

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

Эраксис, 100 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Действующее вещество: анидулафунгин.

Каждый флакон содержит 100 мг анидулафунгина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: фруктоза — 102,5 мг (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Белая или почти белая лиофилизированная масса.

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

Инвазивный кандидоз, включая кандидемию у взрослых пациентов и пациентов детского возраста от 1 месяца и старше.

Кандидоз пищевода у взрослых.

4.2. Режим дозирования и способ применения

До начала терапии следует получить материал для посева и других лабораторных исследований (включая гистологическое исследование) для выделения и идентификации возбудителя заболевания. Лечение можно начать до получения результатов лабораторных исследований. Однако после получения этих результатов необходимо скорректировать противогрибковую терапию.

Режим дозирования

Взрослые пациенты

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.03.2023 № 4961
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Инвазивный кандидоз, включая кандидемию

В первые сутки препарат Эраксис вводят однократно в дозе 200 мг, далее в дозе 100 мг/сут. Продолжительность лечения зависит от клинического ответа пациента. Противогрибковую терапию следует продолжать не менее 14 дней после исчезновения симптомов инфекции и эрадикации возбудителя.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Кандидоз пищевода

В первые сутки препарат Эраксис вводят однократно в дозе 100 мг, далее в дозе 50 мг/сут. Продолжительность лечения зависит от клинического ответа пациента и составляет не менее 14 дней, и не менее 7 дней после исчезновения симптомов инфекции. При риске рецидива кандидоза пищевода у пациентов с ВИЧ-инфекцией следует определить необходимость противорецидивной противогрибковой терапии после курса лечения анидулафунгином.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с легкой, средней и тяжелой степенью печеночной недостаточности (классы А, В и С по классификации Чайлд-Пью) коррекция дозы препарата Эраксис не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с любой степенью почечной недостаточности, включая пациентов, получающих гемодиализ, коррекция дозы препарата Эраксис не требуется. Препарат может применяться независимо от времени проведения гемодиализа.

Другие особые группы пациентов

У взрослых пациентов в зависимости от их возраста, пола, веса, расовой принадлежности и наличия ВИЧ-инфекции коррекция дозы препарата Эраксис не требуется.

Дети

Дети (от 1 месяца и старше)

Инвазивный кандидоз, включая кандидемию

В первые сутки препарат Эраксис вводят однократно в дозе 3.0 мг/кг (не превышая дозу 200 мг), далее в дозе 1.5 мг/кг/сут (не превышая дозу 100 мг). Продолжительность противогрибковой терапии обычно составляет не менее 14 дней после последнего отрицательного результата посева (определяется как второй из двух последовательных посевов с отрицательным результатом, разделенных интервалом не менее чем 24 часа, после последнего положительного посева) и после исчезновения клинических признаков и симптомов инвазивного кандидоза, включая кандидемию. Переход на пероральный

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.03.2023 № 4961
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

прием противогрибкового препарата возможен после внутривенной терапии анидулафунгином в течение как минимум 10 дней.

Эффективность и безопасность анидулафунгина не установлена у новорожденных детей (младше 1 месяца) (см. раздел 4.4).

По показанию «Инвазивный кандидоз, включая кандидемию» препарат Эраксис у детей в возрасте от 0 до 1 месяца не применяется.

По показанию «Кандидоз пищевода» препарат Эраксис у детей в возрасте от 0 до 18 лет не применяется.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Способ применения

Препарат Эраксис вводят внутривенно. Скорость инфузии не должна превышать 1,1 мг/мин, что эквивалентно 1,4 мл/мин или 84 мл/час для дозировки 100 мг.

Минимальная продолжительность инфузии – 90 мин.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к анидулафунгину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Повышенная чувствительность к другим препаратам класса эхинокандинов (например, каспофунгину).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Данные о применении анидулафунгина у пациентов с нейтропенией ограничены.

Связанные с инфузией препарата Эраксис нежелательные явления возникают реже, если скорость инфузии не превышает 1,1 мг/мин.

При развитии любых анафилактических реакций, следует прекратить терапию анидулафунгином и назначить соответствующее лечение.

Пациенты с наследственной непереносимостью фруктозы

Пациентам с наследственной непереносимостью фруктозы не следует принимать препарат Эраксис, за исключением случаев крайней необходимости.

До назначения препарата Эраксис необходимо у каждого пациента собрать подробный анамнез относительно симптомов наследственной непереносимости фруктозы.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ

от 15.03.2023 № 4961

(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Наследственная непереносимость фруктозы еще может быть не диагностирована у младенцев и детей в возрасте младше 2 лет. Лекарственные препараты для внутривенного введения, содержащие фруктозу, могут быть опасными для жизни пациентов этой категории, и их не следует применять за исключением случаев, когда существует острая клиническая необходимость, или отсутствуют альтернативные методы лечения.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Действие на печень

Лабораторные признаки нарушения функции печени наблюдали у здоровых лиц и пациентов, принимавших анидулафунгин. Значительные нарушения функции печени наблюдали у пациентов с серьезными заболеваниями, получавшими наряду с анидулафунгином сопутствующую терапию другими препаратами. Были описаны отдельные случаи тяжелой печеночной недостаточности, гепатит или обострение течения печеночной недостаточности, однако связь этих нарушений с приемом анидулафунгина не установлена. Пациенты, у которых развилась печеночная недостаточность в период терапии анидулафунгином, должны находиться под тщательным контролем, и решение о продолжении терапии анидулафунгином должно приниматься после оценки соотношения риск-польза.

Дети

Не рекомендуется применение анидулафунгина у новорожденных (до 1 месяца). При применении у новорожденных необходимо учитывать лечение распространенного кандидоза, в том числе центральной нервной системы (ЦНС). Доклинические модели инфекции показывают, что для достижения адекватного проникновения препарата в ЦНС необходимы более высокие дозы анидулафунгина, что приводит к воздействию более высоких доз полисорбата 80, который является вспомогательным веществом в составе препарата. Как сообщается в литературных источниках, высокие дозы полисорбатов связаны с развитием потенциально опасной для жизни токсичности у новорожденных.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Доклинические испытания *in vitro* и *in vivo*, а также клинические исследования показали, что анидулафунгин не является клинически важным субстратом, индуктором или ингибитором изоферментов цитохрома P₄₅₀. Исследование лекарственных взаимодействий проводили только у взрослых пациентов. Анидулафунгин демонстрировал

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ

от 15.03.2023 № 4961

(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

незначительную величину почечного клиренса ($< 1\%$). При комбинированной терапии вероятность взаимодействия с другими лекарственными средствами минимальна.

Исследования *in vitro* показали, что анидулафунгин не метаболизируется цитохромом P₄₅₀ человека или изолированными гепатоцитами человека, и что в клинически значимых концентрациях анидулафунгин только незначительно ингибирует активность изоферментов цитохромом P₄₅₀ человека (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A).

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

При совместном применении с анидулафунгином не наблюдалось никаких клинически значимых лекарственных взаимодействий со следующими лекарственными средствами.

Циклоспорин (субстрат изофермента цитохрома CYP3A4)

При введении анидулафунгина здоровым добровольцам в дозе 100 мг/сут после насыщающей дозы 200 мг/сут или в комбинации с циклоспорином в дозе 1,25 мг/кг перорально 2 раза в сутки, циклоспорин лишь незначительно влиял на максимальные равновесные концентрации ($C_{\max}$) анидулафунгина, однако показатель площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) при этом возрастал на 22 %. Исследование *in vitro* показало, что анидулафунгин не влияет на метаболизм циклоспорина. Наблюдавшиеся нежелательные явления совпадали с описанными в других исследованиях, где изучался только анидулафунгин. При совместном применении ни для одного из препаратов коррекции дозы не требуется.

Вориконазол (ингибитор и субстрат изоферментов цитохрома CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4)

В исследовании 17 здоровых добровольцев получали анидулафунгин в дозе 100 мг/сут после насыщающей дозы 200 мг; только вориконазол 200 мг 2 раза в сутки перорально после насыщающей дозы 400 мг 2 раза в первые сутки; затем оба препарата. При этом равновесные $C_{\max}$ и AUC при совместном применении препаратов изменялись незначительно. При совместном применении не требуется коррекция дозы ни для одного из препаратов.

Такролимус (субстрат изофермента цитохрома CYP3A4)

В исследовании 35 здоровых добровольцев принимали такролимус однократно перорально в дозе 5 мг, затем получали анидулафунгин в дозе 100 мг/сут после ударной дозы 200 мг; затем - оба препарата. Равновесные $C_{\max}$ и AUC анидулафунгина и такролимуса при совместном применении препаратов изменялись незначительно. При совместном применении не требуется коррекция дозы ни для одного из препаратов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.03.2023 № 4961
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Липосомальный амфотерицин В

Фармакокинетику анидулафунгина изучали у 27 пациентов, получавших анидулафунгин в дозе 100 мг/сут, которым также вводили липосомальный амфотерицин В в дозе до 5 мг/кг/сут. Популяционный фармакокинетический анализ показал, что комбинированный прием липосомального амфотерицина В незначительно влиял на фармакокинетику анидулафунгина. Коррекция дозы анидулафунгина не требуется.

Рифампицин (мощный индуктор цитохрома P₄₅₀)

Фармакокинетику анидулафунгина изучали у 27 пациентов, получавших анидулафунгин в дозе 50 мг/сут или 75 мг/сут, которым также вводили рифампицин в дозе до 600 мг/сут. Комбинированный прием рифампицина незначительно влиял на фармакокинетику анидулафунгина. Коррекция дозы анидулафунгина не требуется.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

В экспериментальных исследованиях репродуктивная токсичность анидулафунгина не выявлена. Возможный риск для человека неизвестен. Данных контролируемых исследований о применении анидулафунгина у беременных женщин нет.

Поэтому при беременности анидулафунгин следует применять, только если ожидаемая польза для матери явно превосходит потенциальный риск для плода.

Лактация

На экспериментальных моделях показано, что анидулафунгин выделяется с молоком. Неизвестно, выделяется ли анидулафунгин с грудным молоком у женщин. Решение о продолжении/прекращении терапии анидулафунгином следует принимать с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии анидулафунгином для матери.

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

Данных о влиянии анидулафунгина на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами нет. В связи с опасностью развития неврологических нарушений (головокружение, судороги, нарушение зрительного восприятия), Эраксис следует с осторожностью назначать лицам, управляющим транспортом и занимающимся

видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрой двигательной реакции.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

По данным клинических исследований нежелательные явления, наблюдавшиеся на фоне приема препарата Эраксис, были слабыми или умеренными и редко приводили к отмене препарата. Связанные с инфузией препарата нежелательные явления включали сыпь, крапивницу, «приливы», зуд, одышку, бронхоспазм и артериальную гипотензию.

Табличное резюме нежелательных реакций

Перечисленные ниже нежелательные явления, связанные с применением препарата были классифицированы в соответствии с частотой: очень часто ($\leq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко (от $\leq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко (от $< 1/10000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Класс системы органов	Очень часто ($\leq 1/10$)	Часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Редко (от $\leq 1/10000$ до $< 1/1000$)	Очень редко (от $< 1/10000$)	Частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно)
Инфекции и инвазии			Фунгемия, колит, ассоциированный с <i>Clostridium difficile</i> , кандидоз, кандидоз ротовой полости			

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.03.2023 № 4961
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		Тромбоцитопения, коагулопатия	Тромбоцитоз			СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь
Нарушения со стороны иммунной системы						Анафилактический шок, анафилактические реакции
Нарушения метаболизма и питания		Гиперкалиемия, гипокалиемия, гипомагниемия	Гипергликемия, гиперкальциемия, гипернатриемия			
Нарушения со стороны нервной системы		Судороги, головная боль				
Нарушения со стороны органа зрения			Боль в глазах, нарушения зрения, нечеткое зрение			
Нарушения со стороны сердца			Фибрилляция предсердий, синусовая аритмия, желудочковая экстрасистолия, блокада правой ножки пучка Гиса			

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.03.2023 № 4961
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Нарушения со стороны сосудов		«Приливы» крови к коже лица	Тромбоз, артериальная гипертензия, ощущение жара	СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь		
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения						Бронхо-спазм
Желудочно-кишечные нарушения		Диарея, повышение концентрации билирубина, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы, аспартатамино-трансферазы, аланинамино-трансферазы	Боль в верхней части живота, рвота, непроизвольная дефекация, тошнота, запор, холестаз			
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Сыпь, зуд	Крапивница, генерализованный зуд			

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.03.2023 № 4961
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани			Боль в спине			
Общие нарушения и реакции в месте введения			Боль в месте инфузии			
Лабораторные и инструментальные данные		Снижение числа тромбоцитов, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови, удлинение интервала QT на ЭКГ	Снижение концентрации магния и калия в сыворотке крови, повышение количества тромбоцитов, повышение концентрации мочевины в сыворотке крови, повышение активности амилазы, липазы в сыворотке крови, изменения на ЭКГ			

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.03.2023 № 4961
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Описание отдельных нежелательных реакций

В отчете по безопасности на основе полного клинического исследования (II и III фаза, 669 пациентов) описаны следующие нежелательные явления (все из них нечастые, $\geq 1/1000$, $< 1/100$): нейтропения, лейкопения, анемия, гиперурикемия, гипокальциемия, гипонатриемия, гипоальбуминемия, гипофосфатемия, возбуждение, делирий, спутанность сознания, слуховые галлюцинации, головокружение, парестезия, демиелинизация центральных отделов варолиева моста, изменение вкуса, синдром Гийена-Барре, тремор, расстройство зрительного восприятия, глухота на одно ухо, флебит, поверхностный тромбофлебит, артериальная гипотензия, лимфангит, диспепсия, сухость во рту, язва пищевода, некроз печени, ангионевротический отек, гипергидроз, миалгия, моноартрит, почечная недостаточность, гематурия, гипертермия, озноб, периферические отеки, реакция в месте введения, повышение активности креатинфосфокиназы в сыворотке крови, повышение активности лактатдегидрогеназы в сыворотке крови, снижение количества лимфоцитов.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Дети

Безопасность анидулафунгина исследовали в проспективном, открытом, несравнительном исследовании у 68 пациентов детского возраста (от 1 месяца до 18 лет) с инвазивным кандидозом, включая кандидемию (см. раздел 5.2). Профиль нежелательных явлений у этих 68 пациентов детского возраста был аналогичен профилю, наблюдаемому у взрослых с инвазивным кандидозом, включая кандидемию, но побочные явления со стороны печени и желчевыводящих путей, в частности повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) возникали у данных пациентов детского возраста чаще, чем у взрослых пациентов. Хотя вероятность или различия в степени тяжести основного заболевания могли способствовать тому, но, тем не менее, нельзя исключать тот факт, что нежелательные реакции со стороны печени и желчевыводящих путей чаще встречаются у пациентов детского возраста, по сравнению с взрослыми пациентами.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.03.2023 № 4961
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Тел.: +7 (499) 578-02-20

Эл.почта: info@roszdravnadzor.gov.ru

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

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова 13 (БЦ "Нурсаулет 2")

Тел.: +7 (7172) 235-135

Эл.почта: farm@dari.kz

<https://www.ndda.kz/>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Тел. отдела фармаконадзора: +375 (17) 242-00-29

факс: +375 (17) 242-00-29

Эл.почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<http://www.rceth.by>

4.9. Передозировка

Симптомы

При случайном однократном введении анидулафунгина в дозе 400 мг в качестве насыщающей дозы клинически значимых нежелательных явлений не наблюдалось.

При введении анидулафунгина 10 здоровым добровольцам в насыщающей дозе 260 мг с последующим дозированием по 130 мг в сутки препарат переносился хорошо. Дозозависимой токсичности не выявлено. У 3 из 10 испытуемых наблюдали преходящее бессимптомное повышение уровня трансаминаз (менее 3-кратного превышения нормы).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.03.2023 № 4961
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

В течение клинического исследования у детей, один из участников исследования получил 2 дозы анидулафунгина, что составляло 143% от ожидаемой дозы. Клинически значимых нежелательных реакций зарегистрировано не было.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Лечение

При передозировке анидулафунгина необходимо применять симптоматическую терапию. Анидулафунгин не выводится при гемодиализе.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противогрибковые препараты системного действия, другие противогрибковые препараты системного действия.

Код АТХ: J02AX06

Механизм действия

Анидулафунгин является полусинтетическим эхинокандином, липопептидом, синтезированным из продукта ферментации *Aspergillus nidulans*.

Анидулафунгин селективно ингибирует 1,3-β-D гликан синтетазу, важный компонент клеточной стенки грибов. В клетках млекопитающих 1,3-β-D гликан синтетаза отсутствует. Установлено, что анидулафунгин обладает фунгицидной активностью в отношении *Candida* spp., а также подавляет клеточный рост *Aspergillus fumigatus*.

Фармакодинамические эффекты

Активность in vitro

К анидулафунгину чувствительны *Candida* spp., включая *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. lusitaniae* и *C. guilliermondii*, а также *Aspergillus* spp., включая *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* и *A. terreus*. Анидулафунгин активен в отношении возбудителей микозов, резистентных к противогрибковым препаратам других классов.

Минимальную подавляющую концентрацию (МПК) определяли по стандартному методу CLSI M27 и M38 для дрожжей. Связь между активностью анидулафунгина *in vitro* и клиническим результатом не установлена.

Активность in vivo

В эксперименте анидулафунгин, введенный парентерально был эффективен в отношении

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.03.2023 № 4961
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0903)

Candida spp. как при нормальном, так и при нарушенном иммунитете. Лечение анидулафунгином увеличивало выживаемость, а также уменьшало вызванное *Candida* spp. поражение органов. В эксперименте моделировали развившиеся на фоне нейтропении диссеминированную инфекцию, вызванную *C. albicans*, резистентный к флуконазолу кандидоз пищевода/полости рта, вызванный *C. albicans*, а также резистентную к флуконазолу диссеминированную инфекцию, вызванную *C. glabrata*. Анидулафунгин также был эффективен при экспериментальном аспергиллезе, вызванном *Aspergillus fumigatus*.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Комбинация с другими противогрибковыми препаратами

Исследования *in vitro* показали, что анидулафунгин в комбинации с флуконазолом, итраконазолом и амфотерицином В не является антагонистом указанных препаратов в отношении штаммов *Candida* spp. Клиническое значение этих результатов неизвестно.

В исследованиях *in vitro* оценивали чувствительность *Aspergillus* spp. к анидулафунгину в комбинации с итраконазолом, вориконазолом и амфотерицином В. При комбинации анидулафунгина и амфотерицина В было показано отсутствие взаимодействия между препаратами у 16 из 26 изолятов, в то время как у 18 из 26 изолятов наблюдали синергизм при комбинации анидулафунгина с итраконазолом или вориконазолом. Клиническое значение этих результатов неизвестно.

5.2. Фармакокинетические свойства

Анидулафунгин при однократном введении имеет линейную фармакокинетику в широком диапазоне суточных доз (от 15 мг до 130 мг).

Коэффициент вариальности AUC для здоровых добровольцев, больных и в особых группах пациентов исследования составил около 25 %. Равновесное состояние достигалось в первые сутки после приема насыщающей дозы (удвоенной поддерживающей дозы).

Распределение

Анидулафунгин быстро распределяется в тканях организма (время полуабсорбции составляет около 0,5-1 час). Объем распределения составляет около 30-50 л, что примерно равно общему объему жидкости в организме. Анидулафунгин в значительной степени связывается с белками плазмы крови (степень связывания > 99 %).

Биотрансформация

Метаболизм анидулафунгина в печени не установлен. Поскольку анидулафунгин не является клинически значимым субстратом, индуктором или ингибитором изоферментов цитохрома P₄₅₀, маловероятно, что анидулафунгин оказывает клинически значимое влияние на метаболизм препаратов, который происходит с участием системы цитохрома P₄₅₀.

При физиологических значениях температуры и pH анидулафунгин претерпевает медленную химическую деградацию, превращаясь в пептид с открытым кольцом, лишенный противогрибковой активности. Время полураспада анидулафунгина при физиологических условиях составляет приблизительно 24 часа. *In vivo* пептид с открытым кольцом последовательно расщепляется на другие пептиды и элиминирован, в основном, путем экскреции с желчью.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Элиминация

Клиренс анидулафунгина составляет около 1 л/час. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет около 24 часов, а терминальное время полувыведения составляет 40-50 часов. В клиническом исследовании на здоровых добровольцах с использованием единой дозы (около 88 мг) меченого радиоактивным изотопом углерода (^{14}C) анидулафунгина, установлено, что около 30 % введенной дозы элиминировалось кишечником в течение 9 дней, причем доля неизмененного продукта составляла менее 10 %. Менее 1 % введенного меченого препарата выводилось почками. Через 6 дней после приема препарата концентрации анидулафунгина снижались ниже предела определения. Через 8 недель после приема препарата его концентрации в крови, моче и кале были пренебрежимо малы.

Линейность (нелинейность)

Анидулафунгин при однократном введении имеет линейную фармакокинетику в широком диапазоне суточных доз (от 15 мг до 130 мг).

Пациенты с грибковыми инфекциями

По данным популяционного фармакокинетического анализа фармакокинетика анидулафунгина у пациентов с грибковыми инфекциями аналогична таковой у здоровых лиц. В диапазоне суточных доз от 100 мг до 200 мг и при скорости инфузии 1 мг/мин C_{max} и минимальная концентрация (C_{min}) составляют около 7 мг/л и 3 мг/л, соответственно, а средняя равновесная AUC - около 110 мг·час/л.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.03.2023 № 4961
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Вес

Вес пациента практически не влияет на фармакокинетику анидулафунгина.

Пол

Концентрации анидулафунгина в плазме крови здоровых мужчин и женщин были сходными. В исследованиях с использованием нескольких доз анидулафунгина было показано, что у мужчин клиренс анидулафунгина несколько ускорен (приблизительно на 22 %).

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Лица пожилого возраста

У пожилых людей (пациенты в возрасте ≥ 65 лет, средний клиренс 1,07 л/час) по данным популяционного фармакокинетического анализа средний клиренс анидулафунгина несколько отличается от такового в других возрастных группах (пациенты в возрасте < 65 лет, средний клиренс 1,22 л/час), при этом колебания значений клиренса анидулафунгина были сходными.

ВИЧ инфицированные пациенты

Коррекция дозы у ВИЧ-инфицированных пациентов с различными типами антиретровирусной терапии не требуется.

Печеночная недостаточность

Анидулафунгин не метаболизируется в печени. Концентрация анидулафунгина в плазме крови у пациентов с печеночной недостаточностью любой степени (классы А, В и С по классификации Чайлд-Пью) не увеличивалась. Хотя у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности (класс С по классификации Чайлд-Пью) наблюдалось небольшое уменьшение AUC, оно не выходило за рамки величин у здоровых добровольцев.

Почечная недостаточность

Анидулафунгин практически не выводится почками (клиренс < 1 %). В клинических исследованиях у пациентов с легкой, средней, тяжелой или терминальной стадией почечной недостаточности фармакокинетика анидулафунгина была сходной с таковой у пациентов с нормальной функцией почек. Анидулафунгин не выводится при гемодиализе и его можно применять независимо от времени проведения гемодиализа.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.03.2023 № 4961
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Дети

Фармакокинетика анидулафунгина изучалась у 24 иммунокомпрометированных детей (от 2 до 11 лет) и подростков (от 12 до 17 лет) с нейтропенией. Равновесное состояние достигалось в первые сутки после приема насыщающей дозы (или удвоенной поддерживающей дозы), а равновесные C_{max} и AUC_{ss} возрастали в дозозависимом порядке. После введения препарата в суточных поддерживающих дозах 0,75 мг/кг/сут и 1,5 мг/кг/сут детям в возрасте от 2 до 17 лет системные показатели были сопоставимы с таковыми у взрослых при введении препарата в дозах 50 мг/сут и 100 мг/сут, соответственно.

Фармакокинетика анидулафунгина изучалась в проспективном, открытом, несравнительном клиническом исследовании у 66 пациентов детского возраста (от 1 месяца до 18 лет) после введения нагрузочной дозы 3,0 мг/кг и поддерживающей дозы 1,5 мг/кг/сут. Согласно объединенным данным популяционного фармакокинетического анализа у взрослых пациентов и детей с инвазивным кандидозом, включая кандидемию, средние параметры экспозиции ($AUC_{0-24,ss}$ и $C_{min,ss}$) в равновесном состоянии у всех пациентов во всех возрастных группах (от 1 месяца до 2 лет, от 2 до 5 лет и от 5 до 18 лет) были сопоставимы с таковыми у взрослых пациентов, получавших нагрузочную дозу 200 мг и поддерживающую дозу 100 мг/сут. Клиренс анидулафунгина, скорректированного по массе тела (л/ч/кг), и объем распределения в равновесном состоянии (л/кг) были аналогичны во всех возрастных группах.

5.3. Данные доклинической безопасности

Не применимо.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Фруктоза

Маннитол

Полисорбат 80

Винная кислота

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами или электролитами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.03.2023 № 4961
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

6.3. Срок годности (срок хранения)

Лиофилизат

3 года.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Восстановленный раствор

Восстановленный раствор можно хранить при температуре 25 °С в течение 24 часов. Химическая и физическая стабильность восстановленного раствора составляет 24 часа при температуре 25 °С.

С микробиологической точки зрения при приготовлении и хранении в асептических условиях восстановленный раствор можно применять в течение 24 часов при температуре 25 °С.

Раствор для инфузий:

Раствор для инфузий можно хранить в течение 48 часов при температуре 25 °С. Не замораживать. Химическая и физическая стабильность инфузионного раствора составляет 48 часов при температуре 25 °С.

С микробиологической точки зрения при приготовлении и хранении в асептических условиях раствор для инфузий можно применять в течение 48 часов после приготовления при температуре 25 °С.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 2 до 8°C.

Лиофилизат можно хранить в течение 96 часов при температуре 25 °С, затем его можно снова поместить в холодильник.

Условия хранения после восстановления и разведения лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Количество препарата, содержащее 100 мг лиофилизата во флакон прозрачного бесцветного стекла (тип I), укупоренный резиновой пробкой и герметичным алюминиевым колпачком с пластиковой крышкой типа «флип-офф».

1 флакон вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.03.2023 № 4961
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

лекарственного препарата или отходов, полученных после применения
лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Инструкция по приготовлению раствора для инфузий

Препарат Эраксис выпускается во флаконах для однократного применения.

Препарат Эраксис следует восстанавливать водой для инъекций и затем развести **ТОЛЬКО** 0,9 % раствором натрия хлорида для инфузий или 5 % раствором декстрозы для инфузий.

ВНИМАНИЕ: совместимость восстановленного анидулафунгина с другими препаратами для внутривенного введения, а также растворами, неизвестна.

Восстановление

В асептических условиях во флакон добавляют 30 мл воды для инъекций и получают раствор, содержащий анидулафунгин в концентрации около 3,33 мг/мл. Восстановление может занять около 5 минут.

Восстановленный раствор можно хранить при температуре 25 °С в течение 24 часов.

Разведение и инфузия

Лекарственные препараты для парентерального введения перед введением следует проверять визуально на предмет наличия видимых частиц и видимого окрашивания раствора, если позволяют раствор и ёмкость. При обнаружении видимых частиц или видимого окрашивания раствор следует уничтожить.

Взрослые пациенты

В асептических условиях восстановленный раствор переносят из флакона в инфузионный пакет (или флакон), содержащий 0,9 % раствор натрия хлорида для инфузий или 5 % раствор декстрозы для инфузий для достижения необходимой концентрации анидулафунгина. В таблице ниже приведены способ разведения до концентрации 0,77 мг/мл для конечного раствора для инфузий и инструкции по приготовлению инфузионного раствора.

Готовый раствор для инфузии следует хранить при температуре 25 °С и использовать в течение 48 часов.

Приготовление раствора для инфузий

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.03.2023 № 4961
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Дозировка	Необходимый объем восстановленного раствора	Необходимый объем растворителя ^А	Полный объем инфузионного раствора ^В	Скорость инфузии	Минимальная продолжительнос ть инфузии
100 мг	30 мл	100 мл	130 мл	1,4 мл/мин или 84 мл/час	90 мин

^А 0,9 % раствор натрия хлорида для инфузий или 5 % раствор декстрозы для инфузий

^В Концентрация раствора для инфузий составляет около 0,77 мг/мл.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Применение у детей

Для детей в возрасте от 1 месяца до 18 лет объем инфузионного раствора, необходимый для введения дозы, будет варьироваться в зависимости от массы тела пациента. Восстановленный раствор необходимо дополнительно развести до концентрации 0,77 мг / мл для получения конечного раствора для инфузии. Рекомендуется применять программируемый шприцевой или инфузионный насос.

Скорость инфузии не должна превышать 1,1 мг/мин, что эквивалентно 1,4 мл/мин или 84 мл/час при восстановлении и растворении согласно инструкциям (см. разделы 4.2, 4.4).

1. Необходимо рассчитать дозу для пациента и восстановить содержимое флакона в соответствии с инструкциями по восстановлению, чтобы обеспечить концентрацию раствора около 3,33 мг/мл (см. разделы 4.2, 4.4).
2. Необходимо рассчитать требуемый объем (мл) восстановленного анидулафунгина:
 - Объем анидулафунгина (мл) = доза анидулафунгина (мг) ÷ 3.33 мг/мл.
3. Необходимо рассчитать общий объем раствора (мл), требуемого для обеспечения концентрации конечного раствора для инфузий 0.77 мг/мл.
 - общий объем раствора (мл) = доза анидулафунгина (мг) ÷ 0.77 мг/мл.
4. Необходимо рассчитать объем растворителя [5 % раствор декстрозы для инфузий, или 0,9% раствор хлорида натрия для инфузий (физиологический раствор)], необходимый для приготовления раствора:
 - Объем растворителя (мл) = общий объем раствора (мл) – объем анидулафунгина (мл).
5. В асептических условиях необходимо перенести требуемые объемы (мл) анидулафунгина и 5 % раствора декстрозы для инфузий или 0,9 % раствора хлорида натрия для инфузий (физиологического раствора) в шприц для инфузий или инфузионный пакет (или флакон), необходимый для введения.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.03.2023 № 4961
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Пфайзер Инк.

66 Хадсон Бульвар Ист, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк 10001-2192, США

Тел.: +1 (212) 733-23-23

<https://www.pfizer.com/contact/email>

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Пфайзер Инновации»

Адрес: 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)

Тел.: +7 (495) 287-50-00

Факс: +7 (495) 287-53-00

Эл.почта: Russia@pfizer.com

Республика Беларусь

Представительство Частной компании с ограниченной ответственностью «Pfizer Export B.V.» (Королевство Нидерландов) в Республике Беларусь

Адрес: 220036, г. Минск, пр. Дзержинского 8, офис 403

Тел.: +375 (17) 309-38-00

Факс: +375 (17) 309-38-19

Эл.почта: belarusro@pfizer.com

Республика Казахстан

Филиал компании Pfizer Export B.V. (Пфайзер Экспорт Би.Ви.) в Республике Казахстан

Адрес: 050000, г. Алматы, Медеуский район, пр. Н. Назарбаева, д. 100/4

Тел.: +7 (727) 250 09 16

Факс: +7 (727) 250 42 09

Эл.почта: PfizerKazakhstan@pfizer.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.03.2023 № 4961
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

Дата первой регистрации:

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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