

Nová léčba hepatitidy C

Petr Husa, Petr Husa ml., Matúš Mihalčín

Klinika infekčních chorob LF MU a FN Brno

Léčba chronické hepatitidy C kombinací přímo působících perorálních virostatik (Directly Acting Antivirals – DAA) má vysokou účinnost (až 100 %), minimum kontraindikací a mimořádně příznivý bezpečnostní profil. Současné možnosti bezinterferonové léčby představují kombinace sofosbuviru s jinými DAA (ledipasvir, daclatasvir) nebo s ribavirinem a kombinace paritaprevir potencionovaný ritonavirem + ombitasvir ± dasabuvir. V řadě zemí světa je již dostupná i fixní kombinace elbasviru s grazoprevirem a sofosbuviru s velpatasvirem. Velmi pravděpodobně budou v roce 2017 schváleny i fixní kombinace sofosbuviru s velpatasvirem a voxilaprevirem a glecapreviru s pibrentasvirem.

Klíčová slova: chronická hepatitida C, sofosbuvir, ledipasvir, daclatasvir, velpatasvir, paritaprevir, ombitasvir, dasabuvir, elbasvir, grazoprevir, voxilaprevir, glecaprevir, pibrentasvir.

New hepatitis C therapy

Chronic hepatitis C therapy using Directly Acting Antivirals (DAA) has high efficacy (till 100%), minimum contra-indications and extraordinarily favorable safety profile. Current possibilities of interferon-free therapy represent combinations of sofosbuvir with other DAA (ledipasvir, daclatasvir) or with ribavirin and combination of paritaprevir boosted by ritonavir + ombitasvir ± dasabuvir. Fixed combinations of elbasvir and grazoprevir, and sofosbuvir + velpatasvir are already available in many countries of the world. Very probable new fixed combinations sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir, and glecaprevir + pibrentasvir will be approved in the year 2017.

Key words: chronic hepatitis C, sofosbuvir, ledipasvir, daclatasvir, velpatasvir, paritaprevir, ombitasvir, dasabuvir, elbasvir, grazoprevir, voxilaprevir, glecaprevir, pibrentasvir.

Úvod

Infekce virem hepatitidy C (HCV) je celosvětově jednou z hlavních příčin chronického onemocnění jater. Dlouhodobý efekt infekce HCV je velmi variabilní, kolísá od minimálních histologických změn až po extenzivní fibrózu a cirhózu s/bez hepatocelulárního karcinomu (HCC). Odhaduje se, že na světě žije 115 milionů osob s pozitivitou protilátek proti HCV, z nichž asi 80 % má chronickou infekci HCV. Většina z nich o této infekci neví. Péče o pacienty infikované HCV se za posledních 20 let významně zlepšila díky lepšímu porozumění patofyziologii onemocnění, zdokonalení diagnostiky, terapeutických a preventivních možností.

Primárním cílem léčby chronické hepatitidy C je vyléčení infekce, tady dosažení setrvalé virolo-

gické odpovědi (SVR) definované jako nedetekovatelná nukleová kyselina viru (HCV RNA) v periferní krvi 12 nebo 24 týdnů po skončení antivirové léčby. Dosažení SVR je obecně spojeno s normalizací aktivity alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST), ústupem nebo úplným vymizením jaterních nekroticko-zánětlivých změn a fibrózy. Stupeň pokročilosti jaterního poškození, charakterizovaný rozsahem jaterní fibrózy, se v současnosti stanovuje téměř výhradně neinvazivními metodami – transienční či sonografickou elastografií nebo pomocí biomarkerů jaterní fibrózy v periferní krvi. Pacienti s pokročilou jaterní fibrózou (F3 dle klasifikace METAVIR) nebo jaterní cirhózou (F4) zůstávají i po dosažení SVR v riziku vzniku závažných jaterních komplikací, i když fibróza většinou regreduje a nebezpečí

vzniku jaterního selhání a portální hypertenze je sníženo. Podle výsledků recentních klinických studií je u úspěšně léčených osob riziko vzniku HCC signifikantně redukováno oproti neléčeným pacientům a pacientům, kteří nedosáhli SVR, ale není zcela eliminováno. Chronická infekce HCV je spojena s výskytem celé řady extrahepatálních manifestací (zejména se smíšenou kryoglobulinémií, řadou ledvinových chorob, non-Hodgkinovým B-buněčným lymfomem). Antivirová léčba s velkou pravděpodobností zlepší nejen jaterní onemocnění a sníží riziko progresu choroby do jaterní cirhózy nebo hepatocelulárního karcinomu, ale u významné části alespoň přechodně sníží intenzitu projevů základní choroby (1).

Léčba chronické hepatitidy C prodělává v posledních pěti letech zcela mimořádné změ-

Tab. 1. Přímopůsobící antivirotika v klinické praxi a blízko do jejího uvedení (3)

Lék	Zkratka	Třída
Glecaprevir (ABT-493)	GLE	NS3/4A proteázový inhibitor
Pibrentasvir (ABT-530)	PIP	NS5A inhibitor
Voxilaprevir (GS-9857)	VOX	NS3/4A proteázový inhibitor
Ruzasvir (MK-8408)	RZV	NS5A inhibitor
MK-3682	-	Nukleotidový inhibitor NS5B polymerázy
Daclatasvir	DCV	NS5A inhibitor
Dasabuvir	DSV	Neukleosidový inhibitor NS5B polymerázy
Elbasvir	EBR	NS5A inhibitor
Grazoprevir	GZR	NS3/4A proteázový inhibitor
Ledipasvir	LDV	NS5A inhibitor
Ombitasvir	OBV	NS5A inhibitor
Paritaprevir	PTV	NS3/4A proteázový inhibitor
Simeprevir	SMV	NS3/4A proteázový inhibitor
Sofosbuvir	SOF	Nukleotidový inhibitor NS5B polymerázy
Velpatasvir	VEL	NS5A inhibitor

Legenda: Léky uvedené na barevném pozadí zatím celosvětově čekají na uvedení do klinické praxe

ny. Do praxe se postupně zavádějí přímo působící antivirotika (DAA, Directly Acting Antivirals), která se podávají především v bezinterferonových (interferon-free) režimech, nebo dokonce v bezribavirinových (ribavirin-free) režimech. Tyto režimy eliminují závažné nežádoucí účinky pegylovaného interferonu (PEG-IFN) alfa a ribavirinu (RBV), nemají prakticky kontraindikace a jejich účinnost se blíží 100%.

Podle posledních evropských i amerických doporučení je jedinou možností léčby hepatitidy C bezinterferonová terapie (1, 2). Na nové verzi tuzemských doporučení se v současnosti intenzivně pracuje a je velmi pravděpodobné, že budou v souladu s evropskými doporučeními.

Zavedením bezinterferonové léčby do klinické praxe se úspěšnost a bezpečnost léčby chronické hepatitidy C výrazně zlepšila, proto je hlavním úkolem současnosti identifikovat v populaci osoby dlouhodobě bezpříznakově infikované HCV, aby u nich byla infekce eradikována dříve, než dojde k progresi do jaterní cirhózy, dekompenzace cirhózy a vývoji HCC. Vzhledem ke skutečnosti, že vakcínu proti HCV se stále nedaří vyrobit, má účinná léčba hepatitidy C význam i pro snížení nebezpečí šíření infekce v populaci, a to zejména rizikové.

Kdo by měl být léčen?

O léčbě by mělo být uvažováno u všech kompenzovaných i dekompenzovaných, naivních i dříve léčených pacientů s infekcí HCV, kteří s léčbou souhlasí a nemají kontraindikace léčby. Zvláštní naléhavost léčby je u pacientů se signifikantní fibrózou – stupeň fibrózy

F2 a F3 nebo jaterní cirhózou – F4 dle klasifikace METAVIR, a to včetně dekompenzovaných cirhotiků. Prioritní je léčba u nemocných s klinicky signifikantními extrahepatálními projevy infekce HCV (např. se symptomatickou vaskulitidou spojenou se smíšenou kryoglobulinémií, imunokomplexovou nefropatií a B-buněčným non-Hodgkinským lymfomem), s rekurencí infekce HCV po transplantaci jater, pacientů s rizikem rychlé progresy jaterní choroby v důsledku komorbidit (po transplantaci jiných orgánů než jater, kostní dřeně, diabetiků). Přednostně by měly být léčeny i osoby se zvýšeným rizikem přenosu infekce HCV, včetně aktivních injekčních uživatelů drog (IUD), homosexuálních mužů (MSM) s rizikovými sexuálními praktikami, žen, které plánují těhotenství, hemodialyzovaných osob a vězňů. Po úspěšné léčbě je nutné poučit IUD a MSM o možnosti reinfekce HCV, pokud budou pokračovat v rizikových aktivitách. Pacienti s dekompenzovanou cirhózou, zařazení na čekací listinu před transplantací jater, s MELD skóre $\geq 18-20$, by měli být nejdříve transplantováni a až potom antivirově léčeni. Pokud je však pravděpodobné, že budou čekat na transplantaci jater více než 6 měsíců, měli by být léčeni již před transplantací.

Léčba není indikována při limitované délce života způsobené komorbiditami, které nejsou jaterního původu (1).

Možnosti bezinterferonové léčby

Současné možnosti bezinterferonové léčby představují kombinace sofosbuviru s jinými DAA nebo s RBV, kombinace paritaprevir potencova-

ný ritonavirem + ombitasvir ± dasabuvir a kombinace elbasviru s grazoprevirem (1). V České republice nejsou ještě komerčně dostupné kombinace sofosbuviru s velpatasvirem a elbasviru s grazoprevirem (březen 2017). Přímopůsobící antivirotika v klinické praxi a blízko do jejího uvedení jsou uvedena v tabulce 1 (3).

Pozornost je při bezinterferonové léčbě nutné věnovat především lékovým interakcím, které jsou však dobře zdokumentované a uspokojivě řešitelné i v běžné klinické praxi. Podrobný přehled známých lékových interakcí všech léků schválených pro léčbu hepatitidy B a C lze nalézt na webových stránkách University of Liverpool (www.hep-druginteractions.org). Zde je uveden velmi podrobný seznam nejčastěji používaných léků a jejich interakcí s antivirovými léky. Okamžité uveřejnění nově známých poznatků je pravidlem. V současnosti jde o nenahraditelnou pomůcku pro lékaře zabývajícího se léčbou chronických hepatitid B a C (4).

Kombinace sofosbuviru s jinými virostatiky nebo ribavirinem

Sofosbuvir (SOF) je nukleotidový inhibitor NS5B polymerázy HCV, který *in vitro* vykazuje aktivitu vůči všem genotypům HCV. Ledipasvir (LDV) působí jako inhibitor komplexu NS5A. Blokuje dvě fáze virového replikačního cyklu, a sice syntézu RNA, ale také kompletaci virionu a pravděpodobně i proces jeho uvolnění z hepatocytu. Ledipasvir a sofosbuvir ve fixní jednotabletové kombinaci má široké pole uplatnění v léčbě pacientů infikovaných genotypy 1, 4, 5 nebo 6. Kombinovaná tableta obsahuje 400 mg sofosbuviru a 90 mg ledipasviru (5). Sofosbuvir v kombinaci s ribavirinem (RBV), který nemá přímý antivirový efekt, lze použít u infekce genotypy 2 a 3, ale účinnost této kombinace se v současnosti považuje za nedostatečnou (1, 2). Kombinace SOF se simeprevirem (SMV), proteázovým inhibitorem druhé vlny 1. generace, je účinná proti genotypu 4 (u genotypu 1 se považuje nyní za suboptimální) a kombinace SOF a daclatasviru (DCV), inhibitoru NS5A, má účinnost proti všem genotypům HCV (1, 2, 6). Od července 2016 je v Evropské unii schválena i fixní kombinace SOF (400 mg) s velpatasvirem (VEP – 100 mg), což je inhibitor NS5A druhé vlny 1. generace s pangenotypovou účinností a vyšší bariérou pro vznik rezistence (7).

Paritaprevir/ritonavir, ombitasvir a dasabuvir

Tato léčebná kombinace obsahuje v jedné tabletě (lék Viekirax) paritaprevir (inhibitor NS3/4A proteázy druhé vlny 1. generace) v dávce 75 mg, potencovaný 50 mg ritonaviru, a ombitasvir (inhibitor NS5A 1. generace) v dávce 12,5 mg. Doporučenou dávku představují 2 tablety jednou denně s jídlem. Ve druhé tabletě (lék Exviera) je dasabuvir, nukleosidový inhibitor NS5B polymerázy v dávce 250 mg. Podává se dvakrát denně 1 tableta. Tato kombinace léčiv, která se pro zjednodušení označuje jako 3D režim, blokuje všechny dosud známé úrovně replikace HCV. Ritonavir nepůsobí proti HCV, ovlivňuje farmakokinetiku a umožňuje podávání paritapreviru v nižší dávce a pouze jednou denně. Tato kombinace je určena pro léčbu pacientů infikovaných genotypem 1, v případě infekce genotypem 4 se používá pouze paritaprevir + ombitasvir (2D režim), tedy bez dasabuviru (8–10).

Elbasvir s grazoprevirem

Jedná se o novou vysoce účinnou fixní kombinaci inhibitoru NS5A druhé vlny 1. generace

elbasviru (EBR – 50 mg) s proteázovým inhibitorem 2. generace grazoprevirem (GZR – 100 mg). Tato kombinace je určena pro léčbu pacientů infikovaných genotypy 1 nebo 4 (11).

Antivirotika s pravděpodobnou dostupností v roce 2017

V průběhu roku 2017 lze oprávněně očekávat schválení dalších velmi účinných přímo působících virostatik. Jedná se o fixní kombinaci sofosbuviru (400 mg), velpatasviru (100 mg) a voxilapreviru (VOX – 100 mg). VOX je NS3/4A proteázový inhibitor 2. generace účinný proti všem genotypům HCV (1–6), a to včetně většiny známých rezistentních mutantů viru (RAS). V klinických studiích POLARIS 1–4 byla prokázána vysoká účinnost této fixní kombinace i u velmi problematických pacientů, u kterých selhala léčba s NS5A inhibitory. Bezpečnostní profil byl srovnatelný s placebem (12–15).

Ve studiích ENDURANCE 1, 2, a 4 byla zase prokázána vynikající účinnost a bezpečnost fixní kombinace NS3/4A proteázového inhibitoru 2. generace glecapreviru (GLE) a pibrentasviru (PIP), NS5A inhibitoru 2. generace, u pacientů

infikovaných genotypy 1, 2, 4–6. Jedna tableta kombinovaného preparátu obsahuje 100 mg GLE a 40 mg PIP, denní dávka jsou 3 tablety. Studie SURVEYOR-II, část 3, ukázala, že kombinace GLE a PIP je účinná i u pacientů infikovaných genotypem 3, a to včetně cirhotiků. Právě pacienti s jaterní cirhózou infikovaní genotypem 3 se považovali za poslední nevyřešený terapeutický problém chronické infekce HCV. V uvedené studii byla délka léčby 12 nebo 16 týdnů a SVR12 dosáhlo 91–98 % léčných.

Závěr

Bezinterferonová léčba představuje zcela zásadní změnu terapeutických možností chronické hepatitidy C. Po více, než 20 letech mizí nutnost použití interferonu alfa se všemi jeho nežádoucími účinky, kontraindikacemi i nutností injekční aplikace. Za absolutní minimum účinnosti se u bezinterferonové léčby bere dosažení SVR v 90 % případů. Většinou je však tohoto cíle dosaženo u 95 a více procent léčných, v některých podskupinách pacientů je úspěšnost léčby 100%, a to již po 12 týdnech léčby a s minimem nežádoucích účinků.

LITERATURA

1. European Association for the Study of Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015. Summary. Dostupné na: www.easl.eu/medias/cpg/HCV2016/Summary.pdf. Staženo 30.9.2016.
2. AASLD recommendation for testing, managing, and treating hepatitis C. Dostupné na www.hcvguidelines.org. Staženo 15.8.2016.
3. Pawlotsky JM. Hepatitis C virus resistance to Direct-Acting Antiviral drugs in interferon-free regimens. *Gastroenterology* 2016; 151: 70–86.
4. University of Liverpool. Drug interactions charts. Dostupné na www.hep-druginteractions.com.
5. HARVONI. Souhrn údajů o přípravku. Dostupné na: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003850/WC500177995.pdf. Staženo 15.8.2016.
6. SOVALDI. Souhrn údajů o přípravku. Dostupné na: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf. Staženo 15.8.2016.
7. EPCLUSA. Souhrn údajů o přípravku. Dostupné na: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004210/WC500211151.pdf. Staženo 15.8.2016.
8. VIEKIRAX. Souhrn údajů o přípravku. Dostupné na: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003839/WC500183997.pdf. Staženo 15.8.2016.

9. EXVIERA. Souhrn údajů o přípravku. Dostupné na: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003837/WC500182233.pdf. Staženo 15.8.2016.
10. Urbánek P. Exviera, Viekirax. *Gastroent Hepatol*, 2015; 69: 75–80.
11. ZEPATIER. Souhrn údajů o přípravku. Dostupné na: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004126/WC500211235.pdf. Staženo 15.8.2016.
12. Bourlière M, Gordon SC, Ramji A, et al. Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir for 12 weeks as a salvage regimen in NS5A inhibitor-experienced patients with genotype 1–6 infection: The phase 3 POLARIS-1 study. *Hepatology* 2016; 63(Suppl.1): 102A–103A.
13. Jacobsson IM, Asselah T, Nahass R, et al. A randomized phase 3 trial of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir for 8 weeks compared to sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks in DA-A-naïve genotype 1–6 HCV infected patients: The POLARIS-2 study. 67 th Annual meeting of AASLD, Boston, 11.–15. 11. 2016.
14. Foster GR, Thompson A, Ruane PJ, et al. A randomized, phase 3 trial of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir for 8 weeks and sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks for patients with ge-

- notype 3 HCV infection and cirrhosis: The POLARIS-3 study. *Hepatology* 2016; 63(Suppl.1): 135A–136A.
15. Zeuzem S, Flamm SL, Tong M, et al. A randomized, controlled, phase 3 trial of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir for 8 weeks and sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks in Direct-Acting Antiviral-experienced patients with genotype 1–6 HCV infection: The POLARIS-4 study. *Hepatology* 2016; 63(Suppl.1): 56A.
16. Zeuzem S, Feld JJ, Wang S, et al. ENDURANCE-1: Efficacy and safety of 8-versus 12-week treatment with ABT-493/ABT-530 in patient with chronic HCV genotype 1 infection. *Hepatology* 2016; 63(Suppl.1): 132A–133A.
17. Kowdley KV, Colombo M, Zadeikis N, et al. ENDURANCE-2: Safety and efficacy of ABT-493/ABT-530 in hepatitis C virus genotype 2–infected patients without cirrhosis, a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Hepatology* 2016; 63(Suppl.1): 39A.
18. Assela HT, Hezode C, Zadeikis N, et al. ENDURANCE-4: Efficacy and safety of ABT-493/ABT-530 treatment in patients with chronic HCV genotype 4, 5, or 6 infection. *Hepatology* 2016; 63(Suppl.1): 63A.
19. Wyles DL, Poordad F, Wang S, et al. SURVEYOR-II, Part 3: Efficacy and safety of ABT-493/ABT-530 in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection with prior treatment experience and/or cirrhosis. *Hepatology* 2016; 63(Suppl.1): 62A–63A.

EPCLUSA[®]

(sofosbuvir/velpatasvir)

PRVNÍ PANGENOTYPICKÝ „SINGLE-TABLET“ REŽIM^{1,a}

Sofosbuvir: Standard
pro léčbu virové
hepatitidy C¹⁻¹²

ROZŠÍŘTE, CO JE MOŽNÉ

„Lidé se nerozhodují, že budou
mimořádní. Rozhodují se,
že dosáhnou mimořádné věci.“

Sir Edmund Hillary
První člověk, který stanul
na vrcholu Mount Everestu

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz plná verze SPC.

 **EPCLUSA[®]**
sofosbuvir/velpatasvir

EPCLUSA[®] ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU

Název: Epclusa 400 mg/100 mg potahované tablety. **Složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje sofosbuvirum 400 mg a velpatasvirum 100 mg. **Indikace:** Léčba chronické virové hepatitidy C (HCV) u dospělých. **Dávkování:** Terapii musí zahájit a monitorovat lékař, který má zkušenosti s léčbou HCV infekce. Doporučená dávka je jedna tableta užívaná perorálně jednou denně, s jídlem nebo bez jídla. **Doporučená doba trvání léčby:** *Pacienti bez cirhózy a pacienti s kompenzovanou cirhózou:* Epclusa po dobu 12 týdnů. *U pacientů infikovaných genotypem 3 a s kompenzovanou cirhózou:* lze zvážit přidání Ribavirinu. *Pacienti s dekompenzovanou cirhózou:* Epclusa + ribavirin po dobu 12 týdnů. *Pacienti, u nichž dříve selhala léčba s režimem obsahujícím NS5A:* lze zvážit Epclusa + ribavirin po dobu 24 týdnů. *Starší pacienti:* Nevyžaduje žádná úprava dávkování. *Pediatrická populace:* Nejsou dostupné žádné údaje. *Pokyny pro dávkování ribavirinu:* podávání ve dvou rozdělených dávkách denně spolu s jídlem. Další podrobnosti o dávkování ribavirinu viz SPC a SPC přípravku obsahující ribavirin. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. Současné podávání se silnými induktory P-gp nebo silnými induktory CYP (rifampicin, rifabutin, třezalka tečkovaná, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin) je kontraindikováno. **Zvláštní upozornění:** *Závažná bradykardie a srdeční blokáda:* Při užívání sofosbuviru s dalším přímo působícím antivirotem (DAA) a souběžně užívaným amiodaronem s dalšími léčivými snižujícími tepovou frekvenci či bez nich byly pozorovány případy závažné bradykardie a srdeční blokády. Pokud je souběžně užívání amiodaronu považováno za nezbytné, pacienti musí být pečlivě monitorováni. *Pacienti, u kterých selhala léčba pomocí režimu zahrnujícího NS5A:* Může být zvážena léčba přípravkem Epclusa + RBV po dobu 24 týdnů u pacientů, u kterých selhala léčba pomocí režimu zahrnujícího NS5A, a kteří mají vysoké riziko progresse klinického onemocnění a u kterých nejsou dostupné jiné léčebné možnosti. *Porucha funkce ledvin:* U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování. *Bezpečnost přípravku Epclusa* nebyla stanovena u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) nebo u pacientů s ESRD vyžadujících hemodialýzu. *Užívání se středně silnými induktory P-gp a středně silnými induktory CYP:* Léčivé přípravky, které jsou středně silnými induktory střevního P-glykoproteinu (P-gp) mohou významně snižovat koncentraci sofosbuviru nebo velpatasviru v plazmě a vést ke snížení terapeutického účinku. *Současná infekce HCV/HBV:* nejsou k dispozici žádné informace. U pacientů se současnou infekcí HCV/HBV může vést clearance HCV ke zvýšené replikaci viru HBV. *Hladiny HBV* je nutné sledovat v průběhu léčby přípravkem Epclusa a v období po ukončení léčby. *Cirhóza třídy C dle CPT:* Bezpečnost a účinnost přípravku Epclusa nebyla u pacientů s cirhózou třídy C dle CPT stanovena. *Pacienti po transplantaci jater:* Bezpečnost a účinnost přípravku Epclusa v léčbě HCV infekce u pacientů po transplantaci jater nebyla hodnocena. *Léčba přípravkem Epclusa* může být zahájena na základě vyhodnocení možných přínosů a rizik pro každého pacienta a musí být v souladu s doporučeným dávkováním. **Interakce:** Mohou se objevit jakékoli interakce, které byly zjištěny jednotlivě u sofosbuviru a velpatasviru. Velpatasvir je inhibitory transportéru P-gp a proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP), transportní molekuly v bazolaterální membráně hepatocytu (OATP) 1B1 a OATP1B3. Současné podávání s léčivými přípravky, které jsou substráty těchto transportérů, může zvýšit expozici takových léčivých přípravků. Sofosbuvir a velpatasvir jsou substráty lékových transportérů P-gp a BCRP; velpatasvir je také substrátem transportéru OATP1B. Léčivé přípravky, které jsou silnými induktory P-gp nebo silnými induktory CYP mohou snižovat plazmatické koncentrace sofosbuviru nebo velpatasviru, což vede ke snížení terapeutického účinku. U pacientů léčených antagonisty vitamínu K se doporučuje pečlivě monitorování hodnot INR. Další možné interakce viz plná verze SPC. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Podávání přípravku Epclusa v těhotenství a během kojení se z preventivních důvodů nedoporučuje. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek Epclusa má žádný nebo zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. **Hlavní nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v klinických studiích byly bolest hlavy, únava a nauzea. Při užívání sofosbuviru v kombinaci s dalším přímo působícím antivirotem a souběžně užívaným amiodaronem a/nebo dalšími léčivými snižujícími tepovou frekvenci byly pozorovány případy závažné bradykardie a srdeční blokády. Další podrobnosti viz plná verze SPC. **Předávkování:** Neexistuje žádné specifické antidotum. Pokud dojde k předávkování, musí být u pacienta sledovány příznaky toxicity. *Léčba předávkování* zahrnuje standardní opatření včetně monitorování životních funkcí a sledování klinického stavu pacienta. **Uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Gilead Sciences International Ltd., Cambridge, CB21 6GT, Velká Británie **Registrační číslo:** EU/1/16/1116/001. **Datum revize textu:** 2/2017. **Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis a v současné době není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.** **Před předepsáním přípravku si přečtěte plnou verzi Souhrnu údajů o přípravku a Souhrnu údajů o přípravku obsahující ribavirin.**

REFERENCE: 1. EPCLUSA Souhrn údajů o přípravku, únor 2017. 2. HARVONI Souhrn údajů o přípravku, únor 2017. 3. SOVALDI Souhrn údajů o přípravku, únor 2017. 4. European Association for the Study of the Liver (EASL). J Hepatol 2015;63:199–236. 5. Martinello M, Dore GJ. Clin Infect Dis 2016;62:927–928. 6. Wang GP et al. Abstract PS102 presented at the International Liver Congress 2016, Barcelona, Spain. Available from http://www.natap.org/2016/EASL/EASL_59.htm. Accessed July 2016. 7. Hezode C et al. Abstract Lp05 presented at the Liver Meeting 2015, San Francisco, CA, USA. Available from http://www.natap.org/2015/AASLD/AASLD_72.htm. Accessed July 2016. 8. Sulkowski MS et al. Gastroenterology 2016;150:419–429. 9. Lacombe K et al. Abstract LP23 presented at the 8th IAS conference on HIV pathogenesis, Treatment and Prevention, Vancouver, Canada, 2015. Available from http://www.natap.org/2015/IAS/IAS_ATU_21Jul2015.pdf. Accessed July 2016. 10. WHO guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Available from <http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2016/en/>. Accessed July 2016. 11. Gregg Alton on behalf of Gilead Sciences, Inc. Submission to the United Nations Secretary-General's High-Level Panel on Access to Medicines. Available from <http://www.unsgaccessmeds.org/inbox/2016/2/29/gilead-sciences-inc>. Accessed July 2016. 12. Gilead Sciences, Inc. Annual report 2015. Available from http://www.gilead.com/ar2015/assets/img/Gilead_2015_Annual_Report.pdf. Accessed July 2016.

^a EPCLUSA je jednotabletový léčebný režim bez ribavirinu a bez proteázových inhibitorů pro většinu pacientů s virovou hepatitidou C, s výjimkou pacientů s dekompenzovanou cirhózou. Ribavirin se doporučuje při léčbě pacientů s dekompenzovanou cirhózou a lze jej zvážit při léčbě pacientů s genotypem 3 s kompenzovanou cirhózou.¹