

Harvoni

OFFENTLIG SAMMANFATTNING AV RISKHANTERINGSPLANEN

VI.2 Delområden av en offentlig sammanfattning

Detta är en sammanfattning av riskhanteringsplanen för Harvoni, som specificerar de åtgärder som ska vidtas för att säkerställa att Harvoni används så säkert som möjligt. Mer information om sammanfattningar av riskhanteringsplaner finns [här](#).

Denna sammanfattning av riskhanteringsplanen ska läsas tillsammans med sammanfattningen av det offentliga europeiska utredningsprotokollet (EPAR) och produktinformationen för Harvoni, som finns på [Harvonis EPAR-sida](#).

VI.2.1 Information om sjukdomsförekomst

Harvoni används för behandling av kronisk (långvarig) hepatit C, som är en infektionssjukdom i levern orsakad av hepatit C-viruset (HCV). Enligt beräkningar drabbas 1,1–1,3 % av befolkningen i EU av viruset som kan orsaka långtidskomplikationer såsom cirros (ärrbildning i levern), leversvikt eller levercancer och leda till döden.

I världen förekommer de flesta hepatit C-infektioner i västra Stilla havet, Sydostasien och östra Medelhavsregionen. Det finns flera varianter (eller genotyper) av HCV. Genotyp 1 är den vanligaste genotypen i Europa.

Sjukdomen drabbar oftare unga vuxna och män. HCV smittar vanligen genom blodkontakt med en smittad person. De största riskerna för infektion är olagligt narkotikabruk, osäkra injektioner och blodtransfusioner.

VI.2.2 Sammanfattning av nyttan av behandlingen

Harvoni har undersökts i tre huvudstudier som omfattade totalt cirka 2 000 patienter som hade hepatit C av genotyp 1, men som inte hade haft leversvikt. I alla tre studier var antalet patienter som inte visade några tecken på hepatit C i sina blodprov efter 12 veckor av behandling det huvudsakliga måttet på effekt.

I dessa studier gavs patienterna Harvoni med eller utan ribavirin under 8, 12 eller 24 veckor, beroende på patienternas egenskaper. Cirka 94 % och upp till 99 % av patienter som fick Harvoni som ett enda läkemedel testades negativt för viruset 12 veckor efter avslutad behandling. Tillägg av ribavirin behövdes inte hos de flesta patienter.

Resultaten av studierna visade också att patienter som hade kompenserad cirros (ärrbildning i levern, men bevarad leverfunktion) hade större sannolikhet för att viruset försvann när behandlingen utvidgades till 24 veckor. Patienter vars infektion var resistent mot andra antivirala läkemedel kunde också ha nytta av att behandlingen utvidgas till 24 veckor.

Stödjande data visade att Harvoni i kombination med ribavirin kunde vara till nytta för vissa patienter med genotyp 3 och patienter med genotyp 1 eller 4 och dekompenenserad cirros (ärrbildning i levern med nedsatt leverfunktion) och/eller för patienter som hade fått levertransplantat.

VI.2.3 Okända faktorer för nyttan av behandlingen

I huvudstudierna med Harvoni var de flesta patienter vita män under 65 år. Det finns ingen evidens som tyder på att resultaten skulle vara olika hos icke-vita, kvinnliga eller äldre patienter.

VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsfrågor

Viktiga kända risker

För tillfället finns det inga kända risker för Harvoni.

Viktiga eventuella risker

Risk	Vad är känt
Risk för minskad effekt hos patienter som tar Harvoni med rifampicin, karbamazepin, fenytoin och johannesört.	Antibiotikumet rifampicin sänker halten av Harvoni i blodet, vilket kan leda till att Harvoni inte är så effektivt vid behandling av HCV-infektion. Karbamazepin och fenytoin (läkemedel som används för behandling av epilepsi och förebyggande av anfall) förväntas göra det samma. Johannesört (ett naturläkemedel som används för behandling av depression) förväntas göra det samma. Därför borde Harvoni inte ges tillsammans med rifampicin, karbamazepin, fenytoin eller johannesört.
Risk för minskad effekt hos patienter som tar Harvoni och omeprazol	Omeprazol (eller liknande syrereducerande läkemedel som minskar produktionen av magsyra, kallade protonpumpshämmare) kan sänka halten av ledipasvir – en av de aktiva substanserna i Harvoni – i blodet, vilket kan leda till att Harvoni inte är så effektivt vid behandling av HCV-infektion. Därför är den rekommenderade dosen omeprazol begränsad till 20 mg eller motsvarande 20 mg omeprazol om en annan protonpumpshämmare används. Protonpumpshämmare och Harvoni ska tas samtidigt. Protonpumpshämmare ska inte tas före Harvoni.
Risk för njurproblem hos patienter som har både HCV- och hivinfektion och som tar Harvoni med tenofovir och med en bostrad proteashämmare	Människor med HCV-virus som också har hivinfektion kan ta läkemedel mot båda sjukdomar. Läkemedel mot hiv inkluderar ibland tenofovir och läkemedel av klass proteashämmare som ofta kombineras med ett bostrat läkemedel som förlänger dessa läkemedels aktivitet i kroppen. Trippelkombinationen Harvoni plus tenofovir plus det bostrade läkemedlet kan göra att halten tenofovir i blodet ökar, vilket kan leda till njurproblem som ibland kan bli allvarliga eller till och med livshotande. Frekvensen av njurproblem är mycket låg: i kliniska studier med tenofovir var frekvensen av ökat kreatinin (en substans i blodet som används för att mäta njurarnas funktion) 0,2 % (1 av 500 patienter) och frekvensen av njursvikt 0,06 % (3 av 5 000 patienter). Njurproblem kan förebyggas genom att mäta halten av kreatinin i blodet i början av behandlingen och under behandlingen, genom att undvika användning av andra läkemedel som kan skada njurarna och genom att läkaren överväger att tenofovir ska avslutas om njurproblem börjar utvecklas.
Risk för infektion med läkemedel som innehåller	Användning av Harvoni med det kolesterolsänkande läkemedlet rosuvastatin kan öka halten av rosuvastatin i blodet,

Risk	Vad är känt
rosuvastatin	vilket kan leda till problem i musklerna, blodet och njurarna. Därför är användning av rosuvastatin med Harvoni kontraindicerad.
Ansamling av Digoxin när det tas med Harvoni	Digoxin (ett läkemedel som används för behandling av hjärtrytmrubbningar) kan tas med Harvoni, men halten av digoxin kan öka och samlas, vilket kan leda till hjärtproblem. Därför ska läkaren övervaka halten av digoxin i blodet.

Återstående information

Risk	Vad är känt
Information om användning hos barn saknas.	Säkerheten och effekten av Harvoni hos barn under 18 år har ännu inte fastställts, och därför rekommenderas inte användning av Harvoni i denna population.
Begränsad information om användning hos gravida och ammande kvinnor	Effekterna av Harvoni på gravida kvinnor eller på fostret är inte kända. Som försiktighetsåtgärd rekommenderas inte användning av Harvoni under graviditet. Det är inte känt om ingredienserna i Harvoni (ledipasvir eller sofosbuvir) utsöndras i bröstmjolk. Mödrar ska uppmanas att inte amma när de tar Harvoni.
Begränsad information om användning hos patienter med både HCV- och hivinfektion	Harvoni kan användas med flera hivläkemedel och denna information kan hittas i läkemedlets produktinformation. Patienter ska tala om för deras läkare om de tar ett läkemedel som innehåller tenofovir.
Begränsad information om användning hos patienter med både HCV- och HBV (hepatit B) -infektion	Harvoni kan användas hos patienter med samtidig HCV- och HBV-infektion. Det behövs dock mer information om användning av Harvoni hos patienter med samtidig HCV- och HBV-infektion. En klinisk studie kommer att ge mer information om dessa patienter.
Begränsad information om användning hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion eller patienter i dialys	Harvoni kan ges till patienter med lindrig eller måttlig njursjukdom. Säkerheten av Harvoni hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion är inte fastställd. En klinisk studie kommer att ge mer information om dessa patienter. Resultat av separata studier med ledipasvir och sofosbuvir hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion visar att ledipasvir kan ges till patienter med svårt nedsatt njurfunktion. Halten av sofosbuvir i blodet och dess huvudsakliga nedbrytningsprodukt i kroppen var 2,71 gånger respektive 5,51 gånger större hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion. Hos patienter i dialys var halten av sofosbuvirs huvudsakliga nedbrytningsprodukt 13,8 gånger större när sofosbuvir gavs en timme före dialys och 21,7 större när sofosbuvir gavs en timme efter dialys.
Utveckling av virusresistans	Det saknas information om effekten av Harvoni vid återbehandling av patienter vars tidigare behandling med Harvoni misslyckades på grund av att viruset blev resistent mot ledipasvir.

VI.2.5 Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder

För alla läkemedel finns det en produktresumé som ger läkare, apotekspersonal och annan hälso- och sjuk- vårdspersonal information om hur läkemedlet används, risker gällande användning och rekommendationer för minimering av dem. En allmänspråklig kortversion av produktresumén finns i form av bipacksedel. Åtgärderna som anges i produktresumén och bipacksedeln är rutinmässiga riskminimeringsåtgärder.

Produktresumén och bipacksedeln för läkemedlet kan hittas på Fimeas webbplats www.fimea.fi.

Detta läkemedel har inte några ytterligare riskminimeringsåtgärder.

VI.2.6 Utvecklingsplan efter godkännande för försäljning

Förteckning över studier i utvecklingsplan

Studie (studienummer)	Mål	Identifierade frågeställningar gällande säkerhet/effekt	Status	Planerat datum för interimsoch slutresultat
GS-US-337-1115 (tidigare BP-US-337-0103) (interventionell klinisk studie)	Utvärdera farmakokinetiken (i vilken omfattning Harvoni uppnår tillräckliga halter i kroppen) och säkerheten av en åldersanpassad Harvoni-formulering för barn hos friska vuxna frivilliga	Återstående information Säkerhet hos barn	Planerad	Slutlig studierapport april 2016
GS-US-337-1116 (tidigare BP-US-337-0104) (interventionell klinisk studie)	Utvärdera hur kroppen bryter ner Harvoni och effekten och säkerheten av Harvoni under 12 veckor hos ungdomar och barn	Återstående information Säkerhet hos barn	Planerad	Slutlig studierapport juni 2019
GS-US-334-0154 (interventionell klinisk studie)	Utvärdera säkerheten, effekten och farmakokinetiken av sofosbuvir + ribavirin under 24 veckor hos personer med	Återstående information: Säkerheten hos patienter med svår njursvikt eller njursjukdom i slutstadiet	Påbörjad	Slutlig studierapport Juli 2017

	kronisk HCV-infektion av genotyp 1 eller 3 och svår njursvikt			
GS-US-337-0115 (interventionell klinisk studie)	Utvärdera säkerheten och effekten av Harvoni ± ribavirin hos personer med både HCV- och hivinfektion	Återstående information: Säkerheten hos patienter med både HCV- och hivinfektion	Påbörjad	Mars 2017
GS-US-337-0122 Electron 2: En fas II öppen multicenterstudie för att utvärdera effekten och säkerheten av behandlingsprogram som innehåller sofosbuvir vid behandling av kronisk HCV-infektion.	Utvärdera effekten och säkerheten av kombinationsbehandling med behandlingsprogram som innehåller sofosbuvir vid behandling av kronisk HCV-infektion.	En del av studien kommer att ge säkerhetsinformation om patienter med samtidig HCV/HBV-infektion	Påbörjad	June 2016
GS-US-337-1118 En öppen multicenterstudie för att utvärdera effekten och säkerheten av kombinationen av sofosbuvir/ledipasvir med fast dos ± ribavirin för 12 eller 24 veckor hos patienter med kronisk HCV-infektion av genotyp 1 som deltog i en tidigare studie om behandling av HCV sponsrad av Gilead.	Fastställa effekten av Harvoni ± ribavirin och utvärdera förekomsten av virusresistens mot ledipasvir och sofosbuvir under behandlingen och efter avslutad behandling	Säkerhet, effekt och utveckling av resistens	Påbörjad	Januari 2017
BP-US-337-1117 (icke-interventionell klinisk studie)	Utvärdera utveckling och eventuellt återfall av HCV hos vuxna och barn som fått Harvoni i studien GS-US-337-1116	Återstående information: Säkerhet hos barn	Planerad	Mars 2024
GS-US-248-0123 En registerstudie för långtidsuppföljning	Utvärdera HCV-virussekvenser och beständigheten	Utveckling av resistens	Påbörjad	Juli 2020

av patienter som inte fick ett kvarstående virologiskt svar i Gilead-sponsrade studier med patienter med kronisk hepatit C-infektion.	eller utvecklingen av virusmutationer i samband med behandlingen hos patienter vars infektion inte försvann efter behandlingen med vissa orala virusbehandlingsprogram i en tidigare studie om hepatit C sponsrad av företaget.			
GS-(namnet är ännu inte tillgängligt) En prospektiv observationsstudie om användning av Harvoni hos vuxna med samtidig HCV/hivinfektion planeras	Karakterisera användningen av Harvoni + tenofovir + ett bostrat läkemedel efter godkännande för försäljning hos vuxna patienter med samtidig HCV/hivinfektion och förekomsten av biverkningar	Samtidig HCV/hivinfektion	Planerad	Ska fastställas
GS-(namnet är ännu inte tillgängligt) En klinisk studie för att utvärdera effekten av LDV på CYP3A-substratet midazolam.	Utvärdera effekten av ledipasvir på ett CYP3A-substrat	Läkemedelsinteraktion	Planerad	Ska fastställas

Studier som är ett villkor för godkännandet för försäljning

Inga av de ovannämnda studierna är ett villkor för godkännandet av försäljning.

VI.2.7 Sammanfattning av uppdateringar i riskhanteringsplan

Avsevärda uppdateringar i riskhanteringsplan

Ej relevant.

Denna sammanfattning uppdaterades senast i oktober 2014.