SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Qsiva 3,75 mg/23 mg hörð hylki með breyttan losunarhraða
Qsiva 7,5 mg/46 mg hörð hylki með breyttan losunarhraða
Qsiva 11,25 mg/69 mg hörð hylki með breyttan losunarhraða
Qsiva 15 mg/92 mg hörð hylki með breyttan losunarhraða

2. INNIHALDSLÝSING

Qsiva 3,75 mg/23 mg hörð hylki með breyttan losunarhraða
Hvert hart hylki með breyttan losunarhraða inniheldur fentermín hýdróklóríð sem jafngildir 3,75 mg af fentermíni og 23 mg af tópíramati

Qsiva 7,5 mg/46 mg hörð hylki með breyttan losunarhraða
Hvert hart hylki með breyttan losunarhraða inniheldur fentermín hýdróklóríð sem jafngildir 7,5 mg af fentermíni og 46 mg af tópíramati

Qsiva 11,25 mg/69 mg hörð hylki með breyttan losunarhraða
Hvert hart hylki með breyttan losunarhraða inniheldur fentermín hýdróklóríð sem jafngildir 11,25 mg af fentermíni og 69 mg af tópíramati

Qsiva 15 mg/92 mg hörð hylki með breyttan losunarhraða
Hvert hart hylki með breyttan losunarhraða inniheldur fentermín hýdróklóríð sem jafngildir 15 mg af fentermíni og 92 mg af tópíramati

Hjálparefni með þekkta verkun:
Qsiva 3,75 mg/23 mg hörð hylki með breyttan losunarhraða
súkrósi (83,41 mg)

Qsiva 7,5 mg/46 mg hörð hylki með breyttan losunarhraða
súkrósi (167,73 mg), tartrasín (E102; 0,10 mg), sólsetursgult FCF (E110; 0,01 mg)

Qsiva 11,25 mg/69 mg hörð hylki með breyttan losunarhraða
súkrósi (112,25 mg), tartrasín (E102; 0,17 mg), sólsetursgult FCF (E110; 0,01 mg)

Qsiva 15 mg/92 mg hörð hylki með breyttan losunarhraða
súkrósi (149,67 mg), tartrasín (E102; 0,07 mg), sólsetursgult FCF (E110; 0,003 mg)

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hörð hylki með breyttan losunarhraða

Qsiva 3,75 mg/23 mg hörð hylki með breyttan losunarhraða
Fjólublátt lok með áletruninni VIVUS, fjólublár bolur með áletruninni 3,75/23

Qsiva 7,5 mg/46 mg hörð hylki með breyttan losunarhraða
Fjólublátt lok með áletruninni VIVUS, gulur bolur með áletruninni 7,5/46

Qsiva 11,25 mg/69 mg hörð hylki með breyttan losunarhraða
Gult lok með áletruninni VIVUS, gulur bolur með áletruninni 11,25/69

Qsiva 15 mg/92 mg hörð hylki með breyttan losunarhraða
Gult lok með áletruninni VIVUS, hvítur bolur með áletruninni 15/92

Stærð: 2,31 cm að lengd, 0,73 - 0,76 cm í þvermál

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Fullorðnir:
Qsiva er ætlað sem viðbót við hitaeiningaskert mataræði og hreyfingu til þyngdarstjórnunar hjá fullorðnum sjúklingum með upphafslíkamsþyngdarstuðulinn (BMI)

- ≥ 30 kg/m² (offita), eða
- ≥ 27 kg/m² (yfirþyngd) með þyngdartengdan fylgisjúkdóm á borð við háþrýsting, sykursýki af tegund 2 eða blóðfituröskun

Unglingar (≥ 12 ára)
Qsiva er ætlað sem viðbót við hitaeiningaskert mataræði og hreyfingu til þyngdarstjórnunar hjá börnum 12 ára og eldri með líkamsþyngdarstuðul í 95. hundraðsmarki eða hærri, staðlaðan eftir aldri og kyni.

Tafla 1 Hundraðsmörk líkamsþyngdarstuðuls (BMI) eftir aldri og kyni hjá börnum og unglingum 12 ára og eldri samkvæmt viðmiðum CDC

	Karl	**Kona**
Aldur (í árum)	**95. hundraðsmark BMI gildis (kg/m^2)**	**95. hundraðsmark BMI gildis (kg/m^2)**
12	24,2	25,3
12,5	24,7	25,8
13	25,2	26,3
13,5	25,6	26,8
14	26,0	27,3
14,5	26,5	27,7
15	26,8	28,1
15,5	27,2	28,5
16	27,6	28,9
16,5	27,9	29,3
17	28,3	29,6
17,5	28,6	30,0

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með Qsiva skal hefja og framkvæma undir eftirliti lækna sem þekkja til meðferðar við offitu.

Skammtar
Ráðlagður viðhaldsskammtur af Qsiva er 7,5 mg/46 mg, tekinn einu sinni á dag að morgni.

Hefja skal meðferð með skammtatítrun þar sem byrjað er á 3,75 mg/23 mg skammti í 14 daga og síðan er gefinn dagsskammtur sem nemur 7,5 mg/46 mg.

Fullorðnir

Ef fullorðnir sjúklingar sem fá dagsskammt af Qsiva sem nemur 7,5 mg/46 mg fyrstu 3 mánuðina léttast ekki um a.m.k. 5% af upphaflegri þyngd teljast þeir ekki svara meðferð og skulu hætta notkun Qsiva.
Ef sjúklingur svarar (þ.e. ≥ 5% þyngdartap eftir 3 mánaða meðferð) og þolir meðferð vel en líkamsþyngdarstuðull er enn 30 kg/m^2 eða hærri eftir 3 mánaða meðferð með 7,5 mg/46 mg af Qsiva, má íhuga skömmtun með 11,25 mg/69 mg af Qsiva daglega í 14 daga og eftir það skömmtun með 15 mg/92 mg af Qsiva daglega.

Unglingar
Ef unglingar sem fá dagsskammt af Qsiva sem nemur 7,5 mg/46 mg fyrstu 3 mánuðina léttast ekki um a.m.k. 5% af upphaflegri þyngd teljast þeir ekki svara meðferð og skulu hætta notkun Qsiva.

Hætta er á flogum ef skyndilega er hætt að nota stærsta skammtinn af Qsiva. Ef hætt er að nota 15 mg/92 mg skammtinn af Qsiva skal þar af leiðandi gera það smátt og smátt með því að taka skammtinn annan hvern dag í a.m.k. 1 viku áður en meðferðinni er hætt alveg.

Heildarnýgengi aukaverkana var hærra hjá hópnum sem fékk 15 mg/92 mg af Qsiva en hjá hópum sem fengur minni skammta (sjá kafla 4.8). Meta skal vandlega ávinning og áhættu áður en notkun er hafin með 15 mg/92 mg af Qsiva.

Góð næring, hreyfing og neysla vökva eru mikilvægir liðir hvað varðar þyngdartap. Mælt er með að heilbrigðisstarfsmenn endurmeti matarvenjur sjúklingsins og ráðleggi tilteknar breytingar til að minnka daglega hitaeininganeyslu um u.þ.b. 500 hitaeiningar. Íhuga skal að bæta við fjölvítamíni daglega til að tryggja viðunandi jafnvægi hvað varðar næringu. Sjúklingar skulu ræða við lækna áður en þeir hefja líkamsrækt.

Ef morgunskammturinn af Qsiva gleymist má samt sem áður taka hann fram að miðjum degi, en eftir þann tíma skal sjúklingur heldur bíða til næsta morguns og taka þá næsta dagsskammt eins og venjulega. Ekki skal taka tvöfaldan skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Ef meðferðin gleymist lengur en 7 daga skal íhuga að hefja meðferð á ný með minni skammtinum.

Konur sem geta orðið þungaðar
Meðferð með Qsiva á að hefja og vera undir eftirliti læknis sem er með reynslu af meðferð á þyngdarstjórnun.

Íhuga á önnur meðferðarúrræði hjá konum sem geta orðið þungaðar. Þörf á meðferð með topiramati/fentermíni hjá þessum hóp á að endurmeta a.m.k. árlega (sjá kafla 4.3, 4.4 og 4.6).

Skert nýrnastarfsemi
Útsetning fyrir Qsiva er aukin hjá sjúklingum með vægt (kreatínínúthreinsun ≥ 60 - < 90 ml/mín.), í meðallagi (kreatínínúthreinsun ≥ 30 - < 60 ml/mín.) eða verulega (kreatínínúthreinsun 15 - < 30 ml/mín.) skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2) og skipuleggja skal meðferð eftir því (sjá töflu 2).

Tafla 2 Ráðleggingar varðandi skömmtun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi

Skömmtun Qsiva	**Skert nýrnastarfsemi:**		
	vægt	**í meðallagi**	**verulega**
Upphafsskammtur	3,75 mg/23 mg á dag	3,75 mg/23 mg á dag	3,75 mg/23 mg annan hvorn dag
Skammtaaðlögun	Auka má í 7,5 mg/46 mg á dag eftir 3 mánuði ef lyfið þolist vel og líkamsþyngdarstuðull er > 30 kg/m^2	engar	Á degi 14 má auka skammtinn í 3,75 mg/23 mg á dag ef lyfið þolist vel
Viðhaldsskammtur	3,75 mg/23 mg á dag eða 7,5 mg/46 mg á dag	3,75 mg/23 mg á dag	3,75 mg/23 mg annan hvorn dag eða 3,75 mg/23 mg á dag
Hámarksskammtur	7,5 mg/46 mg á dag	3,75 mg/23 mg á dag	3,75 mg/23 mg á dag

Burtséð frá stigi skertrar nýrnastarfsemi skal hætta meðferð hjá sjúklingum sem ná ekki a.m.k. 5% þyngdartapi innan 3 mánaða eftir að meðferð er hafin.

Vegna skorts á upplýsingum er ekki mælt með meðferð með Qsiva fyrir sjúklinga sem eru með nýrnasjúkdómi á lokastigi (kreatínínúthreinsun < 15 ml/mín.) eða í blóðskilun (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert lifrarstarfsemi
Útsetning fyrir Qsiva er aukin hjá sjúklingum með vægt (Child-Pugh skor 5 - 6) eða í meðallagi (Child-Pugh skor 7 - 9) skerta lifrarstarfsemi og skipuleggja skal meðferð eftir því:

- Vægt skert lifrarstarfsemi: Engar varúðarráðstafanir eru nauðsynlegar við skömmtun.
- Í meðallagi skert lifrarstarfsemi: Ekki skal gefa stærri skammt en 7,5 mg/46 mg einu sinni á dag.
- Verulega skert lifrarstarfsemi (Child-Pugh skor ≥ 10): Vegna skorts á upplýsingum er ekki mælt með meðferð með Qsiva (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Burtséð frá stigi skertrar lifrarstarfsemi skal hætta meðferð hjá sjúklingum sem ná ekki a.m.k. 5% þyngdartapi innan 3 mánaða eftir að meðferð er hafin.

Aldraðir sjúklingar
Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta þegar Qsiva er gefið öldruðum sjúklingum sem eru ≤ 70 ára.

Qsiva hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum sem eru > 70 ára og nota skal það með varúð hjá þessum sjúklingum.

Börn
Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Qsiva hjá börnum og unglingum yngri en 12 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf
Qsiva má taka að morgni með eða án matar. Gleypa skal hörð hylki með breyttan losunarhraða í heilu lagi til að tryggja að allur skammturinn sé gefinn.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum, öðrum adrenvirkum amínum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Ekki má nota Qsiva:

- á meðgöngu (sjá kafla 4.4 og 4.6)
- hjá konum sem geta orðið þungaðar og nota ekki örugga getnaðarvörn (sjá kafla 4.4, 4.5 og 4.6).

Qsiva má ekki nota hjá sjúklingum sem fá meðferð með MAO-hemlum, á borð við ípróníasíð, ísóníasíð, fenelsín eða tranýlsýprómín, til að meðhöndla þunglyndi eða innan 14 daga eftir að meðferð er hætt með MAO-hemlum (sjá kafla 4.5).

Qsiva má ekki nota með öðrum lyfjum sem ætluð eru til að auðvelda þyngdartap.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Qsiva skal ekki nota í stað annarra lyfja sem innihalda fentermín eða tópíramat.

Áætlun til að koma í veg fyrir þungun
Topiramat getur valdið alvarlegri meðfæddri vansköpun og vaxtarskerðingu hjá fóstri þegar það er gefið á meðgöngu.

Einhverjar upplýsingar benda til aukinnar hættu á taugaþroskaröskunum hjá börnum sem eru útsett fyrir topiramati í móðurkviði, en aðrar upplýsingar benda ekki til þessarar auknu áhættu (sjá kafla 4.6).

Konur sem geta orðið þungaðar
Áður en meðferð með topiramati/fentermíni hefst á að gera þungunarpróf hjá konu sem getur orðið þunguð.
Sjúklingurinn verður að vera upplýstur að fullu og skilja áhættuna við notkun topiramats/fentermíns á meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.6). Þetta felur í sér nauðsyn sérfræðiráðgjafar ef þungun er fyrirhuguð og að hætta meðferð með topiramati/fentermíni og til þess að ræða hvort þörf sé á annarri meðferð áður en notkun getnaðarvarna er hætt og hafa á strax samband við sérfræðing ef þungun verður eða ef grunur er um þungun.

Stúlkur
Læknar sem ávísa lyfinu verða að tryggja að foreldrar/umönnunaraðilar stúlkna sem nota tópíramat/fentermín skilji nauðsyn þess að hafa samband við sérfræðing þegar stúlkan fær sínar fyrstu blæðingar. Þegar það gerist þarf að veita sjúklingnum og foreldrum/umönnunaraðilum ítarlegar upplýsingar um áhættu vegna útsetningar fyrir tópíramati í móðurkviði og nauðsyn þess að nota mjög öruggar getnaðarvarnir um leið og það er viðeigandi. Endurmeta skal þörfina fyrir áframhaldandi meðferð með tópíramati/fentermíni og einnig skal íhuga aðra meðferðarmöguleika.

Fræðsluefni varðandi þessar aðgerðir er fáanlegt fyrir heilbrigðisstarfsmenn og sjúklinga. Öllum konum og stúlkum sem geta orðið þungaðar og nota topiramat/fentermín á að afhenda leiðbeiningar fyrir sjúklinga. Sjúklingakort er í Qsiva pakkningunni.

Lyndisröskun/þunglyndi
Vart varð við skammtatengda aukningu á nýgengi lyndisraskana og þunglyndis við notkun Qsiva. Fræða skal alla sjúklinga um það að Qsiva inniheldur tópíramat og upplýsa um nauðsyn þess að fylgjast með nýjum eða versnandi einkennum þunglyndis, óvenjulegum breytingum á skapmunum eða hegðun og að láta lækni strax vita ef vart verður við slíkt. Meta skal sjúklinga með sögu um eða samtímis lyndisröskun eða þunglyndi nákvæmlega til að tryggja að óhætt sé að veita meðferð með Qsiva. Ef meðferð er hafin skal hafa virkt eftirlit með þessum sjúklingum til að tryggja að ekki verði vart við ný einkenni eða versnun hvað varðar skap eða þunglyndi. Ekki er ráðlagt að veita meðferð með Qsiva hjá sjúklingum með sögu um endurtekið alvarlegt þunglyndi, geðhvarfasýki eða geðrof, eða hjá sjúklingum sem eru með í meðallagi mikið eða alvarlegra þunglyndi.

Sjálfsvíg/sjálfsvígshugsanir
Tilkynnt hefur verið um sjálfsvígshugsanir og -hegðun hjá sjúklingum sem fengu meðferð með flogaveikilyfjum, á borð við tópíramat, við ýmsum ábendingum. Verkunarhátturinn að baki þessari áhættu er ekki þekktur og fyrirliggjandi upplýsingar útiloka ekki möguleika á aukinni hættu með tópíramati.

Í klínísku rannsóknunum var nýgengi sjálfsvígshugsanir lágt og svipað fyrir Qsiva og lyfleysu. Tilkynnt hefur verið um sjálfsvígshugsanir og mjög sjaldan hefur verið tilkynnt um sjálfsvígstilraunir við meðferð með Qsiva eftir markaðssetningu.

Hafa skal eftirlit með sjúklingum sem taka Qsiva hvað varðar teikn um sjálfsvígshugsanir og -hegðun og íhuga skal viðeigandi meðferð. Ráðleggja skal sjúklingum (og umönnunaraðilum sjúklinga) að leita til læknis ef teikn koma fram um sjálfsvígshugsanir eða -hegðun.

Aukin hjartsláttartíðni
Í klínískum rannsóknum varð vart við aukna hjartsláttartíðni í hvíld frá upphafsgildi með Qsiva samanborið við lyfleysu. Í 8 vikna rannsókn á sólarhringsblóðþrýstingsmælingum (ambulatory blood pressure measurement, ABPM) sást meðalaukning á hjartsláttartíðni á sólarhring sem var að meðaltali 3,6 slög á mínútu með Qsiva 15/92 mg samanborið við lyfleysu. Mælt er með að mæla reglulega hjartsláttartíðni í hvíld hjá öllum sjúklingum áður en meðferð hefst og meðan á töku Qsiva stendur. Sjúklingar skulu láta heilbrigðisstarfsmenn vita ef vart verður við hjartsláttarónot eða tilfinningu um hraðari hjartslátt í hvíld meðan á meðferð stendur með Qsiva. Hjá öllum sjúklingum sem finna fyrir

viðvarandi aukningu á hjartsláttartíðni í hvíld (t.d. meiri en eða sem jafngildir algerum skilmörkum sem nema 90 slögum á mínútu á tveimur mælingum í röð) meðan á töku Qsiva stendur, skal minnka skammtinn eða hætta notkun Qsiva.

Sjúklingar með hjarta- og æðasjúkdóm
Qsiva hefur enn ekki verið rannsakað hjá sjúklingum sem hafa nýlega fengið hjartadrep (< 6 mánuðir) eða hjá sjúklingum með hjartabilun (NYHA flokkur II-IV).

Ekki er mælt með notkun Qsiva fyrir sjúklinga sem hafa nýlega fengið hjartadrep (< 6 mánuðir) eða aðra sjúklinga með mikla áhættuþætti hvað varðar hjarta og æðar, svo sem þá sem hafa sögu um langt genginn hjarta- og æðasjúkdóm (t.d. sem hafa nýlega fengið [á síðustu 3 mánuðum] slag, illkynja takttruflanir, hjartabilun [New York Heart Association - NYHA flokkur II-IV]).

Nýrnasteinakvilli
Við notkun við öðrum ábendingum var tópíramat sett í samhengi við aukna hættu á myndun nýrnasteina og teikn og einkenni tengd því, svo sem nýrnakveisu, nýrnaverk eða síðuverk, einkum hjá þeim sem líklegir voru til að fá nýrnasteinakvilla. Einnig var tilkynnt um nýrnasteinakvilla við meðferð með Qsiva.

Áhættuþættir varðandi nýrnasteinakvilla eru m.a. fyrri steinmyndun, fjölskyldusaga um nýrnasteinakvilla og kalkmigu. Ef þyngdartap gerist hratt getur það flýtt fyrir gallsteinamyndun eða gert hana verri. Blóðsýring gæti valdið kalkmigu sem kann að stuðla að myndun kalsíums og nýrnasteinakvilla. Auk þess kann hættan að vera aukin hjá sjúklingum sem taka önnur lyf á borð við kolsýruanhýdrasahemla sem tengjast nýrnasteinakvilla. Næg vökvagjöf gæti dregið úr hættu á nýrnasteinakvilla og er mjög mikilvæg við notkun lyfja sem innihalda tópíramat, á borð við Qsiva.

Bráð nærsýni og síðkomin þrönghornsgláka
Greint hefur verið frá heilkenni sem felur í sér nærsýni ásamt síðkominni þrönghornsgláku hjá sjúklingum sem fá tópíramat. Sjúkdómseinkennin eru m.a. bráð skerðing á sjónskerpu og/eða augnverkur. Tilkynnt var um gláku í klínískum rannsóknum á sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með Qsiva. Tilkynnt var um síðkomna þrönghornsgláku eftir markaðssetningu hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með Qsiva.

Ef bráð nærsýni ásamt síðkominni þrönghornsgláku kemur fram hjá sjúklingum sem taka Qsiva skal hætta meðferð tafarlaust og framkvæma viðeigandi aðgerðir til að draga úr augnþrýstingi. Þegar meðferð er hætt með Qsiva ætti augnþrýstingur að minnka.

Blóðsýring
Klóríðblóðsýring án anjónabils (þ.e. lækkun bíkarbónats í sermi niður fyrir venjuleg viðmiðunargildi án þess að vart verði við öndunarblóðlýtingu) hefur verið tengd við notkun tópíramats. Þessi lækkun bíkarbónats í sermi stafar af hamlandi áhrifum tópíramats á kolsýruanhýdrasa í nýrum.

Lág gildi bíkarbónats í sermi geta verið vandamál hjá sjúklingum með offitu og sykursýki sem fá meðferð með metformíni og eiga þegar á hættu að fá mjólkursýrublóðsýringu. Ekki er ráðlagt að aðlaga skammta af Qsiva eða metformíni; hins vegar ættu sjúklingar sem taka metformín að láta mæla bíkarbónatgildi í sermi með reglulegu millibili.

Langvinn efnaskiptablóðsýring hjá börnum getur einnig hægt á vexti sem gæti dregið úr hámarkshæð.

Byggt á undirliggjandi kvillum er almennt mælt með reglulegum mælingum á bíkarbónatgildum í sermi meðan á meðferð stendur með Qsiva. Nota skal Qsiva með varúð hjá sjúklingum með kvilla eða í meðferðum sem eru áhættuþættir hvað varðar blóðsýringu. Ef blóðsýring kemur fram og er viðvarandi skal íhuga að minnka skammtinn eða hætta notkun Qsiva.

Hæging á línulegum vexti
Notkun Qsiva tengist minnkuðum vaxtarhraða (aukningu á hæð í sentimetrum á ári) hjá börnum og unglingum með offitu á aldrinum 12 til 17 ára. Í klínískum rannsóknum jókst meðalhæð frá

upphafsgildi bæði hjá sjúklingum sem fengu Qsiva og þeim sem fengu lyfleysu, þó mældist minni vaxtarhraði hjá þeim sem fengu Qsiva samanborið við þá sem fengu lyfleysu. Hafa skal eftirlit með vaxtarhraða barna sem fá meðferð með Qsiva. Íhuga skal að minnka skammta eða að hætta meðferð með Qsiva ef börn vaxa ekki eða ef hæð þeirra eykst ekki eins og búist var við.

Hugrænar aukaverkanir
Tilkynnt hefur verið um hugrænar aukaverkanir við meðferð með Qsiva (sjá kafla 4.8). Til þess að lágmarka hugrænar aukaverkanir á borð við erfiðleika tengda athygli, minni og tungumáli/orðavali af völdum tópíramats er ekki ráðlagt að títra hratt upp á við eða gefa stóra upphafsskammta af Qsiva.

Breytingar í tengslum við þyngdartap
Vegna minnkaðrar fæðuneyslu sem stafar af töku Qsiva getur þurft að breyta skammti sykursýkilyfja til að draga úr hættu á blóðsykurlækkun, einkum insúlíns eða súlfónýlúreulyfja.

Sjúklingar sem fá meðferð við háþrýstingi þurfa hugsanlega að breyta skammti háþrýstingslyfja þar sem þyngdartap með Qsiva getur lækkað blóðþrýsting samkvæmt upplýsingum úr klínískum rannsóknum. Þyngdartap getur flýtt fyrir gallsteinamyndun eða gert hana verri.

Blóðkalíumlækkun
Tilkynnt hefur verið um blóðkalíumlækkun með Qsiva. Samtímis notkun Qsiva og þvagræsilyfja sem eru ekki kalíumsparandi getur magnað kalíumeyðandi virkni þessara þvagræsilyfja. Þegar Qsiva er ávísað samhliða lyfjum sem eru ekki kalíumsparandi skal hafa eftirlit með sjúklingum með tilliti til blóðkalíumlækkunar.

Hugsanleg misnotkun
Fentermín er vægt örvandi lyf og því getur hugsanlega fylgt lyfjamisnotkun og ávanabinding.

Skert lifrarstarfsemi
Engin klínísk reynsla liggur fyrir hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi. Forðast skal meðferð við offitu hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2). Hjá sjúklingum með vægt (Child-Pugh skor 5 - 6) eða í meðallagi (Child-Pugh skor 7 - 9) skerta lifrarstarfsemi var útsetning fyrir fentermín-hluta Qsiva meiri en hjá heilbrigðum einstaklingum í samanburðarhóp (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi
Fentermín- og tópíramat-hlutar Qsiva hreinsast að mestu út með útskilnaði um nýru og útsetning er meiri hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Hækkuð gildi kreatíníns í sermi
Qsiva getur valdið hækkun á gildum kreatíníns í sermi sem endurspeglar minnkaða nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði). Mælt er með að mæla gildi kreatíníns í sermi áður en notkun Qsiva er hafin og áður en skammturinn af Qsiva er aukinn (sjá kafla 4.8). Ef um er að ræða viðvarandi hækkun á gildum kreatíníns í sermi meðan á töku Qsiva stendur skal minnka skammtinn eða hætta notkun Qsiva.

Sjúklingar með ofvirkni skjaldkirtils
Qsiva er ekki ráðlagt handa sjúklingum með ofvirkni skjaldkirtils.

Flog þegar skyndilega er hætt að nota stærsta skammtinn af Qsiva
Hætta er á flogum ef skyndilega er hætt að nota stærsta skammtinn af Qsiva. Ef hætt er að nota 15 mg/92 mg skammtinn af Qsiva skal þar af leiðandi gera það smátt og smátt, eins og lýst er í kafla 4.2.

Súkrósi
Qsiva hylki innihalda súkrósa. Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol, glúkósa-galaktósa vanfrásog eða súkrósaísómaltasaþurrð, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki taka lyfið.

Qsiva 7,5 mg/46 mg, 11,25 mg/69 mg og 15 mg/92 mg hart hylki með breyttan losunarhraða
Tartrasín og sólsetursgult FCF
Þessi litarefni hylkisins geta valdið ofnæmisviðbrögðum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Efnaskiptamilliverkanir
Tópíramat virkjaði CYP3A4 *in vitro* á skammtaháðan hátt og þetta gæti hugsanlega valdið minnkaðri útsetningu og minnkuðum áhrifum CYP3A4 hvarfefni sem gefin eru samhliða Qsiva. Mælt er með eftirliti með áhrifum þegar næmt CYP3A4 hvarfefni með þröngt lækningalegt hlutfall (t.d. alfentaníl, sýklósporín, díhýdróergótamín, ergótamín, everólímus, fentanýl, pímósíð, kínidín, sírólímus og takrólímus) er notað samhliða Qsiva.

Tópíramat hamlaði CYP2C19 *in vitro*. Þetta kann að hafa áhrif á önnur efni sem umbrotna fyrir tilstilli þessa ensíms, á borð við díasepam, ímípramín, móklóbemíð, prógvaníl, ómeprasól. Þetta hefur hins vegar ekki verið rannsakað *in vivo*.

Áhrif annarra lyfja á gildi tópíramats, innihaldsefnis Qsiva, í blóðvökva
Flogaveikilyf:
Fenýtóín og karbamasepín drógu úr þéttni tópíramats, sem er innihaldsefni Qsiva, í blóðvökva. Þegar fenýtóíni eða karbamasepíni er bætt við eða notkun þess hætt meðan á meðferð stendur með Qsiva getur þurft að breyta skammtinum af Qsiva. Þetta á að gera með títrun þar til klínísk áhrif koma fram.

Hýdróklórótíasíð:
Samhliða gjöf hýdróklórótíasíðs eingöngu með tópíramati, sem er innihaldsefni Qsiva, reyndist auka C_{max} og AUC gildi tópíramats um 27% og 29%, í þessari röð.

Jóhannesarjurt (Hypericum perforatum):
Vart varð við hættu á minnkuðum gildum tópíramats í blóðvökva sem olli skertri verkun við samhliða gjöf Qsiva og jóhannesarjurtar. Engar klínískar rannsóknir hafa verið framkvæmdar til að meta þessa hugsanlegu milliverkun.

Áhrif Qsiva á gildi annarra lyfja í blóðvökva
Hormónagetnaðarvarnir með altæka verkun
Samhliðagjöf endurtekinna skammta af Qsiva 15 mg/92 mg einu sinni á dag ásamt stökum skammti getnaðarvarnarlyfs til inntöku sem inniheldur 35 µg ethinylestradiol (estrógen hluti) og 1 mg norethisteron (progestogen hluti), hjá mjög feitum en að öðru leyti heilbrigðum sjálfboðaliðum, minnkaði útsetning fyrir ethinylestradioli um 16% og útsetning fyrir norethisteroni jókst um 22%. Hafa skal í huga að virkni getnaðarvarnar getur hugsanlega minnkað og milliblæðingar geta aukist hjá sjúklingum sem nota hormónagetnaðarvarnir með altæka verkun ásamt Qsiva. Biðja skal sjúklinga um að tilkynna um allar breytingar á tíðablæðingum. Virkni getnaðarvarnar getur verið skert jafnvel þó að ekki sé um milliblæðingar að ræða. Ráðleggja á konum sem nota hormónagetnaðarvarnir með altæka verkun að nota einnig sæðishindrandi getnaðarvörn (barrier method).

Flogaveikilyf:
Þegar tópíramati var bætt við flogaveikilyf (karbamasepín, valpróínsýra, fenóbarbítal, prímidon eða lamótrigín) hafði það engin klínískt marktæk áhrif á þéttni þeirra í blóðvökva við jafnvægi. Hjá sumum sjúklingum getur verið að meðferð með Qsiva og fenýtóíni valdi hækkaðri þéttni fenýtóíns í blóðvökva. Þetta stafar hugsanlega af hömlun CYP2C19 af völdum tópíramats. Þar af leiðandi er mælt með að fylgst sé með gildum fenýtóíns hjá öllum sjúklingum sem taka fenýtóín.

Sykursýkilyf:
Metformín
C_{max} og $AUC_{0-\tau}$ gildi metformíns hækkuðu um u.þ.b. 16% og 23%, í þessari röð, hjá heilbrigðum sjúklingum með offitu í kjölfar samhliða lyfjagjafar margra skammta sem gefnir voru einu sinni á dag af Qsiva (15 mg/92 mg) og margra skammta sem gefnir voru tvisvar á dag með 500 mg af metformíni.

Hafa skal viðeigandi eftirlit með sjúklingum sem fá metformín. Ekki er mælt með neinni aðlögun skammta af metformíni eða Qsiva.

Lág gildi bíkarbónats í sermi af völdum umfram útskilnaðar í tengslum við gjöf tópíramats geta verið vandamál hjá sjúklingum með offitu og sykursýki sem fá meðferð með metformíni og eiga þegar á hættu að fá mjólkursýrublóðsýringu. Ekki er ráðlagt að aðlaga skammta af Qsiva eða metformíni; hins vegar ættu sjúklingar sem taka metformín að láta mæla bíkarbónatgildi í sermi með reglulegu millibili.

Píóglítasón
Vart varð við minnkaða útsetningu fyrir píóglítasóni og virkum umbrotsefnum þess við samtímis notkun píóglítasóns og tópíramats í klínískri rannsókn. Klínísk þýðing þessara mælinga er ekki þekkt; þegar Qsiva er bætt við meðferð með píóglítasóni eða þegar píóglítasóni er bætt við meðferð með Qsiva skal hins vegar gæta sérstaklega að reglubundnu eftirliti með sjúklingum með tilliti til nægrar stjórnunar á sykursýki.

Sitagliptín
Lyfjahvörf sitagliptíns breyttust ekki hjá heilbrigðum sjúklingum með offitu eftir samhliða gjöf Qsiva (15 mg/92 mg) og sitagliptíns (100 mg).

Glíbenklamíð
Í rannsókn á lyfjamilliverkunum sem framkvæmd var hjá sjúklingum með sykursýki af gerð 2 voru lyfjahvörf glíbenklamíðs (5 mg/dag) sem gefið var eingöngu og samhliða tópíramati (150 mg/dag) metin við jafnvægi. 25% lækkun kom fram á AUC_{24} gildi glíbenklamíðs meðan á gjöf tópíramats stóð. Altæk útsetning fyrir virku umbrotsefnunum, 4-trans-hýdroxý-glýbúríði (M1) og 3-sis-hýdroxýglýbúríði (M2), minnkaði einnig um 13% og 15%, í þessari röð. Lyfjahvörf tópíramats við jafnvægi urðu ekki fyrir áhrifum af samhliða gjöf glíbenklamíðs. Þegar Qsiva er bætt við meðferð með glíbenklamíði eða þegar glíbenklamíði er bætt við meðferð með Qsiva skal gæta sérstaklega að reglubundnu eftirliti með sjúklingum með tilliti til nægrar stjórnunar á sykursýki.

Dígoxín:
Í rannsókn á stökum skömmtum lækkaði flatarmál undir blóðþéttniferli (AUC) hvað varðar gildi dígoxíns í sermi um 12% af völdum samhliða gjafar af tópíramati. Ekki hefur verið sýnt fram á klíníska þýðingu þessarar mælingar. Þegar Qsiva er bætt við eða notkun þess hætt hjá sjúklingum sem fá meðferð með dígoxíni skal gæta sérstaklega að reglubundnu eftirliti með dígoxíni í sermi.

Litíum:
Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum varð vart við minnkun (18% hvað varðar AUC) á almennri útsetningu fyrir litíum við samhliða gjöf með tópíramati sem nam 200 mg/dag. Fylgjast skal með gildum litíums við samhliða gjöf með tópíramati.

Risperídón:
Rannsóknir á lyfjamilliverkunum sem framkvæmdar voru á stökum skömmtum hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum og mörgum skömmtum hjá sjúklingum með geðraskanir veittu svipaðar niðurstöður. Við samhliða gjöf með tópíramati í stigauknum skömmtum sem námu 100 og 200 mg/dag varð ekki vart við neina marktæka breytingu á útsetningu fyrir risperídóni (gefið í skömmtum á bilinu 1 til 6 mg/dag) milli meðferðar með risperídóni eingöngu og samsettrar meðferðar með tópíramati. Ekki kom heldur fram nein marktæk breyting á altækri útsetningu fyrir tópíramati.

<u>Aðrar gerðir milliverkana</u>
MAO-hemlar:
Ekki má nota Qsiva hjá sjúklingum sem fá meðferð með MAO-hemlum eða innan 14 daga eftir að meðferð er hætt með MAO-hemlum (sjá kafla 4.3).

Lyf sem bæla miðtaugakerfið:
Samhliða gjöf Qsiva og áfengis eða annarra lyfja sem bæla miðtaugakerfið hefur ekki verið metin í klínískum rannsóknum. Ráðlagt er að nota ekki Qsiva samhliða áfengi eða öðrum lyfjum sem bæla miðtaugakerfið.

Kolsýruanhýdrasahemlar:
Samhliða notkun tópíramats, sem er innihaldsefni Qsiva, og annars kolsýruanhýdrasahemils (t.d. sónísamíð, asetasólamíð eða díklórfenamíð) kann að gera blóðsýringu verri og einnig að auka hættu á myndun nýrnasteina (sjá kafla 4.4).

Þvagræsilyf sem eru ekki kalíumsparandi:
Samtímis notkun Qsiva með þvagræsilyfjum sem eru ekki kalíumsparandi kann að magna kalíumeyðandi virkni þessara þvagleysandi lyfja. Þegar Qsiva er ávísað um leið og lyfjum sem eru ekki kalíumsparandi skal hafa eftirlit með sjúklingum hvað varðar blóðkalíumlækkun (sjá kafla 4.4).

Valpróínsýra:
Samhliða gjöf tópíramats, sem er innihaldsefni Qsiva, og valpróínsýru hefur verið sett í samhengi við ammoníaksblæði með eða án heilakvilla sem þoldu annað lyfið eitt og sér. Í flestum tilfellum löguðust einkenni og teikn þegar notkun annars lyfsins var hætt. Þessi aukaverkun stafar ekki af lyfjahvarfamilliverkun.

Tilkynnt hefur verið um lágan líkamshita, skilgreindan sem óæskilega lækkun líkamshita í < 35°C, í tengslum við samhliða notkun tópíramats og valpróínsýru, bæði með og án ammoníaksblæðis. Þessi aukaverkun hjá sjúklingum sem nota tópíramat og valpróat samhliða getur komið fram eftir að meðferð er hafin með tópíramati eða eftir að dagskammtur tópíramats er aukinn.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga
Qsiva má ekki nota á meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Þekkt er að topiramat valdi vansköpunum hjá dýrum (sjá kafla 5.3) og mönnum. Topiramat fer yfir fylgju hjá mönnum og greint hefur verið frá svipaðri þéttni í naflastreng og í blóði móður.

Klínískar upplýsingar úr gagnagrunni um notkun topiramats á meðgöngu benda til eftirfarandi hjá ungbörnum sem eru útsett fyrir topiramati í móðurkviði við einlyfjameðferð:

Alvarleg meðfædd vansköpun og vaxtarskerðing hjá fóstri

- Aukin hætta á meðfæddum vansköpunum (einkum klofin vör/gómur, neðanrás (hypospadias) og afbrigðileiki í ýmsum kerfum líkamans) eftir útsetningu á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Gögn úr NAAED (North American Antiepileptic Drug) gagnagrunni um einlyfjameðferð með topiramati á meðgöngu sýna u.þ.b. 3 falt meira algengi alvarlegra meðfæddra vanskapana (4,3%) miðað við samanburðarhóp sem ekki notaði flogaveikilyf (1,4%). Gögn úr áhorfsrannsókn sem notaðist við lýðgrundaða gagnagrunna frá Norðurlöndunum sýndu 2 til 3-falt meira algengi alvarlegrar meðfæddrar vansköpunar (allt að 9,5%), samanborið við viðmiðunarhóp sem ekki notaði flogaveikilyf (3,0%). Hjá konum sem fengu meðferð með topiramati og eignuðust barn með meðfædda vansköpun virðist vera aukin hætta á vansköpun við síðari meðgöngur þegar topiramat er notað.
- Aukin tíðni lágrar fæðingarþyngdar (< 2.500 grömm) miðað við samanburðarhóp.
- Aukin tíðni léttbura (SGA (small for gestational age), skilgreint sem fæðingarþyngd undir 10. hundraðsmarki, leiðrétt samkvæmt meðgöngualdri, lagskipt eftir kyni). Samkvæmt upplýsingum úr NAAED gagnagrunni um notkun topiramats á meðgöngu var hætta á SGA hjá börnum kvenna sem fá topiramat 18% samanborið við 5% hjá börnum kvenna sem eru ekki með flogveiki og fá ekki flogaveikilyf. Ekki var hægt að ákvarða langtímaáhrif af SGA.

Taugaþroskaraskanir
- Gögn úr tveimur áhorfsrannsóknum sem notuðust við lýðgrundaða gagnagrunna, sem byggja að mestu á sömu gögnunum frá Norðurlöndunum benda til 2 til 3-falds meira algengis raskana á einhverfurófi, greindarskerðingar eða ofvirkni með athyglisbresti

(ADHD) hjá tæplega 300 börnum mæðra sem eru með flogveiki og voru útsett fyrir topiramati í móðurkviði, samanborið við börn mæðra með flogaveiki sem voru ekki útsett fyrir flogaveikilyfjum. Þriðja áhorfsrannsóknin frá Bandaríkjunum benti ekki til aukinnar uppsafnaðrar tíðni þessara niðurstaðna við 8 ára aldur í hópi u.þ.b. 1.000 barna sem útsett voru fyrir topiramati í móðurkviði vegna flogaveikimeðferðar móður samanborið við börn mæðra með flogaveiki sem voru ekki útsett fyrir flogaveikilyfjum.

Konur sem geta orðið þungaðar
Konur sem geta orðið þungaðar og nota ekki örugga getnaðarvörn eiga ekki að nota Qsiva. Nota verður minnst eina örugga getnaðarvörn (t.d. lykkjuna) eða tvær gerðir getnaðarvarna sem bæta hvor aðra upp þ.m.t. sæðishindrandi getnaðarvörn (sjá kafla 4.3, 4.4 og 4.5) meðan á meðferðinni stendur og í a.m.k. 4 vikur eftir að meðferð með Qsiva lýkur.

Íhuga á önnur meðferðarúrræði hjá konum sem geta orðið þungaðar.
Áður en meðferð með topiramati/fentermíni hefst á að gera þungunarpróf hjá konum sem geta orðið þungaðar.

Sjúklingurinn verður að vera upplýstur að fullu og skilja áhættuna við notkun Qsiva á meðgöngu. Þetta felur í sér þörf á sérfræðiráðgjöf ef þungun er fyrirhuguð og hafa á strax samband við sérfræðing ef þungun verður eða ef grunur er um þungun og konan notar Qsiva.

Fyrir stúlkur (sjá kafla 4.4)

Brjóstagjöf
Dýrarannsóknir hafa sýnt fram á útskilnað tópíramats í mjólk. Ekki hefur verið lagt mat á útskilnað tópíramats í mjólk hjá mönnum í samanburðarrannsóknum. Takmarkaðar mælingar hjá sjúklingum gefa til kynna verulegan útskilnað tópíramats í brjóstamjólk. Áhrif sem komu fram hjá nýburum/ungbörnum sem voru á brjósti hjá mæðrum sem fengu meðferð voru m.a. niðurgangur, svefnhöfgi, pirringur og ófullnægjandi þyngdaraukning.

Ekki er þekkt hvort fentermín skilst út í brjóstamjólk hjá mönnum.

Ekki skal nota Qsiva við brjóstagjöf.

Frjósemi
Ekki hefur verið sýnt fram á áhrif tópíramats á frjósemi hjá mönnum.

Engar birtar upplýsingar liggja fyrir um hugsanlegar aukaverkanir fentermíns á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Qsiva hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Vart getur orðið við vitræn áhrif, einkum athyglisskort. Tilkynnt hefur verið um svefnhöfga, sundl, sjóntruflanir og/eða þokusýn við notkun tópíramats.

Engar sértækar rannsóknir hafa verið framkvæmdar á áhrifum á hæfni til aksturs og notkunar véla. Gæta skal varúðar við akstur bifreiða eða stjórnun stórra véla þar til ljóst er hvaða áhrif Qsiva hefur á viðkomandi einstakling.

4.8 Aukaverkanir

Í viðkomandi 1 árs hóp var öryggi Qsiva metið byggt á gagnagrunni klínískrar rannsóknar á 3.879 sjúklingum (2.318 fengu Qsiva, 1.561 fengu lyfleysu) sem tóku þátt í klínísku rannsóknaráætluninni með Qsiva sem þyngdartapsmeðferð handa fullorðnum sjúklingum í yfirþyngd og með offitu í 1 meðferðarár. 2 ára hópurinn fól í sér eina rannsókn á 675 einstaklingum en af þeim fengu 448 meðferð með Qsiva.

Þær aukaverkanir sem algengast var að tilkynnt væri um við meðferð með Qsiva í 1 árs hópnum voru þurrkur í munni (15%), náladofi (15%) og hægðatregða (10% sjúklinga).

Í eftirfarandi töflu er að finna aukaverkanir sem komu fram við notkun Qsiva í klínískum rannsóknum sem komu oftar fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Qsiva en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu í klínískum rannsóknum sem stóðu í 1 ár. Innan hvers tíðniflokks eru þær aukaverkanir sem oftast var tilkynnt um taldar upp fyrst. Tíðniflokkun eru skráð sem hér segir: Mjög algengar (≥ 1/10), algengar (≥ 1/100 til < 1/10) og sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100), mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000). Aukaverkanir sem tilkynnt var um við eftirlit eftir markaðssetningu falla undir: tíðni ekki þekkt.

Tafla 3 Aukaverkanir tengdar Qsiva sem eru með hærra nýgengi en með lyfleysu í klínískum rannsóknum*

Flokkun eftir líffærum	**Tíðni:** Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	**Sjaldgæfar:** Þvagfærasýking, **Mjög sjaldgæfar:** Sýking í öndunarvegum, skútabólga, flensa, berkjubólga, þruska, eyrnasýking **Tíðni ekki þekkt:** Maga- og garnabólga af völdum veiru
Blóð og eitlar	**Sjaldgæfar**: Blóðleysi
Efnaskipti og næring	**Algengar:** Lystarleysi **Sjaldgæfar:** Blóðkalíumlækkun, blóðsykurlækkun, vökvasöfnun, vessaþurrð, aukin matarlyst **Mjög sjaldgæfar:** Blóðsýring, þvagsýrugigt
Geðræn vandamál	**Algengar:** Svefnleysi, þunglyndi, kvíði **Sjaldgæfar:** Taugaóstyrkur, breytt kynhvöt, breytingar á skapi, æsingur, ringlun, svefnröskun (þ.m.t. óeðlilegir draumar og martraðir), órói, grátur, streita, óstöðugt geðslag, tilfinningaröskun, sinnuleysi, reiði, kvíðakast, ofsóknarkennd **Mjög sjaldgæfar:** Sjálfsvígshugsanir, árásargirni, vansæld, sorgarviðbrögð, tannagnístur, fæðufælni, ofskynjun, vistarfirring, stam **Tíðni ekki þekkt:** Sjálfsvígstilraun, málæði
Taugakerfi	**Mjög algengar:** Náladofi **Algengar:** Höfuðverkur, bragðtruflun, sundl, athyglisröskun, skert snertiskyn, skert minni **Sjaldgæfar:** Minnisleysi, svefndrungi, syfja, málstol, skjálfti, vitsmunaröskun, minnkað bragðskyn, mígreni, lítil svefngæði, yfirlið, taugakvilli, skynhreyfiofvirkni, lyktarglöp, fótaóeirðarheilkenni, sviði, þvoglumæli, óeðlileg samhæfing **Mjög sjaldgæfar:** Náladofalík einkenni (að finnast eitthvað vera að skríða á sér) **Tíðni ekki þekkt:** Flog, taugaverkir
Augu	**Algengar:** Þokusýn, augnþurrkur **Sjaldgæfar:** Augnverkur, hvarmakrampi, ljósfælni, blossasýn, tvísýni, augnkláði **Mjög sjaldgæfar:** Aukin táraseyting, gláka, tárublæðing **Tíðni ekki þekkt:** Síðkomin þrönghornsgláka, skammvinn blinda, drer, ljósopsvíkkun, augnbotnahrörnun, æðahjúpsbólga
Eyru og völundarhús	**Sjaldgæfar:** Eyrnasuð, svimi **Mjög sjaldgæfar:** Heyrnarleysi, eyrnaverkur **Tíðni ekki þekkt:** Væg heyrnarskerðing, vökvi í miðeyra
Hjarta	**Algengar:** Hjartsláttarónot **Sjaldgæfar:** Hraðtaktur **Mjög sjaldgæfar:** Gáttatif, takttruflanir **Tíðni ekki þekkt:** Hjartabilun
Æðar	**Sjaldgæfar:** Roðaþot, lágþrýstingur, háþrýstingur **Mjög sjaldgæfar:** Segamyndun í djúpum bláæðum
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	**Sjaldgæfar:** Hósti, blóðnasir, mæði, verkur í koki og barka, skútastífla, nefstífla, nefholsleki **Mjög sjaldgæfar:** Þurrkur í hálsi, nefrennsli **Tíðni ekki þekkt:** Nefsepar, bráð öndunarbilun

Flokkun eftir líffærum	**Tíðni:** Aukaverkun
Meltingarfæri	**Mjög algengar:** Þurrkur í munni, hægðatregða **Algengar:** Ógleði, niðurgangur, kviðverkir, meltingarónot **Sjaldgæfar:** Vindverkir, vélindabakflæði, uppköst, ropi **Mjög sjaldgæfar:** Andremma, tannholdsverkur, tungubólga, tungusviði, gyllinæð, langt á milli hægða **Tíðni ekki þekkt:** Kyngingartregða, óþægindi í munni, að kúgast
Lifur og gall	**Mjög sjaldgæfar:** Gallsteinar, gallblöðrubólga
Húð og undirhúð	**Algengar:** Skalli **Sjaldgæfar:** Kláði, útbrot, þurrkur í húð, ofsvitnun, bólur, óeðlileg lykt af húð, ofsakláði, húðroði, óeðlileg áferð hárs **Mjög sjaldgæfar:** Stökkar neglur **Tíðni ekki þekkt:** Ofnæmisbjúgur
Stoðkerfi og bandvefur	**Sjaldgæfar:** Vöðvakrampi, verkir í útlimum, vöðvaverkir, liðverkir, bakverkur, vöðvaslappleiki, vöðvakippir **Mjög sjaldgæfar:** Vöðvastífni
Nýru og þvagfæri	**Sjaldgæfar:** Nýrnasteinakvilli, tíð þvaglát, þvaglátatregða, næturmiga **Mjög sjaldgæfar:** Óeðlileg lykt af þvagi **Tíðni ekki þekkt:** Bráður nýrnaskaði
Æxlunarfæri og brjóst	**Sjaldgæfar:** Ristruflun, tíðaraskanir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	**Algengar:** Þreyta, pirringur, þorsti, að vera á nálum **Sjaldgæfar:** Þróttleysi, óeðlileg tilfinning, kuldatilfinning, útlimabjúgur, verkir fyrir brjósti, aukin orka, hitatilfinning **Mjög sjaldgæfar:** Göngurröskun **Tíðni ekki þekkt:** Tilfinning um aðskotahlut
Rannsóknaniðurstöður	**Sjaldgæfar:** Aukin hjartsláttartíðni, lækkun bíkarbónats í blóði, lækkun kalíums í blóði, frávik á lifrarprófum, minnkuð nýrnaúthreinsun **Mjög sjaldgæfar:** Hækkun kreatíníns í blóði, hækkun glúkósa í blóði **Tíðni ekki þekkt:** Lækkun glúkósa í blóði, hækkun skjaldkirtilsörvandi hormóns í blóði, hækkun þríglýseríða í blóði, hækkun sykurbundins blóðrauða
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	**Mjög sjaldgæfar:** Byltur
Ónæmiskerfi	**Tíðni ekki þekkt:** Ofnæmi

*Aukaverkanir voru ekki taldar með ef aðeins var tilkynnt um 1 atvik við meðferð með Qsiva. Aukaverkanir voru einnig hafðar með í töflunni ef nýgengi við meðferð með Qsiva var ekki hærra en með lyfleysu en > 3 tilkynningar voru skráðar eftir markaðssetningu. Aðeins var tilkynnt um aukaverkanir skráðar sem „tíðni ekki þekkt“ eftir markaðssetningu.

Lýsing á völdum aukaverkunum:

Náladofi

Í klínískum rannsóknum (1 árs hópur) jókst nýgengi aukaverkunarinnar náladofa á skammtaháðan hátt við meðferð með Qsiva samanborið við lyfleysu: 3,3%, 11,8% og 17,3% samanborið við 1,2% fyrir 3,75/23 mg, 7,5/46 mg og 15/92 mg af Qsiva samanborið við lyfleysu. Einkennin lýstu sér yfirleitt í smástingjum í höndum og fótum. Ekki var tilkynnt um neinar alvarlegar aukaverkanir í tengslum við náladofa og einkennin voru væg hjá flestum sjúklingum (80-86%). Einkenni náladofa voru viðvarandi í u.þ.b. 3 mánuði og gengu sjálfkrafa til baka hjá u.þ.b. 75-80% allra sjúklinga sem héldu meðferð áfram.

Geðræn vandamál

Í klínískum rannsóknum (1 árs hópur) jókst nýgengi aukaverkana sem bentu til geðrænna vandamála á skammtaháðan hátt við meðferð með Qsiva (15,8%, 14,5% og 20,6% fyrir 3,75/23 mg, 7,5/46 mg og 15/92 mg af Qsiva, í þessari röð) samanborið við lyfleysu (10,3%). Geðræn vandamál voru aðallega svefnraskanir sem tengdust þunglyndi eða kvíða. Flestar (94%) aukaverkanir voru vægar eða í meðallagi miklar. Ekki var tilkynnt um nein alvarleg atvik.

Tilkynnt var um aukaverkanir sem bentu til þunglyndis hjá 5,0%, 3,8% og 7,7% sjúklinga sem fengu meðferð með 3,75/23 mg, 7,5/46 mg og 15/92 mg af Qsiva, í þessari röð, samanborið við 3,4% hjá hópnum sem fékk lyfleysu. Tilkynnt var um kvíða og tengd atvik hjá 4,6%, 4,8% og 7,9% hjá sjúklingunum sem fengu meðferð með 3,75/23 mg, 7,5/46 mg og 15/92 mg af Qsiva, í þessari röð,

samanborið við 2,6% lyfleysu. Auk þess var tilkynnt um eitt tilfelli sjálfsvígshugsana sem var í meðallagi alvarleg í hvorum hóp fyrir sig, með Qsiva annars vegar og lyfleysu annars vegar.

Vitsmunaraskanir
Í klínískum rannsóknum (1 árs hópur) jókst nýgengi aukaverkana sem bentu til vitsmunaraskana hjá hópunum sem fengu 3,75/23 mg, 7,5/46 mg og 15/92 mg af Qsiva (2,1%, 5,0% og 7,6%, í þessari röð) samanborið við lyfleysu (1,5%). Flest tilvik vitsmunaraskana voru athyglisraskanir og skert minni. Flest (97%) tilvik vitsmunaraskana voru væg eða í meðallagi alvarleg. Ekki var tilkynnt um nein alvarleg atvik.

Hjarta
Í klínískum rannsóknum (1 árs hópur) var tilkynnt um aukið nýgengi aukaverkana sem bentu til raskana í hjarta sem nam 1,7%, 3,8% og 3,5% samanborið við 1,8% fyrir 3,75/23 mg, 7,5/46 mg og 15/92 mg af Qsiva samanborið við lyfleysu. Aukaverkanir tengdar hjarta tengdust að mestu takttruflunum í hjarta. Tilkynnt var um aukaverkanir sem bentu til takttruflana í hjarta (að mestu atvik á borð við hjartsláttarónot, aukna hjartsláttartíðni, hraðtakt) hjá 1,3%, 4,2% og 4,7% sjúklinga sem fengu meðferð með 3,75/23 mg, 7,5/46 mg og 15/92 mg af Qsiva samanborið við 1,8% í hópnum sem fékk lyfleysu. Tilkynnt var um alvarlegar takttruflanir hjá 0,2% sjúklinga sem fengu Qsiva samanborið við 0,3% í lyfleysuhópnum. Allar aukaverkanir voru vægar eða í meðallagi alvarlegar.

Kreatínín í sermi
Qsiva getur valdið hækkun kreatíníns í sermi sem endurspeglar minnkaða nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði). Áhrif 15/92 mg af Qsiva á gaukulsíunarhraða voru metin í rannsókn OB-404, sem var 4 vikna rannsókn á heilbrigðum fullorðnum sjúklingum í yfirþyngd eða með offitu. Meðferð með 15/92 mg af Qsiva var sett í samhengi við lækkun gaukulsíunarhraða samkvæmt mælingu á úthreinsun íóhexals (iGFR); -14,9 ml/mín./1,73 m^2 (-15,8%) samanborið við 1,08 ml/mín./1,73 m^2 (1,2%) hjá hópnum sem fékk lyfleysu, í lok meðferðar. Við *lok rannsóknarinnar* (4 vikum eftir að meðferð var hætt) var meðalbreyting iGFR frá upphafsgildi -3,8 ml/mín./1,73 m^2 (-4,0%) fyrir Qsiva samanborið við 2,34 ml/mín./1,73 m^2 (2,6%) fyrir lyfleysu.

Í 3. stigs rannsóknum kom hámarksaukning kreatíníns í sermi sem nam u.þ.b. 15% fram eftir 4 til 8 vikna meðferð. Að öllu jöfnu lækkaði kreatínín í sermi smátt og smátt í kjölfarið en hélst þó yfir upphafsgildum kreatíníns. Hjá þessu þýði lækkaði áætlaður meðal gaukulsíunarhraði um svipað hundraðshlutfall eftir 4 vikna meðferð samkvæmt MDRD jöfnu. Að öllu jöfnu hækkaði e-GFR smátt og smátt í kjölfarið en hélst þó undir upphafsgildum (-5,4 ml/mín./1,73 m^2). Í 1 árs samanburðarrannsóknunum með Qsiva reyndist nýgengi hækkunar kreatíníns í sermi, sem var hærra en eða jafnt 0,3 mg/dl á hvaða tímapunkti sem var meðan á meðferð stóð, vera 7,2% og 8,4% samanborið við 2,0% fyrir 7,5/46 mg og 15/92 mg af Qsiva samanborið við lyfleysu. Vart varð við hækkanir á kreatíníni í sermi sem námu ≥ 50% yfir upphafsgildum hjá 2,0% og 2,8% hvað varðar 7,5/46 mg og 15/92 mg af Qsiva samanborið við 0,6% hvað varðar lyfleysu. Að öllu jöfnu lækkaði kreatínín í sermi smátt og smátt með tímanum en það hélst yfir upphafsgildum kreatíníns.

Áhrif langvinnrar meðferðar á nýrnastarfsemi er ekki þekkt. Þess vegna er mælt með að mæla kreatínín í sermi áður en meðferð er hafin með Qsiva og meðan á meðferð stendur með Qsiva.

Í klínískum rannsóknum (1 árs hópur) var tilkynnt um aukaverkanirnar minnkaða nýrnaúthreinsun, hækkað albúmín-/kreatínínhlutfall í þvagi og hækkun kreatíníns í blóði, hverja um sig sem nam 0,1% sjúklinga, í hópunum sem fengu meðferð með Qsiva. Aðeins var tilkynnt um hækkað albúmín-/kreatínínhlutfall í þvagi hjá 1 sjúklingi sem fékk lyfleysu (0,1%).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu
Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtun

Ef veruleg ofskömmtun á sér stað með Qsiva er meðferðin að mestu einkennamiðuð. Veita má meðferð með lyfjakolum.

Fentermín
Ef bráð ofskömmtun á sér stað með fentermíni sem samþykktu stöku lyfi getur orðið vart við teikn á borð við óróa, skjálfta, ofviðbrögð, hröð öndun, ringlun, árásargirni, ofskynjanir, kvíðaköst. Þreyta og þunglyndi koma yfirleitt fram í kjölfar miðlægrar örvunar. Áhrif á hjarta og æðar eru m.a. takttruflanir, háþrýstingur eða lágþrýstingur og blóðrásarlost. Einkenni í meltingarfærum eru m.a. ógleði, uppköst, niðurgangur og krampar í kvið. Banvæn eitrun endar yfirleitt með krampaköstum og dái.

Meðferð við bráðri eitrun af völdum fentermíns er að mestu einkennamiðuð. Nota má barbítúrat til þess að milda of mikla örvun í miðtaugakerfi. Súrnun þvags eykur útskilnað fentermíns. Bent hefur verið á að nota megi fentólamín í bláæð við hugsanlega bráðum, alvarlegum háþrýstingi ef hann veldur vandræðum við ofskömmtun fentermíns.

Tópíramat
Ofskömmtun með tópíramati hefur valdið alvarlegri blóðsýringu. Önnur teikn og einkenni eru m.a. krampaköst, svefnhöfgi, taltruflun, þokusýn, tvísýni, skert andleg geta, svefndrungi, óeðlileg samhæfing, hálfdvali, lágþrýstingur, kviðverkir, æsingur, sundl og þunglyndi. Í flestum tilfellum voru klínískar afleiðingar ekki alvarlegar en tilkynnt hefur verið um dauðsföll eftir ofskömmtun með mörgum lyfjum í einu, þ.m.t. nokkrum grömmum af tópíramati. Sjúklingur sem tók inn skammt á bilinu 96 til 110 g af tópíramati var lagður inn á sjúkrahús í dái sem stóð í 20 til 24 klst. og náði síðan fullum bata eftir 3 til 4 daga.

Sýnt hefur verið fram á að lyfjakol aðsogar tópíramat *in vitro*. Blóðskilun er árangursrík leið til að fjarlægja tópíramat úr líkamanum.

Tilkynnt hefur verið um eitt tilfelli ofskömmtunar við eftirlit eftir markaðssetningu.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf við offitu, önnur en sérfæði, sem verka á miðtaugakerfið.
ATC-flokkur: A08AA51.

Verkunarháttur
Qsiva er samsett úr fentermíni og tópíramati. Bæði lyfin bæla matarlyst en þau gera það með mismunandi verkunarhætti.

Fentermín tilheyrir flokki lyfja sem meðhöndla offitu fyrst og fremst með því að bæla matarlyst. Verkunarháttur fentermíns að baki þyngdartapi er lystarhemjandi áhrif sem koma fram við losun norepinefríns í undirstúku. Klínískir skammtar fentermíns í Qsiva örva losun norepinefríns (NE) með óverulegum áhrifum á dópamín og án nokkurra miðlægra eða útlægra áhrifa á serótónín (5-HT).

Fyrirliggjandi lyfjafræðileg gögn gefa til kynna að þyngdartap af völdum tópíramats kunni að stafa af aukinni seddu vegna minni hreyfinga í meltingarfærum, aukinnar orkueyðslu og minni inntöku hitaeininga.

Ensímahemlun af völdum kolsýruanhýdrasa er einn helsti lyfjafræðilegi verkunarháttur tópíramats og komið hefur fram að hann hefur hlutverki að gegna við fitumyndun, þvagaukningu og lækkun blóðþrýstings. Auk þess hefur komið fram að tópíramat breytir lifrargenum, þ.m.t. genum sem kóða tjáningu umbrotaensíma og boðefnapróteina sem hafa með fituumbrot að gera.

Verkun

Fullorðnir

Áhrif Qsiva á þyngdartap eftir 1 árs meðferð voru rannsökuð hjá sjúklingum með offitu (EQUIP rannsóknin; OB-302) hjá sjúklingum með offitu og í yfirþyngd með verulega samhliða kvilla (CONQUER rannsóknin; OB-303). Í annarri 3. stigs rannsókn á sjúklingum með offitu voru öryggi og verkun Qsiva metin meðan á 6 mánaða meðferð stóð (OB-301). Allar rannsóknir sýndu fram á meira þyngdartap hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Qsiva en hjá þeim sem fengu eingöngu fentermín eða tópíramat.

Upplýsingar varðandi 3.678 sjúklinga sem voru hluti af þýði samkvæmt meðferðaráætlun í hverri 1 árs rannsókn sýndu að meðferð með Qsiva ásamt hitaeiningasnauðu fæði og aukinni líkamlegri hreyfingu olli að meðaltali (SD) þyngdartapi eftir 1 ár sem nam 5,1%, 7,8% og 9,8-10,9% hvað varðar 3,75 mg/23 mg, 7,5 mg/46 mg og 15 mg/92 mg af Qsiva, í þessari röð. Til samanburðar var meðaltal þyngdartaps 1,2-1,6% hvað varðar lyfleysu. Munurinn í samanburði við lyfleysu var tölfræðilega marktækur hvað varðar alla skammta af Qsiva. Prósenta sjúklinga sem náðu 5%, 10% eða 15% þyngdartapi eftir 1 ár var hærra með öllum skömmtum af Qsiva en með lyfleysu (tafla 4).

Tafla 4 Prósenta sjúklinga (þýði samkvæmt meðferðaráætlun) sem náðu 5%, 10% og 15% þyngdartapi eftir 1 ár

Prósenta þyngdartaps	Meðferðarhópur	Fjöldi sjúklinga sem náði þyngdartapi í prósentum/fjöldi útsettur (%) [p-gildi (Qsiva samanborið við lyfleysu)]	
		OB-302	OB-303
5%	Lyfleysa	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%	Lyfleysa	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%	Lyfleysa	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-gildi (Qsiva samanborið við lyfleysu): < 0,001

Áhrif Qsiva á þyngdartap komu fram í öllum undirhópum byggt á kyni, aldri, kynþætti, líkamsþyngdarstuðli í upphafi og hvort um sykursýki var að ræða eða ekki. Eftir 1 ár olli meðferð með Qsiva tölfræðilega marktækri lækkun á slagbilsþrýstingi og fylliþrýstingi frá upphafsgildum. Í CONQUER rannsókninni lækkuðu 7,5 mg/46 mg og 15 mg/92 mg skammtarnir slagbilsþrýsting um 4,7 og 5,6 mm Hg, í þessari röð, samanborið við 2,4 mm Hg með lyfleysu. Í 8 vikna rannsókn á sólarhringsblóðþrýstingsmælingum (ABPM) var breytingin á slagbilsþrýstingi frá upphafsgildi -3,3 mmHg fyrir Qsiva 15/92 mg og -0,1 mmHg fyrir lyfleysu og breytingin á þanbilsþrýstingi frá upphafsgildi fyrir Qsiva var +0,8 mmHg og -0,4 mmHg fyrir lyfleysu. Veruleg framför kom fram frá upphafsgildum varðandi þríglýseríð og HDL-kólesteról samanborið við lyfleysu í öllum 3. stigs rannsóknum.

Einnig lækkuðu blóðrauði A1c (HbA1c) og glúkósi á fastandi maga samfellt og verulega frá upphafsgildi samanborið við lyfleysu í öllum 3. stigs rannsóknum. Í CONQUER rannsókninni lækkuðu glúkósagildi á fastandi maga í sermi einnig frá upphafsgildi hjá sjúklingum með sykursýki sem fengu meðferð með 7,5 mg/46 mg og 15 mg/92 mg skammti sem nam 9,7 og 11,9 mg/dl, í þessari röð, samanborið við lækkun sem nam 5,6 mg/dl með lyfleysu.

Meðferð með Qsiva (15 mg/92 mg) í 1 ár olli 58% lækkun á nýgengi sykursýki af gerð 2 hjá sjúklingum með offitu samanborið við lyfleysu. Hjá sjúklingum sem voru ekki með sykursýki sem voru metnir í CONQUER rannsókninni þróaðist sykursýki 2 hjá 4,5% sjúklinga sem fengu meðferð

með lyfleysu, 3,1% sjúklinga sem fengu meðferð með 7,5 mg/46 mg skammti af Qsiva og 1,9% sjúklinga sem fengu meðferð með 15 mg/92 mg skammti af Qsiva.

Börn 12 ára og eldri
Áhrif Qsiva á líkamsþyngdarstuðul samhliða minni inntöku hitaeininga og aukinni hreyfingu voru metin í 56 vikna, slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn með samanburði við lyfleysu hjá börnum (12 til 17 ára) með líkamsþyngdarstuðul ≥ 95. hundraðsmark, staðlaðan eftir aldri og kyni. Sjúklingum var slembiraðað til að fá meðferð með lyfleysu (N=56), Qsiva 7,5 mg/46 mg (N=54) eða Qsiva 15 mg/92 mg (N=113) í hlutfallinu 1:1:2.
Aðalverkunarbreytan var meðalprósentubreyting á líkamsþyngdarstuðli og hlutfall þátttakenda sem náðu lækkun á líkamsþyngdarstuðli sem nam ≥ 5%, ≥ 10% og ≥ 15% var staðfestandi aukaendapunktur (sjá töflu 5).

Tafla 5. Breyting á líkamsþyngdarstuðli í viku 56 hjá börnum á aldrinum 12 til 17 ára í OB-403

Greiningaraðferð	Lyfleysa	Qsiva 7,5 mg/46 mg	Qsiva 15 mg/92 mg
Útskolun hjá meðferðarhópi (ITT-Washout) (Aðal)*	n=56	n=54	n=113
BMI (kg/m^2) Aðalverkunarendapunktur			
Meðalupphafsgildi (SD)	36,4 (6,4)	36,9 (6,7)	39,0 (7,4)
Hlutfallsleg (%) meðalbreyting frá upphafsgildi (SE)	+3,3 (1,4)	-4,8 (1,3)	-7,1 (1,0)
Munur frá lyfleysu (95% CI)		-8.1 (-11,9; -4,3)	-10,4 (-13,9; -7,0)
Hlutfall sjúklinga með lækkun á BMI sem er 5% eða meiri	13,6%	44,0%	52,2%
Munur miðað við lyfleysu (95% CI)		29,7% (11,2; 48,3)	38,6% (23,1; 54,1)
Hlutfall sjúklinga með lækkun á BMI sem er 10% eða meiri	4,5%	33,5%	44,4%
Munur miðað við lyfleysu (95% CI)		28,8% (13,6; 44,0)	40,5% (28,4; 52,6)
Hlutfall sjúklinga með lækkun á BMI sem er 15% eða meiri	2,9%	13,6%	28,9%
Munur miðað við lyfleysu (95% CI)		11,7% (1,3; 22,2)	27,4% (17,7; 37,1)

SD = staðalfrávik; LS = meðaltal minnstu fervika; SE = staðalskekkja; CI = öryggisbil
*Gögn sem vantaði voru tilreiknuð með aðferð marghliða tilreiknings útskolunar sem byggð var á svörun við lyfleysu.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog
Aðgengi fentermíns (75% til 85%) og tópíramats (81% til 95%) er mikið. Eftir inntöku Qsiva kom hámarksþéttni fentermíns og tópíramats fram í blóðvökva við T_{max} að miðgildi (á bilinu) 6 klst. (2 - 10) og 10 klst. (7 - 16) eftir skammtinn, í þessari röð. Engin klínískt marktæk áhrif fæðu komu fram á aðgengi fentermíns eða tópíramats.

Dreifing
Það brot fentermíns (17,5%) eða tópíramats (13-17%) sem binst blóðvökvapróteinum á afturkræfan hátt er lítið. Vart hefur orðið við minniháttar bindiset tópíramats í/á rauðkornum sem er mettanlegt við blóðvökvaþéttni yfir 4 µg/ml. Meðal dreifingarrúmmál við inntöku fentermíns og tópíramats eftir inntöku staks skammts sem nam 7,5 mg/46 mg af Qsiva var 369 lítrar og 76,4 lítrar, í þessari röð.

Umbrot
Tópíramat og fentermín umbrotna ekki verulega og hverfa að mestu brott óbreytt í þvagi. Sex umbrotsefni tópíramats sem mynduðust við hýdroxýltengingu, vatnsrof og glúkúróníðun hafa verið greind hjá mönnum, en ekkert þeirra er meira en 5% af gefnum skammti. *In vitro* rannsóknir gáfu til kynna að megin ensímið sem veldur takmörkuðum umbrotum fentermíns sé CYP3A4. Tópíramat er vægur virkir CYP3A4 og vægur hemill CYP2C19 *in vitro*.

Brotthvarf
Helmingunartími brotthvarfs ($t_{1/2}$) fyrir fentermín og tópíramat var 21 klst. og 49 klst., í þessari röð. Heildarúthreinsun (CL/F) fentermíns og tópíramats úr blóðvökva eftir inntöku var 7,84 l/klst. og 1,35 l/klst. fyrir fentermín og tópíramat, í þessari röð. U.þ.b. 75 - 85% og 70% af gefnum skammti fentermíns eða tópíramats skiljast óbreytt út í þvagi, í þessari röð. Hvað varðar fentermín skildust 3 - 4% og < 5% af gefnum skammti út í þvagi hjá mönnum sem p-hýdroxýltengd efni og N-oxunarefni, í þessari röð.

Línulegt/ólínulegt samband
Eftir gjöf stakra og margra skammta af Qsiva jukust C_{max} og AUC gildi tópíramats og fentermíns línulega í blóðvökva með auknum skömmtum. C_{max} og AUC gildi tópíramats og fentermíns í blóðvökva jukust u.þ.b. 2,5- til 2,9-falt og 3,7- til 5,2-falt, í þessari röð, eftir marga skammta af Qsiva.

Skert nýrnastarfsemi
Samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi varð spáð fyrir um 150%, 59% og 24% hækkun AUCss í blóðvökva hvað varðar útsetningu fyrir fentermíni og 134%, 59% og 25% hækkun AUCss í blóðvökva fyrir tópíramat hjá sjúklingum með alvarlega, í meðallagi og vægt skerta nýrnastarfsemi, í þessari röð, byggt á þýðisgreiningum á lyfjahvörfum við öll skammtagildi.Engar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahvörf Qsiva hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (sjá kafla 4.2).

Monte Carlo-hermun var framkvæmd með lyfjahvarfalíkönum fyrir endanlegt þýði með fentermíni og tópíramati til að spá fyrir um útsetningargildi einstaklinga með offitu með mismunandi stig nýrnastarfsemi (sjá töflu 6).

Tafla 6 Forspárgildi meðalþéttni fentermíns og tópíramats við jafnvægi hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi og skerta nýrnastarfsemi við ráðlagða skammta

Skömmtunartíðni	**Skammtagildi**	**Meðaltal (frávikstuðull) Meðalþéttni (fentermín [ng/ml], tópíramat [µg/ml])**			
		Eðlileg nýrnastarfsemi	**Vægt skert nýrnastarfsemi**	**Í meðallag skert nýrnastarfsemi**	**Verulega skert nýrnastarfsemi**
Annan hvorn dag	Fentermín 3,75 mg				24,2 (36,8%)
	Tópíramat 23 mg				0,843 (27,2%)
Einu sinni á dag	Fentermín 3,75 mg	19,0 (35,4%)	23,6 (33,8%)	30,3 (34,7%)	47,5 (37,2%)
	Tópíramat 23 mg	0,706 (29,0%)	0,883 (28,9%)	1,13 (28,5%)	1,66 (27,6%)
	Fentermín 7,5 mg	38,0 (35,4%)	47,2 (33,8%)		
	Tópíramat 46 mg	1,41 (29,0%)	1,77 (28,9%)		

	Fentermín 11,25 mg	57,0 (35,4%)	
	Tópíramat 69 mg	2,12 (29,0%)	
	Fentermín 15 mg	76,1 (35,4%)	
	Tópíramat 92 mg	2,83 (29,0%)	

Skert lifrarstarfsemi
Hjá sjúklingum með væga (Child-Pugh skor 5 - 6) eða í meðallagi mikla vanstarfsemi lifur (Child-Pugh skor 7 - 9), var útsetning fyrir fentermíni 37% og 60% meiri en hjá heilbrigðum einstaklingum í samanburðarhóp. Lyfjahvörf tópíramats urðu ekki fyrir áhrifum hjá sjúklingum með væga eða í meðallagi mikla starfstruflun í lifur samanborið við heilbrigða einstaklinga í samanburðarhóp. Engar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahvörf hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh skor ≥ 10) (sjá kafla 4.2).

Aldraðir
Aldur (18 - 70 ára) virtist ekki hafa nein klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf Qsiva byggt á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum.

Börn
Lyfjahvarfaútsetning við jafnvægi hjá unglingum 12-17 ára með offitu var metin í tvíblindri rannsókn á lyfjahvörfum/lyfhrifum (PK/PD) með samanburði við lyfleysu þar sem meðferð stóð yfir í 56 daga. Á skammtabilinu sem rannsakað var (3,75 mg/23 mg, 7,5 mg/46 mg, 11,25 mg/69 mg og 15 mg/92 mg) voru mæld lággildi ($C_{lággildi}$) fentermíns og tópíramats sambærileg hjá unglingum og fullorðnum þátttakendum sem skráðir voru í 2. og 3. stigs rannsóknir á Qsiva.

Aðrir sérstakir sjúklingahópar
Líkamsþyngdarstuðull virtist almennt ekki hafa klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf Qsiva byggt á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum.

5.3 Forklíniskar upplýsingar

Forklíniskar upplýsingar varðandi fentermín eða tópíramat eingöngu benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli rannsókna á eiturverkunum á erfðaefni og krabbameinsvaldandi áhrifum.

Tópíramat er vel þekkt sem vansköpunarvaldur hjá dýrum, þ.m.t. músum, rottum og kanínum, og einnig hjá mönnum (sjá kafla 4.6).
Í rannsóknum á þroska fósturvísa og fóstra hjá rottum og kanínum voru tópíramat eða fentermín ýmist prófuð eingöngu eða saman meðan á líffæramyndun stóð. Þegar tópíramat eða fentermín var gefið eingöngu olli það ekki eiturverkunum hjá móður eða fósturvísi/fóstri hjá rottum og kanínum. Samhliða meðferð með tópíramati og fentermíni olli minni fósturþyngd hjá rottum, en ekki varð vart við vanskapanir við skammta sem ollu engum eiturverkunum hjá móður. Hjá kanínum varð ekki vart við neinar eiturverkanir hjá móður eða fósturvísi/fóstri. Útsetningarmörkin hjá rottum frá gildum fyrir mörk um engin merkjanleg skaðleg áhrif (NOAEL) að klínískum skammti voru metin sem < 1 fyrir fentermín og 2× fyrir tópíramat. Hjá kanínum voru útsetningarmörkin að klínískum skammti frá prófuðum hámarksskammti < 1 fyrir fentermín og 2× fyrir tópíramat.

Í rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu hjá rottum voru tópíramat eða fentermín ýmist gefin eitt og sér eða saman, frá 6. degi meðgöngu og fram til 20. dags mjólkurgjafar. Meðferð með fentermíni eingöngu var sett í samhengi við minni þyngd á meðgöngu og við mjólkurgjöf, minni þyngdaraukningu á meðgöngu, minni fæðuneyslu á meðgöngu, minni lifun unga og skort á umhyggju móður við upphaf mjólkurgjafar, auk þess sem ungar voru léttari fram yfir afvenslu og að 28. degi eftir fæðingu. Meðferð með tópíramati eingöngu var sett í samhengi við minni þyngd unga við mjólkurgjöf og að 28. degi eftir fæðingu. Meðferð með fentermíni og tópíramati var sett í samhengi við minni þyngd á meðgöngu og við mjólkurgjöf, minni þyngdaraukningu á meðgöngu, minni fæðuneyslu á

meðgöngu, minni lifun unga og skort á umhyggju móður við upphaf mjólkurgjafar, auk þess sem ungar voru léttari við fæðingu og meðan á mjólkurgjöf stóð, seinkun varð á ýmsum upphafsbreytum varðandi líkamlegan þroska (losun úteyra og opnun augna) og seinkun varð á kynþroska. Útsetningarmörkin frá gildum fyrir mörk um engin merkjanleg skaðleg áhrif (NOAEL) að klínískum skammti voru metin sem < 1 fyrir fentermín og 2× fyrir tópíramat.

Í rannsókn á ungum rottum var heildarmynd eiturverkana í samræmi við það sem sást í öðrum rannsóknum á fullorðnum dýrum. Seinkun á aðskilnaði reðurhúfu og forhúðar og opnun legganga kom fram við skammtinn 15/100 mg/kg/dag (fentermín/tópíramat) og er líklega afleiðing af áhrifum á líkamsþyngd. Við þennan skammt var altæk útsetning u.þ.b. 1-föld fyrir fentermín og 1,5-föld fyrir tópíramat miðað við væntanlega klíníska útsetningu hjá mönnum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis
Súkrósi
Maíssterkja
Hýprómellósi
Örkristallaður sellúlósi
Metýlsellúlósi
Etýlsellúlósi
Póvidón
Talkúm

Hylki
Qsiva 3,75 mg/23 mg hörð hylki með breyttan losunarhraða
Gelatín
Títantvíoxíð (E171)
Gljáandi blátt FCF (E133)
Erýtrósín (E127)
hvítt prentblek: títantvíoxíð (E171), skellakk, própýlenglýkól, símetíkon

Qsiva 7,5 mg/46 mg hörð hylki með breyttan losunarhraða
Gelatín
Títantvíoxíð (E171)
Gljáandi blátt FCF (E133)
Erýtrósín (E127)
Tartrasín (E102)
Sólsetursgult FCF (E110)
svart prentblek: svart járnoxíð (E172), skellakk, própýlenglýkól
hvítt prentblek: títantvíoxíð (E171), skellakk, própýlenglýkól, símetíkon

Qsiva 11,25 mg/69 mg hörð hylki með breyttan losunarhraða
Gelatín
Títantvíoxíð (E171)
Tartrasín (E102)
Sólsetursgult FCF (E110)
svart prentblek: svart járnoxíð (E172), skellakk, própýlenglýkól

Qsiva 15 mg/92 mg hörð hylki með breyttan losunarhraða
Gelatín
Títantvíoxíð (E171)
Tartrasín (E102)
Sólsetursgult FCF (E110)

svart prentblek: svart járnoxíð (E172), skellakk, própýlenglýkól

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

4 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30 °C. Geymið ílátið vel lokað til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

Qsiva hörð hylki með breyttan losunarhraða er pakkað í HDPE glas sem inniheldur kísilgel þurrkefni og 14 eða 30 hörð hylki með breyttan losunarhraða. Glasið er lokað með hvítum plastskrúftappa með innsigli og barnaöryggi.
Ekki má gleypa þurrkefnið.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

VIVUS BV
Strawinskylaan 4117
1077 ZX Amsterdam
Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/21/018/01-04

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. júní 2021.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 21. október 2025.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

19. nóvember 2026.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar https://www.ima.is