

Harvoni

RISKIENHALLINTASUUNNITELMAN JULKINEN YHTEENVETO

VI.2 Julkisen yhteenvedon osiot

Tämä on Harvoni-valmisteen riskienhallintasuunnitelman yhteenvedo, jossa esitetään toimenpiteet, joilla varmistetaan, että Harvoni-valmistetta käytetään mahdollisimman turvallisesti. Katso täältä lisätietoja riskienhallintasuunnitelman yhteenvedoista.

Tätä riskienhallintasuunnitelman yhteenvedoa tulisi lukea yhdessä Euroopan julkisen arviointiläusunnon (EPAR) yhteenvedon ja Harvoni-valmisteen valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen kanssa. Ne on julkaistu Fimean verkkosivuilla www.fimea.fi.

VI.2.1 Tietoa sairauden esiintyvyydestä

Harvoni on tarkoitettu kroonisen (pitkäaikaisen) hepatiitti C -infektion hoitoon. Hepatiitti C on maksan infektiosairaus, jonka aiheuttaa hepatiitti C -virus. Arvioiden mukaan 1,1–1,3 %:lla EU:n väestöstä on tämä infektio, joka voi aiheuttaa pitkäaikaisia komplikaatioita, kuten kirroosia (maksan kovettumista), maksan vajaatoimintaa tai maksasyöpää, ja joka saattaa johtaa kuolemaan.

Maailmanlaajuisesti eniten hepatiitti C -infektioita esiintyy Läntisen Tyynenmeren, Kaakkois-Aasian ja itäisen Välimeren alueella. Hepatiitti C -viruksesta on olemassa useita muunnoksia (eli genotyyppejä), joista genotyyppi 1 on tavallisin Euroopassa.

Infektiota esiintyy eniten nuorilla aikuisilla ja miehillä. Hepatiitti C -virus tarttuu yleensä veren välityksellä henkilöstä, jolla on infektio. Tärkeimmät infektion riskitekijät ovat laitton lääkkeiden käyttö, saastuneet injektiovälineet ja saastuneella verellä ja verivalmisteilla tehdyt verensiirrot.

VI.2.2 Yhteenvedo hoidon hyödyistä

Harvoni-valmistetta tutkittiin kolmessa päätutkimuksessa, joihin osallistui noin 2 000 genotyypin 1 hepatiitti C -infektiota sairastavaa potilasta, joilla ei ollut ollut maksan vajaatoimintaa. Kaikissa kolmessa tutkimuksessa tärkein tehon mittari oli niiden potilaiden määrä, joiden verinäytteissä ei ollut merkkejä hepatiitti C -viruksesta 12 viikon kuluttua hoidon lopetuksesta.

Näissä tutkimuksissa potilaille annettiin Harvoni-valmistetta joko ribaviriinin kanssa tai ilman ribaviriinia 8, 12 tai 24 viikon ajan potilaan ominaisuuksien perusteella. 12 viikon kuluttua hoidon lopettamisesta virusta ei löytynyt noin 94–99 %:lla pelkkää Harvoni-valmistetta saaneista potilaista. Suurimmalle osalle potilaista ei tarvinnut antaa ribaviriinia lisälääkkeenä.

Tutkimusten tulokset osoittivat myös, että potilailla, joilla oli kompensoitunut kirroosi (maksa arpeutunut, mutta maksan toiminta säilynyt), virus todennäköisemmin hävisi, kun hoitoa jatkettiin 24 viikkoa. Myös potilaat, joiden infektio oli vastustuskykyinen muille viruslääkkeille, saattaisivat hyötyä hoidon pidentämisestä 24 viikkoon.

Tutkimusta tukevat tiedot osoittivat, että osa genotyypin 3 virusta kantavista potilaista sekä genotyypin 1 tai 4 virusta kantavat ja dekompensoitunutta kirroosia (maksa arpeutunut, maksan toiminta heikentynyt) sairastavat ja/tai maksansiirron saaneet potilaat voisivat hyötyä Harvoni-valmisteen ja ribaviriinin yhteiskäytöstä.

VI.2.3 Hoidon hyötyihin liittyvät asiat, joita ei tunneta

Harvoni-valmistetta koskevista päätöksimuksissa suurin osa potilaista oli valkoihoisia alle 65-vuotiaita miehiä. Ei ole näyttöä siitä, että tulokset eroaisivat muilla kuin valkoihoisilla, naisilla tai vanhemmilla potilailla.

VI.2.4 Yhteenvedo turvallisuustiedoista

Tärkeät tunnistetut riskit

Harvoni-valmisteella ei tällä hetkellä ole tärkeitä tunnistettuja riskejä.

Tärkeät mahdolliset riskit

Riski	Mitä tiedetään
Tehon heikkenemisen riski potilailla, jotka käyttävät Harvoni-valmistetta yhdessä rifampisiinin, karbamatsepiinin, fenytoiinin ja mäkikuisman kanssa	Rifampisiini (antibiootti) pienentää Harvoni-valmisteen pitoisuutta veressä, mikä saattaa johtaa Harvoni-valmisteen tehon heikkenemiseen hepatiitti C -virusinfektion hoidossa. Karbamatsepiinilla ja fenytoiinilla (jota käytetään epilepsian hoitoon ja kohtausten estoon) oletetaan olevan sama vaikutus. Mäkikuisamalla (masennuksen hoitoon käytettävä rohdosvalmiste) oletetaan olevan sama vaikutus. Siksi Harvoni-valmistetta ei pidä käyttää samanaikaisesti rifampisiiniin, karbamatsepiinin, fenytoiinin tai mäkikuisman kanssa.
Tehon heikkenemisen riski Harvoni-valmistetta ja omepratsolia käyttävillä potilailla	Omepratsoli (tai vastaava mahahappoa vähentävä lääke, jota kutsutaan protonipumpun estäjäksi) saattaa pienentää Harvoni-valmisteen yhden vaikuttavan aineen, ledipasviirin, pitoisuutta veressä, mikä saattaa johtaa Harvoni-valmisteen tehon heikkenemiseen hepatiitti C -virusinfektion hoidossa. Jos käytetään toista protonipumpun estäjää, omepratsolin suositeltu annos on tämän vuoksi rajoitettu 20 mg:aan tai 20 mg omepratsolia vastaavaan annokseen. Protonipumpun estäjät ja Harvoni-valmiste on otettava samanaikaisesti. Protonipumpun estäjiä ei pidä ottaa ennen Harvoni-valmistetta.
Munuaisvaivojen riski potilailla, joilla on sekä hepatiitti C -virus- että HIV-infektio ja jotka käyttävät Harvoni-valmistetta tenofoviirin ja tehostetun proteaasinestäjän kanssa.	Hepatiitti C -virusinfektiota sairastavat henkilöt, joilla on myös HIV-infektio, saattavat käyttää lääkkeitä kummankin sairauden hoitoon. HIV-lääkkeet sisältävät joskus tenofoviiria ja saattavat myös sisältää proteaasinestäjien luokkaan kuuluvia lääkkeitä. Proteaasinestäjiä käytetään usein yhdessä proteaasinestäjien vaikutusta elimistössä pidentävän tehostajan kanssa. Harvoni-valmisteen, tenofoviirin ja tehostajan muodostaman kolmoisyhdistelmän käyttö saattaa suurentaa tenofoviirin pitoisuutta veressä. Tämä saattaa aiheuttaa munuaisvaivoja, jotka voivat joskus olla vakavia tai johtaa jopa kuolemaan. Munuaisvaivojen esiintymistiheys on hyvin pieni: tenofoviiria koskevista kliinisissä tutkimuksissa kohonneen kreatiniiniarvon (kreatiniini on veressä oleva aine, jota käytetään munuaisten toiminnan mittaamiseen) esiintymistiheys oli 0,2 % (yhdellä potilaalla 500 potilaasta) ja munuaisten vajaatoiminnan esiintymistiheys oli 0,06 % (kolmella potilaalla 5 000 potilaasta).

Riski	Mitä tiedetään
	Munuaisvaivoja voidaan ehkäistä mittaamalla veren kreatiniiniarvoja hoidon alussa ja hoidon aikana, välttämällä muiden munuaisia mahdollisesti vahingoittavien lääkkeiden käyttöä ja lääkärin harkinnan mukaan lopettamalla tenofoviirihoito, jos potilaalle kehittyy munuaisvaivoja.
Rosuvastatiinia sisältäviin lääkkeisiin liittyvä yhteisvaikutusten riski	Harvoni-valmisteen käyttö kohonneen kolesterolin hoitoon käytettävän rosuvastatiinin kanssa saattaa suurentaa rosuvastatiinin pitoisuutta veressä, mikä saattaa johtaa lihaksiin, vereen ja munuaisiin liittyviin vaivoihin. Sen vuoksi rosuvastatiinin käyttö Harvoni-valmisteen kanssa on vasta-aiheista.
Digoksiinin kertyminen, kun sitä käytetään yhdessä Harvoni-valmisteen kanssa	Digoksiinia (sydänvaivojen hoitoon käytettävä lääke) voidaan käyttää Harvoni-valmisteen kanssa, mutta digoksiinin pitoisuus saattaa suurentua ja elimistöön saattaa kertyä digoksiinia, mikä saattaa johtaa sydänvaivoihin. Sen vuoksi lääkärin on seurattava veren digoksiinipitoisuutta.

Puuttuvat tiedot

Riski	Mitä tiedetään
Ei tietoja käytöstä lapsille	Harvoni-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu, joten Harvoni-hoitoa ei suositella tälle potilasryhmälle.
Vähäiset tiedot käytöstä raskaana oleville / imettäville naisille	Harvoni-valmisteen vaikutuksia raskaana oleville naisille tai syntymättömään lapseen ei tunneta. Harvoni-valmisteen käyttöä on varmuuden vuoksi suositeltavaa välttää raskauden aikana. Ei tiedetä, erityyvätkö Harvoni-valmisteen vaikuttavat aineet (ledipasviiri ja sofosbuviiri) ihmisen rintamaitoon. Äitejä on kehotettava olemaan imettämättä, jos he käyttävät Harvoni-valmistetta.
Vähäiset tiedot käytöstä potilaille, joilla on sekä hepatiitti C -virus- että HIV-infektio	Harvoni-valmistetta voidaan käyttää useiden HIV-lääkkeiden kanssa. Tietoa tästä löytyy Harvoni-valmisteen tuotetiedoista. Potilaan on kerrottava lääkärille tenofoviiria sisältävän lääkkeen käytöstä.
Vähäiset tiedot käytöstä potilaille, joilla on sekä hepatiitti C- että hepatiitti B -virusinfektio	Harvoni-valmistetta voidaan käyttää potilaille, joilla on samanaikaisesti sekä hepatiitti C- että hepatiitti B -virusinfektio. Harvoni-valmisteen käytöstä samanaikaisesti hepatiitti C- ja hepatiitti B -virusinfektioita sairastaville potilaalle tarvitaan kuitenkin lisää tietoa. Kliinisestä tutkimuksesta saadaan lisää näitä potilaita koskevaa tietoa.
Vähäiset tiedot käytöstä potilaille, joilla on vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta tai jotka saavat dialyysihoitoa	Harvoni-valmistetta voidaan antaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaissairaus. Harvoni-valmisteen turvallisuutta ei ole varmistettu potilailla, joilla on vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta. Kliinisestä tutkimuksesta saadaan lisää näitä potilaita koskevaa tietoa. Potilailla, joilla on vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta, on tehty erikseen tutkimuksia ledipasviirilla ja sofosbuviirilla. Näiden tutkimusten tulokset osoittavat, että ledipasviiria

Riski	Mitä tiedetään
	<p>voidaan antaa potilaille, joiden munuaisten toiminta on vaikeasti heikentynyt. Sofosbuviirin pitoisuus veressä oli 2,71 kertaa suurempi ja sofosbuviirin tärkeimmän hajoamistuotteen pitoisuus veressä oli 5,51 kertaa suurempi potilailla, joiden munuaisten toiminta oli vaikeasti heikentynyt.</p> <p>Dialyysihoitoa saavilla potilailla sofosbuviirin tärkeimmän hajoamistuotteen pitoisuus oli 13,8 kertaa suurempi, kun sofosbuviiri annettiin 1 tunti ennen dialyysiä, ja 21,7 kertaa suurempi, kun sofosbuviiri annettiin 1 tunnin kuluttua dialyysistä.</p>
Lääkeresistenssin kehittyminen	Ei ole tietoja siitä, miten hyvin Harvoni toimii hoidettaessa uudelleen potilaita, joiden aiempi Harvoni-hoito epäonnistui siksi, että virus muuttui vastustuskykyiseksi ledipasviirille.

VI.2.5 Yhteenvedo toimenpiteistä riskien minimoimiseksi

Kaikista lääkevalmisteista laaditaan valmisteyhteenvedo, joka sisältää lääkäreille, apteekkihenkilökunnalle ja muille terveydenhuollon ammattilaisille suunnattua yksityiskohtaista tietoa lääkkeen käytöstä, riskeistä ja suosituksista riskien minimoimiseksi. Pakkausselosteessa kerrotaan valmisteyhteenvedon tiedot lyhyesti maallikkokielellä. Valmisteyhteenvedossa ja pakkausselosteessa mainitut toimet ovat tavanomaisia riskienminimointitoimia.

Lääkkeen valmisteyhteenvedo ja pakkausseloste ovat saatavissa Fimean verkkosivujen kautta www.fimea.fi.

Tällä lääkkeellä ei ole lisätoimia riskien minimoimiseksi.

VI.2.6 Kehityssuunnitelma myyntiluvan myöntämisen jälkeen

Luettelo kehityssuunnitelmaan sisältyvistä tutkimuksista

Tutkimus (tutkimuksen numero)	Tavoitteet	Käsiteltävät turvallisuuteen tai tehoon liittyvät seikat	Tila	Väli- ja loppuraporttien aikataulu
GS-US-337-1115 (aiemmin BP-US-337-0103) (kliininen interventiotutkimus)	Arvioida lapsille tarkoitetun iän mukaan sovitettua Harvoni-lääkemuodon farmakokinetiikkaa (sitä, miten hyvin Harvoni-valmisteen riittävä pitoisuus elimistössä saavutetaan) ja turvallisuutta	Puuttuvat tiedot: Turvallisuus lapsilla	Suunniteltu	Tutkimuksen loppuraportti huhtikuussa 2016

	terveillä aikuisilla vapaaehtoisilla			
GS-US-337-1116 (aiemmin BP-US-337-0104) (kliininen interventiotutkimus)	Arvioida, miten elimistö hajottaa Harvoni-valmistetta, ja Harvoni-valmisteen tehoa ja turvallisuutta 12 viikon aikana nuorilla ja lapsilla	Puuttuvat tiedot: Turvallisuus lapsilla	Suunniteltu	Tutkimuksen loppuraportti kesäkuussa 2019
GS-US-334-0154 (kliininen interventiotutkimus)	Arvioida sofosbuviirin ja ribaviriinin yhdistelmän turvallisuutta, tehoa ja farmakokinetiikkaa 24 viikon aikana tutkittavilla, joilla on krooninen genotyypin 1 tai 3 hepatiitti C -virus-infektio ja vaikea munuaisten vajaatoiminta	Puuttuvat tiedot: Turvallisuus potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaissairaus	Aloitettu	Tutkimuksen loppuraportti Heinäkuu 2017
GS-US-337-0115 (kliininen interventiotutkimus)	Arvioida ribaviriinin kanssa tai ilman ribaviriinia annettavan Harvoni-hoidon turvallisuutta ja tehoa tutkittavilla, joilla on sekä hepatiitti C -virus-että HIV-infektio	Puuttuvat tiedot: Turvallisuus potilailla, joilla on sekä hepatiitti C -virus- että HIV-infektio	Aloitettu	Maaliskuu 2017
GS-US-337-0122 Electron 2: Vaiheen 2 avoin monikeskustutkimus, jossa arvioidaan sofosbuviiria sisältävien hoito-ohjelmien tehoa ja turvallisuutta kroonisen hepatiitti C -virus-infektion hoidossa.	Arvioida sofosbuviiria sisältävien yhdistelmähoitojen turvallisuutta ja tehoa kroonisen hepatiitti C -virus-infektion hoidossa.	Tutkimuksen yksi osa antaa turvallisuutta koskevia tietoja sekä hepatiitti C- että hepatiitti B -virusinfektiota sairastavista potilaista	Aloitettu	Kesäkuu 2016
GS-US-337-1118 Avoin monikeskustutkimus, jossa arvioidaan ribaviriin kanssa tai ilman	Määrittää ribaviriinin kanssa tai ilman ribaviriinia annettavan Harvoni-valmisteen teho ja arvioida	Turvallisuus, teho ja resistenssin kehittyminen	Aloitettu	Tammikuu 2017

<p>ribaviriinia annettavan sofosbuviriin ja ledipasviirin kiinteäannoksisen yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta 12 tai 24 viikon aikana kroonista genotyypin 1 hepatiitti C –virusinfektiota sairastavilla tutkittavilla, jotka ovat osallistuneet aiempaan Gileadin rahoittamaan hepatiitti C –virusinfektion hoitoa koskeneeseen tutkimukseen</p>	<p>virusresistenssin kehittymistä ledipasvirille ja sofosbuvirille hoidon aikana ja hoidon lopettamisen jälkeen</p>			
<p>BP-US-337-1117 (kliininen ei-interventiotutkimus)</p>	<p>Arvioida hepatiitti C -virusinfektion etenemistä ja mahdollista uusiutumista nuorilla ja lapsilla, jotka ovat saaneet Harvoni-valmistetta tutkimuksessa GS-US-337-1116</p>	<p>Puuttuvat tiedot: Turvallisuus lapsilla</p>	<p>Suunniteltu</p>	<p>Maaliskuu 2024</p>
<p>GS-US-248-0123 Rekisteriin perustuva pitkäaikainen seurantatutkimus tutkittavilla, jotka eivät olleet saavuttaneet pitkäkestoista virologista hoitovastetta Gileadin rahoittamissa tutkimuksissa, joihin osallistui kroonista hepatiitti C -virusinfektiota sairastavia tutkittavia</p>	<p>Arvioida hepatiitti C -virussekvenssejä ja hoidon aiheuttamien virusmutaatioiden säilymistä tai kehittymistä tutkittavilla, joiden infektiota ei ollut pystytty hoitamaan tietyllä suun kautta annetulla virislääkkeillä aiemmassa yhtiön rahoittamassa hepatiitti C -virusinfektiota koskeneessa tutkimuksessa</p>	<p>Resistenssin kehittyminen</p>	<p>Aloitettu</p>	<p>Heinäkuu 2020</p>
<p>GS-(ei vielä nimetty) Suunnitteilla on prospektiivinen, havainnoiva,</p>	<p>Kuvata myyntiluvan myöntämisen jälkeinen Harvoni-</p>	<p>Samanaikaiset hepatiitti C -virus- ja HIV-infektiot</p>	<p>Suunniteltu</p>	<p>Päätetään myöhemmin</p>

Harvoni-valmisteen käyttöä selvittävä tutkimus aikuisilla, joilla on sekä hepatiitti C -virus-että HIV-infektio	valmisteen, tenofoviirin ja tehostajan yhdistelmän käyttö aikuisilla, joilla on sekä hepatiitti C -virus-että HIV-infektio, ja haittatapahtumien ja lääkkeen aiheuttamien haittavaikutusten esiintyvyys			
GS-(ei vielä nimetty) Kliininen tutkimus, jossa arvioidaan ledipasviirin vaikutusta midatsolamiin, joka on CYP3A:n koetinsubstraatti	Arvioida ledipasviirin vaikutusta CYP3A:n koetinlääkkeeseen	Lääkkeiden yhteisvaikutukset	Suunniteltu	Päätetään myöhemmin

Myyntiluvan ehtoissa mainitut tutkimukset

Mikään edellä mainituista tutkimuksista ei ole myyntiluvan edellytys.

VI.2.7 Yhteenveto riskienhallintasuunnitelman päivityksistä

Merkittävät riskienhallintasuunnitelman päivitykset

Ei oleellinen.

Tämä yhteenveto on päivitetty viimeksi lokakuussa 2014.