

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

ЭЛПИДА, 20 мг, капсулы.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: элсультфавирин.

Каждая капсула содержит 20 мг элсультфавирин (в виде натриевой соли).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, краситель пунцовый [Понсо 4R] (см. разделы 4.3., 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Твердые желатиновые капсулы № 4 с корпусом белого цвета и крышечкой красного цвета.

Содержимое капсул – порошок белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Лекарственный препарат ЭЛПИДА показан к применению у взрослых для лечения ВИЧ-1 инфекции в составе комбинированной антиретровирусной терапии (АРТ).

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

Терапию препаратом ЭЛПИДА должен назначать врач, имеющий опыт лечения ВИЧ инфекции.

Препарат ЭЛПИДА должен назначаться в комбинации с другими антиретровирусными препаратами.

Взрослые

Препарат ЭЛПИДА назначается в дозе 20 мг 1 раз в сутки в комбинации с другими антиретровирусными препаратами.

В случае пропуска очередной дозы препарата

Если пациент не принял препарат ЭЛПИДА в привычное время, и с момента установленного времени приема прошло менее 6 ч, следует принять пропущенную капсулу как можно скорее.

Следующую капсулу необходимо принять в установленное время. Если с момента установленного времени приема прошло более 6 ч, следует продолжить прием на следующий день в установленное время.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

Нарушение функции печени легкой и средней степени (класс А и В по классификации Чайлд-Пью) не оказывает значимого влияния на ФК параметры препарата ЭЛПИДА. Коррекции доз препарата ЭЛПИДА не требуется. Препарат ЭЛПИДА следует применять с осторожностью у данной категории пациентов (см. раздел 4.4.).

Изучение препарата ЭЛПИДА у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) не проводилось. Применение препарата ЭЛПИДА у этой категории пациентов противопоказано (см. раздел 4.3.).

Пациенты с нарушением функции почек

Исследования фармакокинетики и безопасности препарата ЭЛПИДА у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин не проводились. Препарат ЭЛПИДА противопоказан у пациентов с нарушениями функции почек средней и тяжелой степени (СКФ <60 мл/мин) (см. раздел 4.3.).

Сопутствующая АРТ

Совместный прием препарата ЭЛПИДА и долутегравира приводит к снижению экспозиции долутегравира на 43 %, что требует коррекции дозы долутегравира до 50 мг 2 раза в сутки (см. раздел 4.5.).

Пациенты с коинфекцией

В случае коинфекции ВИЧ и хронического гепатита С при совместном применении препарата ЭЛПИДА и комбинации даклатавира и софосбувира коррекции доз препарата ЭЛПИДА и софосбувира не требуется, а доза даклатавира должна быть увеличена до 90 мг 1 раз в сутки (см. раздел 4.5.).

Способ применения

Препарат ЭЛПИДА принимается внутрь вне зависимости от приема пищи.

Капсулу проглатывают целиком, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к элсультрафавирину или к любому из вспомогательных веществ,

перечисленных в разделе 6.1.

- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит лактозу).
- Детский возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных).
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Нарушение функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) (в связи с отсутствием данных).
- Нарушение функции почек средней и тяжелой степени (СКФ <60 мл/мин) (в связи с отсутствием данных).
- Совместное применение с препаратами: аторвастатин, омепразол, кларитромицин, рифабутин, левоноргестрел+этинилэстрадиол (см. раздел 4.5.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- Пациенты с тяжелой анемией и панцитопенией.
- Одновременный прием с препаратами, метаболизм которых происходит с участием изоферментов CYP2B6 и CYP3A4 цитохрома P450 (см. раздел 4.5.).
- Пациенты с нарушением функции печени легкой и средней степени (класс А и В по классификации Чайлд-Пью).

Особые указания

Пациентов необходимо предупредить о том, что современные антиретровирусные препараты не излечивают ВИЧ инфекцию и не предотвращают передачу ВИЧ инфекции другим людям с кровью или при половых контактах. Во время лечения препаратом ЭЛПИДА пациенты должны продолжать соблюдать соответствующие меры предосторожности.

Препарат ЭЛПИДА не применяют в качестве монотерапии для лечения ВИЧ инфекции (может привести к развитию устойчивости вируса) или в качестве единственного препарата, добавленного к неэффективному лечению. Лечение должен проводить врач, обладающий достаточным опытом терапии ВИЧ инфекции.

Учитывая тропность активного метаболита к форменным элементам крови, необходимо с осторожностью назначать препарат ЭЛПИДА пациентам с тяжелой анемией и панцитопенией.

Сопутствующая антиретровирусная терапия

Если прием какого-либо антиретровирусного препарата в составе комбинированной

антиретровирусной терапии (АРТ) отменяется в связи с подозрением на непереносимость, необходимо рассмотреть возможность одновременной отмены всех антиретровирусных препаратов. Прием всех отмененных антиретровирусных препаратов должен быть возобновлен сразу после исчезновения симптомов непереносимости. Не рекомендуется прерываемая монотерапия и последовательное повторное назначение антиретровирусных препаратов из-за повышения вероятности появления резистентного к терапии вируса. Совместный прием препарата ЭЛПИДА и долутегравира приводит к снижению экспозиции долутегравира на 43 %, что требует коррекции дозы долутегравира до 50 мг 2 раза в сутки (см. раздел 4.5.).

Влияние пищи

Препарат ЭЛПИДА можно принимать вне зависимости от приема пищи.

Аллергические реакции

В проведенных клинических исследованиях (КИ) при приеме препарата ЭЛПИДА аллергических реакций зарегистрировано не было.

Синдром восстановления иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом в начале комбинированной АРТ возможно появление воспалительной реакции в ответ на активацию возбудителей бессимптомных или остаточных оппортунистических инфекций, что может привести к серьезным клиническим состояниям или усилению симптоматики. Обычно эти реакции возникают в течение первых недель или месяцев после начала комплексной АРТ. Типичными примерами являются цитомегаловирусный ретинит, генерализованная и/или очаговая микобактериальная инфекция и пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*). Появление любых симптомов воспаления требует обследования и, при необходимости, лечения. Аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса) также наблюдались на фоне восстановления иммунитета, однако время первичных проявлений варьировало, и заболевание могло возникать через много месяцев после начала терапии.

Масса тела и метаболические параметры

На фоне проводимой АРТ может наблюдаться увеличение массы тела и повышение концентрации глюкозы и липидов в крови. Данные изменения частично могут быть связаны с самим заболеванием и образом жизни. В некоторых случаях доказано влияние проводимой терапии на повышение концентрации липидов, но нет убедительных данных,

свидетельствующих о влиянии терапии на увеличение массы тела. Мониторинг концентрации глюкозы и липидов в крови следует проводить, руководствуясь рекомендациями по лечению ВИЧ инфекции. Нарушения липидного обмена необходимо корректировать в случае клинической необходимости.

Липодистрофия и метаболические нарушения

Комбинированная АРТ ассоциирована с перераспределением подкожно-жировой клетчатки тела (липодистрофия) у ВИЧ-инфицированных пациентов. Отдаленные последствия этого явления пока неизвестны и механизм его развития изучен недостаточно. Предполагается связь висцерального липоматоза с применением ингибиторов протеазы ВИЧ и липоатрофии с применением нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ). Повышенный риск развития липодистрофии может быть обусловлен как индивидуальными факторами, такими как пожилой возраст, так и факторами, связанными с приемом препаратов, такими как продолжительная АРТ и связанные с ней метаболические нарушения. В связи с этим при клиническом обследовании пациента следует проводить физикальное обследование, обращая внимание на перераспределение подкожно-жировой клетчатки, а также определять концентрацию липидов в сыворотке крови и концентрацию глюкозы в плазме крови натощак. Нарушения должны корректироваться в соответствии с клиническими проявлениями.

Остеонекроз

Хотя этиология данного заболевания признана многофакторной (включая применение глюкокортикостероидов, злоупотребление алкоголем, тяжелую иммуносупрессию, повышенный индекс массы тела), случаи остеонекроза наблюдались преимущественно у пациентов с длительной ВИЧ инфекцией и/или у пациентов, длительно получавших комбинированную АРТ. Пациенты должны незамедлительно обратиться к врачу при появлении болей в суставах, снижении подвижности суставов или трудностях при ходьбе. В КИ препарата ЭЛПИДА данных реакций зарегистрировано не было.

Особые группы пациентов

Пациенты с заболеваниями печени

Нарушения функции печени легкой и средней степени (класс А и В по классификации Чайлд-Пью) не оказывает значимого влияния на ФК параметры препарата ЭЛПИДА. В связи с этим коррекции дозы препарата ЭЛПИДА у таких пациентов не требуется. Однако препарат ЭЛПИДА следует применять с осторожностью у этих пациентов (см. раздел 4.4.). Лечение необходимо проводить под контролем активности сывороточных аминотрансфераз. У

пациентов с появлением клинических признаков (заболевания печени или с устойчивым увеличением активности сывороточных аминотрансфераз, превышающим более чем в 5 раз верхнюю границу нормы, польза от продолжения терапии препаратом ЭЛПИДА должна сопоставляться с возможным риском в отношении возникновения гепатотоксичности.

Применение препарата ЭЛПИДА у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) противопоказано (см. раздел 4.3.).

Пациенты с заболеваниями почек

Препарат ЭЛПИДА противопоказан у пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой степени (СКФ <60 мл/мин) (см. раздел 4.3.).

Пациенты с коинфекцией

Исследования препарата ЭЛПИДА у пациентов с коинфекцией ВИЧ-1 и вирусами гепатита В не проводились. Пациенты с хроническим гепатитом В или С, принимающие комбинированную АРТ, входят в группу риска развития тяжелых нежелательных реакций со стороны печени, которые могут привести к летальному исходу. У пациентов с нарушением функции печени в анамнезе, включая хронический гепатит, повышается частота развития нарушений функции печени при комбинированной АРТ, поэтому такие пациенты должны находиться под наблюдением. У пациентов с ухудшением течения заболевания печени или с устойчивым увеличением активности сывороточных аминотрансфераз, превышающим более чем в 5 раз верхнюю границу нормы, польза от продолжения терапии препаратом ЭЛПИДА должна сопоставляться с возможным риском в отношении возникновения гепатотоксичности. В отношении таких пациентов следует рассмотреть вопрос о целесообразности прерывания или отмены АРТ. При одновременном применении других лекарственных препаратов с известной гепатотоксичностью рекомендуется проводить контроль активности сывороточных аминотрансфераз.

В случае коинфекции ВИЧ и хронического гепатита С при совместном применении препарата ЭЛПИДА и комбинации даклатавира и софосбувира коррекции доз препарата ЭЛПИДА и софосбувира не требуется, а доза даклатавира должна быть увеличена до 90 мг 1 раз в сутки (см. раздел 4.5.).

Пациенты пожилого возраста

Исследования препарата ЭЛПИДА у пожилых пациентов не проводились.

Дети

Исследования препарата ЭЛПИДА у детей в возрасте до 18 лет не проводились (см. раздел 4.3.).

Искажение лабораторных тестов

Препарат ЭЛПИДА не провоцирует возникновение ложноположительных реакций на каннабиноиды.

Вспомогательные вещества

Краситель пунцовый [Понсо 4R]

Данный лекарственный препарат содержит Понсо 4R (пунцовый 4R). Может вызывать аллергические реакции (см. раздел 4.8.). Противопоказан для применения у детей (см. раздел 4.3.)

Лактозы моногидрат

Данный препарат содержит лактозу. При наследственной непереносимости галактозы, дефиците лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбции, применение этого препарата противопоказано (см. раздел 4.3.).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Антиретровирусные препараты

В рамках КИ 3 фазы препарат ЭЛПИДА применялся в составе комплексной АРТ с фиксированной комбинацией 2 НИОТ – тенофовир и эмтрицитабин. Данная комбинация хорошо переносилась пациентами.

В КИ по оценке межлекарственного взаимодействия установлено, что совместный прием препарата ЭЛПИДА и ралтегавира или комбинации дарунавир/ритонавир не оказывает значимого влияния на ФК параметры данных препаратов. Незначительные изменения ФК параметров и экспозиции (в пределах 30 %) не требуют корректировки стандартного режима дозирования данных препаратов.

Назначение атазанавира после завершения терапии препаратом ЭЛПИДА приводит к развитию тяжелых нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота), характерных для атазанавира, усиленного ритонавиром.

Совместный прием препарата ЭЛПИДА и долутегавира приводит к снижению экспозиции долутегавира на 43 %, что требует коррекции дозы долутегавира до 50 мг 2 раза в сутки.

Другие лекарственные препараты

Информация о взаимодействии препарата ЭЛПИДА с другими лекарственными препаратами представлена в Таблице 1.

Таблица 1.

**Взаимодействия между препаратом ЭЛПИДА
и другими лекарственными препаратами (ЛП)**

ЛП по терапевтически м направлениям, МНН, дозировка	Влияние на ФК параметры ЛП	Влияние на ФК параметры активного метаболита (VM-1500A)	Рекомендация в отношении совместного применения
<i>Ингибиторы протонного насоса</i>			
Омепразол 20 мг	C_{\max} ↓ в 5 раз AUC ↓ в 8 раз	C_{\max} ↑ в 1,3 раза AUC ↑ в 1,5 раза	Совместное применение препаратов противопоказано, т.к. может привести к недостаточной эффективности омепразола
<i>Антибиотики</i>			
Кларитромицин 250 мг	C_{\max} ↓ в 5 раз AUC ↓ в 9 раз	C_{\max} ↔ AUC ↔	Совместное применение препаратов противопоказано, т.к. может привести к недостаточной эффективности кларитромицина
<i>Противотуберкулезные препараты</i>			
Рифампицин 150 мг	C_{\max} ↔ AUC ↔	C_{\max} ↔ AUC ↔	Совместное применение препаратов возможно, коррекция доз не требуется
Рифабутин 150 мг	C_{trough} ↓ в 3 раза C_{\max} ↓ в 2,5 раза AUC ↓ в 2,5 раза	C_{\max} ↔ AUC ↔	Совместное применение препаратов противопоказано, т.к. может привести к недостаточной эффективности рифабутина
<i>Гиполипидемические средства, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы</i>			
Аторвастатин 80 мг	C_{\max} ↓ в 1,6 раза AUC ↓ в 3 раза	C_{\max} ↔ AUC ↔	Совместное применение препаратов противопоказано, т.к. может привести к недостаточной эффективности аторвастатина
<i>Пероральные контрацептивы</i>			

ЛП по терапевтическим направлениям, МНН, дозировка	Влияние на ФК параметры ЛП	Влияние на ФК параметры активного метаболита (VM-1500A)	Рекомендация в отношении совместного применения
Левоноргестрел+ этинилэстрадиол 150 мкг+30 мкг	левоноргестрел C_{\max} ↓ в 1,2 раза AUC ↓ в 3 раза этинилэстрадиол C_{\max} ↓ в 1,3 раза AUC ↓ в 2,4 раза	C_{\max} ↑ в 1,3 раза AUC ↑ в 1,5 раза	Совместное применение препаратов противопоказано, т.к. может привести к недостаточной эффективности комбинации левоноргестрел + этинилэстрадиол
Противовирусное средство			
Даклатасвир 60 мг + софосбувир 400 мг (комбинация)	даклатасвир C_{\max} ↓ в 1,4 раза AUC ↓ в 3 раза софосбувир C_{\max} ↔ AUC ↔	C_{\max} ↔ AUC ↔	Совместное применение препаратов возможно, требуется коррекция дозы даклатасвира до 90 мг 1 раз в сутки. Коррекция дозы софосбувира не требуется

↑ – повышение;

↓ – снижение;

↔ – без изменений;

C_{trough} – равновесная концентрация вещества (лекарственного препарата) в крови в нг/мл;

C_{\max} – максимальная концентрация вещества (лекарственного препарата) в крови в нг/мл;

AUC – площадь под кривой, фармакокинетический параметр, характеризующий суммарную концентрацию лекарственного препарата в плазме крови в течение времени наблюдения

Ниже приведены лекарственные препараты, которые следует использовать с особой осторожностью при невозможности найти альтернативные схемы лечения.

Субстраты CYP2B6 и CYP3A4

Иммуносупрессоры: циклоспорин, такролимус, сиролимус.

Химиотерапевтические препараты: доцетаксел, тамоксифен, паклитаксел, циклофосфамид, доксорубин, эрлотиниб, этопозид, ифосфамид, тенипозид, винбластин, винкристин, виндезин, иматиниб, сорафениб, сунитиниб, вемурафениб, темсиролимус, анастрозол, генфатиниб.

Азольные противогрибковые препараты: кетоконазол, итраконазол.

Макролиды: эритромицин, кроме азитромицина.

Трициклические антидепрессанты:

амитриптилин, кломипрамин, имипрамин,

циклобензаприн.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина: циталопрам, норфлуоксетин, сертралин.

Другие антидепрессанты: миртазапин, нефазодон, ребоксетин, венлафаксин, тразодон.

Антипсихотики: галоперидол, арипипразол, рисперидон, зипрасидон, пимозид.

Опиоидные анальгетики: алфентанил, бупренорфин, кодеин, фентанил, гидрокодон, метадон, левацетилметадол, трамадол.

Бензодиазепины: алпрозолам, мидазолам, триаололам, диазепам.

Снотворные препараты: зопиклон, залеплон, золпидем.

Статины: ловастатин, симвастатин, церивастатин, кроме правастатина и розувастатина.

Блокаторы кальциевых каналов: дилтиазем, фелодипин, нифедипин, верапамил, амлодипин, лерканидипин, нитрендипин, нисолдипин, бепридил.

Антиаритмики: амиодарон, дронедазон, хинидин.

Ингибиторы фосфодиэстеразы-5: силденафил, тадалафил.

Агонисты и антагонисты половых гормонов: финастерид, эстрадиол, прогестерон, тестостерон, торемифен, бикалутамид.

Антагонисты H1-рецепторов: терфенадин, астемизол, хлорфенамин.

Ингибиторы протеазы ВИЧ: индинавир, ритонавир, саквинавир, нелфинавир.

Некоторые глюкокортикостероиды: будесонид, гидрокортизон, дексаметазон.

Другие субстраты CYP2B6

Бупропион, вальпроевая кислота, метоксетамин, пропофол, эфавиренз.

Другие субстраты CYP3A4

Апрепитант, буспирон, варфарин, дапсон, домперидон, донепезил, кофеин, клопидогрел, лидокаин, монтелукаст, натеглинид, невирапин, ондансетрон, пропранолол, салметерол, цизаприд, эплеренон.

Алкалоиды спорыньи: эрготамин, дигидроэрготамин, эргоновин, метилэргоновин.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Применение препарата ЭЛПИДА при беременности и в период грудного вскармливания противопоказано.

Беременность

В настоящее время данных по применению препарата ЭЛПИДА у беременных женщин нет. В доклинических исследованиях признаков эмбриотоксичности и тератогенного действия препарата ЭЛПИДА не обнаружено. Препарат ЭЛПИДА не следует назначать во время беременности, за исключением случаев, когда потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода, и нет других альтернативных методов лечения. Если женщина принимает препарат ЭЛПИДА во время первого триместра беременности или беременность наступает во время применения препарата, она должна быть предупреждена о потенциальном вреде для плода.

Лактация

Неизвестно, выделяется ли препарат ЭЛПИДА с грудным молоком. Женщинам, принимающим препарат ЭЛПИДА в период лактации, кормление грудью не рекомендуется. При любых обстоятельствах ВИЧ-инфицированным матерям не рекомендуется кормить грудью, чтобы избежать передачи ВИЧ инфекции.

Контрацепция у мужчин и женщин

При лечении препаратом ЭЛПИДА следует избегать наступления беременности. Необходимо использовать надежные методы барьерной контрацепции в сочетании с другими методами. Поскольку препарат ЭЛПИДА имеет длительный период полувыведения, необходимо использовать надежные методы контрацепции на протяжении 12 недель после прекращения лечения препаратом. Перед началом лечения препаратом ЭЛПИДА женщины, способные к деторождению, должны пройти тест на беременность.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Не проводилось исследований препарата ЭЛПИДА для оценки влияния на способность управлять транспортными средствами, механизмами. Пациентов необходимо предупредить, что при проявлении у них бессонницы, головокружении и других нежелательных явлений со стороны ЦНС им следует избегать управления транспортными средствами, механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции перечислены ниже в соответствии с классификацией по основным

системам и органам и частоте встречаемости, которая была определена в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (не может быть установлена на основании имеющихся данных).

Классы систем органов и частота	Побочные реакции
<i>Инфекции и инвазии</i>	
Часто	простой герпес
Нечасто	генитальный герпес, герпес ротовой полости, грибковая инфекция
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Часто	лейкопения, нейтропения
<i>Эндокринные нарушения</i>	
Нечасто	аутоиммунный тиреоидит
<i>Психические нарушения</i>	
Часто	расстройство сна, депрессивные состояния (подавленное настроение), тревожность, апатия, раздражительность
Нечасто	агрессия, изменение настроения, нарушение внимания, навязчивые мысли, ночные кошмары
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Очень часто	головная боль
Часто	головокружение, необычные сновидения, сонливость
Нечасто	снижение концентрации внимания, нарушение памяти, бессонница, снижение качества сна, нарушение вкусовой чувствительности, парестезия
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>	
Нечасто	гиперакузия, шум в ушах
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Нечасто	кашель, одышка, боль в ротоглотке, ринорея, расстройство обоняния
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	
Часто	тошнота, диарея, сухость во рту, рвота
Нечасто	дискомфорт в животе, боль в животе, отрыжка, глоссалгия, колит
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Часто	сыпь, зуд
Нечасто	выпадение волос, фурункулез
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	
Нечасто	артралгия
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	
Часто	протеинурия легкой степени, полиурия
Нечасто	уролитиаз, лейкоцитурия

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	
Нечасто	задержка менструации, полименорея, сексуальная дисфункция
Общие нарушения и реакции в месте введения	
Часто	астения, слабость, снижение аппетита, повышение температуры тела
Нечасто	боль в груди
Лабораторные и инструментальные данные	
Очень часто	повышение активности гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ)
Часто	повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение активности креатинфосфокиназы (КФК), повышение уровня глюкозы крови
Нечасто	повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение артериального давления, снижение веса

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор).

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Случаев передозировки препаратом ЭЛПИДА выявлено не было.

Лечение

В случае передозировки лечение должно состоять из принятия мер по уменьшению всасывания препарата ЭЛПИДА (промывание желудка, прием адсорбентов), контролю жизненных показателей и состояния основных органов и систем. Для ускорения выведения

неабсорбированного препарата можно использовать активированный уголь. Специфического антидота не существует.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противовирусные средства системного действия; противовирусные средства прямого действия; ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы.

Код АТХ: J05AG

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Элсульфавирин быстро метаболизируется в печени с образованием активного метаболита, который является ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы (ННИОТ) вируса иммунодефицита человека 1 (ВИЧ-1). Активный метаболит ингибирует обратную транскриптазу ВИЧ-1 и не ингибирует обратную транскриптазу ВИЧ-2 и ДНК-полимеразу (α , β , γ и δ) клеток человека.

Противовирусная активность in vitro

Концентрация активного метаболита, при которой *in vitro* наблюдается 50 % ингибирование активности ($ИК_{50}$) рекомбинантного фермента обратной транскриптазы ВИЧ-1 (ВИЧ-ОТ) дикого типа (штамм НХВ2) составляет 1,2 нмоль. Основные мутации рекомбинантной ВИЧ-ОТ (L100I, K103N, V106A, E138K, Y181C, G190A, M230L, L101I/K103N, K103N/Y181C, V179F/Y181C), резистентные к другим ННИОТ, были чувствительны к препарату ЭЛПИДА. В экспериментах *in vitro* на культурах клеток МТ-4, зараженных ВИЧ-1, для четырех мутантных вирусов с мутациями в кодирующей части гена ВИЧ-ОТ (V106A, G190A) и двойных мутантов (L100I/K103N и K103N/Y181C), соответствующие значения $ИК_{50}$ были близки к тем, которые были получены для ВИЧ-1 дикого типа (штамм НХВ2). Средний показатель кратности сдвигов от НХВ2 для ингибирования репликации мутантов V106A, G190A, L100I/K103N и K103N/Y181C не превышал 1,0.

Влияние белков человеческой сыворотки на противовирусную активность активного метаболита определяли на культуре клеток МТ-4 в присутствии 40 % человеческой сыворотки. Репликация ВИЧ-1 дикого типа (штамм НХВ2) подавлялась под действием активного метаболита, при этом среднее значение $ИК_{50}$ в стандартной культуральной среде составило 1,3 нмоль; в среде, содержащей 40 % человеческой сыворотки, среднее значение $ИК_{50}$ составило

13,8 нмоль, что соответствует его увеличению в 10,6 раза.

Резистентность

В экспериментах *in vitro* на культурах клеток МТ-4, зараженных ВИЧ-1 дикого типа (штамм НХВ2D) были отобраны варианты вируса с пониженной чувствительностью к препарату ЭЛПИДА. Наиболее часто встречающейся была двойная мутация V106I/A+F227C, которая также сильно понижала жизнеспособность вируса (на 94 %). Данная комбинация часто сопровождалась одной или несколькими дополнительными мутациями: A98G, V108I, E138K, M230L, P236L. Другой часто встречающейся комбинацией была двойная мутация V106I+Y188L, часто с одной или несколькими дополнительными мутациями: L100I, E138K, Y181C.

Эксперименты *in vitro* показали, что препарат ЭЛПИДА обладает более высоким генетическим барьером к появлению резистентности по сравнению с другими ННИОТ. Для появления значительной резистентности к препарату ЭЛПИДА требуется не одна мутация, а комбинация, как минимум, из двух, часто трех или более мутаций.

Перекрестная резистентность

Противовирусная активность препарата ЭЛПИДА была определена на панели из 50 рекомбинантных вирусов, полученных из образцов плазмы пациентов, инфицированных ВИЧ инфекцией и прошедших ранее курсы АРТ на основе ННИОТ. Частота встречаемости мутаций в кодирующей последовательности гена ВИЧ-ОТ, связанных с возникновением резистентности к применяемым ННИОТ, в изучавшейся панели из 50 вирусов была схожа со значениями, зафиксированными в текущих версиях баз данных по гену ВИЧ-ОТ. Наиболее часто встречающимися в этой панели были мутации K103N (54 %), Y181C (41 %), G190A (41 %), K101E (17 %), A98G/S (37 %), V108I (24 %), L100I (9 %), P225H (9 %), V179I (15 %), K103R (11 %), K103S, G190S, V179D, V106A, V106I, Y188L (4–7 %) и M230L (2 %). Все 50 вирусов обладали высокой устойчивостью к ингибирующему действию эфавиренза. Препарат ЭЛПИДА ингибировал репликацию 46 из 50 вирусов, устойчивых к действию эфавиренза, со значениями ИК₅₀ ниже 10 нмоль. С учетом поправок на связывание с белками в присутствии 40 % человеческой сыворотки, препарат ЭЛПИДА ингибировал репликацию 92 % протестированных вирусов со значениями ИК₅₀ ниже 100 нмоль. Напротив, референсные соединения эфавиренз и этравирин ингибировали репликацию у 0 % и 62 % протестированных вирусов, соответственно, со значениями ИК₅₀ ниже 10 нмоль.

Препарат ЭЛПИДА обладает широким спектром противовирусной активности к различным

штаммам и клиническим изолятам ВИЧ инфекции, в том числе устойчивым к другим ННИОТ. Препарат ЭЛПИДА специфически ингибирует ДНК-полимеразную активность ВИЧ-ОТ *in vitro*, в том числе с мутациями V106A, G190A, L100I/K103N и K103N/Y181C. Перекрестная резистентность препарата ЭЛПИДА с другими ННИОТ в экспериментах *in vitro* не наблюдалась.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь препарат ЭЛПИДА быстро всасывается в системный кровоток. Максимальная концентрация (C_{\max}) активного метаболита при однократном приеме препарата ЭЛПИДА в дозе 20 мг составляет в среднем 98 нг/мл и достигается в течение 3,5 ч. При многократном приеме препарата ЭЛПИДА в дозе 20 мг/сут C_{\max} активного метаболита в плазме крови составляет 164 нг/мл и достигается за 7–8 дней.

Влияние пищи на всасывание

Прием жирной пищи не оказывает значимого влияния на ФК параметры препарата ЭЛПИДА. Таким образом, препарат ЭЛПИДА можно принимать вне зависимости от приема пищи.

Распределение

Активный метаболит депонируется в форменных элементах крови, где его содержание значительно выше, чем в плазме. Значение C_{\max} активного метаболита в форменных элементах крови составляет 1041 нг/мл и достигается через 6 дней приема препарата ЭЛПИДА в дозе 20 мг/сут.

Биотрансформация

Метаболическая стабильность элсультравирина в микросомах печени и гепатоцитах крыс, собак, обезьян и человека оценивалась как достаточно низкая, во фракции S9 элсультравирин быстро превращался в активный метаболит.

Метаболическая стабильность активного метаболита в микросомах печени и гепатоцитах крыс, собак, обезьян и человека оценивалась как достаточно высокая, что свидетельствует о его незначительном уровне метаболизма. Основными его метаболитами в гепатоцитах были продукты гидроксилирования с последующим глюкуронированием, а также кислота и аминосульфонамид.

Препарат ЭЛПИДА практически не оказывает ингибирующего действия на изоформы цитохрома P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4) в концентрациях

≥50 мкмоль в микросомах печени человека.

Препарат ЭЛПИДА является индуктором экспрессии мРНК изоферментов CYP2B6 и CYP3A4, а также сильно индуцирует активность CYP3A4. Степень индукции фермента CYP3A4 и экспрессии мРНК активным метаболитом существенно превышает индуцирующее действие эфавиренза и рифампицина. Максимальный индуцирующий эффект активного метаболита препарата ЭЛПИДА на CYP3A4 в концентрации 0,1 мкмоль был сопоставим с эфавирензом и рифампицином в концентрации 10 мкмоль.

В связи с этим, его следует применять с осторожностью совместно с лекарственными препаратами, метаболизм которых происходит с участием изоформ CYP2B6 и CYP3A4 цитохрома P450 (см. раздел 4.5.).

Элиминация

Препарат ЭЛПИДА выводится преимущественно с желчью в виде глюкуронидов метаболитов. Период полувыведения ($T_{1/2}$) активного метаболита из плазмы крови составляет 7–9 дней.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Нарушение функции печени

Нарушение функции печени легкой и средней степени (класс А и В по классификации Чайлд-Пью) не оказывает значимого влияния на ФК параметры препарата ЭЛПИДА. Фармакокинетика препарата ЭЛПИДА у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) не изучалась.

Нарушение функции почек

Фармакокинетика препарата ЭЛПИДА у пациентов со СКФ менее 60 мл/мин не изучалась.

Пол и расовая принадлежность

У мужчин женщин, а также у пациентов различной расовой принадлежности наблюдались сходные ФК параметры.

Пожилые пациенты

Фармакокинетика препарата ЭЛПИДА у пациентов старше 65 лет не изучалась.

Дети

Фармакокинетика препарата ЭЛПИДА у пациентов младше 18 лет не изучалась.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Вспомогательные вещества:

Лактозы моногидрат

Кроскармеллоза натрия

Повидон-К30

Магния стеарат

Твердая желатиновая капсула:

Титана диоксид (E171)

Краситель пунцовый [Понсо 4R] (E124)

Краситель железа оксид красный (E172)

Желатин

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

При производстве на ООО «ИИХР», Россия

3 года.

При производстве на ОАО "Фармстандарт-Лексредства", Россия

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 30 капсул в полиэтиленовый флакон для лекарственных средств, укупоренный полипропиленовой крышкой с влагопоглотителем и контролем первого вскрытия.

На каждый флакон наклеивают самоклеящуюся этикетку.

Каждый флакон вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и

другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «ЭЛПИДА»

(ООО «ЭЛПИДА»)

Адрес: 121205, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Можайский, территория инновационного центра Сколково, ул. Нобеля, д. 5, эт. цокольный, пом. 1

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

При производстве препарата на ООО «ИИХР», Россия указывают:

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Исследовательский Институт Химического Разнообразия»

(ООО «ИИХР»)

141401, Московская обл., г.о. Химки, г. Химки, ул. Рабочая, д. 2А, стр. 1

тел.: +7 (495) 995-49-41

iihr@iihr.ru

При вторичной упаковке и выпускающем контроле качества препарата на ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия указывают:

Российская Федерация

Открытое акционерное общество «Фармстандарт-Лексредства»

(ОАО «Фармстандарт-Лексредства»)

305022, Курская обл., г. Курск, ул. 2-я Агрегатная, д. 1а/18

тел/факс: (4712) 34-03-13

Электронная почта: leksredstva@pharmstd.ru

При полном цикле производства препарата на ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия указывают:

Российская Федерация

Открытое акционерное общество «Фармстандарт-Лексредства»

(ОАО «Фармстандарт-Лексредства»)

305022, Курская обл., г. Курск, ул. 2-я Агрегатная, д. 1а/18

тел/факс: (4712) 34-03-13,

Электронная почта: leksredstva@pharmstd.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата ЭЛПИДА доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>