt och kombinationsbehandling med topiramat. Inte heller noterades någon signifikant förändring av systemisk exponering av topiramat.

#### Andra typer av interaktioner

##### *Monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare):*

Qsiva är kontraindicerat hos patienter som får behandling med monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) eller inom 14 dagar efter utsättning av behandling med MAO-hämmare (se avsnitt 4.3).

##### *CNS-depressiva läkemedel:*

Samtidig administrering av Qsiva och alkohol eller andra läkemedel som hämmar centrala nervsystemet (CNS-depressiva) har inte utvärderats i kliniska studier. Qsiva bör inte användas samtidigt med alkohol eller andra CNS-depressiva läkemedel.

##### *Kolsyraanhydrashämmare:*

Samtidig användning av topiramat, en komponent i Qsiva, med andra kolsyraanhydrashämmare (t.ex. zonisamid, acetazolamid eller diklorfenamid) kan öka svårighetsgraden av metabol acidosis och kan också öka risken för njurstensbildning (se avsnitt 4.4).

##### *Icke-kaliumsparande diuretika.*

Samtidig användning av Qsiva med icke-kaliumsparande diuretika kan förstärka den kaliumlösande effekten av dessa diuretika. Vid förskrivning av Qsiva vid användning av icke-kaliumsparande diuretika ska patienterna kontrolleras för hypokalemi (se avsnitt 4.4).

##### *Valproinsyra*

Samtidig administrering av topiramat, en komponent i Qsiva, och valproinsyra har associerats med hyperammonemi med eller utan encefalopati hos patienter som har tolererat något av läkemedlen ensamt. I de flesta fall klingade tecken och symtom av vid utsättning av något av läkemedlen. Denna biverkning beror inte på en farmakokinetisk interaktion.

Hypotermi, definierat som en oavsiktlig sänkning av kroppstemperatur till  $< 35$  °C, har rapporterats i samband med samtidig användning av topiramat och valproinsyra (VPA) både med och utan hyperammonemi. Denna biverkning hos patienter som använder topiramat och valproat samtidigt kan uppkomma efter insättning av behandling med topiramat eller efter ökning av den dagliga dosen av topiramat.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Fertila kvinnor

Fertila kvinnor måste använda effektiva preventivmedel under behandling för att förhindra graviditet och fortsätta använda dessa under minst 4 veckor efter den sista behandlingen med Qsiva. Innan behandling med Qsiva sätts in till fertila kvinnor ska ett graviditetstest utföras och ett mycket effektivt preventivmedel rekommenderas (se avsnitt 4.5). Patienten ska få fullständig information om riskerna med användning av Qsiva under graviditet (se avsnitt 4.3 och 4.4).

### Graviditet

Qsiva är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

Det är känt att topiramamat är teratogent hos djur (se avsnitt 5.3) och människor.

Hos människor passerar topiramamat placenta och liknande koncentrationer har rapporterats i navelsträngen och maternellt blod.

Kliniska data från graviditetsregister indikerar att spädbarn exponerade för topiramamat har:

- En ökad risk för medfödda missbildningar (särskilt läpp-/gomspalt, hypospadi och missbildningar som involverar olika kroppssystem) efter exponering under den första trimestern. Data från registret North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry visade en cirka 3 gånger högre incidens för omfattande medfödda missbildningar (4,3 %) för monoterapi med topiramamat jämfört med en referensgrupp som inte tog antiepileptiska läkemedel (1,4 %). Hos kvinnor behandlade med topiramamat som fått ett barn med medfödda missbildningar tycks det finnas en ökad risk för missbildningar vid efterföljande graviditeter vid exponering för topiramamat.
- En högre prevalens av låg födelsevikt (<2 500 gram) jämfört med referensgruppen.
- En högre prevalens för att vara liten för sin gestationsålder (SGA; definierad som födelsevikt under den 10:e percentilen korrigerad för deras gestationsålder, stratifierad med kön). De långvariga effekterna av SGA-fynd kunde inte fastställas.

### Amning

Djurstudier har visat att topiramamat utsöndras i bröstmjolk. Utsöndringen av topiramamat i bröstmjolk hos människa har inte utvärderats i kontrollerade studier. Begränsade observationer hos patienter tyder på en omfattande utsöndring av topiramamat i bröstmjolk. Effekter som har observerats hos ammade nyfödda/spädbarn till behandlade mödrar inkluderar diarré, dåsighet, irritabilitet och inadekvat viktökning.

Det är okänt om fentermin utsöndras i bröstmjolk.

Qsiva ska inte användas under amning.

### Fertilitet

En effekt av topiramamat på fertilitet hos människa har inte fastställts.

Det finns ingen publicerad information om eventuella biverkningar av fentermin på fertilitet.

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Qsiva har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Kognitiva effekter, primärt uppmärksamhetsstörningar kan uppkomma. Dåsighet, yrsel, synrubbingar och/eller dimsyn har rapporterats vid användning av topiramamat.

Inga studier av effekterna på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Försiktighet ska iakttas vid framförande av fordon eller användning av tunga maskiner tills effekterna av Qsiva hos individen har fastställts.

## 4.8 Biverkningar

I den mest relevanta 1-åriga kohorten utvärderades säkerheten för Qsiva från en klinisk prövningsdatabas bestående av 3 879 patienter (2 318 behandlade med Qsiva, 1 561 med placebo) som deltog i det kliniska prövningsprogrammet för Qsiva som en viktminskningsbehandling hos vuxna patienter med övervikt och fetma under 1 års behandling. Den 2-åriga kohorten bestod av en studie och inkluderade 675 försökspersoner, av vilka 448 behandlades med Qsiva.

De vanligaste rapporterade biverkningarna vid behandling med Qsiva i den 1-åriga kohorten var muntorrhet (15 %), parestesi (15 %) och förstoppning (10 % av patienterna).

I följande tabell anges de biverkningar som observerats med Qsiva under kliniska prövningar och som uppkom oftare hos patienter behandlade med Qsiva än hos patienter behandlade med placebo i kliniska prövningar med 1 års varaktighet. Inom varje frekvensgrupp anges biverkningar i fallande rapporteringsfrekvens. Frekvenstermerna anges enligt följande: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) och mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ). Biverkningar rapporterade under uppföljning efter godkännande för försäljning är inkluderade med ingen känd frekvens.

**Tabell 2 Biverkningar av Qsiva med en incidens högre än för placebo i kliniska prövningar\***

Organsystemklass	Frekvens: Biverkning
Infektioner och infestationer	<b>Mindre vanliga:</b> Urinvägsinfektion <b>Sällsynta:</b> Luftvägsinfektion, sinuit, influensa, bronkit, kandidainfektion, öroninfektion <b>Ingen känd frekvens:</b> Virusgastroenterit
Blodet och lymfsystemet	<b>Mindre vanliga:</b> Anemi
Metabolism och nutrition	<b>Vanliga:</b> Anorexi <b>Mindre vanliga:</b> Hypokalemi, hypoglykemi, vätskeretention, uttorkning, ökad aptit <b>Sällsynta:</b> Metabolacidosis, gikt.
Psykiska störningar	<b>Vanliga:</b> Insomni, depression, ångest <b>Mindre vanliga:</b> Nervositet, förändrad libido, humörförändringar, agitation, förvirringstillstånd, sömnstörningar (inklusive onormala drömmar och mardrömmar), rastlöshet, gråt, stress, affektlabilitet, emotionella störningar, apati, ilska, panikattack, paranoia <b>Sällsynta:</b> Själv mordstankar, aggression, anhedoni, sorgereaktion, bruxism, mataversion, hallucination, desorientering, dysfemi. <b>Ingen känd frekvens:</b> Sucidförsök, logorré
Centrala och perifera nervsystemet	<b>Mycket vanliga:</b> Parestesi <b>Vanliga:</b> Huvudvärk, dysgeusi, yrsel, uppmärksamhetsstörning, hypestesi, minnesnedsättning <b>Mindre vanliga:</b> Amnesi, letargi, somnolens, afasi, tremor, kognitiv störning, hypoguesi, migrän, dålig sömnkvalitet, synkope, neuropati, psykomotorisk hyperaktivitet, parosmi, rastlösa ben-syndrom, brännande känsla, dysartri, avvikande koordination. <b>Sällsynta:</b> Myrkrypningar <b>Ingen känd frekvens:</b> Kramper, neuralgi
Ögon	<b>Vanliga:</b> Dimsyn, torra ögon <b>Mindre vanliga:</b> Ögonsmärtor, blefarospasm, fotofobi, fotopsi, diplopi, ögonklåda <b>Sällsynta:</b> Ökad lakrimation, glaukom, konjunktival blödning <b>Ingen känd frekvens:</b> Trångvinkelglaukom, övergående blindhet, katarakt, mydriasis, makuladegeneration, uveit
Öron och balansorgan	<b>Mindre vanliga:</b> Tinnitus, vertigo <b>Sällsynta:</b> Dövhet, öronvärk <b>Ingen känd frekvens:</b> Hypoakusi, sekretorisk mediaotit

<b>Organsystemklass</b>	<b>Frekvens: Biverkning</b>
Hjärtat	<b>Vanliga:</b> Palpitationer <b>Mindre vanliga:</b> Takykardi <b>Sällsynta:</b> Förmaksflimmer, arytmi <b>Ingen känd frekvens:</b> Hjärtsvikt
Blodkärl	<b>Mindre vanliga:</b> Rodnad, hypotoni, hypertoni <b>Sällsynta:</b> Djup ventrombos
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<b>Mindre vanliga:</b> Hosta, näsblödning, dyspné, faryngolaryngeal smärta, hyperemisk slemhinna i bihåla, nästäppa, bakre rinorré <b>Sällsynta:</b> Torr hals, rinorré <b>Ingen känd frekvens:</b> Näspolyper, akut andningssvikt
Magtarmkanalen	<b>Mycket vanliga:</b> Muntorrhet, förstoppning <b>Vanliga:</b> Illamående, diarré, buksmärta, dyspepsi <b>Mindre vanliga:</b> Gasbildning, gastroesofagealreflux, kräkningar, rapning <b>Sällsynta:</b> Dålig andedräkt, smärta i tandköttet, glossit, glossodyni, hemorrojder, infrekventa tarmtömningar <b>Ingen känd frekvens:</b> Dysfagi, obehag i munnen, hulkning
Lever och gallvägar	<b>Sällsynta:</b> Kolelithiasis, kolecystit
Hud och subkutan vävnad	<b>Vanliga:</b> Alopeci <b>Mindre vanliga:</b> Klåda, hudutslag, torr hud, hyperhidros, akne, onormal hudlukt, urtikaria, erytem, avvikande hårstruktur <b>Sällsynta:</b> Sköra naglar <b>Ingen känd frekvens:</b> Angioödem
Muskuloskeletala systemet och bindväv	<b>Mindre vanliga:</b> Muskelsmärta, extremitetsvärk, myalgi, artralgi, ryggvärk, muskelsvaghet, muskelryckningar <b>Sällsynta:</b> Muskelspänning
Njuror och urinvägar	<b>Mindre vanliga:</b> Nefrolitiasis, ökad urineringsfrekvens, fördröjning vid urinavgång, nokturi <b>Sällsynta:</b> Onormal urinlukt <b>Ingen känd frekvens:</b> Akut njurskada
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	<b>Mindre vanliga:</b> Erektill dysfunktion, menstruationsrubbnings
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<b>Vanliga:</b> Trötthet, irritabilitet, törst, nervositet <b>Mindre vanliga:</b> Asteni, onormal känsla, köldkänsla, perifert ödem, bröstsmärtor, ökad energi, värmekänsla <b>Sällsynta:</b> Gångrubbnings. <b>Ingen känd frekvens:</b> Känsla av främmande kropp
Undersökningar	<b>Mindre vanliga:</b> Ökad hjärtfrekvens, minskning av bikarbonat i blod, minskning av kalium i blod, avvikande leverfunktionstest, minskning av kreatininclearance i njurarna <b>Sällsynta:</b> Förhöjt kreatinin i blodet, förhöjt blodglukos <b>Ingen känd frekvens:</b> Minskning av blodglukos, förhöjd halt av tyreoidastimulerande hormon i blodet, förhöjda triglycerider i blodet, förhöjt glykosylerat hemoglobin
Skador och förgiftnings och behandlingskomplikationer	<b>Sällsynta:</b> Fallolycka
Immunsystemet	<b>Ingen känd frekvens:</b> Överkänslighet

\*Biverkningar inkluderades inte om endast 1 händelse rapporterats för behandling med Qsiva. Biverkningar inkluderades i tabellen om incidensen vid behandling med Qsiva inte var högre än med behandling med placebo men > 3 rapporter efter godkännande för försäljning dokumenterades. Biverkningar angivna som "ingen känd frekvens" rapporterades endast efter godkännande för försäljning.

### Beskrivning av utvalda biverkningar:

#### *Parestesi*

I kliniska studier (1-årig kohort) var incidensen av biverkningen parestesi dosberoende högre vid behandling med Qsiva jämfört med placebo: 3,3 %, 11,8 % och 17,3 % jämfört med 1,2 % för 3,75/23 mg, 7,5/46 mg och 15/92 mg för Qsiva jämfört med placebo. Symtomen beskrevs vanligtvis som stickningar i händer och fötter. Inga allvarliga biverkningar i form av parestesi rapporterades och symtomen var milda i svårighetsgrad hos majoriteten av patienterna (80-86 %). Symtom på parestesi

kvarstod under cirka 3 månader och försvann spontant hos cirka 75-80 % av patienterna vid fortsatt behandling.

#### *Psykiska störningar*

I kliniska studier (1-årig kohort) sågs en dosberoende ökad risk för biverkningar som tyder på psykiska störningar vid behandling med Qsiva (15,8 %, 14,5 % och 20,6 % för 3,75/23 mg, 7,5/46 mg respektive 15/92 mg Qsiva) jämfört med placebo (10,3 %). Psykiska störningar var oftast sömnstörningar, depressionsrelaterade eller ångestrelaterade. Majoriteten (94 %) av biverkningarna var av mild till måttlig svårighetsgrad. Inga allvarliga biverkningar rapporterades.

Biverkningar som tyder på depression rapporterades hos 5,0 %, 3,8 % och 7,7 % av patienterna behandlade med 3,75/23 mg, 7,5/46 mg respektive 15/92 mg Qsiva, jämfört med 3,4 % i placebogruppen. Ångest och relaterade händelser rapporterades hos 4,6 %, 4,8 % och 7,9 % av patienterna behandlade med 3,75/23 mg, 7,5/46 mg respektive 15/92 mg Qsiva, jämfört med 2,6 % i placebogruppen. Dessutom rapporterades ett fall vardera av suicidtankar av måttlig intensitet i Qsiva- och placebogruppen.

#### *Kognitiva störningar*

I kliniska studier (1-årig kohort) var incidensen av biverkningar som tyder på kognitiva störningar högre i grupperna som fick Qsiva 3,75/23 mg, 7,5/46 mg respektive 15/92 mg (2,1 %, 5,0 % respektive 7,6 %) jämfört med placebo (1,5 %). Kognitiva störningar var oftast uppmärksamhetsstörningar och minnesnedsättning. Majoriteten (97 %) av biverkningarna var av mild till måttlig svårighetsgrad. Inga allvarliga biverkningar rapporterades.

#### *Hjärtat*

I kliniska studier (1-årig kohort) rapporterades biverkningar som tyder på hjärtsjukdom med en incidens på 1,7 %, 3,8 % och 3,5 % jämfört med 1,8 % för Qsiva 3,75/23 mg, 7,5/46 mg och 15/92 mg jämfört med placebo. Hjärtbiverkningar var oftast relaterade till hjärtarytmi. Biverkningar som tyder på hjärtarytmi (oftast palpitationer, ökad hjärtfrekvens, takykardi) rapporterades hos 1,3 %, 4,2 % och 4,7 % av patienterna behandlade med Qsiva 3,75/23 mg, 7,5/46 mg respektive 15/92 mg jämfört med 1,8 % i placebogruppen. Allvarliga arytmibiverkningar rapporterades hos 0,2 % av patienterna behandlade med Qsiva jämfört med 0,3 % i placebogruppen. Alla biverkningar var av lätt till måttlig intensitet.

#### *Serumkreatinin*

Qsiva kan orsaka förhöjt serumkreatinin som speglar en nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet). Effekter av Qsiva 15/92 mg på GFR utvärderades i studie OB-404, en 4 veckor lång studie med friska överviktiga vuxna med fetma. Behandling med Qsiva 15/92 mg associerades med en minskning av GFR uppmätt med johexol clearance (iGFR); -14,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (-15,8 %) jämfört med 1,08 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (1,2 %) i placebogruppen vid avslutad behandling. Vid avslutad studie (4 veckor efter utsättning av behandling) var genomsnittlig förändring av iGFR från baseline -3,8 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (-4,0 %) för Qsiva jämfört med 2,34 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (2,6 %) för placebo.

I fas 3-prövningar observerades maximala ökning av serumkreatinin på cirka 15 % efter 4 till 8 veckors behandling. I genomsnitt minskade serumkreatinin därefter successivt men var fortsatt över kreatininvärden vid baseline. I den här populationen minskade uppskattad GFR med MDRD-ekvationen efter 4 veckors behandling med en liknande procentandel. I genomsnitt ökade e-GFR därefter successivt men kvarstod under baseline-värden (-5,4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). I den 1-åriga kontrollerade studien av Qsiva var incidensen av ökning av serumkreatinin större än eller lika med 0,3 mg/dl oavsett tidpunkt under behandling 7,2 % och 8,4 % jämfört med 2,0 % för Qsiva 7,5/46 mg och 15/92 mg jämfört med placebo. Ökning av serumkreatinin på ≥ 50 % över baseline uppkom hos 2,0 % och 2,8 % för Qsiva 7,5/46 mg och 15/92 mg jämfört med 0,6 % för placebo. Överlag minskade serumkreatinin successivt över tid, men var fortsatt över kreatininvärden vid baseline.

Effekten av kronisk behandling på njurfunktion är okänd. Därför rekommenderas mätning av serumkreatinin innan och under behandling med Qsiva.

I kliniska studier (1-årig kohort) rapporterades minskning av kreatininclearance i njurarna, ökning av kvoten urinalbumin/kreatinin eller ökning av blodkreatinin vardera hos 0,1 % av patienterna i behandlingsgrupperna som fick Qsiva. Endast ökning av kvoten urinalbumin/kreatinin rapporterades hos 1 placebopatient (0,1 %).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

Vid en signifikant överdosering av Qsiva är behandlingen till stor del symtomatisk. Behandling med aktivt kol kan användas.

#### Fentermin

Erfarenhet av en akut överdosering av läkemedel med endast fentermin kan inkludera tecken som rastlöshet, tremor, hyperreflexi, snabb andning, förvirring, aggressivitet, hallucinationer, paniktillstånd. Trötthet och depression kommer vanligtvis efter den centrala stimuleringen. Kardiovaskulära effekter inkluderar arytmier, hypertoni eller hypotoni och cirkulationskollaps. Gastrointestinala symtom inkluderar illamående, kräkningar, diarré och bukkramper. Dödlig förgiftning slutar vanligtvis i kramper och koma.

Behandling av akut förgiftning med fentermin är till stor del symtomatisk. En barbiturat för att lindra kraftig CNS-stimulering kan användas. Surgörande av urinen ökar fenterminutsöndring. Intravenöst fentolamin har föreslagits för eventuell akut, svår hypertoni, om detta komplicerar överdosering av fentermin.

#### Topiram

Överdoser med topiram har resulterat i svår metabol acidosis. Andra tecken och symtom inkluderar kramper, dåsigheit, talstörningar, dimsyn, diplopi, nedsatt tankeförmåga, letargi, onormal koordination, stupor, hypotoni, buksmärta, agitation, yrsel och depression. De kliniska konsekvenserna var i de flesta fall inte svåra, men dödsfall har rapporterats efter överdosering med flera läkemedel som involverade grammängder av topiram. En patient som tog en dos mellan 96 och 110 g topiram togs in på sjukhus med koma som varade 20 till 24 timmar följt av fullständig återhämtning efter 3 till 4 dagar.

Aktivt kol har visat sig adsorbiera topiram *in vitro*. Hemodialys är ett effektivt sätt att eliminera topiram från kroppen.

Ett fall av överdosering har rapporterats under uppföljning efter godkännande för försäljning.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antiobesitansmedel, exkl. dietprodukter. ATC-kod: A08A.

### Verkningsmekanism

Qsiva är en kombination av fentermin och topiramat. Båda läkemedlen hämmar aptiten, men genom olika mekanismer.

Fentermin tillhör en klass läkemedel som primärt behandlar fetma genom att hämma aptiten.

Verkningsmekanism för fentermin för viktninskning är en anorektisk effekt som uppkommer genom frisättning av noradrenalin i hypotalamus. De kliniska doserna av fentermin i Qsiva stimulerar frisättningen av noradrenalin (NE) med försumbara effekter på dopamin och ingen central eller perifer effekt på serotonin (5-HT).

Tillgänglig farmakologisk dokumentation tyder på att topiramatinducerad viktninskning kan vara ett resultat av ökad mättnad på grund av nedsatt gastrointestinal motilitet, ökad energiförbrukning och minskat kaloriintag.

En primär farmakologisk mekanism av topiramat är hämning av kolsyraanhydrasenzym som har visat sig vara involverat i lipidbiosyntes, diures och blodtryckssänkning. Dessutom har topiramat visat sig modulera levergener inklusive gener som kodar för det metabola enzymuttrycket och signalproteiner involverade i lipidmetabolism.

### Klinisk effekt

Effekten av Qsiva på viktninskning efter 1 års behandling har studerats hos patienter med fetma (EQUIP-studien; OB-302) och hos patienter med fetma och övervikt med signifikanta samtidiga sjukdomar (CONQUER-studien; OB-303). En ytterligare fas 3-studie på patienter med fetma utvärderade säkerhet och effekt för Qsiva under 6 månaders behandling (OB-301). Alla studier visade att patienter med Qsiva upplevde större viktninskning än de som behandlades med fentermin eller topiramat ensamt.

Data från 3 678 patienter i ITT-populationen under de individuella 1-åriga studierna visade att behandling med Qsiva i kombination med en lågkalorikost och ökad fysisk aktivitet resulterade i en genomsnittlig (SD) viktninskning efter 1 år på 5,1 %, 7,8 % och 9,8-10,9 % för Qsiva 3,75 mg/23 mg, 7,5 mg/46 mg respektive 15 mg/92 mg. Detta jämfört med en genomsnittlig viktninskning på 1,2-1,6 % för placebo. Skillnaderna jämfört med placebo var statistiskt signifikant för alla doser av Qsiva. Den procentandel patienter som uppnådde 5 %, 10 % eller 15 % viktninskning efter 1 år var större för alla dosnivåer av Qsiva jämfört med placebo (tabell 3).

**Tabell 3 Procentandel patienter (ITT-population) som uppnådde 5 %, 10 % och 15 % viktninskning efter 1 år**

Viktninskning i procent	Behandlingsgrupp	Antal patienter som uppnådde viktninskning i procent/antal exponerade (%)	
		[p-värde (Qsiva jämfört med 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-värde (Qsiva mot placebo): < 0,001

Effekterna av Qsiva på viktninskning observerades i alla undergrupper för kön, ålder, etnicitet, BMI vid baseline och diabetesstatus. Efter 1 år resulterade behandling med Qsiva till statistiskt signifikanta minskningar av systoliskt och diastoliskt blodtryck från baseline. I CONQUER-studien minskade

doserna 7,5 mg/46 mg och 15 mg/92 mg systoliskt blodtryck med 4,7 respektive 5,6 mmHg jämfört med 2,4 mmHg för placebo. Både triglycerider och HDL-C (high-density lipoprotein cholesterol) förbättrades signifikant från baseline jämfört med placebo i fas 3-prövningarna.

Hemoglobin A1c (HbA1c) och fasteglukos minskade också konsekvent och signifikant från baseline, jämfört med placebo i fas 3-prövningarna. I CONQUER-studien minskade även nivåerna av fasteserumglukos från baseline hos diabetespatienter behandlade med doserna 7,5 mg/46 mg och 15 mg/92 mg med 9,7 respektive 11,9 mg/dl jämför med en minskning på 5,6 mg/dl med placebo.

Behandling med Qsiva (15 mg/92 mg) under 1 år resulterade i en minskning på 58 % av den årliga incidensen av typ 2-diabetes hos patienter med fetma jämfört med placebo. Hos patienter utan diabetes som utvärderades i CONQUER-studien utvecklades typ 2-diabetes hos 4,5 % av patienterna behandlade med placebo, 3,1 % av patienterna behandlade med Qsiva 7,5 mg/46 mg och 1,9 % av patienterna behandlade med Qsiva 15 mg/92 mg.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Biotillgängligheten för fentermin (75 % till 85 %) och topiramater (81 % till 95 %) är hög. Efter oral administrering av Qsiva uppkom maximala plasmakoncentrationer av fentermin och topiramater vid en median (intervall) för  $T_{max}$  på 6 timmar (2-10) respektive 10 timmar (7-16) efter dosering. Ingen kliniskt signifikant effekt av mat på biotillgängligheten för fentermin eller topiramater noterades.

### Distribution

Fraktionen av fentermin (17,5 %) eller topiramater (13-17%) som reversibelt binder till plasmaproteiner är låg. Ett bindningsställe med låg kapacitet för topiramater i/på erythrocyter som är mättade över plasmakoncentrationer på 4 µg/ml har observerats. Den genomsnittliga orala distributionsvolymen (V/F) för fentermin och topiramater efter en oral engångsdos av Qsiva 7,5 mg/46 mg var 369 liter respektive 76,4 liter.

### Metabolism

Topiramater och fentermin metaboliseras inte i någon hög utsträckning och elimineras primärt oförändrat i urinen. Sex metaboliter av topiramater som bildats via hydroxylering, hydrolys och glukuronidering har identifierats hos människa. Ingen av dessa utgör mer än 5 % av en administrerad dos. *In vitro*-studier indikerade att det primära enzym som ansvarar för den begränsade metabolismen för fentermin är CYP3A4. Topiramater är en svag inducerare av CYP3A4 och en svag hämmare av CYP2C19 *in vitro*.

### Eliminering

Den terminala elimineringshalveringstiden ( $t_{1/2}$ ) för fentermin och topiramater var 21 timmar respektive 49 timmar. Skenbar total clearance (CL/F) för fentermin och topiramater från plasma efter oral administrering var 7,84 l/timme respektive 1,35 l/timme för fentermin och topiramater. Cirka 75-85 % respektive 70 % av en administrerad dos av fentermin eller topiramater utsöndras oförändrat i urin. För fentermin utsöndrades 3-4 % och < 5 % av den administrerade dos i urin hos människa som p-hydroxylerade produkter respektive N-oxidationsprodukter.

### Linjäritet/icke-linjäritet

Efter administrering av engångsdoser och flera doser av Qsiva ökade  $C_{max}$  och AUC i plasma för topiramater och fentermin linjärt med stigande doser.  $C_{max}$  och AUC i plasma för fentermin och topiramater cirka 2,5 till 2,9 gånger respektive 3,7 till 5,2 gånger efter flera doser av Qsiva.

### Nedsatt njurfunktion

Jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion beräknades ökning på 150 %, 59 % och 24 % av plasma AUCss för exponering för fentermin och 134 %, 59 % och 25 % av plasma AUCss för topiramater hos patienter med gravt, måttligt respektive lätt nedsatt njurfunktion, baserat på den populationsfarmakokinetiska analysen vid alla dos nivåer. Det finns ingen information om farmakokinetiken för Qsiva hos patienter med terminal njursjukdom (se avsnitt 4.2).

Monte-Carlo-stimuleringar utfördes med de slutliga populationsfarmakokinetiska modellerna för fentermin och topiramat för att beräkna exponeringsnivåerna hos försökspersoner med fetma med olika grader av njurfunktioner (se tabell 4).

**Tabell 4 Genomsnittliga koncentrationer av fentermin och topiramat vid steady-state beräknad för patienter med normal njurfunktion och patienter med nedsatt njurfunktion vid rekommenderade dosnivåer**

Doseringsfrekvens	Dosnivå	Genomsnitt (variationskoefficient) Genomsnittliga koncentrationer (fentermin [ng/ml], topiramat [µg/ml])			
		Normal njurfunktion	Lätt nedsatt njurfunktion	Måttligt nedsatt njurfunktion	Gravt nedsatt njurfunktion
Varannan dag	Fentermin 3,75 mg				24,2 (36,8 %)
	Topiramat 23 mg				0,843 (27,2 %)
En gång dagligen	Fentermin 3,75 mg	19,0 (35,4 %)	23,6 (33,8 %)	30,3 (34,7 %)	47,5 (37,2 %)
	Topiramat 23 mg	0,706 (29,0 %)	0,883 (28,9 %)	1,13 (28,5 %)	1,66 (27,6 %)
	Fentermin 7,5 mg	38,0 (35,4 %)	47,2 (33,8 %)		
	Topiramat 46 mg	1,41 (29,0 %)	1,77 (28,9 %)		
	Fentermin 11,25 mg	57,0 (35,4 %)			
	Topiramat 69 mg	2,12 (29,0 %)			
	Fentermin 15 mg	76,1 (35,4 %)			
	Topiramat 92 mg	2,83 (29,0%)			

#### *Nedsatt leverfunktion*

Hos patienter med lätt (Child-Pugh-poäng 5-6) eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-poäng 7-9) var exponering för fentermin 37 % och 60 % högre jämfört med friska matchade kontroller. Farmakokinetiken för topiramat påverkades inte hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion jämfört med friska matchade kontroller. Det finns ingen information om farmakokinetiken hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-poäng  $\geq 10$ ) (se avsnitt 4.2).

#### *Äldre*

Ålder (18-70 år) tycks inte ha någon kliniskt betydelsefull effekt på farmakokinetiken för Qsiva baserat på en populationsfarmakokinetisk analys.

#### *Övriga särskilda populationer*

BMI generellt tycks inte ha någon kliniskt betydelsefull effekt på farmakokinetiken för Qsiva baserat på en populationsfarmakokinetisk analys.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gängse studier med fentermin och topiramat avseende gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Det är välkänt att topiramat är teratogent hos djur, inklusive mus, råtta och kanin samt hos människa (se avsnitt 4.6).

Vid embryofetala utvecklingsstudier på råtta och kanin testades topiramat och fentermin antingen ensamt eller tillsammans under organogenesen. Topiramat eller fentermin administrerat ensamt orsakade inte maternell eller embryofetal toxicitet hos råtta eller kanin. Behandling med topiramat och fentermin tillsammans orsakade lägre fostervikter hos råtta, men teratogenicitet sågs inte vid doser

som inte producerade maternell toxicitet. Hos kanin observerades ingen maternell eller embryofetal toxicitet. Exponeringsmarginalen hos råtta från NOAEL (no observed adverse effect level) till den kliniska dosen beräknades till < 1 för fentermin och 2 gånger för topiramat. Hos kanin var exponeringsmarginalerna till den kliniska dosen från den maximala testade dosen < 1 för fentermin och 2 gånger för topiramat.

I en pre- och postnatal utvecklingsstudie på råtta administrerades topiramat eller fentermin antingen ensamt eller tillsammans med början dräktighetens dag 6 och fortsatte till dag 20 under laktation. Behandling med fentermin ensamt associerades med lägre vikter under gestation och laktation, lägre viktökning under gestation, minskad konsumtion av föda under gestation, dålig överlevnad hos avkomman och maternell försummelse tidigt under laktation, samt låg vikt hos avkomman till och med avvänjning och postnatal dag 28. Behandling med topiramat ensamt associerades med låg kroppsvikt hos avkomman under laktation och till postnatal dag 28. Behandling med fentermin och topiramat tillsammans associerades med lägre vikter under gestation och laktation, viktökning under gestation, minskad konsumtion av föda under gestation och laktation, dålig överlevnad hos avkomman och maternell försummelse tidigt under laktation, samt låg vikt hos avkomman vid födsel och till och med laktation, fördröjning av flera fysiska utvecklingsparametrar (lösgörande av ytteröra och ögonöppning) fördröjd könsmognad. Exponeringsmarginal från NOAEL till den kliniska dosen beräknades som < 1 för fentermin och 2 gånger för topiramat.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

#### Kapselinnehåll

Sackaros

Majsstärkelse

Hypromellos

Mikrokristallin cellulosa

Metylcellulosa

Etylcellulosa

Povidon

Talk

#### Kapsel

*Qsiva 3,75 mg/23 mg hårda kapslar med modifierad frisättning*

Gelatin

Titandioxid (E171)

Briljantblått FCF (E133)

Erytrosin (E127)

Vitt bläck: titandioxid (E 171), shellack, propylenglykol, simetikon

*Qsiva 7,5 mg/46 mg hårda kapslar med modifierad frisättning*

Gelatin

Titandioxid (E171)

Briljantblått FCF (E133)

Erytrosin (E127)

Tartrazin (E102)

Para-orange (E110)

Svart bläck: svart järnoxid (E172), shellack, propylenglykol

Vitt bläck: titandioxid (E 171), shellack, propylenglykol, simetikon

*Qsiva 11,25 mg/69 mg hårda kapslar med modifierad frisättning*

Gelatin

Titandioxid (E171)

Tartrazin (E102)

Para-orange (E110)

Svart bläck: svart järnoxid (E172), shellack, propylenglykol

*Qsiva 15 mg/92 mg hårda kapslar med modifierad frisättning*

Gelatin

Titandioxid (E171)

Tartrazin (E102)

Para-orange (E110)

Svart bläck: svart järnoxid (E172), shellack, propylenglykol

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

3 år

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C. Tillslut behållaren väl. Fuktkänsligt.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Qsiva kapslar är förpackade i en HDPE-burk innehållande fjorton (14) eller trettio (30) kapslar, försluten med ett barnskyddande vitt skruvlock av polyeten med ett torkmedel av silikagel.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

VIVUS BV

Strawinskylaan 4117

1077 ZX Amsterdam

Nederländerna

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Qsiva 3.75 mg / 23 mg: **37290**

Qsiva 7.5 mg / 46 mg: **37291**

Qsiva 11.25 mg / 69 mg: **37289**

Qsiva 15 mg / 92 mg: **37292**

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

06.7.2021

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

11.08.2022

Ytterligare information om detta läkemedel finns på FIMEA webbplats [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).