



Мировой лидер в антимикробной терапии\*\*

# Эраксис® – правильный выбор для ранней эмпирической терапии инвазивных кандидозов у взрослых пациентов<sup>1</sup>

Для инвазивных микозов характерны:<sup>2</sup>

- Тяжёлые клинические проявления
- Агрессивное течение
- Высокая летальность

Поэтому чрезвычайно важно:

- Выбирать правильную терапию
- Начинать лечение незамедлительно до микробиологического/лабораторного подтверждения инвазивного кандидоза

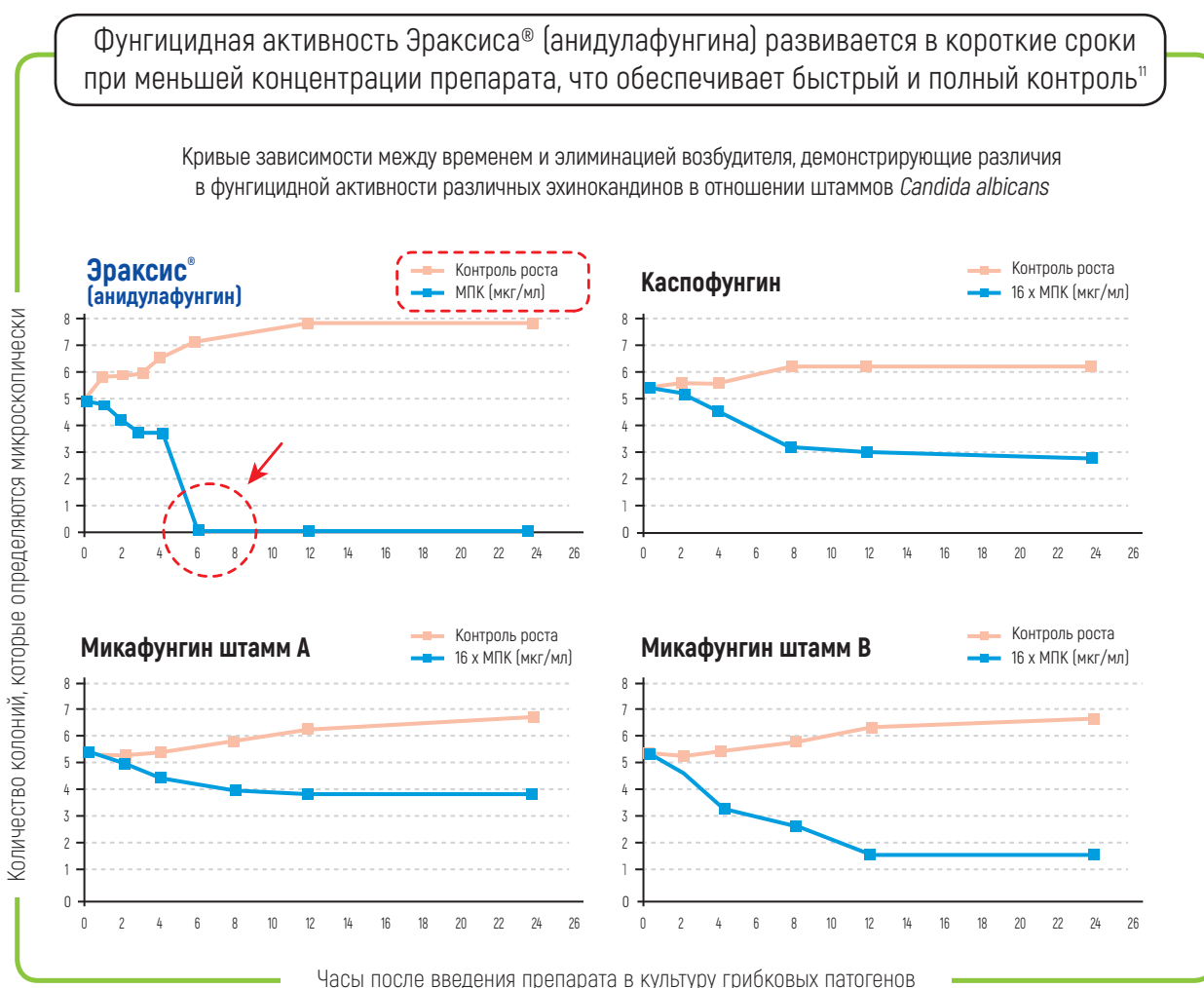


**Эраксис**  
(анидулафунгин в/в)

# Широкий спектр эффективного действия и высокая активность в отношении значимых возбудителей инвазивных кандидозов, в том числе в составе биоплёнок<sup>3-7</sup>

**Оперативное начало и мощное действие при кандидемии и инвазивном кандидозе (в т. ч. кандидозе глубоких тканей, абсцессах и грибковых перитонитах)<sup>11</sup>**

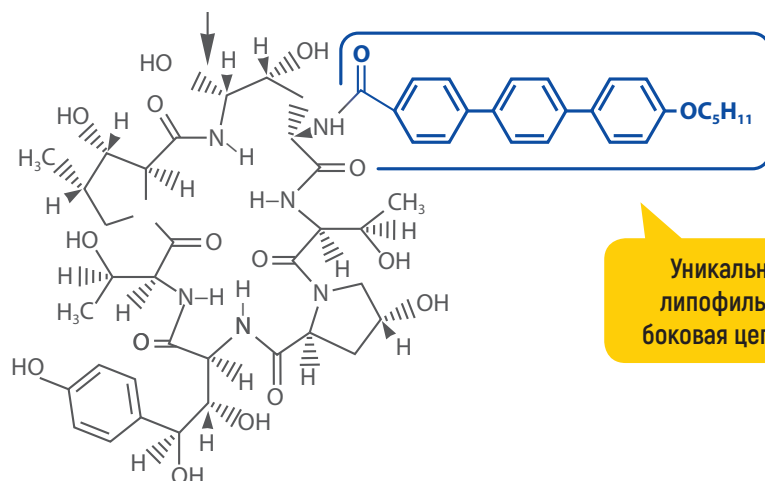
**В течение первых суток** терапии достигается равновесная фунгицидная концентрация в плазме<sup>10</sup>



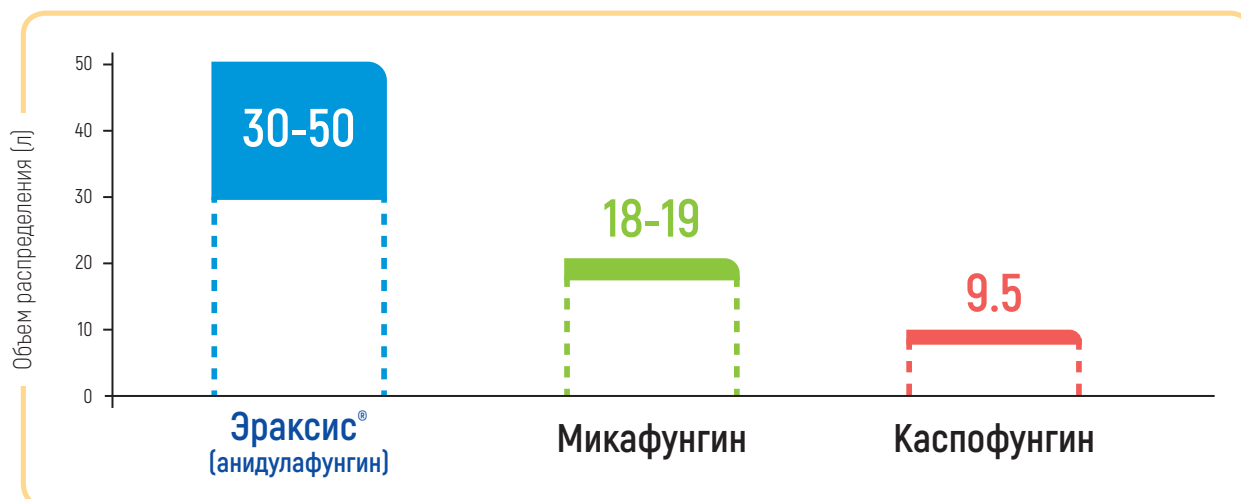
**Эраксис® (анидулафунгин) обладает наибольшей активностью среди всех эхинокандинов в отношении:**

- Большинства штаммов *Candida spp. (in vitro)*<sup>3-7</sup>
- Клинически значимых подвидов *Candida* (в т. ч. *C. krusei* и *C. parapsilosis*)<sup>8-10</sup>
- *Candida spp* в составе биоплёнок<sup>4</sup>

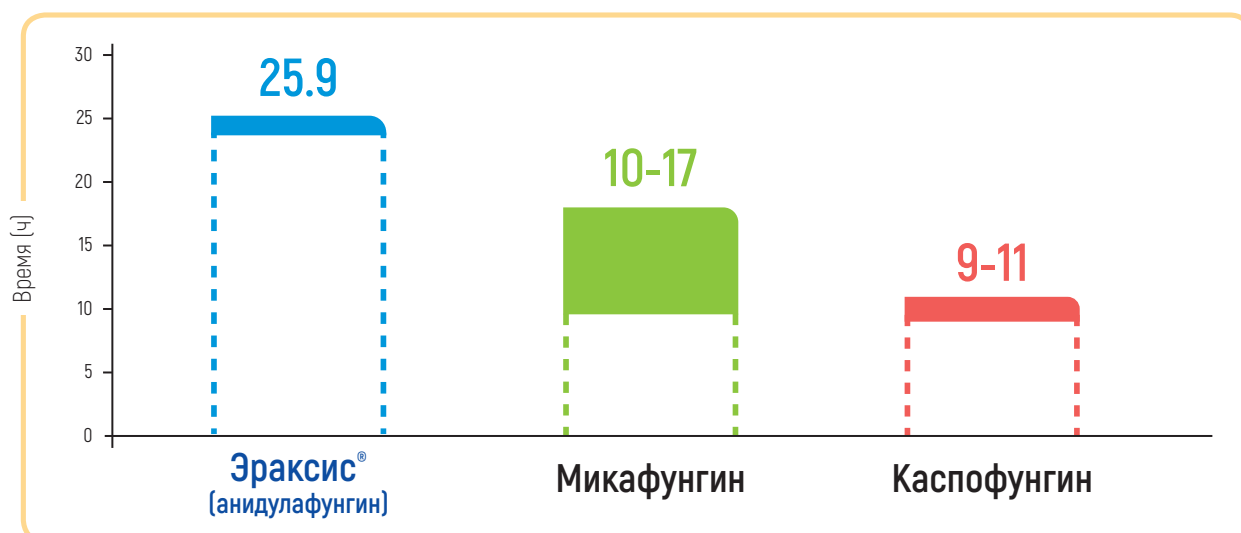
**Эраксис®: Уникальная химическая структура определяет большой объём распределения и высокую фунгицидную активность<sup>8</sup>**



Большой объём распределения обеспечивает быстрое проникновение в ткани<sup>8,12-14</sup>



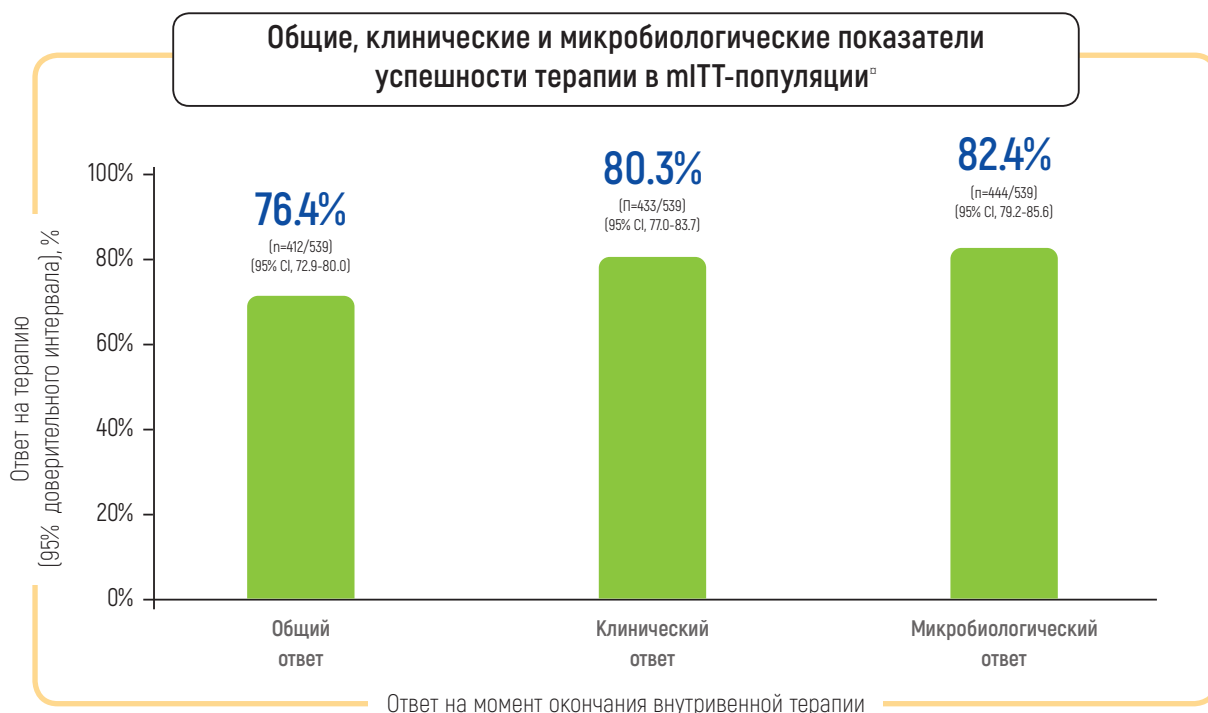
Эраксис® (анидулафунгин) обеспечивает стабильную фунгицидную концентрацию благодаря самому большому периоду полувыведения<sup>8,12,13,15</sup>



## Эраксис® – эхинокандин, доказавший своё несомненное преимущество перед флуконазолом<sup>16</sup>

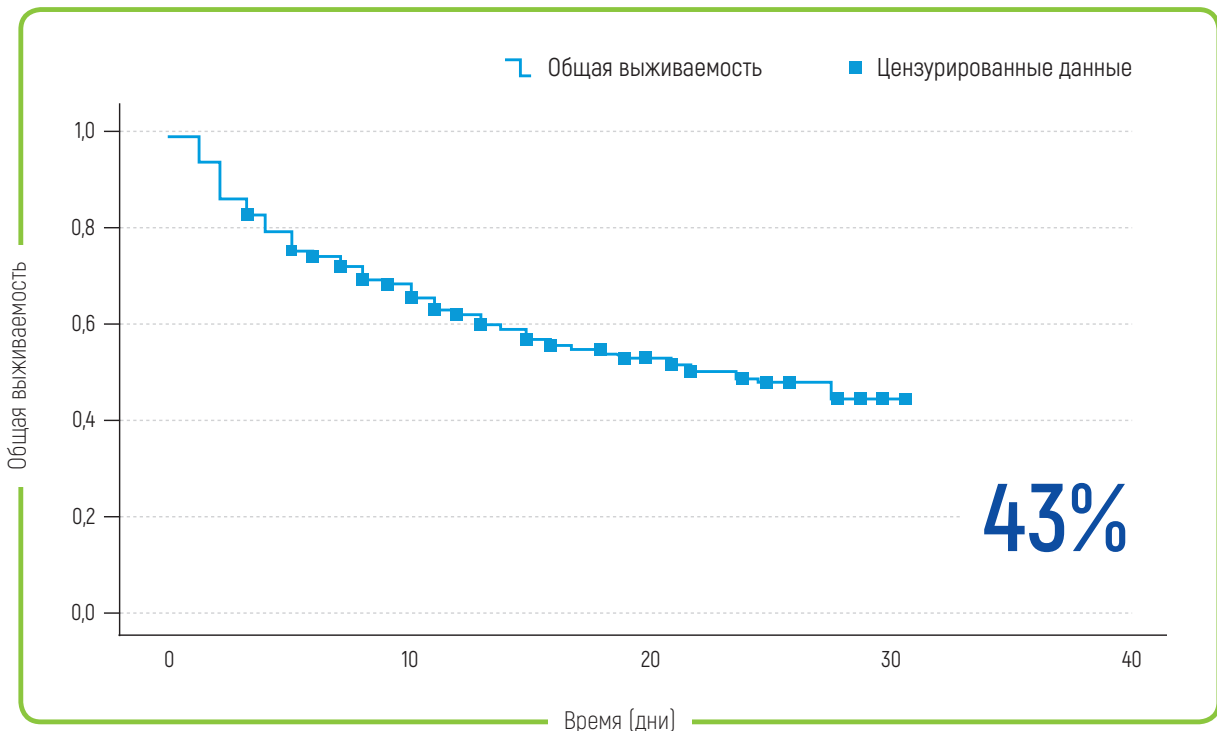


## Эффективность Эраксиса доказана у 539 пациентов с инвазивным кандидозом (метаанализ шести клинических исследований)<sup>17</sup>



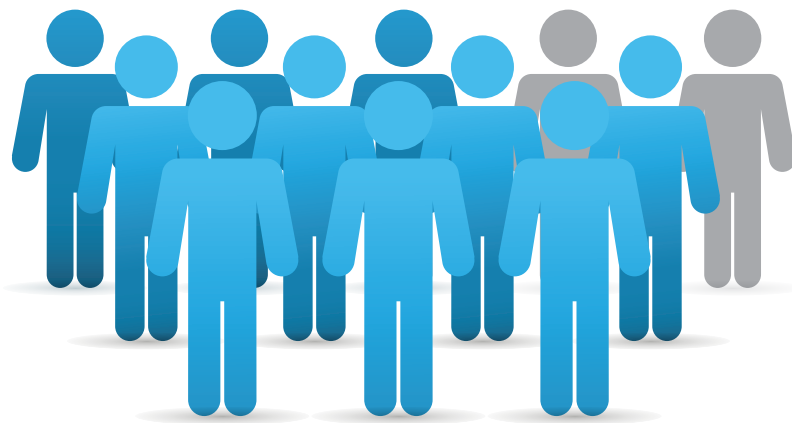
<sup>а</sup> mITT-популяция - модифицированная популяция пациентов, получивших не менее одной дозы препарата

Анализ исследования **КРИТ**, включавшего **различные виды противогрибковой терапии**,<sup>#</sup> продемонстрировал, что общая выживаемость при инвазивном кандидозе не превышала **43%**<sup>19</sup>



<sup>#</sup> Флуконазол – 67%, Каспофунгин – 13%, Амфотерицин В дезоксихолат – 10%, Вориконазол – 4%, Липид-амфотерицин В – 4%, Микафунгин – 1%

При назначении **Эраксиса в монотерапии общая выживаемость при инвазивном кандидозе превышает 75%**<sup>4</sup>

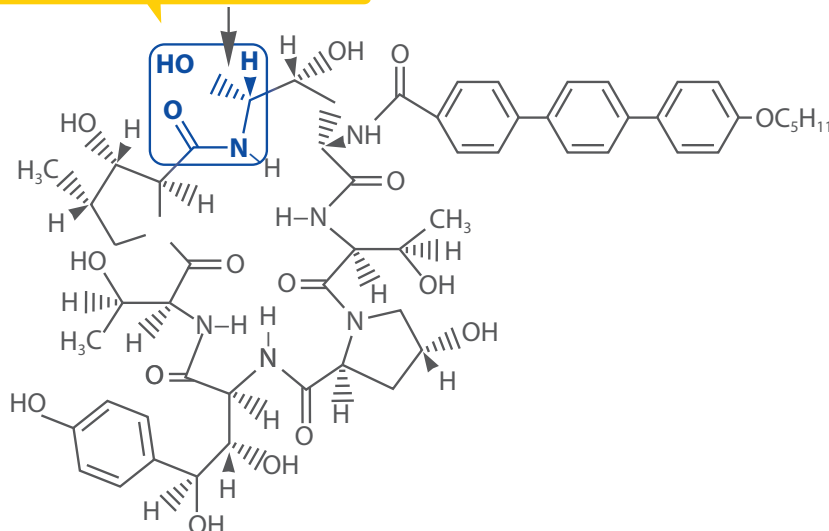


Общая выживаемость обследованных пациентов с инвазивным кандидозом в течение 30 суток от начала применения Эраксиса составила

**78%**

## Эраксис®: Уникальный механизм элиминации

Место химической деградации



В отличие от других эхинокандинов Эраксис® не подвергается метаболизму в печени. А при физиологических значениях температуры и pH Эраксис® претерпевает медленную химическую деградацию, превращаясь в пептид с открытым кольцом.<sup>8,12,13</sup>

## Эраксис®: не требуется коррекция дозы даже в случаях тяжёлой печёночной и почечной недостаточности<sup>8</sup>

Дисфункции печени и почек характерны для пациентов ОРИТ<sup>α 20-23</sup>

### Печёночная дисфункция

- наблюдается не менее чем у 30% пациентов ОРИТ<sup>20</sup>
- ассоциирована с шоковым состоянием, сепсисом, РЕЕР-режимом ИВЛ и большим объёмом оперативного вмешательства<sup>21,22</sup>
- является фактором риска высокой смертности<sup>21,22</sup>

### Почечная дисфункция

- частота развития ОПН<sup>β</sup> в отделениях ОРИТ составляет около 20%<sup>21</sup>
- гемодиализ – независимый фактор риска высокой смертности, в том числе у пациентов с кандидемией вне нейтропении, получающих флуконазол<sup>23</sup>

<sup>α</sup> ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

<sup>β</sup> ОПН – острая почечная недостаточность

**Эраксис®: Уникальная фармакокинетика – возможность применения при тяжёлой почечной и печёночной недостаточности**<sup>8,12,13,23</sup>

	Метаболизм в печени	Элиминация	Коррекция дозы при печёночной недостаточности	Коррекция дозы при почечной недостаточности
Эраксис® (анидулафунгин)	Нет	Неактивные метаболиты выделяются с калом; практически не выводится с почками (клиренс < 1%)	Не требуется, в т. ч. в случаях тяжёлой печёночной недостаточности	Не требуется
Каспофунгин	Медленно метаболизируется путём гидролиза и N-ацетилирования с образованием пептидного соединения с открытым кольцом	Выводится почками, также выделяется с калом	Требуется у взрослых с умеренной печёночной недостаточностью. Клинического опыта применения при тяжёлой печёночной недостаточности нет	Не требуется
Микафунгин	Множественные пути метаболизма, главным образом в печени, с вовлечением системы цитохрома P450	В основном выделяется с калом, дополнительный путь – почечная экскреция	Применение не рекомендовано. Недостаточно данных у пациентов с дисфункцией печени	Не требуется
Флуконазол	Метаболизм минимален	Выделяется главным образом почками	Назначать с осторожностью. Мало данных у пациентов с дисфункцией печени	Требуется, в зависимости от клиренса креатинина и при гемодиализе







- 200 мг в/в в первые сутки, далее 100 мг в/в
- Нет необходимости коррекции дозы в зависимости от возраста, веса, пола, расы, функции печени и почек, наличия ВИЧ-инфекции

Препарат	Дозировка		Коррекция дозы у взрослых пациентов
	Нагрузочная доза	Поддерживающая доза	
<b>Анидулафунгин<sup>8</sup></b>	<b>200 мг</b>	<b>100 мг</b>	<b>Не требуется</b>
Каспофунгин <sup>12</sup>	70 мг	50 мг (≤ 80 кг)	Совместное назначение с индукторами ферментов – поддерживающая доза 70 мг в сутки. Печёночная недостаточность (шкала Чайлд-Пью 7-9 баллов) – 35 мг в сутки
Микафунгин <sup>13</sup>	100 мг	100 мг	При отсутствии адекватного клинического/микробиологического ответа: повышение дозы до 200 мг в сутки. Если масса тела не превышает 40 кг, то дозировка 4 мг/кг/сут

## Рекомендован российскими и международными клиническими рекомендациями

### — Российские рекомендации 2018<sup>27</sup>

Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи.

### — Российские рекомендации 2015<sup>1</sup>

Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

### — IDSA 2016<sup>28</sup>

Для терапии кандидемии в первой линии у пациентов вне нейтропении (настоятельно рекомендовано, высокий уровень доказательности) и в состоянии нейтропении (настоятельно рекомендовано, средний уровень доказательности), при абдоминальном кандидозе.

### — ESCMID 2012<sup>29</sup>

Для инициальной таргетной терапии первой линии при кандидозе и инвазивном кандидозе у пациентов вне нейтропении (A-I).

### — ECIL-6 2017<sup>30</sup>

Рекомендовано для терапии кандидемии/инвазивного кандидоза до идентификации возбудителя в общей популяции (A-I) и у пациентов с онкогематологическими заболеваниями (A-II).

# Краткая инструкция по применению препарата ЭРАКСИС®<sup>8</sup>

**МНН:** анидулафунгин

**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:** является полусинтетическим эхинокандином, липопептидом, селективно ингибирует 1,3-β-D гликан синтазу, важный компонент клеточной стенки грибов. Анидулафунгин обладает фунгицидной активностью в отношении *Candida spp.*, а также подавляет клеточный рост *Aspergillus fumigatus*. 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. 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.

**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** инвазивный кандидоз, включая кандидемию; кандидоз пищевода.

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к анидулафунгину или другим компонентам препарата, повышенная чувствительность к другим препаратам класса эхинокандинов (например, каспофунгину).

**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Лечение можно начать до получения результатов лабораторных исследований. Препарат Эраксис® вводят внутривенно. Скорость инфузии не должна превышать 1,1 мг/мин, что эквивалентно 1,4 мл/мин для дозировки 100 мг. Минимальная продолжительность инфузии – 90 мин.

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.

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 УКАЗАНИЯ:** 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 анидула-

фунгином и назначить соответствующее лечение. Раствор препарата Эраксис® не следует смешивать или вводить совместно с другими препаратами или электролитами за исключением 0,9 % раствора натрия хлорида для инфузий (9 мг/мл) или 5 % раствора декстрозы для инфузий (50 мг/мл).

Данных о влиянии анидулафунгина на способность к вождению автотранспорта и управление механизмами нет. В связи с опасностью развития неврологических нарушения (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.

**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** 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. Часто: гиперкалиемия, гипокалиемия, гипомагниемия; диарея, повышение концентрации билирубина, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы; тромбоцитопения, коагулопатия; судороги, головная боль сыпь, зуд; снижение числа тромбоцитов, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови, удлинение интервала QT на ЭКГ.

## **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ:**

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 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).

При совместном применении с анидулафунгином не наблюдалось никаких клинически значимых лекарственных взаимодействий со следующими лекарственными средствами: Циклоспорин (субстрат изофермента цитохрома CYP3A4)

См. полную информацию о препарате в инструкции по медицинскому применению<sup>1</sup>

## Инструкция по приготовлению раствора для инфузий<sup>8</sup>

Препарат Эраксис<sup>®</sup> выпускается во флаконах для однократного применения.

Препарат Эраксис<sup>®</sup> 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. При обнаружении видимых частиц и/или видимого окрашивания раствор следует уничтожить.

### Разведение и инфузия

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 необходимые объемы раствора и растворителя, а также скорость инфузии и минимальная продолжительность инфузии.

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

### Приготовление раствора для инфузий

Дозировка	Необходимый объем восстановленного раствора	Необходимый объем растворителя <sup>а</sup>	Полный объем инфузионного раствора <sup>б</sup>	Скорость инфузии	Минимальная продолжительность инфузии
100 мг	30 мл	100 мл	130 мл	1,4 мл/мин	90 мин

<sup>а</sup> 0,9% раствор натрия хлорида для инфузий или 5% раствор декстрозы для инфузий

<sup>б</sup> Концентрация раствора для инфузий составляет около 0,77 мг/мл.



## Список литературы:

1. Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Российские рекомендации. Издание второе. Москва, 2015
2. Hidden killers: human fungal infections, Gordon Brown, *Sci Transl Med* 4, 165rv13165rv13, September 2018
3. Potency of Anidulafungin Compared to Nine Other Antifungal Agents Tested against *Candida* spp., *Cryptococcus*, and *Aspergillus* spp.: Results from the Global SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008), *Journal of Clinical Microbiology*, Aug.2010, p.2984-2987
4. Ghannoum MA et al. The Role of Echinocandins in *Candida* Biofilm-Related Vascular Catheter Infections: In Vitro and In Vivo Model Systems. *Clin Inf Dis*, Vol. 61, Issue suppl. 6, December 2015, P. S618-S621
5. Glockner A, et al. *Mycoses* 2009;52:476-486
6. Ruan, *Antimicrob Agents Chemother*, 2008
7. Meletiadi J, Curfs-Breuker I, Meis JF, Mouton JW. 2017. In vitro antifungal susceptibility testing of *Candida* isolates with the EUCAST methodology, a new method for ECOFF determination. *Antimicrob Agents Chemother* 61:e02372-16.
8. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЭРАКСИС® ЛП-001066
9. Efficacy and safety of anidulafungin in elderly, critically ill patients with invasive *Candida* infections: a post hoc analysis. George Dimopoulos. *Int J Antimicrobial Agents* 2012
10. Anidulafungin compared with fluconazole in severely ill patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: Support for the 2009 IDSA treatment guidelines for candidiasis, Daniel H Kett, *Critical Care* 2011, 15:R253
11. Echinocandins: Are They All The Same? РК Mukherjee, 2013
12. Инструкция по применению препарата Кансидас®. ГРЛС Рег. № П N014909/01 <http://zdravmedinform.ru/grls/reg-p-n014909-01.html>
13. Инструкция по применению препарата Микамин®. Государственный реестр лекарственных средств, Рег. № ЛСП-009005/09 <http://zdravmedinform.ru/grls/reg-lsr-009005-09.html>
14. Stone JA et al. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:815-823
15. Disposition of Caspofungin Role of Distribution in Determining Stonme 2003
16. Dowell JA et al. *J Clin Pharmacol*. 2004; 44:590-598 Anidulafungin compared with fluconazole in severely ill patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: Support for the 2009 IDSA treatment guidelines for candidiasis Daniel H Kett et al. *Critical Care* 2011, 15:R253 <http://ccforum.com/content/15/5/R253>
17. Kullberg BJ, Vasquez J, Mootsikapun P, et al. Efficacy of anidulafungin in 539 patients with invasive candidiasis: a patient-level pooled analysis of six clinical trials *J Antimicrob Chemother* 2017; 72: 2368-2377doi:10.1093/jac/dkx116 Advanced Access Publication 28 April 2017
18. Результаты проспективного многоцентрового исследования применения анидулафунгина: ЭРА (Эраксис в Российской Федерации), Климко Н.Н. с осавт., *Проблемы медицинской микологии*, 2018, Т.20, №3
19. Klimko N., Vasilyeva N, Chernenkaya T., et al. Invasive candidiasis in intensive care units: results of prospective multicenter study in Russia. *ECCMID* 2015.
20. Brienza N., et al. *Intensive Care Med*. 2006;32:267-274
21. Российское национальное эпидемиологическое исследование «ЭВИДЭНС». Журнал «Анестезиология и реаниматология» № 5, 2014, с.33-36
22. Dodds Ashley E.S., et al. *Clin Infect Dis*.2006;43 (suppl.1):828-839
23. Инструкция по применению препарата Дифлюкан, Государственный реестр лекарственных средств Рег. № П N013546/02 <http://zdravmedinform.ru/grls/reg-p-n013546-02.html>
24. Anidulafungin: when and how? The clinician's view. Jomy George, 2011, *Mycoses*
25. Acute Renal Failure in Critically Ill Patients. A Multinational, Multicenter Study. Shigehiko Uchino, MD et al. *J Am Med Assoc*, 2005
26. Adverse drug events in an intensive care unit of a university hospital. *Eur J Clin Pharm* (2011) 67:625-632
27. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации / Под ред. С. В. Яковлева, Н. И. Брико, С. В. Сидоренко, Д. Н. Проценко. - М.: Издательство «Перо», 2018. - 156 с. ISBN 978-5-00122-157-9
28. Peter G. Pappas, Carol A. Kauffman, David R. Andes, Cornelius J. Clancy, Kieren A. Marr, Luis Ostrosky-Zeichner, Annette C. Reboli, Mindy G. Schuster, Jose A. Vazquez, Thomas J. Walsh, Theoklis E. Zaoutis, Jack D. Sobel; Executive Summary: Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 62, Issue 4, 15 February 2016, Pages 409-417, <https://doi.org/10.1093/cid/civ1194>
29. O.A. Cornely, M. Bassetti, T. Calandra. ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clinical Microbiology and Infection*. Volume 18, Supplement 7, December 2012, Pages 19-37Cornely\_2012\_ESCMID guideline
30. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients Frederic Tissot, Samir Agrawal, Livio Pagano, Georgios Petrikkos, Andreas H.Groll, Anna Skiada, Cornelia Lass-Flörl, Thierry Calandra, Claudio Viscoli, Raoul Herbrecht *Haematologica* Mar 2017, 102 (3) 433-444; DOI: 10.3324/haematol.2016.152900

\* Лицо на изображении не является реальным врачом

\*\* IMS MIDAS MAT Q2 2017 (Excluding antivirals)

