

Liite

**Euroopan lääkeviraston tieteelliset johtopäätökset ja perusteet
hakemuksen epäämiselle**

Euroopan lääkeviraston tieteelliset johtopäätökset ja perusteet hakemuksen epäämiselle

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee valmistetta nimeltä Qsiva

- Laatuongelmat

Lääkevalmistekomitea piti tämän lääkevalmisteen kokonaislaatua hyväksyttävänä. Vaikuttavien aineiden laatua koskevat ongelmat oli selvitetty, mutta ratkaisematta oli joitakin pienempiä ongelmia, jotka liittyivät lopullisen lääkevalmisteen laatuun: ehdotetun tuotantomittakaavan eräkoosta ei ollut toteutettu prosessin validointia, joten suurin eräkokoko, joka olisi hyväksytty, on koetuotantoerien koko. Lopullisen valmisteen spesifikaatiota oli tarkistettava erätietoja koskevien tulosten perusteella, ja kutakin lääkeainetta varten oli määritettävä toinen identiteettitestausten menetelmä. Tarvittiin myös lisää tutkimuksia bulkissa säilytettävien PHEN-rakeiden ja TPM-rakeiden vakaudesta, jotta saataisiin tukea kestoajan alkamiselle kapselien täytön ajankohdasta lukien. Hakija toi nämä huolenaiheet esiin menettelyn aikana, mutta niitä ei käsitelty koskaan riittävästi.

- Tehokkuuteen liittyvät ongelmat

Kun potilaita hoidettiin valmisteella Qsiva 7,5/46 mg ja 15/92 mg 28 ja 56 viikon ajan, heidän painonsa laski kliinisesti merkittävästi, ja vaikutus oli suurimmillaan noin 36–40 hoitoviikon jälkeen. Paino laski enemmän kuin aiemmin hyväksytyillä laihdutuslääkkeillä. Tutkituissa alaryhmissä vaikutus oli samanlainen, mutta kokemusta vanhemmista potilaista sekä sydän- ja verisuonisairauksista kärsivistä potilasta kertyi hyvin vähän.

- Turvallisuuteen liittyvät huolenaiheet

Tunnettuja fentermiinin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia ovat sydämentykytys, takykardia, verenpaineen kohoaminen, psykoosi sekä keskushermostoon ja maha-suolikanavaan liittyvät vaikutukset. Topiramaatin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia ovat tuntoharhat, makuhäiriöt, silmäoireet sekä psykiatriset ja kognitiiviset häiriöt. Monia näistä haittavaikutuksista ilmoitettiin myös Qsivasta, kun fentermiinin ja topiramaatin kiinteäannoksista yhdistelmää käytettiin neljässä keskeisessä vaiheen III tutkimuksessa ja kahdessa tukea-antavassa vaiheen II tutkimuksessa. Näissä tutkimuksissa seuraavien haittavaikutusten ilmaantuvuus lisääntyi annoksesta riippuvasti: masennus (3,8 prosenttia keskisuuren annoksen saaneessa ryhmässä vs. 7,7 prosenttia suurimman annoksen saaneessa ryhmässä; lumelääkeryhmässä 3,4 prosenttia), ahdistus (4,8 prosenttia vs. 7,9 prosenttia edellä mainituissa ryhmissä; lumelääkeryhmässä 2,6 prosenttia), unettomuus (6,8 prosenttia vs. 10,8 prosenttia; lumelääkeryhmässä 5,7 prosenttia), tuntoharhat (11,8 prosenttia vs. 17,3 prosenttia; lumelääkeryhmässä 1,2 prosenttia) sekä kognitiiviset häiriöt (5,0 prosenttia vs. 7,6 prosenttia; lumelääkeryhmässä 1,5 prosenttia), joita olivat pääasiassa tarkkaavaisuushäiriöt, muistin heikkeneminen ja kielelliset häiriöt. Kun ajatellaan tämän valmisteen pitkäaikaista käyttöä suuressa populaatiossa, psykiatristen haittavaikutusten ja niiden seurausten sekä kognitiivisten vaikutusten yleisyyttä ei tiedetä.

Fentermiini on amfetamiinin kaltainen aine, jonka väärinkäyttömahdollisuus huumeena tunnetaan hyvin. Topiramaatin tiedetään olevan teratogeeninen aine, joka aiheuttaa synnynnäisiä epämuodostumia. Kliinisestä tutkimusohjelmasta on ilmoitettu melko suuri määrä raskauksia, jotka aiheuttavat valmisteen teratogeeniseen riskiin liittyviä huolenaiheita, kun valmistetta käytetään vähemmän valvotuissa olosuhteissa arkielämässä. Koska topiramaatti estää munuaisten hiilihappoanhydraasia, alle 21 mEq/l:n suuruisia seerumin bikarbonaattipitoisuuksia havaittiin 2,1 prosentilla lumelääkeryhmässä, 6,4 prosentilla keskisuuren annoksen saaneessa ryhmässä ja 12,8 prosentilla suuren annoksen saaneessa ryhmässä, mikä on kohdepopulaation kannalta huolestuttavaa.

Fentermiinin vaikutustapaa pidettiin huolestuttavana, koska sillä on sympatomeettisia ominaisuuksia, jotka voivat kiihdyttää sydämen toimintaa, ja sen käyttöön liittyy myös sydämen lyöntitaajuuden eli sykkeen kohoaminen. Yhden vuoden kohortissa sydänhäiriöt (pääasiassa sydämentykytykset ja sykkeen kohoaminen) olivat yleisempiä Qsiva-ryhmissä (4,2 prosenttia keskiarvon annoksen ryhmässä ja 4,7 prosenttia suuren annoksen ryhmässä) kuin lumelääkeryhmässä (1,8 prosenttia). Sykkeen keskimääräinen muutos lähtötilanteen ja viikon 108 välillä oli myös suurempi Qsiva-ryhmissä (1,3 lyöntiä minuutissa vs. 1,7 lyöntiä minuutissa) kuin lumelääkeryhmässä (0,4 lyöntiä minuutissa). Kardiovaskulaaristen tapahtumien meta-analyysi osoitti, että tutkimuksessa populaatioissa kardiovaskulaaristen tapahtumien riski on pieni. Vaikka tutkimuksista ei saatu yleistä signaalia kardiovaskulaaristen tapahtumien suurentuneesta riskistä, ei tiedetä, mitä seurauksia sykkeen kohoamisesta on potilaille, joilla on ollut tai on kardiovaskulaarinen sairaus. Näin ollen katsottiin, että Qsivaan liittyviä kardiovaskulaarisia tuloksia koskevat tiedot eivät ole vakuuttavia ja ettei Qsivan pitkäaikaista kardiovaskulaarista turvallisuutta ole osoitettu riittävästi.

Lääkevalmistekomitean 18. lokakuuta 2012 hyväksymien tieteellisten johtopäätösten mukaan Qsivaa ei voida hyväksyä seuraavaan käyttöaiheeseen:

Aikuisten lihavuus, mukaan luettuna painonlasku ja sen hallinta vähäkalorisen ruokavalion ja fyysisen aktiivisuuden rinnalla. Qsivaa suositellaan lihaville potilaille (painoindeksi vähintään 35 kg/m²) tai sellaisille lihaville potilaille (painoindeksi vähintään 30 kg/m²), joilla on painoon liittyviä samanaikaisia sairauksia, kuten verenpainetauti, tyypin 2 diabetes tai dyslipidemia. Qsivaa määräävillä lääkäreillä on oltava kokemusta lihavuuden hoidosta ja lihavuuteen liittyvistä sairauksista.

Koska edellä mainitun lääkevalmisteen turvallisuutta ei ollut osoitettu riittävästi, hakija toimitti yksityiskohtaiset perusteet epäämisen perusteiden uusintakäsittelyä varten.

Uusintakäsittelyn perusteet

Hakijan uusintakäsittelyn yhteydessä tekemän pyynnön perusteella lääkevalmistekomitea kutsui koolle diabetesta ja endokrinologiaa käsittelevän tieteellisen neuvonantajan ryhmän, jota oli vahvistettu ylimääräisillä asiantuntijoilla. Komitea pyysi asiantuntijoita kertomaan näkemyksensä lääkevalmistekomitean epäämisperusteista ja ottamaan huomioon hakijan vastaukset. Hakija toimitti uusintakäsittelyperusteiden lisäksi tarkistettua valmisteyhteenvedoa ja riskinhallintasuunnitelmaa koskevat ehdotukset. Lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) arvioi ehdotetun riskinhallintasuunnitelman lääkevalmistekomitean pyynnöstä. Hakija esitti kirjallisissa perusteluissaan ja suullisessa selvityksessään, että lääkevalmistekomitean lausunnossa ei kenties ollut arvioitu kaikkia tietoja. Lisäksi hakija toimitti uusia analyyseja, joiden oli määrä tukea Qsivan turvallisuutta ehdotetussa käyttöaiheessa.

Toimittamassaan aineistossa hakija esitti seuraavat perustelut uusintakäsittelyä varten:

Hakija korosti, että Qsiva on erittäin tehokas lihaviin potilaiden laihduttamisessa ja painonhallinnassa. Hakijan mukaan tämä vaikutus on suurempi kuin minkään muun tähänastisen lääkehoidon, kun otetaan huomioon kardiovaskulaaristen, aineenvaihdunnallisten ja muiden seikkojen tulosten paraneminen sekä verenpaineen ja verensokerin parempi hallinta, rasva-arvojen ja elämänlaadun parantuminen, tyypin 2 diabeteksen ilmaantuneet uudet tapaukset sekä muut tulokset. Yleisen turvallisuusprofiilin osalta hakija tähdensi, että Qsiva on yhdistelmä kahdesta hyväksytystä lääkeaineesta, joiden käytöstä suurina annoksina on pitkä kokemus ja että molempien vaikuttavien aineiden turvallisuusprofiili on hyvin tunnettu.

Hakija käsitteli etenkin lääkevalmistekomitean neljää alustavaa keskeistä epäämisperustetta:

1. Kardiovaskulaarinen turvallisuus: Hakijan mukaan ainoa huolenaihe kardiovaskulaaristen tapahtumien riskin mahdollisesta suurenemisesta liittyy pieneen (1,6 lyöntiä minuutissa) annosriippuvaan sykkeen kohoamiseen. Lumelääkeryhmään verrattuna ero oli merkitsevä ainoastaan suurimman annoksen ryhmässä, ei siis keskiarvon annoksen ryhmässä, kun taas verenpaine laski johdonmukaisesti ja

merkitsevästi sekä keski-suuren että suuren annoksen Qsiva-ryhmissä. Qsiva-ohjelmassa erilaisia hyväksyttyjä vaikeita kardiovaskulaarisia haittatapahtumia (MACE) koskevia yhdistelmäpäätetapahtumia käyttäen saadut tulokset osoittivat, ettei näiden haittatapahtumien riski ollut suurentunut lumelääkkeeseen verrattuna (riskisuhde pienempi kuin 1,0). Lisäksi hakija viittasi kardiovaskulaarista turvallisuutta tukeviin julkaistuihin tuloksiin (ne olivat peräisin kliinisistä tutkimuksista, joissa tarkasteltiin muita toisiin käyttötarkoituksiin määritettyjä sympatomeettisiä aineita) sekä fentermiiniin liittyviin historiallisiin tietoihin.

2. Psykiatrinen turvallisuus: Vaikka Qsivan suurimpaan annokseen liittyvistä psykiatrisista ja kognitiivisista oireista tehtyjen ilmoitusten määrä lisääntyi, valtaosa näistä tapahtumista oli lieviä, niitä esiintyi hoidon alkuvaiheessa, ja ne hävisivät itsekseen tai kun tutkimuslääkkeen käyttö lopetettiin. Keski-suuren annoksen ja lumelääkkeen osalta useimmista keskushermostoon liittyvistä haittavaikutuksista tehtyjen ilmoitusten määrä oli samankaltainen. Mikä tärkeintä, vaikea masennus -diagnoosit (PHQ-kyselyn perusteella), masennuslääkkeiden käytön aloittaminen tai itsetuhoisuus (C-SSRS-kyselyn perusteella) eivät kuitenkaan lisääntyneet ohjelmassa.

3. Teratogeeninen riski: Topiramaattiin on liitetty teratogeneesin suurentunut riski. Topiramaatti on ollut kuitenkin 16 vuoden ajan hyväksytty lääkeaine, jota käytetään nykyisin Euroopan unionissa laajalti migreenin ehkäisyyn ja epilepsiaan, mikä edellyttää hoitoa suurilla annoksilla. Hakija viittasi valmisteyhteenvedossa ja riskinhallintasuunnitelmassa oleviin mainintoihin tehokkaan raskaudenehkäisyn tarpeesta ja teratogeneesin riskistä; valmistetiedoissa oli myös hoitoalan ammattilaisille tarkoitettu yksityiskohtainen tarkistuslista ja potilaskortti. Lisäksi hakija viittasi topiramaattia koskevaan esimerkkiin lisäosoituksena siitä, että tätä riskiä voidaan pienentää tehokkaasti valmisteyhteenvedon ja riskinhallintasuunnitelman avulla.

4. Käyttöohjeiden vastaisen käytön todennäköisyys: Hakija ehdotti, että laaditaan yksityiskohtainen valmisteyhteenvedo ja kattavaan perehdyttämiseen perustuva riskinhallintasuunnitelma, joita tehostetaan lääkkeen määrääjälle tarkoitetun tarkistuslistan ja potilaskortin avulla. Hakija katsoi, että tämä menettely voidaan toteuttaa yhtenäisesti ja helposti kaikissa EU:n jäsenvaltioissa. Lisäksi ehdotettiin potilasrekisterin perustamista ja lääkkeen käyttöä koskevan tutkimuksen toteuttamista, jotta näiden toimenpiteiden tehokkuus voidaan arvioida uudelleen.

Lääkevalmistekomitea pohti seuraavia seikkoja:

Lääkevalmistekomitea katsoo, että lihavuudesta kärsivien potilaiden hoidon lääketieteellinen tarve on tunnustettu tosiasia. Qsivan on osoitettu olevan erittäin tehokas laihtumisessa; keskimääräinen painonlasku ensimmäisen vuoden aikana lähtötilanteeseen nähden oli noin 8 prosenttia keski-suurella annoksella ja 10 prosenttia suurella annoksella. Toisen vuoden aikana laihtumisen ei kuitenkaan havaittu jatkuneen; sen sijaan paino oli keskimäärin noussut kaikissa ryhmissä. Laihtumista voidaan pitää parametrina, joka on osoitus suotuisista kardiovaskulaarisista tuloksista, eikä Euroopan lääkeviraston nykyisissä painonhallinnassa käytettäviä lääkevalmisteita koskevissa ohjeissa edellytetä kardiovaskulaariseen sairastuvuuteen ja kuolleisuuteen kohdistuvien myönteisten vaikutusten osoittamista ennen lääkevalmisteen hyväksyntää. Sellaisten laihdutuslääkkeiden yhteydessä, joiden vaikutustapa vaikuttaa haitallisesti sykkeeseen (kuten Qsiva) tai muihin kardiovaskulaarisiin parametreihin, haitallinen kardiovaskulaarinen vaikutus voidaan kuitenkin joutua sulkemaan pois.

1. Kardiovaskulaarinen turvallisuus: Lääkevalmistekomitealla oli metodologisia huolenaiheita, jotka liittyivät tiedonlähteen laatuun (tutkimuksen keskeyttäneiden osuus oli noin 40 prosenttia ja seurantaan osallistumattomien osuus oli yli 10 prosenttia) sekä sykkeen annosriippuvaisen kohoamisen suuruusluokkaan (koska sykkeen mittausta ei ollut päätetapahtuma Qsivan kliinisessä tutkimuksessa, eikä siinä käytetty vakiomenetelmää, jota tarkka arviointi olisi edellyttänyt). Hakija esitti Qsivalla hoidettujen potilaiden tärkeimpien kardiovaskulaaristen tapahtumien riskisuhteet. Vaikka hoitoon liittyvien tapahtumien yleisyys ei ollut selvästi noussut näiden lukujen perusteella, tietojen merkitys on kuitenkin

vähäinen, koska seuranta kesti suhteellisen lyhyen aikaa ja tapahtumien kokonaismäärä oli pieni. Näin ollen Qsivan kliinisen kehitysohjelman aikaisten kardiovaskulaaristen tapahtumien post hoc -analyysin todistusvoiman ja luotettavuuden puute on edelleen suuri huolenaihe, koska kun otetaan huomioon, että yhteensä 1 526:ta potilasta, joiden kardiovaskulaaristen tapahtumien riski oli pieni, hoidettiin vuosi, myös kardiovaskulaaristen tapahtumien odotuksenmukainen määrä on erittäin pieni, jolloin sillä on vain vähän merkitystä kardiovaskulaarisen riskin arvioinnissa. Lääkevalmistekomitea katsoo, että sykkeen pienikin kohoaminen on edelleen huolestuttavaa kardiovaskulaarisen riskin kannalta. Lääkevalmistekomitean mukaan keskimääräistä sykettä koskevat arviot eivät ole välttämättä kaikkein olennaisin parametri (verrattuna esimerkiksi sykkeen kohoamiseen ylimmässä persentiilissä tai niiden potilaiden osuuden kasvamiseen, joiden syke kohosi enemmän kuin 10 lyöntiä minuutissa). Lääkevalmistekomitean keskeisin huolenaihe on se, mitä seurauksia Qsivan sympatomimeettisestä vaikutustavasta on kardiovaskulaarisiin tuloksiin pitkäaikaisessa käytössä, koska tutkimustietoa pitkäaikaisista kardiovaskulaarisista tuloksista ei ole. Lääkevalmistekomitea piti hakijan toimittamia, fentermiinin turvallisuutta tukevia kirjallisuustietoja hyvin rajallisina, koska sille oli toimitettu vain retrospektiivisiä kohorttitutkimuksia, luotettavaa vertailuryhmää ei ollut jne. Vaikka fentermiinin määrä Qsivan suuressa annoksessa on puolet siitä määrästä, joka on hyväksytty käyttöön yksittäisenä aineena Yhdysvalloissa ja Yhdistyneessä kuningaskunnassa, farmakokineettisissä tutkimuksissa osoitettiin, että topiramaatin lisääminen kasvatti fentermiinille altistumista 40 prosentilla. Näin ollen Qsivan kardiovaskulaarisia vaikutuksia ei voida määrittää fentermiinin suurempien annosten perusteella, kun sitä käytetään yksinään.

2. Psykiatrinen turvallisuus: Qsivalla hoidettujen potilaiden ryhmästä ilmoitettiin enemmän masennusta, ahdistuneisuutta ja kognitiivisten toimintojen heikentymistä kuin lumelääkeryhmästä. Lääkevalmistekomitea piti psykiatristen tietojen keräämistä QPH-9- ja C-SSRS-kyselyiden avulla riittämättömänä, koska diagnostiset välineet ovat todistusvoimaisempia, ja ne olisivat tarpeen, jotta voitaisiin määrittää luotettavasti Qsivan käytöstä havaittujen psykiatristen haittavaikutusten kliininen merkitys ja suuruusluokka. Tutkimuksen keskeyttäneiden määrä oli huomattavasti suurempi Qsiva-ryhmässä kuin lumelääkeryhmässä; tiiviimpi seuranta tutkimuksissa olisi voinut estää oireiden kehittymisen vaikeammiksi. Lääkevalmistekomitea piti kyseenalaisena hakijan väitettä siitä, että jos hoitoon vastaamattomien potilaiden osalta olisi noudatettu kolmen kuukauden keskeyttämissääntöä, neuropsykiatristen syiden vuoksi tutkimuksen keskeyttäneiden osuus Qsiva-ryhmässä ei olisi ollut suurempi kuin lumelääkeryhmässä. Koska kliinisten tutkimusten aikana joillakin Qsiva-ryhmän potilailla ilmoitettiin olleen itsemurha-ajatuksia, säännölliset arvioinnit olisivat tältä osin tarpeen. Toinen huolenaihe oli se, onko kohtalaisesta masennuksesta kärsivien potilaiden sulkeminen pois tutkimuksesta toteutettavissa. Kaiken kaikkiaan lääkevalmistekomitea katsoi, että hoitopaikoissa, joissa Qsivaa käytetään, on oltava psykiatrasta asiantuntemusta saatavilla.

Uusintakäsittelymenettelyn aikana hakija laati ehdotuksen edelleen tarkistetuksi valmisteyhteenvedoksi: siitä oli poistettu Qsivan suurin annos, johon liittyi eniten psykiatrisia ja kardiovaskulaarisia haittatapahtumia. Vaikka lääkevalmistekomitea myönsi, että tämä saattaisi parantaa hyöty-riskisuhdetta, se päätti, että ehdotettu suurimman annoksen poistaminen hakemuksesta ei kuitenkaan riitä vähentämään lääkevalmistekomitean huolta myös pienempiin annoksiin liittyvästä psykiatrisesta ja kardiovaskulaarisesta turvallisuusprofiilista (ks. edellä esitetyt kohdat). Lisäksi komitea totesi, että suositellulla keskisuurella annoksella hoidettujen potilaiden todelliset määrät olivat pieniä.

3. Teratogeeninen riski: Lääkevalmistekomitea katsoi, että Qsivan teratogeenisesta potentiaalista aiheutuvaa riskiä voidaan pienentää asianmukaisten riskinminimointitoimien avulla. Niihin sisältyy raskauden ehkäisy-suunnitelma, jonka periaatteiden on oltava yhdenmukaisia EU:ssa vuonna 2003 hyväksyttyjen isotretinoinia koskevien periaatteiden kanssa. Samalla kuitenkin katsottiin olevan vaikeaa pitkällä aikavälillä ylläpitää tehokasta raskauden ehkäisy-suunnitelmaa kliinisessä käytännössä.

4. Käyttöohjeiden vastainen käyttö: Lääkevalmistekomitea katsoo, että Qsivaan liittyvän käyttöohjeiden vastaisen käytön todennäköisyys on suuri eritoten tietyistä syömishäiriöistä (esimerkiksi ahmimishäiriöstä

tai lihavien ihmisten (hyperlipidemiasta) kärsivillä potilailla, psykiatrisilla potilailla, pediatriassa potilailla, aikuisilla, joilla on suuri kardiovaskulaarinen riski, sekä iäkkäillä potilailla. On epäselvää, voidaanko käyttöohjeiden vastaista käyttöä vähentää riittävästi hakijan ehdottamalla toimenpiteillä. Hakija ehdotti, että lääkkeen määräämisen rajaaminen (lääkäreihin, joilla on kokemusta lihavuuden ja/tai lihavuuteen liittyvien sairauksien hoitamisesta) säilytetään mutta rajoitettua jakelua ja annostelua koskevat vaatimukset poistetaan. Tätä lääkevalmistekomitea piti kuitenkin huolenaiheena, sillä lääkettä voisi edelleen määrätä laaja joukko lääkäreitä, jotka eivät ole lihavuuden hoitamisen asiantuntijoita. Ehdotettua potilasrekisteriä pidettiin keskeisenä välineenä Qsivan pitkäaikaista turvallisuutta ja riskinminimointitoimien tehokkuutta koskevien tietojen keräämisessä etenkin käyttöohjeiden vastaisen käytön kannalta. Koska rekisteri olisi kuitenkin vapaaehtoinen, voidaan olettaa, että siihen osallistuisi vain vähän potilaita, joten on epäselvää, missä määrin sen avulla voitaisiin pitää käyttöohjeiden vastainen käyttö mahdollisimman pienenä.

Lisäksi lääkevalmistekomitea katsoi, että jos lääkkeen määrääminen rajataan kliiniseen ympäristöön, jossa lääkkeen määräämistä koskevat päätökset voidaan tehdä monialaisessa kliinisessä hoitoryhmässä, joka voi arvioida potilaiden fyysisen ja psyykkisen tilan ja Qsiva-hoidon soveltuvuuden, riskejä voitaisiin mahdollisesti pienentää, mutta komitea oli kuitenkin huolissaan siitä, voidaanko tällainen käytäntö toteuttaa EU:n kaikissa jäsenvaltioissa.

Perusteet hakemuksen epäämiselle

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

1. Qsivan pitkäaikaista kardiovaskulaarista turvallisuutta ei ole osoitettu riittävästi. Fentermiinin vaikutustapa aiheuttaa huolta, koska sillä on sympatomimeettisiä ominaisuuksia, jotka voivat kiihdyttää sydämen toimintaa, ja sen käyttöön liittyy myös sydämen lyöntitaajuuden eli sykkeen kohoaminen. Fentermiini hyväksytään vain lyhytkestoisiin hoitojaksoihin (alle kolme kuukautta), eikä sen pitkäaikaista sydäntoksisuutta tunneta. Fentermiinin käytöstä saatavilla oleviin tietoihin liittyy paljon rajoituksia, eikä niitä voida ekstrapoloida Qsivan turvallisuusprofiiliin määrittämiseksi. Ehdotus, jonka mukaan Qsivan käytöstä poistetaan suurin annos, ei riitä vähentämään huolenaiheita. Tällä hetkellä saatavilla olevat tiedot Qsivan kardiovaskulaarisista tuloksista eivät ole vakuuttavia.
2. Erityisesti topiramaattikomponentista johtuvien psykiatristen haittavaikutusten ja niiden seurausten yleisyyttä ei tiedetä, kun ajatellaan tämän valmisteen pitkäaikaista käyttöä suuressa populaatiossa. Lisäksi ei tiedetä, mitkä ovat tämän yhdistelmän kognitiiviset vaikutukset pitkäaikaisessa hoidossa, koska asianmukaisia tutkimuksia ei ole.
3. Kliinisestä tutkimusohjelmasta on ilmoitettu melko suuri määrä raskauksia, jotka aiheuttavat valmisteen teratogeeniseen riskiin liittyviä huolenaiheita, kun valmistetta käytetään vähemmän valvotuissa olosuhteissa arkielämässä.
4. Valmisteen käyttöohjeiden vastaisen käytön todennäköisyyttä pidetään suurena muissa kuin hakemuksessa määritetyn käyttöaiheen mukaisissa populaatioissa. On edelleen epäselvää, voitaisiinko käyttöohjeiden vastaista käyttöä ehkäistä tehokkaasti hakijan ehdottamalla päivitettyillä riskinminimointitoimilla.

Näin ollen lääkevalmistekomitea katsoo, että asetuksen (EY) N:o 726/2004 12 artiklan nojalla edellä mainitun lääkevalmisteen turvallisuutta ei ole osoitettu asianmukaisesti tai riittävästi.

Sen vuoksi lääkevalmistekomitea suosittelee Qsivan myyntilupahakemuksen epäämistä.