

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ИНСТРУКЦИЯ

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 008067-220422

СОГЛАСОВАНО

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЭЛПИДА® КОМБИ

Регистрационный номер:

Торговое наименование: ЭЛПИДА® КОМБИ

Международное непатентованное или группировочное наименование:

тенофовир + элсультфавирин + эмтрицитабин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав: 1 таблетка содержит:

действующие вещества: тенофовира дизопроксила фумарат 300,00 мг (в пересчете на тенофовира дизопроксил 245,00 мг), элсультфавирин натрия 20,70 мг (в пересчете на элсультфавирин 20,00 мг), эмтрицитабин 200,00 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая 102, кроскармеллоза натрия, крахмал прежелатинизированный, повидон К-30, магния стеарат;

пленочная оболочка: Вивакоат® РС-8Т-181 синий [лактозы моногидрат, гипромеллоза, титана диоксид, триацетин, краситель индигокармин (Е132)].

Описание

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой синего цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противовирусное (ВИЧ) средство.

Код АТХ: J05AR

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

ЭЛПИДА® КОМБИ – это комбинированный препарат с фиксированной дозой тенофовира дизопроксила фумарата, элсультфавирина и эмтрицитабина.

Эмтрицитабин – нуклеозидный аналог цитидина. Тенофовира дизопроксила фумарат превращается *in vivo* в тенофовир нуклеозидмонофосфат (нуклеотид) аналог аденозина монофосфата. Как эмтрицитабин, так и тенофовир проявляют специфическую активность в отношении вируса иммунодефицита человека (ВИЧ-1 и ВИЧ-2) и вируса гепатита В (ВГВ).

Эмтрицитабин и тенофовир фосфорилируются под действием внутриклеточных ферментов с образованием эмтрицитабина трифосфата и тенофовира дифосфата соответственно.

В исследованиях *in vitro* было показано, что и эмтрицитабин, и тенофовир при их одновременном присутствии в клетках могут быть полностью фосфорилированы. Эмтрицита-

бина трифосфат и тенофовира дифосфат ингибируют обратную транскриптазу ВИЧ-1 по конкурентному механизму, приводя к терминации синтеза цепи вирусной ДНК. Эмтрицитабина трифосфат так же, как и тенофовира дифосфат, являются слабыми ингибиторами ДНК-полимераз млекопитающих, признаков их токсичности по отношению к митохондриям *in vitro* и *in vivo* не наблюдалось.

Элссульфавирин быстро метаболизируется в печени с образованием активного метаболита, который является нуклеозидным 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

В исследованиях *in vitro* наблюдался синергизм противовирусной активности комбинации эмтрицитабина и тенофовира. В исследованиях комбинированного приема с ингибиторами протеазы, а также с нуклеозидными и нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ наблюдался аддитивный или синергетический эффект.

Концентрация активного метаболита элссульфавирина, при которой *in vitro* наблюдается 50 % ингибирование активности ($ИК_{50}$) рекомбинантного фермента обратной транскриптазы ВИЧ-1 (ВИЧ-ОТ) дикого типа (штамм HXB2), 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 элссульфавирину. 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 HXB2). Средний показатель кратности сдвигов от HXB2 для ингибирования репликации мутантов V106A, G190A, L100I/K103N и K103N/Y181C не превышал 1,0.

Влияние белков человеческой сыворотки на противовирусную активность активного метаболита элссульфавирина определяли на культуре клеток МТ-4 в присутствии 40 % человеческой сыворотки. Репликация ВИЧ-1 дикого типа (штамм HXB2) 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

In vitro

В исследованиях *in vitro* и у некоторых ВИЧ-1-инфицированных пациентов наблюдалась

устойчивость к эмтрицитабину, обусловленная развитием мутации M184V/I, или тенофовиру в связи с мутацией K65R. Вирусные изоляты, резистентные к эмтрицитабину, с мутациями M184V/I оказались также устойчивы к ламивудину, однако, оставались восприимчивы к диданозину, ставудину, тенофовиру и зидовудину. Мутация K65R также может наблюдаться при применении абакавира или диданозина и, в свою очередь, также может приводить к снижению эффекта при применении этих средств в сочетании с ламивудином, эмтрицитабином и тенофовиrom. Следует избегать применения тенофовира дизопроксила у пациентов со штаммами ВИЧ-1, имеющими мутацию K65R.

Кроме того, замена K70E в гене обратной транскриптазы ВИЧ-1, обусловленная тенофовиrom, приводит к незначительному снижению чувствительности к абакавиру, эмтрицитабину, ламивудину и тенофовиру.

При экспрессии вирусом ВИЧ-1 трех и более мутаций, ассоциированных с аналогами тимидина, включающих замену M41L или L210W в гене обратной транскриптазы, было отмечено снижение чувствительности к тенофовиру дизопроксилу.

В экспериментах *in vitro* на культурах клеток MT-4, зараженных ВИЧ-1 дикого типа (штамм HXB2D) были отобраны варианты вируса с пониженной чувствительностью к элсульфавирину. 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 элсульфавирин обладает более высоким генетическим барьером к появлению резистентности по сравнению с другими ННИОТ. Для появления значительной резистентности к элсульфавирину требуется не одна мутация, а комбинация, как минимум, из двух, часто трех или более мутаций.

In vivo – лечение ВИЧ-1 (Тенофовир + Эмтрицитабин)

В открытом рандомизированном клиническом исследовании (КИ) с участием пациентов, не получавших ранее антиретровирусного лечения, генотипирование проводилось на изолятах ВИЧ-1, полученных из плазмы всех пациентов с подтвержденной концентрацией РНК ВИЧ более 400 копий/мл на 48-, 96- или 144-й неделе, или на момент раннего прекращения приема исследуемого препарата.

По состоянию на 144 неделю:

- в соответствии с проведенным анализом, мутация M184V/I развилась у 2 из 19 (10,5 %) изолятов, полученных от пациентов в группе, где получали эмтрицита-

бин/тенофовира дизопроксил/эфавиренз, и у 10 из 29 (34,5 %) изолятов, проанализированных у пациентов группы, где получали ламивудин/зидовудин/эфавиренз (значение $p < 0,05$, сравнение по точному критерию Фишера среди всех пациентов группы, где получали эмтрицитабин + тенофовира дизопроксил, со всеми пациентами группы, где получали ламивудин/зидовудин);

- ни один из проанализированных вирусов не содержал мутации K65R или K70E;
- генотипическая резистентность к эфавирензу, главным образом мутация вируса K103N, развилась у вируса, полученного от 13 из 19 (68 %) пациентов в группе, где получали эмтрицитабин/тенофовира дизопроксил/эфавиренз в сравнении с 21 из 29 (72 %) пациентов в группе сравнения, где пациенты получали ламивудин/зидовудин/эфавиренз.

Перекрестная резистентность

Противовирусная активность элсульфавирина была определена на панели из 50 рекомбинантных вирусов, полученных из образцов плазмы пациентов, инфицированных ВИЧ инфекцией и прошедших ранее курсы антиретровирусной терапии (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. Элсульфавирин 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, элсульфавирин 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.

Элсульфавирин обладает широким спектром антивирусной активности к различным штаммам и клиническим изолятам ВИЧ инфекции, в том числе устойчивым к другим ННИОТ.

Элсульфавирин специфически ингибирует ДНК-полимеразную активность ВИЧ-ОТ *in vitro*, в том числе с мутациями V106A, G190A, L100I/K103N и K103N/Y181C. Перекрестная резистентность элсульфавирина с другими ННИОТ в экспериментах

in vitro не наблюдалась.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема тенофовира + эмтрицитабина внутрь здоровыми добровольцами эмтрицитабин и тенофовира дизопроксила фумарат быстро всасываются, а тенофовира дизопроксила фумарат превращается в тенофовир. Максимальные концентрации эмтрицитабина и тенофовира наблюдаются в сыворотке в диапазоне от 0,5 до 3 ч после приема натошак.

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

Влияние пищи на всасывание

Прием тенофовира + эмтрицитабина с пищей приводил к задержке достижения максимальных концентраций тенофовира приблизительно на три четверти часа и увеличению значений AUC и $C_{\max}$ тенофовира приблизительно на 35 % и 15 % соответственно при приеме с пищей с высоким или низким содержанием жиров по сравнению с приемом натошак.

Прием элсультавирина с жирной пищи не оказывал значимого влияния на фармакокинетические параметры (ФК) элсультавирина.

Влияние пищи на прием препарата ЭЛПИДА® КОМБИ не изучалось.

Распределение

После приема внутрь тенофовира дизопроксила или эмтрицитабина, тенофовир и эмтрицитабин свободно распределяются в организме.

In vitro связывание тенофовира с белками плазмы или сыворотки крови составляло соответственно менее 0,7 и 7,2 % при концентрации тенофовира в диапазоне от 0,01 до 25 мкг/мл.

In vitro связывание эмтрицитабина с белками плазмы крови человека составляло <4 % и не зависело от концентрации в диапазоне от 0,02 до 200 мкг/мл.

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

Метаболизм

В исследованиях *in vitro* установлено, что ни тенофовира дизопроксила фумарат, ни тенофовир не являются субстратами ферментов системы цитохрома. В свою очередь, ни эмтрицитабин, ни тенофовир не ингибируют *in vitro* метаболизм лекарственных средств, происходящий с участием основных изоферментов CYP.

Данные о метаболизме эмтрицитабина ограничены. Известно, что эмтрицитабин подвергается окислению в тиоловой части с образованием 3'-сульфоксидных диастереоизомеров (около 9 % дозы) и конъюгатов с глюкуроновой кислотой в форме 2'-О-глюкуронида (около 4 % дозы). Эмтрицитабин не ингибировал уридин-5'-дифосфоглюкуронил трансферазу (УДФ), фермент, отвечающий за взаимосвязь с глюкуроновой кислотой.

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

Метаболическая стабильность активного метаболита элсульфавирина 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 гидроксирования с последующим глюкуронированием, а также кислота и аминосульфонамид.

Элсульфавирин практически не оказывает ингибирующего действия на изоформы цитохрома P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4) в концентрациях >50 мкмоль в микросомах печени человека.

Элсульфавирин 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 элсульфавирина 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 «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Выведение

Тенофовир главным образом выводится почками, как путем фильтрации, так и с помощью системы активного канальцевого транспорта. Примерно 70-80 % от введенной дозы экскретируется в неизмененном виде с мочой после внутривенного применения. Наблюдает-

мый клиренс тенофовира составлял, в среднем, около 307 мл/мин. Почечный клиренс составлял примерно 210 мл/мин, что превышает скорость клубочковой фильтрации. Это указывает на то, что активная канальцевая секреция является важной частью процесса выведения тенофовира. После перорального приема период полувыведения тенофовира составляет приблизительно 12-18 ч.

Эмтрицитабин в основном выводится почками, принятая доза обнаруживается в моче (около 86 %) и кале (около 14 %). 13 % принятой дозы эмтрицитабина обнаруживается в моче в виде трех метаболитов. Общая скорость выведения эмтрицитабина составляет 307 мл/мин. После приема внутрь период полувыведения эмтрицитабина составляет около 10 ч.

Элсультфавирин выводится преимущественно с желчью в виде глюкуронидов метаболитов. Период полувыведения активного метаболита элсультфавирин из плазмы крови составляет 7-9 дней.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Нарушение функции печени

Фармакокинетика препарата ЭЛПИДА® КОМБИ у пациентов с нарушением функции печени не изучалась.

Разовая доза 245 мг тенофовира дизопроксила принималась пациентами, не инфицированными ВИЧ, с нарушением функции печени различной степени по классификации Чайлд-Пью. У пациентов с нарушением функции печени существенных изменений параметров фармакокинетики тенофовира не отмечалось, что предполагает отсутствие необходимости в коррекции дозы. Средние (% CV) значения C_{max} и $AUC_{0-\infty}$ тенофовира составляли 223 (34,8 %) нг/мл и 2050 (50,8 %) нг×ч/мл, соответственно, у лиц без нарушения функции печени, 289 (46,0 %) нг/мл и 2310 (43,5 %) нг×ч/мл у лиц с нарушением функции печени средней степени и 305 (24,8 %) нг/мл и 2740 (44,0 %) нг×ч/мл у лиц с тяжелым нарушением функции печени.

Фармакокинетика эмтрицитабина у пациентов, не инфицированных ВГВ, с разными степенями нарушения функции печени не исследовалась. В целом, фармакокинетика эмтрицитабина у пациентов, инфицированных ВГВ, была аналогична фармакокинетике у здоровых и ВИЧ-инфицированных пациентов.

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

Нарушение функции почек

Фармакокинетические параметры определяли при однократном приеме 200 мг эмтрицитабина или 245 мг тенофовира дизопроксила добровольцами с нарушениями функции почек различной степени тяжести при отсутствии инфицирования ВИЧ. Степень тяжести нарушения функции почек определяли по величине клиренс креатинина (КК) (функция почек не нарушена, если $\text{КК} > 80$ мл/мин, легкое нарушение – если КК составляет 50-79 мл/мин, нарушение средней степени – при КК 30-49 мл/мин и тяжелое нарушение – при КК 10-29 мл/мин).

Средние значения (% CV) экспозиции эмтрицитабина повышаются от 12 мкг×ч/мл (25 %) у добровольцев при отсутствии нарушений функции почек и до 20 мкг×ч/мл (6 %), 25 мкг×ч/мл (23 %) и 34 мкг×ч/мл (6 %) у добровольцев с легкими, средней степени и тяжелыми нарушениями функции почек соответственно.

% CV экспозиции тенофовира повышаются от 2185 нг×ч/мл (12 %) у добровольцев с нормальной функцией почек до 3064 нг×ч/мл (30 %), 6009 нг×ч/мл (42 %) и 15985 нг×ч/мл (45 %) у добровольцев с легкими, средней степени и тяжелыми нарушениями функции почек соответственно.

Комбинированный препарат следует заменить отдельными компонентами с соответствующей коррекцией дозы тенофовира дизопроксила у пациентов с нарушением функции почек $\text{КК} < 60$ мл/мин.

В КИ по оценке безопасности, противовирусной активности и фармакокинетики тенофовира дизопроксила в комбинации с эмтрицитабином у ВИЧ-инфицированных пациентов с нарушением функции почек, в подгруппе пациентов с исходными КК 50-60 мл/мин прием препарата 1 раз в сутки приводил к 2-4 разовому повышению экспозиции тенофовира и ухудшению функции почек.

Фармакокинетика элсультавира у пациентов с $\text{КК} < 60$ мл/мин не изучалась.

У пациентов с нарушением функции почек $\text{КК} < 60$ мл/мин прием препарата ЭЛПИДА® КОМБИ противопоказан, поскольку таким пациентам необходима коррекция интервала дозирования эмтрицитабина и тенофовира дизопроксила, что невозможно осуществить при использовании комбинированного препарата.

Пол и расовая принадлежность

Фармакокинетика тенофовира (применяемого в форме тенофовира дизопроксила фумарата) и эмтрицитабина у пациентов мужского и женского пола сходна.

Особенности фармакокинетики тенофовира (применяемого в форме тенофовира дизопроксила фумарата) у представителей разных этнических групп не изучались. Не обнаружено клинически значимых различий фармакокинетики эмтрицитабина у представителей

с разным этническим происхождением.

При приеме элсультфавирина у мужчин и женщин, а также у пациентов различной расовой принадлежности наблюдались сходные ФК параметры.

Пожилые пациенты

Фармакокинетика препарата ЭЛПИДА® КОМБИ у пожилых пациентов (в возрасте 65 лет и старше) не изучалась.

Дети

Фармакокинетика препарата ЭЛПИДА® КОМБИ у пациентов младше 18 лет не изучалась.

Показания к применению

Лечение ВИЧ-1 инфекции у взрослых, ранее не получавших антиретровирусную терапию.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующим веществам или любому другому компоненту препарата;
- 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 тяжести (КК <60 мл/мин);
- Одновременный прием с другими препаратами, содержащими эмтрицитабин, тенофовир или другие цитидиновые аналоги, такие как ламивудин (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»);
- Одновременный прием с другими препаратами, содержащими элсультфавирин;
- Одновременный прием с адефовиром (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»);
- Одновременный прием с аторвастатином, омега-3 жирными кислотами, кларитромицином, рифабутином, левоноргестрел + этинилэстрадиолом (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

С осторожностью

- Следует избегать одновременного приема с другими лекарственными препаратами, обладающими нефротоксическим действием (аминогликозиды, амфотерицин В, фоскарнет, ганцикловир, пентамидин, ванкомицин, интерлейкин-2, цидофовир) (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»);

- Не рекомендуется одновременный прием с другими лекарственными препаратами, содержащими диданозин. Совместный прием тенофовира и диданозина не рекомендован (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»);
- Пациентам с сахарным диабетом;
- Пожилым пациентам (в возрасте старше 65 лет);
- Пациентам с нарушением функции печени в анамнезе, включая хронические гепатиты (см. раздел «Особые указания»);
- Пациентам с нарушением функции печени легкой и средней степени (класс А и В по классификации Чайлд-Пью);
- Пациентам с остеопорозом, имеющим высокий риск переломов;
- Пациентам с тяжелой анемией и панцитопенией;
- При одновременном приеме с нестероидными противовоспалительными препаратами; ингибиторами протеазы ВИЧ, усиленными ритонавиром или кобициклатом (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»);
- При одновременном приеме с противовирусными препаратами для лечения вирусного гепатита В (ВГВ) или С (ВГС) (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»);
- При одновременном приеме с препаратами, метаболизм которых происходит с участием изоферментов CYP2B6 и CYP3A4 цитохрома P450 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

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

Беременность

Обширные данные, полученные на выборке среднего объема у беременных (более 1000 исходов беременности), указывают на отсутствие пороков развития или токсического воздействия на плод/новорожденного, которые были бы связаны с приемом тенофовира или эмтрицитабина.

В настоящее время данных по применению элсультфавирина у беременных женщин нет. В доклинических исследованиях признаков эмбриотоксичности и тератогенного действия элсультфавирина не обнаружено. При лечении элсультфавирином следует избегать наступления беременности. Необходимо использовать надежные методы барьерной контрацепции в сочетании с другими методами. Поскольку элсультфавирин имеет длительный пери-

од полувыведения, необходимо использовать надежные методы контрацепции на протяжении 12 недель после прекращения лечения препаратом. Перед началом лечения препаратом ЭЛПИДА® КОМБИ женщины, способные к деторождению, должны пройти тест на беременность. Препарат ЭЛПИДА® КОМБИ противопоказан во время беременности. Если незапланированная беременность наступает во время применения препарата, женщина должна быть предупреждена о потенциальном вреде для плода.

Период грудного вскармливания

Исследования показали, что тенофовир и эмтрицитабин выделяются в грудное молоко. Неизвестно, выделяется ли элсультавирин в грудное молоко. Данные о влиянии тенофовира, элсультавирина и эмтрицитабина на новорожденных/детей недостаточны.

При любых обстоятельствах ВИЧ-инфицированным матерям не рекомендуется кормить грудью, чтобы избежать передачи ВИЧ инфекции.

Терапия препаратом ЭЛПИДА® КОМБИ в период грудного вскармливания противопоказана.

Фертильность

Исследования на животных не указывали на токсическое воздействие тенофовира и эмтрицитабина на репродуктивную функцию.

В клинических исследованиях влияние элсультавирина на фертильность у людей не изучалась.

Способ применения и дозы

Препарат ЭЛПИДА® КОМБИ принимается внутрь. Таблетку необходимо проглатывать целиком, запивая водой. Таблетку нельзя разжевывать или разламывать.

Терапию препаратом ЭЛПИДА® КОМБИ должен назначать врач, имеющий опыт лечения ВИЧ инфекции. Рекомендованная доза препарата у взрослых – по 1 таблетке 1 раз в сутки. В случае необходимости коррекции дозы или прекращения приема одного из компонентов препарата ЭЛПИДА® КОМБИ, пациента следует перевести на схему АРТ с возможностью приема отдельных препаратов эмтрицитабина, тенофовира и элсультавирина. Пожалуйста, обратитесь к инструкциям по медицинскому применению указанных препаратов.

В случае пропуска очередной дозы препарата

Если пациент не принял препарат ЭЛПИДА® КОМБИ в привычное время, и с момента установленного времени приема прошло менее 6 ч, следует принять пропущенную таблетку как можно скорее. Следующую таблетку необходимо принять в установленное время.

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

В случае возникновения рвоты после приема препарата

Если в течение 1 ч после приема препарата ЭЛПИДА® КОМБИ возникла рвота, следует принять еще 1 таблетку. Если рвота возникла более чем через 1 ч после приема препарата ЭЛПИДА® КОМБИ, то еще 1 таблетку принимать не следует.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам с нарушением функции печени легкой и средней степени (класс А и В по классификации Чайлд-Пью) не требуется коррекция дозы препарата ЭЛПИДА® КОМБИ, тем не менее его следует с осторожностью назначать этой группе пациентов. Препарат ЭЛПИДА® КОМБИ не изучался у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью), поэтому он противопоказан этой группе пациентов (см. раздел «Противопоказания»).

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® КОМБИ должна сопоставляться с возможным риском в отношении возникновения гепатотоксичности.

Пациенты с нарушением функции почек

Прием препарата ЭЛПИДА® КОМБИ у пациентов с нарушениями функции почек средней и тяжелой степеней тяжести (КК <60 мл/мин) противопоказан, так как этой группе пациентов необходима коррекция интервала дозирования эмтрицитабина и тенофовира дизопроксила, что невозможно осуществить при применении комбинированного препарата.

Прием элсультавирина у этой группы пациентов не изучался (см. раздел «Противопоказания»).

Пациенты с коинфекцией

В случае коинфекции ВИЧ и хронического гепатита С при совместном применении препарата ЭЛПИДА® КОМБИ и комбинации даклатавира и софосбувира коррекции доз препарата ЭЛПИДА® КОМБИ и софосбувира не требуется, а доза даклатавира должна быть увеличена до 90 мг 1 раз в сутки (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Побочное действие

ВИЧ-1 инфекция

Среди побочных реакций, возможно связанных с эмтрицитабином и/или тенофовиром, в открытом рандомизированном КИ взрослых чаще всего сообщалось о тошноте (12 %) и

диарея (7 %). Профиль безопасности эмтрицитабина и тенофовира в этом исследовании соответствовал предыдущему опыту использования этих препаратов, когда каждый из них применялся с другими антиретровирусными препаратами.

Данные о побочных реакциях в виде сводной таблицы

Побочные реакции, наблюдавшиеся в КИ и в рутинной клинической практике у ВИЧ-1-инфицированных пациентов, рассматриваемые как возможно связанные с компонентами препарата ЭЛПИДА® КОМБИ, приводятся ниже в таблице 1.

Частота нежелательных лекарственных реакций по органам и системам приведена согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) и очень редко ($< 1/10000$).

Таблица 1

Побочные реакции, связанные с приемом препарата ЭЛПИДА® КОМБИ и относящиеся к отдельным компонентам препарата, на основании КИ и пострегистрационного анализа

Классы систем органов и частота	Побочные реакции		
	Элсульфавирин	Тенофовир	Эмтрицитабин
Инфекционные и паразитарные заболевания			
Часто	простой герпес		
Нечасто	генитальный герпес, герпес ротовой полости, грибковая инфекция		
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			
Часто	лейкопения, нейтропения		нейтропения
Нечасто			анемия ²
Нарушения со стороны иммунной системы			
Часто			аллергическая реакция
Нарушения со стороны эндокринной системы			
Нечасто	аутоиммунный тиреоидит		
Нарушения со стороны обмена веществ и питания			
Очень часто		гипофосфатемия ¹	
Часто			гипергликемия, гипертриглицеридемия
Нечасто		гипокалиемия ¹	
Редко		лактоацидоз	
Нарушения психики			
Часто	расстройство сна, депрессивные состояния (подавленное настроение), тревожность, апатия, раздражительность		необычные сновидения, бессонница
Нечасто	агрессия, изменение настроения,	изменение нарушения	

Классы систем органов и частота	Побочные реакции		
	Элсультфавирин	Тенофовир	Эмтрицитабин
	внимания, навязчивые мысли, ночные кошмары		
Нарушения со стороны нервной системы			
Очень часто	головная боль	головокружение	головная боль
Часто	головокружение, необычные сновидения, сонливость	головная боль	головокружение
Нечасто	снижение концентрации внимания, нарушение памяти, бессонница, снижение качества сна, нарушение вкусовой чувствительности, парестезия		
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения			
Нечасто	гиперакузия, шум в ушах		
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			
Нечасто	кашель, одышка, боль в ротоглотке, ринорея, расстройство обоняния		
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта			
Очень часто		диарея, рвота, тошнота	диарея, тошнота
Часто	тошнота, диарея, сухость во рту, рвота	боли в животе, вздутие, метеоризм	общее повышение активности амилазы, в том числе амилазы поджелудочной железы, повышение активности липазы, рвота, боли в животе, диспепсия
Нечасто	дискомфорт в животе, боль в животе, отрыжка, глоссалгия, колит	панкреатит	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			
Часто		повышение активности «печеночных» трансаминаз	повышение активности АСТ и/или АЛТ, гипербилирубинемия
Редко		жировая дистрофия печени, гепатит	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			
Очень часто		кожная сыпь	
Часто	сыпь, зуд		везикулобуллезная, пустулезная, макулопапулезная сыпь, кожная сыпь, кожный зуд, крапивница, изменение цвета кожи (усиление пигментации) ²

Классы систем органов и частота	Побочные реакции		
	Элсульфавирин	Тенофовир	Эмтрицитабин
Нечасто	выпадение волос, фурункулез		ангионевротический отек ³
Редко		ангионевротический отек	
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани			
Очень часто			повышение активности креатинкиназы
Нечасто	артралгия	рабдомиолиз ¹ , мышечная слабость ¹	
Редко		остеомалация (проявляющаяся болями в костях и переломами костей в отдельных случаях) ^{1,3} , миопатия ¹	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			
Часто	протеинурия легкой степени, полиурия		
Нечасто	уролитиаз, лейкоцитурия	повышение креатинина, протеинурия, проксимальная тубулопатия, включая синдром Фанкони	
Редко		почечная недостаточность (острая и хроническая), острый тубулярный некроз, нефрит (в том числе острый интерстициальный нефрит) ³ , нефрогенный несахарный диабет	
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы			
Нечасто	задержка менструации, полименорея, сексуальная дисфункция		
Общие расстройства и нарушения в месте введения			
Очень часто		астения	
Часто	астения, слабость, снижение аппетита, повышение температуры тела		боль, астения
Нечасто	боль в груди		
Лабораторные и инструментальные данные			
Очень часто	повышение активности гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ)		
Часто	повышение активности аланинаминотрансферазы		

Классы систем органов и частота	Побочные реакции		
	Элсультфавирин	Тенофовир	Эмтрицитабин
	(АЛТ), повышение активности креатинфосфокиназы (КФК), повышение уровня глюкозы крови		
Нечасто	повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение артериального давления, снижение веса		

¹ Указанная побочная реакция может появиться как следствие проксимальной тубулопатии. В отсутствие данного состояния считается, что возникновение указанной побочной реакции не носит характер причинной взаимосвязи с применением тенофовира.

² При применении эмтрицитабина у детей анемия наблюдалась часто, а изменение цвета кожи (участки гиперпигментации) очень часто.

³ Побочная реакция была установлена во время пострегистрационного наблюдения, но не регистрировалась в рандомизированных, контролируемых КИ с участием взрослых или КИ с применением эмтрицитабина с участием ВИЧ-инфицированных детей или в рандомизированных контролируемых КИ или в расширенной программе доступа к тенофовиру. Частота определялась методом статистического расчета, исходя из общего числа пациентов, получавших эмтрицитабин в рандомизированных контролируемых КИ (n=1563) или тенофовир в рандомизированных контролируемых КИ и в расширенной программе доступа (n=7319).

Описание отдельных побочных реакций

Нарушение функции почек

Поскольку препарат ЭЛПИДА® КОМБИ может привести к нарушению функции почек, рекомендуется контролировать их функцию (см. раздел «Особые указания»). Проксимальная тубулопатия, как правило, исчезала или отмечалось улучшение после отмены тенофовира. Тем не менее, у некоторых ВИЧ-1-инфицированных пациентов, отмена тенофовира приводила к неполному восстановлению сниженного уровня КК. Пациенты с риском развития почечной недостаточности (например, пациенты с исходным риском почечной недостаточности, сопутствующая ВИЧ инфекция, сопутствующая терапия нефротоксичными препаратами) находятся в группе повышенного риска неполного восстановления функции почек, несмотря на отмену препарата (см. раздел «Особые указания»).

Взаимодействие с диданозином

Одновременное применение тенофовира и диданозина не рекомендуется, так как это приводит к повышению системного воздействия диданозина на 40-60 %, что может увеличить риск возникновения побочных реакций, связанных с диданозином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Редко сообщалось о случаях панкреатита и лактоацидоза, иногда с летальным исходом.

Параметры метаболизма

В ходе АРТ масса тела, уровни липидов и глюкозы в крови могут увеличиваться.

Синдром восстановления иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелой формой иммунодефицита на момент начала комбинированной АРТ может возникнуть воспалительная реакция на асимптоматические или остаточные оппортунистические инфекции. Также сообщалось об аутоиммунных нарушениях (таких как болезнь Грейвса и аутоиммунные гепатиты); однако данные о времени начала таких явлений сильно разнятся, и эти случаи могли иметь место спустя несколько месяцев после начала лечения (см. раздел «Особые указания»).

Остеонекроз

Сообщалось о случаях остеонекроза, в частности у пациентов с общеизвестными факторами риска, поздней стадией ВИЧ-инфекции или длительным приемом комбинированной АРТ. Частота возникновения указанного явления неизвестна (см. раздел «Особые указания»).

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

Другие особые группы пациентов

Лица с нарушением функции почек

Поскольку тенофовир может вызывать поражение почек, взрослым лицам с нарушением функции почек, принимающим препарат ЭЛПИДА® КОМБИ, рекомендуется постоянный контроль функции почек (см. разделы «Особые указания» и «Способ применения и дозы»).

Коинфекция ВИЧ/ВГВ или ВИЧ/ВГС

Профиль безопасности эмтрицитабина и тенофовира у ограниченного количества ВИЧ-инфицированных пациентов, которые коинфицированы ВГВ или ВГС, был схож с профилем безопасности, который наблюдался у пациентов, инфицированных только ВИЧ. Тем не менее, как ожидалось, повышение активности АСТ и АЛТ у данной группы пациентов встречались чаще, чем в общей популяции ВИЧ-инфицированных пациентов.

Обострения гепатита после прекращения лечения

У пациентов с сопутствующей инфекцией ВГВ отмечались клинические и лабораторные признаки обострения гепатита после прекращения лечения (см. раздел «Особые указания»).

Передозировка

В случае передозировки требуется медицинское наблюдение для выявления признаков токсичности и, если необходимо, применение стандартного поддерживающего лечения.

Приблизительно 10 % дозы тенофовира и до 30 % дозы эмтрицитабина могут быть выве-

дены с помощью гемодиализа. Неизвестно, выводится ли эмтрицитабин или тенофовир путем перитонеального диализа.

Случаев передозировки элсультфавирином выявлено не было. В случае передозировки лечение должно состоять из принятия мер по уменьшению всасывания элсультфавирина (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.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Поскольку в препарате ЭЛПИДА® КОМБИ содержится тенофовир, эмтрицитабин и элсультфавирин, все случаи лекарственного взаимодействия, выявленные с этими действующими веществами, могут возникать также при применении препарата ЭЛПИДА® КОМБИ. Прием эмтрицитабина вместе с тенофовиром не влиял на фармакокинетику эмтрицитабина и тенофовира в равновесном состоянии, в отличие от приема каждого препарата в отдельности.

Исследования *in vitro*, а также КИ фармакокинетических взаимодействий подтвердили низкую вероятность СYP450-опосредованных взаимодействий между эмтрицитабином и тенофовиром с другими лекарственными препаратами.

Одновременное применение противопоказано

Поскольку препарат ЭЛПИДА® КОМБИ содержит тенофовир, эмтрицитабин, то его противопоказано применять одновременно с другими препаратами, содержащими эмтрицитабин, тенофовира дизопроксил, тенофовира алафенамид или другие цитидиновые аналоги, такие как ламивудин, так как это может привести к передозировке нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ).

Прием препарата ЭЛПИДА® КОМБИ противопоказан одновременно с адефовиром (см. таблицу 2), аторвастатином, омепразолом, кларитромицином, рифабутином, левоноргестрелом, этинилэстрадиолом (см. таблицу 3).

Одновременное применение не рекомендовано

Диданозин

Одновременное применение препарата ЭЛПИДА® КОМБИ и диданозина не рекомендуется (см. таблицу 2 и раздел «Особые указания»).

Лекарственные средства, которые выводятся почками

Поскольку эмтрицитабин и тенофовир выводятся преимущественно почками, совместное применение препарата ЭЛПИДА® КОМБИ с лекарственными препаратами, снижающими почечную функцию или конкурирующими за активную канальцевую секрецию (например, с цидофовиром), может повысить концентрацию в сыворотке эмтрицитабина, тено-

фовира и/или совместно назначаемых лекарственных препаратов.

Необходимо избегать применения препарата ЭЛПИДА® КОМБИ с одновременным или недавним применением нефротоксических лекарственных препаратов (например, аминогликозидов, амфотерицина В, фоскарнета, ганцикловира, пентамидина, ванкомицина, цидофовира и интерлейкина-2) (см. раздел «Особые указания»).

Другие лекарственные препараты

Взаимодействия между отдельными компонентами препарата ЭЛПИДА® КОМБИ – тенофовиром и эмтрицитабином и другими лекарственными препаратами представлены ниже в таблице 2 (увеличение обозначено «↑», уменьшение – «↓», отсутствие изменений – «↔»), 2 раза в сутки – «b.i.d.» и 1 раз в сутки – «q.d.». При наличии 90 % доверительного интервала (ДИ) он указан в скобках.

Таблица 2

Взаимодействия между препаратом ЭЛПИДА® КОМБИ и другими лекарственными препаратами

Лекарственный препарат по терапевтическим направлениям	Влияние на уровни препарата Среднее процентное изменение AUC, C _{max} , C _{min} с 90 % доверительным интервалом, если имеется (механизм)	Рекомендация относительно одновременного применения с препаратом ЭЛПИДА® КОМБИ
ПРОТИВОИНФЕКЦИОННЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Антиретровирусные средства		
Ингибиторы протеазы		
Атазанавир/Ритонавир/ Тенофовира дидозпроксил (300 мг q.d./ 100 мг q.d./ 245 мг q.d.)	Атазанавир AUC: ↓ 25 % (↓ 42 - ↓ 3) C _{max} : ↓ 28 % (↓ 50 - ↑ 5) C _{min} : ↓ 26 % (↓ 46 - ↑ 10) Тенофовир AUC: ↑ 37 % C _{max} : ↑ 34 % C _{min} : ↑ 29 %	Коррекции дозы не требуется. Увеличенная экспозиция тенофовира может усиливать связанные с тенофовиром нежелательные явления, включая патологию почек. Необходимо тщательно контролировать функцию почек (см. раздел «Особые указания»)
Атазанавир/Ритонавир/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось	
Дарунавир/Ритонавир/ Тенофовира дидозпроксил (300 мг q.d./ 100 мг q.d./ 245 мг q.d.)	Дарунавир AUC: ↔ C _{min} : ↔ Тенофовир AUC: ↑ 22 % C _{min} : ↑ 37 %	Коррекции дозы не требуется. Повышенная экспозиция тенофовира может усиливать побочные реакции, связанные с тенофовиром, в том числе нарушение работы почек. Следует тщательно контролировать функцию почек (см. раздел «Особые указания»)
Дарунавир/Ритонавир/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось	
Лопинавир/Ритонавир/ Тенофовира дидозпроксил (400 мг b.i.d./ 100 мг b.i.d./ 245 мг q.d.)	Лопинавир/Ритонавир AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Тенофовир AUC: ↑ 32 % (↑ 25 - ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 % (↑ 37 - ↑ 66)	Коррекции дозы не требуется. Увеличенная экспозиция тенофовира может усиливать связанные с тенофовиром нежелательные явления, включая патологию почек. Необходимо тщательно контролировать функцию почек (см. раздел «Особые указания»)
Лопинавир/Ритонавир/ Эмтри-	Взаимодействие не изучалось	

Лекарственный препарат по терапевтическим направлениям	Влияние на уровни препарата Среднее процентное изменение AUC, C _{max} , C _{min} с 90 % доверительным интервалом, если имеется (механизм)	Рекомендация относительно одновременного применения с препаратом ЭЛПИДА® КОМБИ
цитабин		
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы		
Диданозин/Тенофовира диданозин	Одновременное применение тенофовира и диданозина приводит к 40-60 % повышению системной экспозиции диданозина, что может увеличивать риск связанных с диданозином нежелательных явлений. Сообщалось о нечастых, иногда летальных, случаях панкреатита и лактоацидоза. Одновременное введение тенофовира и диданозина в дозе 400 мг в сутки было связано со значительным уменьшением количества клеток CD4, возможно, в связи с межклеточным взаимодействием, что повышает фосфорилированный (то есть активный) диданозин. Уменьшение дозировки диданозина до 250 мг, которая вводится вместе с тенофовиром, было связано с сообщениями о высокой частоте вирусологически неудачного лечения при нескольких исследованных комбинациях для лечения ВИЧ-1 инфекции	Одновременное применение препарата ЭЛПИДА® КОМБИ и диданозина не рекомендуется (см. раздел «Особые указания»)
Диданозин/Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось	
Ламивудин/Тенофовира диданозин	Ламивудин AUC: ↓ 3 % (↓ 8 % до ↑ 15) C _{max} : ↓ 24 % (↓ 44 до ↓ 12) C _{min} : не вычислялось (НВ) Тенофовир AUC: ↓ 4 % (↓ 15 до ↑ 8) C _{max} : ↑ 102 % (↓ 96 до ↑ 108) C _{min} : НВ	Ламивудин и препарат ЭЛПИДА® КОМБИ нельзя назначать одновременно (см. раздел «Особые указания»)
Эфавиренз/Тенофовира диданозин	Эфавиренз AUC: ↓ 4 % (↓ 7 до ↓ 1) C _{max} : ↓ 4 % (↓ 9 % до ↑ 2) C _{min} : НВ Тенофовир AUC: ↓ 1 % (↓ 8 до ↑ 6) C _{max} : ↑ 7 % (↓ 6 до ↑ 22) C _{min} : НВ	Коррекции дозы не требуется
Противовирусные препараты для лечения вирусного гепатита В (ВГВ)		
Адефовира дипивоксил/ Тенофовира диданозин	Адефовира дипивоксил AUC: ↓ 11 % (↓ 14 до ↓ 7) C _{max} : ↓ 7 % (↓ 13 до ↓ 0) C _{min} : НВ Тенофовир AUC: ↓ 2 % (↓ 5 до ↑ 0) C _{max} : ↓ 1 % (↓ 7 до ↑ 6) C _{min} : НВ	Адефовира дипивоксил и препарат ЭЛПИДА® КОМБИ нельзя назначать одновременно (см. раздел «Особые указания»)
Противовирусные препараты для лечения вирусного гепатита С (ВГС)		
Ледипасвир/Софосбувир	Ледипасвир	Повышенные концентрации тенофо-

Лекарственный препарат по терапевтическим направлениям	Влияние на уровни препарата Среднее процентное изменение AUC, C _{max} , C _{min} с 90 % доверительным интервалом, если имеется (механизм)	Рекомендация относительно одновременного применения с препаратом ЭЛПИДА® КОМБИ
(90 мг/400 мг q.d.) + Атазанавир/Ритонавир (300 мг q.d./100 мг q.d.) + Эмтрицитабин/Тенофовира дидизопроксил (200 мг/245 мг q.d.) ¹	AUC: ↑ 96 % (↑ 74 до ↑ 121) C_{max}: ↑ 68 % (↑ 54 до ↑ 84) C_{min}: ↑ 118 % (↑ 91 до ↑ 150) Софосбувир AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42 % (↑ 34 до ↑ 49) Атазанавир AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63 % (↑ 45 до ↑ 84) Ритонавир AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45 % (↑ 27 до ↑ 64) Эмтрицитабин AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47 % (↑ 37 до ↑ 58) C_{min}: ↑ 47 % (↑ 38 до ↑ 57)	вира в плазме в результате совместного приема тенофовира дидизопроксила, ледипасвира/софосбувира и атазанавира/ритонавира могут усилить нежелательные явления, связанные с тенофовира дидизопроксидом, включая нарушения функции почек. Безопасность тенофовира дидизопроксила при использовании с ледипасвиром/софосбувиром и усилителем фармакокинетики (например, ритонавиром или кобициклатом) не установлена. Следует осторожно использовать эту комбинацию, часто контролируя функцию почек, если другие альтернативы отсутствуют (см. раздел «Особые указания»)
Ледипасвир/Софосбувир (90 мг/400 мг q.d.) + Дарунавир/Ритонавир (800 мг q.d./100 мг q.d.) + Эмтрицитабин/Тенофовира дидизопроксил (200 мг/245 мг q.d.) ¹	Ледипасвир AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Софосбувир AUC: ↓ 27 % (↓ 35 до ↓ 18) C_{max}: ↓ 37 % (↓ 48 до ↓ 25) GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Дарунавир AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ритонавир AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48 % (↑ 34 до ↑ 63) Эмтрицитабин AUC: ↔	Повышенные концентрации тенофовира в плазме в результате совместного приема тенофовира дидизопроксила, ледипасвира/софосбувира и дарунавира/ритонавира могут усилить нежелательные реакции, связанные с тенофовира дидизопроксидом, включая нарушения функции почек. Безопасность тенофовира дидизопроксила при использовании с ледипасвиром/софосбувиром и усилителем фармакокинетики (например, ритонавиром или кобициклатом) не установлена. Следует осторожно использовать эту комбинацию, часто контролируя функцию почек, если другие альтернативы отсутствуют (см. раздел «Особые указания»)

Лекарственный препарат по терапевтическим направлениям	Влияние на уровни препарата Среднее процентное изменение AUC, C _{max} , C _{min} с 90 % доверительным интервалом, если имеется (механизм)	Рекомендация относительно одновременного применения с препаратом ЭЛПИДА® КОМБИ
	C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Тенофовир AUC: ↑ 50 % (↑ 42 до ↑ 59) C _{max} : ↑ 64 % (↑ 54 до ↑ 74) C _{min} : ↑ 59 % (↑ 49 до ↑ 70)	
Ледипасвир/Софосбувир (90 мг/400 мг q.d.) + Эфавиренз/Эмтрицитабин/ Тенофовира дизопроксил (600 мг/200 мг/245 мг q.d.)	Ледипасвир AUC: ↓ 34 % (↓ 41 до ↓ 25) C _{max} : ↓ 34 % (↓ 41 до ↑ 25) C _{min} : ↓ 34 % (↓ 43 до ↑ 24) Софосбувир AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Эфавиренз AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Эмтрицитабин AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Тенофовир AUC: ↑ 98 % (↑ 77 до ↑ 123) C _{max} : ↑ 79 % (↑ 56 до ↑ 104) C _{min} : ↑ 163 % (↑ 137 до ↑ 197)	Коррекции дозы не требуется. Повышенная экспозиция тенофовира может усилить нежелательные реакции, связанные с тенофовира дизопроксилом, включая нарушения функции почек. Функцию почек следует тщательно контролировать (см. раздел «Особые указания»)
Ледипасвир/Софосбувир (90 мг/400 мг q.d.) + Эмтрицитабин/Рилпивирин/ Тенофовира дизопроксил (200 мг/25 мг/245 мг q.d.)	Ледипасвир AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Софосбувир AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Эмтрицитабин AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Рилпивирин AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Коррекции дозы не требуется. Повышенная экспозиция тенофовира может усилить нежелательные реакции, связанные с тенофовира дизопроксилом, включая нарушения функции почек. Функцию почек следует тщательно контролировать (см. раздел «Особые указания»)

Лекарственный препарат по терапевтическим направлениям	Влияние на уровни препарата Среднее процентное изменение AUC, C _{max} , C _{min} с 90 % доверительным интервалом, если имеется (механизм)	Рекомендация относительно одновременного применения с препаратом ЭЛПИДА® КОМБИ
	Тенофовир AUC: ↑ 40 % (↑ 31 до ↑ 50) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 91 % (↑ 74 до ↑ 110)	
Ледипасвир/Софосбувир (90 мг/400 мг q.d.) + Долутегравир (50 мг q.d.) + Эмтрицитабин/Тенофовира дидизопроксил (200 мг/245 мг q.d.)	Ледипасвир AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Софосбувир AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Долутегравир AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Эмтрицитабин AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Тенофовир AUC: ↑ 65 % (↑ 59 до ↑ 71) C _{max} : ↑ 61 % (↑ 51 до ↑ 72) C _{min} : ↑ 115 % (↑ 105 до ↑ 126)	Коррекции дозы не требуется. Повышенная экспозиция тенофовира может усилить нежелательные реакции, связанные с тенофовира дидизопроксилем, включая нарушения функции почек. Функцию почек следует тщательно контролировать (см. раздел «Особые указания»)
Софосбувир/Велпатасвир (400 мг/100 мг q.d.) + Атазанавир/Ритонавир (300 мг q.d./100 мг q.d.) + Эмтрицитабин/Тенофовира дидизопроксил (200 мг/245 мг q.d.)	Софосбувир AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 42 % (↑ 37 до ↑ 49) Велпатасвир AUC: ↑ 142 % (↑ 123 до ↑ 164) C _{max} : ↑ 55 % (↑ 41 до ↑ 71) C _{min} : ↑ 301 % (↑ 257 до ↑ 350) Атазанавир AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 39 % (↑ 20 до ↑ 61) Ритонавир AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 29 % (↑ 15 до ↑ 44) Эмтрицитабин	При совместном применении тенофовира дидизопроксила, софосбувира/велпатасвира и атазанавира/ритонавира повышенная плазменная концентрация тенофовира может усилить нежелательные реакции, связанные с тенофовира дидизопроксилем, включая нарушения функции почек. Безопасность тенофовира дидизопроксила при использовании с софосбувиром/велпатасвиром и усилителем фармакокинетики (например, ритонавиром или кобициклатом) не установлена. Следует осторожно использовать эту комбинацию, часто контролируя функцию почек (см. раздел «Особые указания»)

Лекарственный препарат по терапевтическим направлениям	Влияние на уровни препарата Среднее процентное изменение AUC, C _{max} , C _{min} с 90 % доверительным интервалом, если имеется (механизм)	Рекомендация относительно одновременного применения с препаратом ЭЛПИДА® КОМБИ
	AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Тенофовир AUC: ↔ C _{max} : ↑ 55 % (↑ 43 до ↑ 68) C _{min} : ↑ 39 % (↑ 31 до ↑ 48)	
Софосбувир/Велпатасвир (400 мг/100 мг q.d.) + Дарунавир/Ритонавир (800 мг q.d./100 мг q.d.) + Эмтрицитабин/Тенофовира дидизопроксил (200 мг/245 мг q.d.)	Софосбувир AUC: ↓ 28 % (↓ 34 до ↓ 20) C _{max} : ↓ 38 % (↓ 46 до ↓ 29) GS-331007 ² AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Велпатасвир AUC: ↔ C _{max} : ↓ 24 % (↓ 35 до ↓ 11) C _{min} : ↔ Дарунавир AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ритонавир AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Эмтрицитабин AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Тенофовир AUC: ↑ 39 % (↑ 33 до ↑ 44) C _{max} : ↑ 55 % (↑ 45 до ↑ 66) C _{min} : ↑ 52 % (↑ 45 до ↑ 59)	При совместном применении тенофовира дидизопроксила, софосбувира/велпатасвира и дарунавир/ритонавира повышенная плазменная концентрация тенофовира может усилить нежелательные реакции, связанные с тенофовира дидизопроксилем, включая нарушения функции почек. Безопасность тенофовира дидизопроксила при использовании с софосбувиром/велпатасфиром и усилителем фармакокинетики (например, ритонавиром или кобицистатом) не установлена. Следует осторожно использовать эту комбинацию, часто контролируя функцию почек (см. раздел «Особые указания»)
Софосбувир/Велпатасвир (400 мг/100 мг q.d.) + Лопинавир/Ритонавир (800 мг/200 мг q.d.) + Эмтрицитабин/Тенофовира дидизопроксил (200 мг/245 мг q.d.)	Софосбувир AUC: ↓ 29 % (↓ 36 до ↓ 22) C _{max} : ↓ 41 % (↓ 51 до ↓ 29) GS-331007 ² AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Велпатасвир AUC: ↔ C _{max} : ↓ 30 % (↓ 41 до ↓ 17) C _{min} : ↑ 63 % (↑ 43 до ↑ 85) Лопинавир AUC: ↔ C _{max} : ↔	При совместном применении тенофовира дидизопроксила, софосбувира/велпатасвира и лопинавира/ритонавира повышенная плазменная концентрация тенофовира может усилить нежелательные реакции, связанные с тенофовира дидизопроксилем, включая нарушения функции почек. Безопасность тенофовира дидизопроксила при использовании с софосбувиром/велпатасфиром и усилителем фармакокинетики (например, ритонавиром или кобицистатом) не установлена. Следует осторожно использовать эту комбинацию, часто контролируя функцию почек (см. раздел «Особые указания»)

Лекарственный препарат по терапевтическим направлениям	Влияние на уровни препарата Среднее процентное изменение AUC, C _{max} , C _{min} с 90 % доверительным интервалом, если имеется (механизм)	Рекомендация относительно одновременного применения с препаратом ЭЛПИДА® КОМБИ
	C _{min} : ↔ Ритонавир AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Эмтрицитабин AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Тенофовир AUC: ↔ C _{max} : ↑ 42 % (↑ 27 до ↑ 57) C _{min} : ↔	указания»)
Софосбувир/Велпатасвир (400 мг/100 мг q.d.) + Ралтегравир (400 мг b.i.d.) + Эмтрицитабин/Тенофовира дизопроксил (200 мг/245 мг q.d.)	Софосбувир AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Велпатасвир AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ралтегравир AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 21 % (↓ 58 до ↑ 48) Эмтрицитабин AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Тенофовир AUC: ↑ 40 % (↑ 34 до ↑ 45) C _{max} : ↑ 46 % (↑ 39 до ↑ 54) C _{min} : ↑ 70 % (↑ 61 до ↑ 79)	Коррекции дозы не требуется. Повышенная экспозиция тенофовира может усилить нежелательные реакции, связанные с тенофовира дизопроксилом, включая нарушения функции почек. Функцию почек следует тщательно контролировать (см. раздел «Особые указания»)
Софосбувир/Велпатасвир (400 мг/100 мг q.d.) + Эфавиренз/Эмтрицитабин/Тенофовира дизопроксил (600 мг/200 мг/245 мг q.d.)	Софосбувир AUC: ↔ C _{max} : ↑ 38 % (↑ 14 до ↑ 67) GS-331007 ² AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Велпатасвир AUC: ↓ 53 % (↓ 61 до ↓ 43) C _{max} : ↓ 47 % (↓ 57 до ↓ 36) C _{min} : ↓ 57 % (↓ 64 до ↓ 48)	Ожидается, что совместное применение софосбувира/велпатасвира и эфавиренза приведет к снижению плазменной концентрации велпатасвира. Одновременное применение софосбувира/велпатасвира с режимами, содержащими эфавиренз, не рекомендуется

Лекарственный препарат по терапевтическим направлениям	Влияние на уровни препарата Среднее процентное изменение AUC, C _{max} , C _{min} с 90 % доверительным интервалом, если имеется (механизм)	Рекомендация относительно одновременного применения с препаратом ЭЛПИДА® КОМБИ
	Эфавиренз AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Эмтрицитабин AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир AUC: ↑ 81 % (↑ 68 до ↑ 94) C_{max}: ↑ 77 % (↑ 53 до ↑ 104) C_{min}: ↑ 121 % (↑ 100 до ↑ 143)	
Софосбувир/Велпатасвир (400 мг/100 мг q.d.) + Эмтрицитабин/Рилпивирин/ Тенофовира дизопротексил (200 мг/25 мг/245 мг q.d.)	Софосбувир AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Велпатасвир AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Эмтрицитабин AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Рилпивирин AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир AUC: ↑ 40 % (↑ 34 до ↑ 46) C_{max}: ↑ 44 % (↑ 33 до ↑ 55) C_{min}: ↑ 84 % (↑ 76 до ↑ 92)	Коррекции дозы не требуется. Повышенная экспозиция тенофовира может усилить нежелательные реакции, связанные с тенофовира дизопротексилом, включая нарушения функции почек. Функцию почек следует тщательно контролировать (см. раздел «Особые указания»)
Софосбувир/Велпатасвир/ Воксилапревир (400мг/100 мг/100 мг + 100 мг q.d.) ³ + Дарунавир (800 мг q.d) + Ритонавир (100 мг q.d) + Эмтрицитабин/Тенофовира дизопротексил (200 мг/245 мг q.d.)	Софосбувир AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: Н/Д GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: Н/Д Велпатасвир AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Воксилапревир	Повышенные концентрации тенофовира в плазме в результате совместного применения тенофовира дизопротексила, велпатасвира/воксиплапревира/ софосбувира и дарунавира/ ритонавира могут усиливать нежелательные реакции, связанные с тенофовира дизопротексилом, включая нарушения функции почек. Безопасность тенофовира дизопротексила при одновременном применении с велпатасвиром/воксиплапревиром/ софосбувиром и усилителем фармакокинетики (например, ритонавиром или кобициклатом) не установлена.

Лекарственный препарат по терапевтическим направлениям	Влияние на уровни препарата Среднее процентное изменение AUC, C _{max} , C _{min} с 90 % доверительным интервалом, если имеется (механизм)	Рекомендация относительно одновременного применения с препаратом ЭЛПИДА® КОМБИ
	AUC: ↑ 143 % C_{max}: ↑ 72 % C_{min}: ↑ 300 % Дарунавир AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34 % Ритонавир AUC: ↑ 45 % C_{max}: ↑ 60 % C_{min}: ↔ Эмтрицитабин AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир AUC: ↑ 39 % C_{max}: ↑ 48 % C_{min}: ↑ 47 %	Данную комбинацию следует применять с осторожностью при тщательном контроле функции почек (см. раздел «Особые указания»)
Софосбувир (400 мг q.d.) + Эфавиренз/Эмтрицитабин/ Тенофовира дизопротил (600 мг/200 мг/245 мг q.d.)	Софосбувир AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19 % (↓ 40 до ↑ 10) GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23 % (↓ 30 до ↑ 16) Эфавиренз AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Эмтрицитабин AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25 % (↑ 8 до ↑ 45) C_{min}: ↔	Коррекции дозы не требуется.
Рибавирин/Тенофовира дизопротил	Рибавирин AUC: ↑ 26 % (↑ 20 до ↑ 32) C_{max}: ↓ 5 % (↓ 11 до ↑ 1) C_{min}: НВ	Коррекции дозы не требуется.
Противовирусные препараты против вируса герпеса		
Фамцикловир/Эмтрицитабин	Фамцикловир AUC: ↓ 9 % (↓ 16 до ↓ 1) C_{max}: ↓ 7 % (↓ 22 до ↑ 11) C_{min}: НВ Эмтрицитабин AUC: ↓ 7 % (↓ 13 до ↓ 1) C_{max}: ↓ 11 % (↓ 20 до ↑ 1) C_{min}: НВ	Коррекции дозы не требуется.

Лекарственный препарат по терапевтическим направлениям	Влияние на уровни препарата Среднее процентное изменение AUC, C _{max} , C _{min} с 90 % доверительным интервалом, если имеется (механизм)	Рекомендация относительно одновременного применения с препаратом ЭЛПИДА® КОМБИ
Противомикобактериальные препараты		
Рифампицин/Тенофовира дидезоксифосфат	Тенофовир AUC: ↓ 12 % (↓ 16 до ↓ 8) C _{max} : ↓ 16 % (↓ 22 до ↓ 10) C _{min} : ↓ 15 % (↓ 12 до ↓ 9)	Коррекции дозы не требуется.
ОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ		
Норгестимат/Этинилэстрадиол/Тенофовира дидезоксифосфат	Норгестимат AUC: ↓ 4 % (↓ 32 до ↑ 34) C _{max} : ↓ 5 % (↓ 27 до ↑ 24) C _{min} : НВ Этинилэстрадиол AUC: ↓ 4 % (↓ 9 до ↑ 0) C _{max} : ↓ 6 % (↓ 13 до ↑ 0) C _{min} : ↓ 2 % (↓ 9 до ↑ 6)	Коррекции дозы не требуется.
ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ		
Такролимус/Тенофовира дидезоксифосфат/ Эмтрицитабин	Такролимус AUC: ↑ 4 % (↓ 3 до ↑ 11) C _{max} : ↑ 3 % (↓ 3 до ↑ 9) C _{min} : НВ Тенофовир AUC: ↑ 6 % (↓ 1 до ↑ 13) C _{max} : ↑ 13 % (↑ 1 до ↑ 27) C _{min} : НВ Эмтрицитабин AUC: ↓ 5 % (↓ 9 до ↓ 1) C _{max} : ↓ 11 % (↓ 17 до ↓ 5) C _{min} : НВ	Коррекции дозы не требуется.
НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ		
Метадон/Тенофовира дидезоксифосфат	Метадон AUC: ↑ 5 % (↓ 2 до ↑ 13) C _{max} : ↑ 5 % (↓ 3 до ↑ 14) C _{min} : НВ	Коррекции дозы не требуется.

НВ = не вычислялось.

¹ Данные, полученные при одновременном приеме ледипасвира/софосбувира. Отсроченное во времени назначение (с интервалом в 12 ч) дало сходные результаты.

² Преобладающий метаболит софосбувира в системном кровообращении.

³ Исследование проведено с добавлением 100 мг воксилапревира для достижения экспозиции воксилапревира, характерной для пациентов, инфицированных ВГС.

Информация о взаимодействии элсульфавирина с другими лекарственными препаратами (ЛП) представлена в таблице 3.

Таблица 3

Взаимодействия между элсульфавирином и другими ЛП

ЛП по терапевтическим направлениям, МНН, дозировка	Влияние на ФК параметры ЛП	Влияние на ФК параметры активного метаболита (VM-1500A)	Рекомендация относительно одновременного применения с препаратом ЭЛПИДА® КОМБИ
Ингибиторы протонного насоса			

ЛП по терапевтическим направлениям, МНН, дозировка	Влияние на ФК параметры ЛП	Влияние на ФК параметры активного метаболита (VM-1500A)	Рекомендация относительно одновременного применения с препаратом ЭЛПИДА® КОМБИ
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
Антибиотики			
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
Противотуберкулезные препараты			
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
Гиполипидемические средства, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы			
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
Пероральные контрацептивы			
Левоноргестрел + этинилэстрадиол 150 мкг + 30мкг	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

ЛП по терапевтическим направлениям, МНН, дозировка	Влияние на ФК параметры ЛП	Влияние на ФК параметры активного метаболита (VM-1500A)	Рекомендация относительно одновременного применения с препаратом ЭЛПИДА® КОМБИ
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 с использованием ЭЛПИДА® КОМБИ.

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, zipрасидон, 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, неврапин, ондансетрон, пропранолол, салметерол, цизаприд, эплеренон.

Алкалоиды спорыньи: эрготамин, дигидроэрготамин, эргоновин, метилэргоновин.

Антиретровирусные препараты

В рамках КИ III фазы в качестве стандартной базисной АРТ, наряду с элсульфавирином или эфавирензом пациентам назначалась фиксированная комбинация доз НИОТ – тенофовир и эмтрицитабин.

В КИ по оценке межлекарственного взаимодействия установлено, что совместный прием элсульфавирина и ралтегравира 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 элсульфавирином приводит к развитию тяжелых нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота), характерных для атазанавира, усиленного ритонавиром.

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

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® КОМБИ пациенты должны продолжать соблюдать соответствующие меры предосторожности. Лечение должен проводить врач, обладающий достаточным опытом терапии ВИЧ инфекции.

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

Воздействие на костную ткань

Патологические изменения костной ткани (изредка ведущие к переломам) могут обуславливаться поражением проксимальных канальцев почек (см. раздел «Побочное действие»). При подозрении или выявлении патологических изменений костной ткани следует обратиться за консультацией к соответствующему специалисту.

В контролируемом 144-недельном КИ по сравнению тенофовира дизопроксила со ставудином в комбинации с ламивудином и эфавирензом среди ВИЧ-инфицированных взрослых пациентов, не получавших ранее антиретровирусное лечение, в обеих группах наблюдались небольшие снижения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) в области бедренной кости и позвоночника. Снижение МПКТ позвоночника и изменения от исходных показателей биомаркеров метаболизма костной ткани были достоверно более выраженными в группе тенофовира на 144 неделе. Снижение МПКТ бедренной кости было достоверно более выраженным в этой группе до 96 недель. Однако в течение 144 недель не наблюдалось повышение риска переломов или признаков клинически значимых патологий костной ткани.

В других исследованиях (проспективных и межгрупповых) наиболее выраженные снижения МПКТ наблюдали у пациентов, принимавших тенофовира дизопроксил в составе схемы, содержащей усиленный ингибитор протеаз. Для пациентов с остеопорозом, имеющих высокий риск переломов, следует рассмотреть альтернативные схемы лечения.

Влияние пищи

Препарат ЭЛПИДА® КОМБИ необходимо принимать с едой.

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 jiroveci*

(*P. carinii*). Появление любых симптомов воспаления требует обследования и, при необходимости, лечения. Аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса и аутоиммунный гепатит) 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 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.

Оппортунистические инфекции

ВИЧ-1-инфицированные пациенты, получающие препарат ЭЛПИДА® КОМБИ или любой другой антиретровирусный препарат, могут иметь клинические проявления оппортунистических инфекций или осложнения ВИЧ инфекции, в связи с этим должны регулярно наблюдаться у врача, имеющего опыт в лечении ВИЧ-ассоциированных заболеваний.

Остеонекроз

Хотя этиология данного заболевания признана многофакторной (включая применение глюкокортикостероидов, злоупотребление алкоголем, тяжелую иммуносупрессию, повы-

шенный 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.

Митохондриальные нарушения после внутриутробного воздействия препарата

Аналоги нуклеозидов и аналоги нуклеотидов могут влиять на митохондриальную функцию в различной степени, и наиболее выражено это влияние при использовании ставудина, диданозина и зидовудина. Поступали сообщения о развитии митохондриальных нарушений у ВИЧ-отрицательных новорожденных, подвергшихся внутриутробному и/или постнатальному воздействию аналогов нуклеозидов; в основном, это касается схем лечения с зидовудином. Основными нежелательными явлениями, о которых сообщалось, были гематологические нарушения (анемия, нейтропения) и метаболические нарушения (гиперлактатемия, гиперлипаземия). Эти явления часто носят кратковременный характер. Изредка поступали сообщения о некоторых неврологических нарушениях, которые начинались позднее (гипертония, судороги, аномальное поведение). На сегодняшний день неизвестно, являются ли неврологические нарушения временными или постоянными. Полученные данные необходимо учитывать для каждого ребенка, перенесшего внутриутробное воздействие нуклеозидных и нуклеотидных аналогов, у которого есть серьезные клинические проявления неизвестной этиологии, особенно неврологического характера. Имеющиеся данные не влияют на текущие национальные рекомендации, согласно которым ВИЧ-положительным беременным женщинам необходимо проведение АРТ с целью профилактики вертикальной передачи ВИЧ.

Совместное назначение с другими лекарственными препаратами

Противопоказано применение препарата ЭЛПИДА® КОМБИ одновременно с другими лекарственными препаратами, содержащими эмтрицитабин, тенофовира дизопроксил, тенофовира алафенамид или другие аналоги цитидина, такие как ламивудин (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Прием препарата ЭЛПИДА® КОМБИ противопоказан одновременно с адефовиrom, аторвастатином, омепразолом, кларитромицином, рифабутином, левоноргестрелом, этинилэстрадиолом (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Не следует применять препарат ЭЛПИДА® КОМБИ при одновременном или недавнем назначении нефротоксичного лекарственного препарата (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Если такого применения избежать невозможно, следует еженедельно контролировать почечную функцию.

Были зарегистрированы случаи острой почечной недостаточности после начала терапии

высокой дозой или несколькими нестероидными противовоспалительными препаратами у пациентов с ВИЧ-1-инфекцией, получавших тенофовира дизопроксил и имеющих факторы риска почечной дисфункции. Почечная функция должна контролироваться надлежащим образом при совместном применении препарата ЭЛПИДА® КОМБИ и нестероидных противовоспалительных препаратов.

Высокий риск поражения почек был зарегистрирован у ВИЧ-1-инфицированных пациентов, получавших тенофовира дизопроксил в сочетании с ингибитором протеазы, усиленным ритонавиром или кобицистатом. Таким пациентам требуется тщательный мониторинг функции почек (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). У ВИЧ-1-инфицированных пациентов с факторами риска нарушения функции почек совместный прием тенофовира дизопроксила с усиленным ингибитором протеазы должен быть тщательно проанализирован.

Совместное применение с ледипасвиром и софосбувиром, софосбувиром и велпатасвиром или велпатасвиром, воксилапревиром и софосбувиром

Показано, что совместное применение тенофовира дизопроксила и ледипасвира/софосбувира, велпатасвира/софосбувира или велпатасвира/воксилапревира/софосбувира повышает концентрацию тенофовира в плазме, особенно при их применении со схемами лечения ВИЧ инфекции, включающими тенофовира дизопроксил и фармакокинетический усилитель (ритонавир или кобицистат).

Безопасность тенофовира дизопроксила при его совместном приеме с ледипасвиром/софосбувиром, велпатасвиром/софосбувиром или велпатасвиром/воксилапревиром/софосбувиром и фармакокинетическим усилителем не установлена. Необходимо анализировать потенциальный риск и преимущества, связанные с совместным назначением, особенно для пациентов с повышенным риском нарушения функции почек. Необходимо контролировать пациентов, принимающих ледипасвир/софосбувир, велпатасвир/софосбувир или велпатасвир/воксилапревир/софосбувир параллельно с тенофовира дизопроксидом и усиленным ингибитором ВИЧ-протеазы, на предмет нежелательных реакций, обусловленных действием тенофовира дизопроксила.

Совместный прием тенофовира дизопроксила и диданозина

Совместный прием не рекомендован, поскольку это приводит к 40-60-процентному увеличению системной экспозиции диданозина, что может повышать риск нежелательных реакций, связанных с диданозином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Сообщалось о редких случаях панкреатита и лактоацидоза, иногда с летальным исходом. Совместный прием тенофовира дизопроксила и диданозина в дозе 400 мг в сутки сопровождался значительным снижением числа клеток CD4, возможно, из-

за внутриклеточного взаимодействия, повышающего уровень фосфорилированного (то есть активного) диданозина. Сниженную дозу диданозина в 250 мг, которую вводят совместно при терапии тенофовира дизопроксилем, связывают с сообщениями о высоких степенях вирусологической неэффективности лечения при различных испытанных комбинациях.

Тройная нуклеозидная терапия

Есть сообщения о высокой частоте отсутствия вирусологического ответа и появлении резистентности у пациентов с начальной стадией ВИЧ инфекции при комбинированном приеме тенофовира дизопроксила, ламивудина и абакавира, а также ламивудина с диданозином при схеме приема 1 раз в сутки. Ламивудин и эмтрицитабин имеют близкое структурное сходство, а также сходную фармакокинетику и фармакодинамику. Поэтому могут наблюдаться сходные проблемы при приеме препарата ЭЛПИДА® КОМБИ с третьим нуклеозидным аналогом.

Особые группы пациентов

Пациенты с мутациями резистентности ВИЧ-1

Препарат ЭЛПИДА® КОМБИ не должен назначаться пациентам с ВИЧ-1-инфекцией, имеющим мутацию в кодоне K65R.

Пациенты с заболеваниями печени

Безопасность и эффективность тенофовира + эмтрицитабина у пациентов, у которых серьезные нарушения функции печени являются основным заболеванием, не изучались.

У ВИЧ-1-инфицированных пациентов с ранее диагностированным заболеванием печени, включая хронический активный гепатит, при комбинированной АРТ могут наблюдаться более частые нарушения функции печени. Эти пациенты должны находиться под тщательным наблюдением в соответствии со стандартной практикой. При признаках усиления заболевания печени для таких пациентов следует рассмотреть вопрос о возможности прерывания или прекращения лечения.

Нарушение функции печени легкой и средней степени (класс А и В по классификации Чайлд-Пью) не оказывает значимого влияния на ФК параметры элсульфавирина. В связи с этим коррекции дозы элсульфавирина у таких пациентов не требуется. Однако препарат ЭЛПИДА® КОМБИ следует применять с осторожностью у этих пациентов (см. раздел «С осторожностью»). 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 пре-

паратом ЭЛПИДА® КОМБИ должна сопоставляться с возможным риском в отношении возникновения гепатотоксичности.

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

Пациенты с заболеваниями почек

Нежелательные эффекты со стороны почек

Тенофовир и эмтрицитабин выводятся, главным образом, через почки путем клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции. При использовании в клинической практике тенофовира дизопроксила сообщалось о почечной недостаточности, нарушении функции почек, повышении концентрации креатинина, гипофосфатемии и проксимальной ту-булопатии (включая синдром Фанкони) (см. раздел «Побочное действие»).

Контроль функции почек

Рекомендуется оценивать КК у всех пациентов до начала лечения ВИЧ-1-инфекции препаратом ЭЛПИДА® КОМБИ.

У лиц без факторов риска развития нарушения функции почек рекомендуется оценивать функцию почек (КК и концентрацию фосфатов в плазме) после 2-4 недель лечения, через 3 месяца лечения и впоследствии каждые 3-6 месяцев.

У пациентов с риском развития нарушения функции почек следует чаще контролировать функцию почек.

Оценка функции почек у ВИЧ-1-инфицированных пациентов

Если у какого-либо пациента, получающего препарат ЭЛПИДА® КОМБИ, концентрация фосфатов в сыворотке крови составляет $<1,5$ мг/дл ($0,48$ ммоль/л), или КК снижен до <60 мл/мин, функция почек должна оцениваться повторно в течение 1 недели, включая определение концентрации глюкозы и калия в крови, а также концентрацию глюкозы в моче. Следует рассмотреть вопрос о необходимости прерывания лечения препаратом ЭЛПИДА® КОМБИ у пациентов с подтвержденным снижением КК <60 мл/мин или снижением концентрации фосфатов в сыворотке <1 мг/дл ($0,32$ ммоль/л). Кроме того, следует рассмотреть вопрос о прерывании лечения препаратом ЭЛПИДА® КОМБИ в случае прогрессирующего ухудшения функции почек, если никаких других причин не обнаружено.

Препарат ЭЛПИДА® КОМБИ противопоказан у пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой степени (КК <60 мл/мин), поскольку таким пациентам необходима коррекция интервала дозирования эмтрицитабина и тенофовира дизопроксила, что невозможно осуществить при использовании комбинированного препарата. Прием элсультافيрина у этой группы пациентов не изучался (см. раздел «Противопоказания»).

Пациенты с коинфекцией

Пациенты, инфицированные вирусом гепатита В или С

ВИЧ-1-инфицированные пациенты с хроническим ВГВ или ВГС, получающие комбинированную АРТ, относятся к группе высокого риска тяжелых и потенциально смертельных осложнений со стороны печени.

Врачам необходимо следовать рекомендациям по лечению ВИЧ инфекции при выборе лечения пациентов, инфицированных ВИЧ и ВГВ или ВГС.

При сопутствующей противовирусной терапии гепатита В или С обратитесь к соответствующим инструкциям по медицинскому применению (см. также раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», подраздел «Совместное применение с ледипасвиром и софосбувиром или софосбувиром и велпатасвиром или велпатасвиром, воксилапревиром и софосбувиром»).

Исследования препарата ЭЛПИДА® КОМБИ 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® КОМБИ 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 элсультравирина и комбинации даклатасвира и софосбувира коррекции доз элсультравирина и софосбувира не требуется, а доза даклатасвира должна быть увеличена до 90 мг 1 раз в сутки (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Пациенты пожилого возраста

Препарат ЭЛПИДА® КОМБИ не изучался у лиц старше 65 лет.

Дети

Исследования препарата ЭЛПИДА® КОМБИ у детей в возрасте до 18 лет не проводились (см. раздел «Противопоказания»).

Элсульфавирин не провоцирует возникновение ложноположительных реакций на каннабиноиды.

Влияние препарата на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Не проводилось исследований препарата ЭЛПИДА® КОМБИ 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 центральной нервной системы, им следует избегать управления транспортными средствами, механизмами.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 245 мг + 20 мг + 200 мг.

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

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

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения

ООО «Вириом», Россия

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

Производитель

ООО «ИИХР», Россия

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

Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «ИИХР», Россия

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

тел.: +7 (495) 995-49-41, www.iihr.ru

Генеральный директор

ООО «Вириом»



Е. В. Якубова