

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS 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 topiramat

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

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

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

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. LÄKEMEDELFORM

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 kalorisnål kost och fysisk aktivitet för viktbehandling hos vuxna patienter med ett initialt kroppsmasseindex (BMI) på

- ≥ 30 kg/m² (fetma) eller
- ≥ 27 kg/m² (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 (≥ 5 % viktminskning efter 3 månaders behandling) och tolererar denna väl, men fortfarande har BMI 30 kg/m² 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 ≥ 60 - < 90 ml/min), måttligt (kreatininclearance ≥ 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 ²	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 tranlylcypromin, 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 rådaskom 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 rådaskom 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 hyperkalciuri. Snabb viktminskning kan påskynda eller förvärra gallstensbildning. Metabol acidosis kan orsaka hyperkalciuri som kan bidra till calciumbildning 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 viktminskning

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 viktminskning med Qsiva kan sänka blodtrycket. Viktminskning 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 (östrogenerkomponent) och 1 mg noretisteron (progestin-komponent), 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 östrogener 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 kaliumslösande 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 viktningsbehandling 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	Mindre vanliga: Urinvägsinfektion Sällsynta: Luftvägsinfektion, sinuit, influensa, bronkit, kandidainfektion, öroninfektion Ingen känd frekvens: Virusgastroenterit
Blodet och lymfsystemet	Mindre vanliga: Anemi
Metabolism och nutrition	Vanliga: Anorexi Mindre vanliga: Hypokalemi, hypoglykemi, vätskeretention, uttorkning, ökad aptit Sällsynta: Metabol acidosis, gikt.
Psykiska störningar	Vanliga: Insomni, depression, ångest Mindre vanliga: Nervositet, förändrad libido, humörförändringar, agitation, förvirringstillstånd, sömnstörningar (inklusive onormala drömmar och mardrömmar), rastlöshet, gråt, stress, affektlabilitet, emotionella störningar, apati, ilska, panikattack, paranoia Sällsynta: Självmodstankar, aggression, anhedoni, sorgereaktion, bruxism, mataversion, hallucination, desorientering, dysfemi. Ingen känd frekvens: Sucidförsök, logorré
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga: Parestesi Vanliga: Huvudvärk, dysgeusi, yrsel, uppmärksamhetsstörning, hypestesi, minnesnedsättning Mindre vanliga: Amnesi, letargi, somnolens, afasi, tremor, kognitiv störning, hypoguesi, migrän, dålig sömnkvalitet, synkope, neuropati, psykomotorisk hyperaktivitet, parosmi, rastlösa ben-syndrom, brännande känsla, dysartri, avvikande koordination. Sällsynta: Myrkrypningar Ingen känd frekvens: Kramper, neuralgi
Ögon	Vanliga: Dimsyn, torra ögon Mindre vanliga: Ögonsmärta, blefarospasm, fotofobi, fotopsi, diplopi, ögonklåda Sällsynta: Ökad lakrimation, glaukom, konjunktival blödning Ingen känd frekvens: Trångvinkelglaukom, övergående blindhet, katarakt, mydriasis, makuladegeneration, uveit
Öron och balansorgan	Mindre vanliga: Tinnitus, vertigo Sällsynta: Dövhet, öronvärk Ingen känd frekvens: Hypoakusi, sekretorisk mediaotit

Organsystemklass	Frekvens: Biverkning
Hjärtat	Vanliga: Palpitationer Mindre vanliga: Takykardi Sällsynta: Förmaksflimmer, arytmi Ingen känd frekvens: Hjärtsvikt
Blodkärl	Mindre vanliga: Rodnad, hypotoni, hypertoni Sällsynta: Djup ventrombos
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga: Hosta, näsblödning, dyspné, faryngolaryngeal smärta, hyperemisk slemhinna i bihåla, nästäppa, bakre rinorré Sällsynta: Torr hals, rinorré Ingen känd frekvens: Näspolyper, akut andningssvikt
Magtarmkanalen	Mycket vanliga: Muntorrhet, förstoppning Vanliga: Illamående, diarré, buksmärta, dyspepsi Mindre vanliga: Gasbildning, gastroesofageal reflux, kräkningar, rapning Sällsynta: Dålig andedräkt, smärta i tandkötet, glossit, glossodyn, hemorrojder, infrekventa tarmtömningar Ingen känd frekvens: Dysfagi, obehag i munnen, hulkning
Lever och gallvägar	Sällsynta: Kolelitis, kolecystit
Hud och subkutan vävnad	Vanliga: Alopeci Mindre vanliga: Klåda, hudutslag, torr hud, hyperhidros, akne, onormal hudlukt, urtikaria, erytem, avvikande hårstruktur Sällsynta: Sköra naglar Ingen känd frekvens: Angioödem
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga: Muskelsmärta, extremitetssmärta, myalgi, artralgi, ryggvärk, muskelsvaghet, muskelryckningar Sällsynta: Muskelspänning
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga: Nefrolitiasis, ökad urineringsfrekvens, fördröjning vid urinavgång, nokturi Sällsynta: Onormal urinlukt Ingen känd frekvens: Akut njurskada
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga: Erektill dysfunktion, menstruationsrubbnings
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga: Trötthet, irritabilitet, törst, nervositet Mindre vanliga: Asteni, onormal känsla, köldkänsla, perifert ödem, bröstsmärtor, ökad energi, värmekänsla Sällsynta: Gångrubbnings. Ingen känd frekvens: Känsla av främmande kropp
Undersökningar	Mindre vanliga: Ökad hjärtfrekvens, minskning av bikarbonat i blod, minskning av kalium i blod, avvikande leverfunktionstest, minskning av kreatininclearance i njurarna Sällsynta: Förhöjt kreatinin i blodet, förhöjt blodglukos Ingen känd frekvens: Minskning av blodglukos, förhöjd halt av tyreoidastimulerande hormon i blodet, förhöjda triglycerider i blodet, förhöjt glykosylerat hemoglobin
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Sällsynta: Fallolycka
Immunsystemet	Ingen känd frekvens: 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 iohexal clearance (iGFR); $-14,9 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (-15,8 %) jämfört med $1,08 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (1,2 %) i placebogruppen vid avslutad behandling. Vid avslutad studie (4 veckor efter utsättning av behandling) var genomsnittlig förändring av iGFR från baseline $-3,8 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (-4,0 %) för Qsiva jämfört med $2,34 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (2,6 %) för placebo.

I fas 3-prövningar observerades maximala öknings 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 ($-5,4 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). I den 1-åriga kontrollerade studien av Qsiva var incidensen av öknings 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. Öknings 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:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

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: Antiobesitasmedel, 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 viktminskning 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 viktminskning 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 viktminskning 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 viktminskning 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) viktminskning 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 viktminskning 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 % viktminskning 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 % viktminskning efter 1 år

Viktminskning i procent	Behandlingsgrupp	Antal patienter som uppnådde viktminskning 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 viktminskning 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 fastglukos 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 ≥ 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

3,75 mg/23 mg: 59574

7,5 mg/46 mg: 59575

11,25 mg/69 mg: 59576

15 mg/92 mg: 59577

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2021-06-17

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-02-13

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Läkemedelsverkets webbplats
<https://www.lakemedelsverket.se>.