

Safety and Pharmacokinetics of Repeat-Dose Micafungin in Young Infants

DK Benjamin Jr¹, PB Smith¹, A Arrieta², L Castro³, PJ Sánchez⁴, D Kaufman⁵, LJ Arnold⁶, LL Kovanda⁶, T Sawamoto⁶, DN Buell⁶, WW Hope⁷ and TJ Walsh⁸

Given the risk of central nervous system infection, relatively high weight-based echinocandin dosages may be required for the successful treatment of invasive candidiasis and candidemia in young infants. This open-label study assessed the safety and pharmacokinetics (PK) of micafungin in 13 young infants (>48 h and <120 days of life) with suspected candidemia or invasive candidiasis. Infants of body weight $\geq 1,000$ and <1,000 g received 7 and 10 mg/kg/day, respectively, for a minimum of 4–5 days. In the 7-mg/kg/day group, the mean baseline weight and gestational age were 2,101 g and 30 weeks, respectively; in the 10-mg/kg/day group, they were 688 g and 25 weeks, respectively. The median pharmacokinetic values for the 7- and 10-mg/kg/day groups, respectively, were as follows: area under the concentration–time curve from 0 to 24 h (AUC_{0-24}), 258.1 and 291.2 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$; clearance at steady state adjusted for body weight, 0.45 and 0.57 ml/min/kg; maximum plasma concentration, 23.3 and 24.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$; and volume of distribution at steady state adjusted for body weight, 341.4 and 542.8 ml/kg. No deaths or discontinuations from treatment occurred. These data suggest that micafungin dosages of 7 and 10 mg/kg/day are well tolerated and provide exposure levels that have been shown (in animal models) to be adequate for central nervous system coverage.

Disseminated candidiasis and hematogenous *Candida* meningococcalitis (HCME) are leading causes of morbidity and mortality in premature infants.^{1–4} The incidence of candidemia in extremely-low-birth-weight infants (i.e., infants <1,000 g birth weight) ranges from 2 to 18%, with an attendant attributable mortality of 20–30%.^{3–5} Severe morbidities such as end-organ damage and neurodevelopmental impairment in extremely-low-birth-weight infants can occur as a result of the capacity of *Candida* spp. to invade virtually all tissues, including the retina, brain, heart, lung, liver, spleen, and joints.^{1,2}

Micafungin is a once-daily, echinocandin antifungal agent with notable *in vitro* activity against all clinically relevant *Candida* spp.^{6–15} It has high specificity for *Candida* spp. through potent inhibition of 1,3- β -D-glucan synthase, a key enzyme in fungal cell wall synthesis.¹⁶ The pharmacokinetics (PK), safety, and efficacy of micafungin have been described in a wide range of patients, in both adults and children.^{17–22} Micafungin is approved in the United States for adult patients and in Europe for adults and children (including neonates) for the treatment of invasive candidiasis.^{23,24}

An initial study in premature infants assessed the PK of single micafungin dosages of 0.75, 1.5, and 3.0 mg/kg.²⁵ However, results from experimental models of HCME and pediatric bridging studies of micafungin therapy suggest that higher weight-based dosages are required for successful therapy in young infants.^{20,26,27} On the basis of data from an experimental model of HCME in rabbits, which appears to be a faithful mimic of human infection, an area under the concentration–time curve from 0 to 24 h (AUC_{0-24}) ≥ 166.5 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ is considered necessary to penetrate the central nervous system (CNS) and treat HCME.²⁶ Although the *in vivo*–to-human bridging study demonstrated that the serum PK of micafungin in rabbits and premature neonates are similar,²⁸ the use of a rabbit model to identify an appropriate dosage for neonates requires an assumption that the penetration of micafungin into the various compartments of the CNS is comparable in the two species.

The half-life of micafungin is shorter, and weight-adjusted clearance is higher, in premature infants and younger children (aged 2–8 years) than in older children and adults.^{20,25}

¹Department of Pediatrics and Duke Clinical Research Institute, Duke University, Durham, North Carolina, USA; ²Children's Hospital of Orange County, Orange, California, USA; ³Children's Mercy Hospitals and Clinics, Kansas City, Missouri, USA; ⁴University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, USA; ⁵University of Virginia, Charlottesville, Virginia, USA; ⁶Astellas Pharma Global Development, Deerfield, Illinois, USA; ⁷University of Manchester, Manchester, UK; ⁸National Cancer Institute, Bethesda, Maryland, USA. Correspondence: DK Benjamin Jr (danny.benjamin@duke.edu)

Received 3 June 2009; accepted 27 August 2009; advance online publication 4 November 2009. doi:10.1038/clpt.2009.200

ARTICLES

Although the pharmacokinetic properties of micafungin have been shown to be very similar across diverse populations,²⁸ relatively little is known about the pharmacokinetic characteristics of micafungin in young infants. Also, although the pharmacokinetic characteristics of an elevated dosage of micafungin (15 mg/kg) have been reported,²² the optimal dosage to achieve sufficient systemic exposure to provide adequate CNS coverage has yet to be determined. The purpose of this study was to assess the safety, tolerability, and pharmacokinetic profile of repeated dosages of micafungin in young infants with suspected candidemia or invasive candidiasis.

The dosages selected for this study—7 and 10 mg/kg/day—were chosen in order to achieve a plasma AUC_{0–24} of ≥ 166.5 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ in young infants. This target was chosen on the basis of the finding that similar plasma systemic exposure (AUC_{0–24}, 170 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) was shown to achieve a 90% reduction in fungal burden in the cerebrum and cerebellum of rabbits with experimental HCME.²⁶ A previous dose-ranging pharmacokinetic study, in which infants of body weight $>1,000$ g received a single dose of micafungin 0.75, 1.5, or 3.0 mg/kg, demonstrated that the micafungin clearance rate was 39 ml/h/kg.²⁵ Using these pharmacokinetic data as well as those derived from a previous phase I study in adult patients, and applying corrections based on micafungin binding to serum albumin, differences in serum albumin levels between adults and infants, and higher micafungin clearance in young infants, a dose of 7 mg/kg was recommended for infants of body weight $\geq 1,000$ g, and 10 mg/kg for those of body weight $<1,000$ g.

RESULTS

Patients

Thirteen study subjects were enrolled from five study sites in the United States. All 13 infants received ≥ 4 days of micafungin treatment (seven infants received micafungin 7 mg/kg/day, and six infants received 10 mg/kg/day). Mean baseline weight and gestational age were 2,101 and 688 g, and 30 and 25 weeks in the 7- and 10-mg/kg/day groups, respectively (Table 1). Almost all the infants (12 of 13) were of gestational age <34 weeks; one infant was of gestational age 40 weeks. One infant was 119 days old and had a body weight of 4.5 kg; the other 12 were ≤ 63 days old, with body weights <3.6 kg.

All the infants had at least one other medical condition, and $>60\%$ had sepsis (not otherwise specified), metabolic acidosis, or thrombocytopenia at baseline. At baseline, most of the patients had common conditions associated with premature birth, including anemia (92.3%), neonatal respiratory distress syndrome (92.3%), hypotension (84.6%), feeding problems (69.2%), neonatal hyperbilirubinemia (69.2%), and patent ductus arteriosus (61.5%). All the infants received concomitant antibacterial agents prior to and during the study.

The duration and extent of micafungin exposure were similar among the safety and pharmacokinetic analysis sets at the respective dose levels. One patient in the 7-mg/kg/day group was inadvertently administered a dosage of 10 mg/kg/day and was therefore excluded from the pharmacokinetic analysis set. Infants who received 7 mg/kg/day underwent a median duration of micafungin therapy similar to those who received 10 mg/kg/day (5 days vs. 4 days). When dosage was controlled by body weight, the median cumulative dosage in the

Table 1 Patient demographics

Characteristic	Micafungin treatment group		
	7 mg/kg per day $\geq 1,000$ g (n = 7)	10 mg/kg per day $<1,000$ g (n = 6)	Overall (n = 13)
Sex, n (%)			
Male	2 (28.6)	4 (66.7)	6 (46.2)
Female	5 (71.4)	2 (33.3)	7 (53.8)
Race, n (%)			
White	4 (57.1)	5 (83.3)	9 (69.2)
Black or African American	3 (42.9)	1 (16.7)	4 (30.8)
Ethnicity, n (%)			
Non-Hispanic	4 (57.1)	1 (16.7)	5 (38.5)
Hispanic	3 (42.9)	5 (83.3)	8 (61.5)
Age, days			
Mean (SD)	44.1 (37.4)	7.5 (5.5)	27.2 (32.7)
Median (range)	33.0 (13–119)	6.5 (3–18)	18.0 (3–119)
Gestational age, weeks			
Mean (SD)	29.6 (5.5)	24.7 (0.8)	27.3 (4.7)
Median (range)	28.0 (25–40)	24.5 (24–26)	25.0 (24–40)
Weight, g			
Mean (SD)	2,101 (1,360)	687.7 (106.7)	1,449 (1,211)
Median (range)	1,430 (1,210–4,500)	670 (540–850)	1,210 (540–4,500)

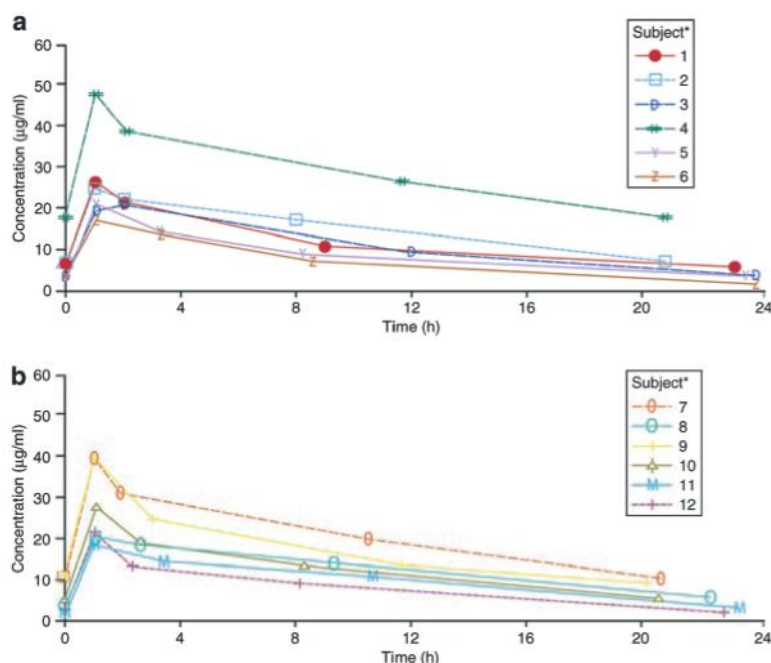


Figure 1 Individual plasma micafungin concentrations vs. time on day 4 of a repeated-dosage regimen: (a) 7 mg/kg/day in infants of body weight $\geq 1,000$ g and (b) 10 mg/kg/day in infants of body weight $< 1,000$ g.

7-mg/kg/day group was similar to that in the 10-mg/kg/day group, although the former group had a slightly lower median value for the mean daily treatment dose. One infant in the 7-mg/kg/day group received micafungin for 33 days because of confirmed (rather than suspected) candidiasis at study entry (successfully treated), whereas all the others received no more than six doses.

Pharmacokinetic profile of micafungin

Plasma micafungin concentrations peaked immediately after the 1-h infusion before declining over the next 23 h. Interindividual plasma concentration–time profiles for micafungin at each dose level were comparable (Figure 1). In the group receiving 7 mg/kg/day, one infant showed greater systemic exposure to micafungin than the six others in this group did (subject 4 in Figure 1). This infant was atypical: age 119 days and weight 4.5 kg at the time of enrollment; also, the infant had a substantially higher AUC ($643.2 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) than was observed for the other, smaller infants in the 7-mg/kg/day dosage group.

The plasma pharmacokinetic parameters of patients in the two micafungin dosage groups are summarized in Table 2. All but one infant (in the 7-mg/kg/day group and with an AUC_{0-24} of $162.6 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) achieved the target systemic exposure of $\text{AUC}_{0-24} \geq 166.5 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Median total body clearance adjusted for weight was 21% lower in infants of body weight $\geq 1,000$ g than in infants of body weight $< 1,000$ g. The median micafungin elimination half-life was similar in both groups, and volume of distribution at steady state adjusted for weight was higher in the infants of body weight $< 1,000$ g.

Safety and tolerability

Consistent with the underlying multimorbid conditions of patients in this population, adverse events (AEs) (irrespective of causality) were experienced by 12 of the 13 patients (92.3%). Serious AEs were experienced by four infants (30.8%), two in each treatment group. The most common AEs, which were reported in two infants in each group, were pulmonary edema, patent ductus arteriosus, vomiting, increased serum creatinine, renal impairment, respiratory distress, skin disorder, and vascular skin condition. Only three patients experienced AEs that were considered by the investigators to be possibly or probably related to micafungin (namely, increase in alkaline phosphatase, infusion site phlebitis, hypokalemia, and temperature elevation). The increase in plasma alkaline phosphatase detected in one infant was classified as a serious AE. This patient was enrolled at 19 days of age with a confirmed *Candida* infection, a baseline weight of 3.6 kg, and a gestational age of 40 weeks. The onset of the AE was on study day 17.

Changes in serum chemistry parameters from baseline to post-treatment were generally similar in the group treated with micafungin 7 mg/kg/day and in the group treated with 10 mg/kg/day; changes in aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase were minimal. Furthermore, there was no evidence of renal toxicity or significant changes in hematology parameters. No deaths occurred in this study, and no patient withdrew prematurely from the study because of an AE.

DISCUSSION

This study evaluated the safety and PK of repeat, high-dose micafungin in two weight cohorts of critically ill infants. Given

ARTICLES

Table 2 Weight-stratified pharmacokinetic parameters of intravenous micafungin on day 4 of a repeated dosage regimen in young infants

Parameter	Micafungin treatment group		
	7 mg/kg per day Body weight ≥1,000 g	10 mg/kg per day Body weight <1,000 g	Overall
Safety analysis set, n	6 ^a	6	12
<i>C_{max}</i> , μg/ml			
Mean (SD)	26.6 (11.0)	28.1 (9.2)	27.3 (9.7)
Median (range)	23.3 (17.4–48.1)	24.9 (19.2–40.0)	23.4 (17.4–48.1)
<i>T_{max}</i> , h			
Mean (SD)	1.2 (0.4)	1.1 (0.04)	1.2 (0.3)
Median (range)	1.1 (1.0–2.1)	1.1 (1.0–1.1)	1.1 (1.0–2.1)
<i>t_{1/2}</i> , h ^b			
Mean (SD)	11.4 (3.5)	10.6 (3.2)	11.0 (3.2)
Median (range)	11.3 (6.9–15.4)	10.4 (7.7–16.4)	10.6 (6.9–16.4)
<i>AUC_{0–24}</i> , μg·h/ml			
Mean (SD)	307.6 (173.7)	308.0 (100.6)	307.8 (135.4)
Median (range)	258.1 (162.6–643.2)	291.2 (185.3–460.5)	275.2 (162.6–643.2)
<i>CL_{ss}</i> , ml/min			
Mean (SD)	0.9 (0.6)	0.4 (0.1)	0.6 (0.5)
Median (range)	0.7 (0.5–2.1)	0.4 (0.2–0.5)	0.5 (0.2–2.1)
<i>CL_{ss/wt}</i> , ml/min/kg			
Mean (SD)	0.4 (0.2)	0.6 (0.2)	0.5 (0.2)
Median (range)	0.4 (0.2–0.6)	0.6 (0.4–0.8)	0.5 (0.2–0.8)
<i>V_{d_{ss}}</i> , ml			
Mean (SD)	862.0 (665.7)	351.6 (81.7)	606.8 (524.9)
Median (range)	553.9 (401.0–2,120.5)	371.2 (227.5–463.6)	426.3 (227.5–2,120.5)
<i>V_{d_{ss/wt}}</i> , ml/kg			
Mean (SD)	390.7 (128.3)	509.5 (76.6)	450.1 (118.3)
Median (range)	341.4 (242.5–589.0)	542.8 (357.7–559.6)	503.2 (242.5–589.0)

AUC_{0–24}, area under the concentration–time curve from 0 to 24 h; *CL_{ss}*, clearance at steady state; *CL_{ss/wt}*, clearance at steady state adjusted for body weight; *C_{max}*, maximum plasma concentration; *t_{1/2}*, half-life; *T_{max}*, time to maximum plasma concentration; *V_{d_{ss}}*, volume of distribution at steady state; *V_{d_{ss/wt}}*, volume of distribution at steady state adjusted for body weight.

^aExcludes one patient in the micafungin 7-mg/kg/day group who was inadvertently given 10 mg/kg/day. ^bCalculated using the following two serial time points: 8–12 and 20–24 h after infusion start.

that candidemia is common, often persistent, and often fatal in the preterm infant,^{2,4} an in-depth characterization of the safety and PK of micafungin is imperative in this population in order to avoid unnecessary adverse effects or suboptimal efficacy. It is also important to consider the need to define a dose level of micafungin sufficient to achieve adequate CNS exposure in young infants, given the propensity for *Candida* to invade the CNS in neonatal candidiasis. Initial studies in premature infants assessed dosages of 0.75, 1.5, and 3.0 mg/kg,²⁵ and a subsequent study assessed an elevated dosage of 15 mg/kg.²² Further study was needed to define the optimal dose in this vulnerable patient population at risk for CNS invasion.

In this study, micafungin doses of up to 10 mg/kg were well tolerated, and all the infants completed the scheduled treatment duration of ≥4 days; furthermore, the body weight–based dose regimens used in this study provided target systemic

exposures that corresponded to levels that are adequate to provide CNS penetration, as suggested by laboratory animal data.²⁶ After intravenous infusion, plasma micafungin concentrations over the 24-h dosing interval showed only modest interindividual variation among the infants in each cohort. The differences in systemic exposure (in terms of maximum plasma concentration and *AUC_{0–24}*) between the groups were minimal, and all the infants, with the exception of one in the 7-mg/kg/day group, attained the target plasma micafungin *AUC_{0–24}* of 166.5 μg·h/ml. The infant who did not attain the target exposure had lower levels of serum albumin, both at baseline and on treatment (17 and 22 g/l, respectively) than the median group values (28 and 30 g/l, respectively). Given that micafungin is highly protein bound, the relatively low serum albumin levels in this infant may have resulted in higher micafungin clearance, thereby explaining the failure

to attain the target systemic micafungin exposure of $AUC_{0-24} \geq 166.5 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. The micafungin AUC_{0-24} in this infant was $162.6 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, whereas the median AUC_{0-24} in this study was $275.2 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, and the highest observed AUC_{0-24} was $643.2 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. In adults, a 150-mg dose of micafungin results in an average AUC of $166.7 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, with values of $<600 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ being well tolerated.^{17,29} AUC_{0-24} data from this study in preterm infants suggest that a 10-mg/kg micafungin dose in young infants provides a systemic exposure level similar to that provided by a dose of $\sim 3\text{--}4 \text{ mg}/\text{kg}$ in adults.^{23,29} Such relatively high micafungin plasma concentrations are imperative to achieve in young infants with candidemia, given the frequency of occurrence of meningoenzephalitis.¹

As a function of body weight, micafungin clearance was higher in infants of body weight $<1,000 \text{ g}$ as compared with infants of body weight $\geq 1,000 \text{ g}$. These results are consistent with the fact that micafungin clearance in premature infants differs from clearance rates previously reported in adults, older children, and full-term infants.^{20,25,30} Although micafungin PK in infants, older children, and adolescents are dose proportional and largely consistent with those observed in adult populations,^{20,25,30} a reciprocal relationship has been detected between age and micafungin clearance.²⁰ Analysis of phase I data from a study of febrile neutropenic pediatric patients indicated that, in children 2–8 years of age, micafungin clearance was 1.5–2.0 times higher than in children ≥ 9 years of age.²⁰ In addition, findings from a single-dose, open-label study of premature infants of body weight $>1,000 \text{ g}$ who received micafungin at $0.75\text{--}3 \text{ mg}/\text{kg}$ demonstrated that mean micafungin clearance in this cohort was higher than that in older children and adults.²⁵

There were no instances of allergic or histamine-like reactions or infusion-related toxicity, nephrotoxicity, or hepatotoxicity, and there were no deaths. Although most of the critically ill infants in this study experienced AEs, few were considered to be related to micafungin. One patient, who was 119 days of age and weighed 4.5 kg at the time of the study, did not experience any AEs that were considered by the investigators to be related to micafungin therapy, despite a relatively high systemic exposure to micafungin ($AUC = 643.2 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$). These findings are supported by safety data from a phase I study of febrile neutropenic pediatric patients who received micafungin at dosages that provided levels of systemic exposure similar to those observed in the study described here.²⁰

In conclusion, the results of this study show that a relatively high dose of micafungin in preterm, critically ill infants is well tolerated and provides systemic exposure that, on the basis of estimates from animal model experiments, probably provides coverage of HCME. Further study is required to ascertain the comparative efficacy of micafungin in this population, as well as the optimal length of therapy. Nevertheless, given the paucity of safety, PK, dosing, and efficacy information available to physicians for currently marketed antifungal agents, the data presented here support further development of micafungin in the neonatal infant population as a viable treatment option in the management of invasive fungal infections.

METHODS

Study design and patient selection. This was a multicenter, open-label, repeat-dose study in five centers in the United States to determine the tolerability and pharmacokinetic profile of intravenous micafungin in young infants, of ages $>48 \text{ h}$ and up to day of life 120, with suspected candidemia or invasive candidiasis. All patients had venous access for micafungin administration, and it was possible to obtain appropriate cultures (blood with or without urine/cerebrospinal fluid) at the time of study entry. Exclusion criteria were a history of hypersensitivity to an echinocandin; exposure to an echinocandin in the month prior to the study; any condition that, in the opinion of the investigator, would preclude the patient from participation; and a life expectancy of $<96 \text{ h}$.

Each study site received written approval from its institutional review board. The study was conducted in accordance with the ethical principles that have their origin in the Declaration of Helsinki and the International Conference on Harmonisation's guidelines for good clinical practice and applicable laws and regulations. All study participants were enrolled after written informed consent had been obtained from the parent or legal guardian.

Treatment regimens. Infants of body weight $\geq 1,000 \text{ g}$ received micafungin at a dose of $7 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$, and those of body weight $<1,000 \text{ g}$ received micafungin at $10 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$, via a 1-h intravenous infusion through central venous access, or a midline peripherally inserted catheter, using an appropriate infusion (syringe) pump to maintain a constant infusion rate. A dose of micafungin was administered every 24 h for 4–5 days. Micafungin was not mixed with other drugs, and a separate line was used for administration of concomitant medications. If serial pharmacokinetic samples were not obtained relative to the day 4 dose, the infant was able to receive a final dose of micafungin on day 5, and pharmacokinetic samples were obtained relative to that dose. In addition, if an infant had a documented fungal infection, micafungin therapy with the study drug supply was permitted beyond day 4 or 5 at the discretion of the investigator. If micafungin therapy was continued, additional doses were not to be administered until after the final sample for pharmacokinetic analysis was drawn. If another echinocandin was used, it was not to be initiated until after the completion of the last dose of micafungin. Samples of blood, urine, or cerebrospinal fluid cultures, as appropriate, were obtained as part of patient care. A dose increase or dose reduction was not permitted; if a dose change was required, the infant was withdrawn from the study once all the post-treatment procedures had been completed within 72 h of administering the last dose of the study drug.

Analysis populations. The safety analysis set in this study included all infants who received one or more doses of micafungin. The pharmacokinetic analysis set consisted of all patients from the safety analysis set for whom sufficient plasma micafungin concentration data were available to facilitate derivation of one or more pharmacokinetic parameters.

Sample collection and assay methods. In order to minimize blood sampling, a limited pharmacokinetic sampling procedure was implemented so that no more than $500 \mu\text{l}$ of blood had to be obtained from each infant. Serial blood samples (in aliquots of $50\text{--}100 \mu\text{l}$) were collected relative to the day 4 infusion as follows: within 1 h prior to the start of the infusion; within 3 min of the end of the infusion (1 h); and at 2–4, 8–12, and 20–24 h after the start of the infusion. Of note, blood was collected from a site different from the one where micafungin was infused.

Plasma micafungin concentrations were measured using validated liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection (assays performed by Covance Laboratories, Madison, WI). The lower limit of quantitation for micafungin in plasma was $0.05 \mu\text{g}/\text{ml}$, and the validation range was $0.05\text{--}25.0 \mu\text{g}/\text{ml}$. Samples above the limit of quantitation were diluted and retested.

PK and statistical analysis. Model-independent methods were used to determine micafungin pharmacokinetic parameters using the computer program WinNonlin, version 5.0.1 (Pharsight, Mountain

ARTICLES

View, CA). The maximum plasma concentration and the time to maximum plasma concentration were the observed values. AUC_{0-24} was calculated using the log-linear method. Clearance at steady state was expressed as the ratio of the dose to AUC_{0-24} , and the volume of distribution at steady state was calculated as the product of clearance at steady state and mean residence time. Data from all the patients whose blood samples were available were included in the summaries of the pharmacokinetic profiles. The data were stratified by body weight ($\geq 1,000$ or $< 1,000$ g) and also averaged across the populations. Descriptive statistics were determined for all pharmacokinetic data.

Safety. Safety was evaluated by conducting physical examinations and clinical laboratory tests (hematology and serum chemistry), as well as by assessing vital signs, at screening (within the 72 h prior to the first dose) and at specified time points throughout the study until 72 h after the last dose of micafungin. The study investigators assessed AEs for severity and relationship to the study drug. Treatment-emergent AEs were defined as an AE occurring at any time throughout the treatment period and up to 72 h after the last dose of micafungin. The Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA v. 5.0) was used to summarize AEs.³¹ Treatment-emergent AEs were those considered by the study investigators to be possibly or probably related to the study drug.

ACKNOWLEDGMENTS

This study was supported in part by the National Institute of Child Health and Human Development Pediatric Pharmacology Research Unit (grant 1U10-HD45962-06 to D.K.B. and grant 1U10-HD046000-06 to P.J.S.). Further funding for this study was provided by Astellas Pharma Inc., Deerfield, IL. Medical writing and editorial support was provided by Paul Hassan of Envision Pharma Ltd. and funded by Astellas Pharma Global Development Inc. Study site coordinators, including Luz Muniz of the University of Texas Southwestern Medical Center, are acknowledged for their valuable contributions. This study was presented, in part, at the 48th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington, DC, 25–28 October 2008, abstract A-012, and at the Pediatric Academic Societies' Annual Meeting, Baltimore, MD, 2–5 May 2009, abstract 751040.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the following potential conflicts of interest: D.K.B. receives support from the US government for his work in pediatric and neonatal clinical pharmacology (1R01HD057956-02, 1R01FD003519-01, 1U10-HD45962-06, 1K24HD058735-01, and government contract HHSN267200700051C), from the nonprofit Thrasher Research Foundation for his work in neonatal candidiasis (<http://www.thrasherresearch.org>), and from industry for neonatal and pediatric drug development (<http://www.dcri.duke.edu/research/coi.jsp>). P.B.S. has received grant support from Astellas Pharma Global Development Inc. A.A. has received grant support and consultancy fees from Astellas Pharma Global Development Inc. P.J.S. has received grant support from Astellas Pharma Inc. L.J.A., L.L.K., T.S., and D.N.B. are employees of Astellas Pharma Global Development Inc. W.W.H. has received grant support and consultancy fees from Astellas Pharma Europe. L.C., T.J.W., and D.K. declared no conflict of interest.

© 2009 American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics

- Benjamin, D.K. Jr., Poole, C., Steinbach, W.J., Rowen, J.L. & Walsh, T.J. Neonatal candidemia and end-organ damage: a critical appraisal of the literature using meta-analytic techniques. *Pediatrics* **112**, 634–640 (2003).
- Benjamin, D.K. Jr. *et al.*; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics* **117**, 84–92 (2006).
- Kaufman, D., Boyle, R., Hazen, K.C., Patrie, J.T., Robinson, M. & Donowitz, L.G. Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. *N. Engl. J. Med.* **345**, 1660–1666 (2001).
- Stoll, B.J. *et al.* Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* **110**, 285–291 (2002).
- Benjamin, D.K. Jr., DeLong, E.R., Steinbach, W.J., Cotton, C.M., Walsh, T.J. & Clark, R.H. Empirical therapy for neonatal candidemia in very low birth weight infants. *Pediatrics* **112**, 543–547 (2003).
- Ernst, E.J., Roling, E.E., Petzold, C.R., Keele, D.J. & Klepser, M.E. *In vitro* activity of micafungin (FK-463) against *Candida* spp.: microdilution, time-kill, and postantifungal-effect studies. *Antimicrob. Agents Chemother.* **46**, 3846–3853 (2002).
- Messer, S.A., Diekema, D.J., Boykeri, L., Tendolkar, S., Hollis, R.J. & Pfaller, M.A. Activities of micafungin against 315 invasive clinical isolates of fluconazole-resistant *Candida* spp. *J. Clin. Microbiol.* **44**, 324–326 (2006).
- Petratis, V. *et al.* Comparative antifungal activities and plasma pharmacokinetics of micafungin (FK463) against disseminated candidiasis and invasive pulmonary aspergillosis in persistently neutropenic rabbits. *Antimicrob. Agents Chemother.* **46**, 1857–1869 (2002).
- Pfaller, M.A., Boyken, L., Hollis, R.J., Messer, S.A., Tendolkar, S. & Diekema, D.J. Global surveillance of *in vitro* activity of micafungin against *Candida*: a comparison with caspofungin by CLSI-recommended methods. *J. Clin. Microbiol.* **44**, 3533–3538 (2006).
- Tawara, S. *et al.* *In vitro* activities of a new lipopeptide antifungal agent, FK463, against a variety of clinically important fungi. *Antimicrob. Agents Chemother.* **44**, 57–62 (2000).
- Dannaoui, E. *et al.*; YEASTS Group. Comparative *in vitro* activities of caspofungin and micafungin, determined using the method of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, against yeast isolates obtained in France in 2005–2006. *Antimicrob. Agents Chemother.* **52**, 778–781 (2008).
- Pfaller, M.A. *et al.* *In vitro* susceptibility of invasive isolates of *Candida* spp. to anidulafungin, caspofungin, and micafungin: six years of global surveillance. *J. Clin. Microbiol.* **46**, 150–156 (2008).
- Pfaller, M.A. *et al.*; Global Antifungal Surveillance Group. *Candida krusei*, a multidrug-resistant opportunistic fungal pathogen: geographic and temporal trends from the ARTEMIS DISK Antifungal Surveillance Program, 2001 to 2005. *J. Clin. Microbiol.* **46**, 515–521 (2008).
- Pfaller, M.A. *et al.*; Global Antifungal Surveillance Group. Geographic and temporal trends in isolation and antifungal susceptibility of *Candida parapsilosis*: a global assessment from the ARTEMIS DISK Antifungal Surveillance Program, 2001 to 2005. *J. Clin. Microbiol.* **46**, 842–849 (2008).
- Takakura, S., Fujihara, N., Saito, T., Kudo, T., Iinuma, Y. & Ichiyama, S. National surveillance of species distribution in blood isolates of *Candida* species in Japan and their susceptibility to six antifungal agents including voriconazole and micafungin. *J. Antimicrob. Chemother.* **53**, 283–289 (2004).
- Hatano, K., Morishita, Y., Nakai, T. & Ikeda, F. Antifungal mechanism of FK463 against *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus*. *J. Antibiot.* **55**, 219–222 (2002).
- Hiemenz, J. *et al.* Pharmacokinetic and maximum tolerated dose study of micafungin in combination with fluconazole versus fluconazole alone for prophylaxis of fungal infections in adult patients undergoing a bone marrow or peripheral stem cell transplant. *Antimicrob. Agents Chemother.* **49**, 1331–1336 (2005).
- Kuse, E.R. *et al.*; Micafungin Invasive Candidiasis Working Group. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet* **369**, 1519–1527 (2007).
- Pappas, P.G. *et al.* Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin. Infect. Dis.* **45**, 883–893 (2007).
- Seibel, N.L. *et al.* Safety, tolerability, and pharmacokinetics of Micafungin (FK463) in febrile neutropenic pediatric patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* **49**, 3317–3324 (2005).
- Queiroz-Telles, F. *et al.*; Micafungin Invasive Candidiasis Study Group. Micafungin versus liposomal amphotericin B for pediatric patients with invasive candidiasis: substudy of a randomized double-blind trial. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **27**, 820–826 (2008).
- Smith, P.B. *et al.* Pharmacokinetics of an elevated dosage of micafungin in premature neonates. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **28**, 412–415 (2009).
- Mycamine [US Prescribing Information]. Astellas Pharma: Deerfield, IL, 2008.
- Mycamine [Summary of Product Characteristics]. Astellas Pharma: Munich, Germany, 2008.

25. Heresi, G.P. *et al.* The pharmacokinetics and safety of micafungin, a novel echinocandin, in premature infants. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **25**, 1110–1115 (2006).
26. Hope, W.W. *et al.* The pharmacokinetics and pharmacodynamics of micafungin in experimental hematogenous *Candida meningoencephalitis*: implications for echinocandin therapy in neonates. *J. Infect. Dis.* **197**, 163–171 (2008).
27. Odio, C.M. *et al.* Caspofungin therapy of neonates with invasive candidiasis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **23**, 1093–1097 (2004).
28. Groll, A.H., Stergiopoulou, T., Roilides, E. & Walsh, T.J. Micafungin: pharmacology, experimental therapeutics and clinical applications. *Expert Opin. Investig. Drugs* **14**, 489–509 (2005).
29. Sirohi, B. *et al.* A study to determine the safety profile and maximum tolerated dose of micafungin (FK463) in patients undergoing haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* **38**, 47–51 (2006).
30. Tabata, K., Katashima, M., Kawamura, A., Tanigawara, Y. & Sunagawa, K. Linear pharmacokinetics of micafungin and its active metabolites in Japanese pediatric patients with fungal infections. *Biol. Pharm. Bull.* **29**, 1706–1711 (2006).
31. Food and Drug Administration. MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities <<http://www.meddrasso.com/MSSOWeb/index.htm>> (2004). Accessed 9 August 2008.

Оригінальне дослідження

Фармакокінетика підвищеної дози лікарського засобу Мікафунгін у недоношених новонароджених

П. Браян Сміт – доктор медичних наук, Томас Дж. Воли – доктор медичних наук, Вільям Хоуп – кандидат наук, Антоніо Аррьета – доктор медичних наук, Акіцугу Такада – кандидат наук, Лаура Л. Кованда – бакалавр, Грегорі Л. Кірнз – доктор фармацевтичних наук, кандидат наук, Дейвід Кауфман – доктор медичних наук, Таїджі Савамото – кандидат наук, Дональд Л. Буель – доктор медичних наук і Даніель К. Бенджамін молодший – доктор медицини, магістр суспільної охорони здоров'я, кандидат наук

Передісторія

Визначення безпечності та фармакокінетики протигрибкових засобів для новонароджених – це важливе науково-практичне питання. Попереднє дослідження на предмет виявлення фармакокінетики однократної дози лікарського препарату Мікафунгін у новонароджених продемонструвало, що дози 0,75 на 3 мг/кг приводять до нижчих концентрацій в плазмі лікарського засобу Мікафунгін, ніж у доросліших пацієнтів, це пов'язано з вираженим підвищеним кліренсом з плазми лікарського засобу Мікафунгін у новонароджених. Першочерговим завданням цього дослідження було з'ясування безпечності та фармакокінетики підвищеної дози (15 мг/кг/д) лікарського засобу Мікафунгін.

Методи

Відкрите дослідження фармакокінетики повторної дози та безпечності внутрішньовенного введення лікарського препарату Мікафунгін для 12 недоношених новонароджених >48 годин життя з підозрами на системні інфекції. Новонароджені отримували 15 мг/кг/д лікарського препарату Мікафунгін протягом 5 днів. Зразки крові були взяті відносно 4ої або 5ої дози. Системна експозиція була оцінена шляхом перевірки динаміки концентрації лікарського засобу в плазмі.

Результати

Середня маса тіла при народженні та внутрішньоутробній вік плоду були 775 г та 27 тижнів, відповідно. Не було зареєстровано будь-яких побічних ефектів, пов'язаних з введенням лікарського препарату Мікафунгін. Середня площа під фармакокінетичною кривою та кліренс для групи склали 437.5 $\mu\text{g} \cdot \text{г}/\text{мл}$ та 0.575 мл/хв/кг, відповідно. Очікуваний кліренс та об'єм розподілу були більшими, ніж ті, які спостерігалися у доросліших дітей та дорослих.

Висновки

Дані показують, що доза 15 мг/кг для недоношених новонароджених відповідає експозиції приблизно 5 мг/кг для дорослих. Не було зареєстровано будь-яких побічних ефектів, пов'язаних з застосуванням лікарського препарату Мікафунгін.

Ключові слова

Антифунгальний засіб, Candida, доза, лікарський препарат Мікафунгін, недоношені новонароджені.

(Pediatr Infect Dis J 2009;28: 000–000)

Прийнято до публікації 13 жовтня 2008 року.

Інформацію отримано з наступних джерел: Педіатричний відділ та Інститут клінічних досліджень імені Дюка, Університет імені Дюка, Дюрем, Північна Кароліна; Національний інститут по дослідженнях ракових захворювань, Бетесда, Меріленд; Університет Манчестера, Манчестер, Об'єднане Королівство Великої Британії та Північної Ірландії; Дитячий госпіталь округу Ориндж, Каліфорнія; компанія Астеллас Фармасьютікалз Інк., Токіо, Японія; компанія Астеллас Фарма США, Дірфілд, Іллінойс; Педіатричний відділ та Відділ педіатричної фар-

макології та медичної токсикології, Дитячий госпіталь Милосердя, Університет Міссурі-Канзас-Сіті, Канзас-Сіті, Міссурі; та Педіатричний відділ, Університет Вірджинії, Шарлоттсвіль, Вірджинія,

5U10HD045962-04, Мережа науково-дослідних установ з педіатричної фармакології, Національний Інститут Охорони Здоров'я/Національний Інститут Охорони Здоров'я Дітей та Розвитку Людини (NIH/NICHD), Бетесда, Меріленд. Підтримка також була надана NIH-1K23HD060040-01.

Адреса для листування: П. Браян Сміт – доктор медичних наук, Інститут клінічних досліджень імені Дюка, поштова скринька 17969, Дюрем, Північна Кароліна 27715. Електронна адреса: brian.smith@duke.edu .

Доступний цифровий контент для цієї статті. Прямі інтернет посилання знаходяться в печатному варіанті статті, а також ця стаття пропонується в форматі HTML та PDF на веб-сайті журналу (www.piji.com).

Охороняється авторським правом © 2009 Lippincott Williams & Wilkins

ISSN: 0891-3668/09/2805-0001

DOI: 10.1097/INF.0b013e3181910e2d

Журнал педіатричних інфекційних захворювань ■ Том 28, номер 5, травень 2009 року
Сміт та інші – Журнал педіатричних інфекційних захворювань ■ Том 28, номер 5, травень 2009 року

Клас Candida – це основна причина інфекційних захворювань, пов'язаних з захворюваністю та смертністю в Установі для інтенсивного догляду новонароджених.^{1,2} Відсоток кандидемії серед новонароджених з надзвичайно низькою масою тіла (<1000 г маса тіла при народженні) складає 7 %, а серед новонароджених з масою тіла <750 г – 12 %. Кандидемія складає суттєву смертність від 20% до 30% і часто спричиняє виникнення важких ускладнень, включаючи розлади нервової системи, серед тих, які залишились живими.

Амфотеріцину В дезоксихолат – це найбільш часто вживаний антифунгальний засіб для цієї популяції.³ Незважаючи на те, що Амфотеріцин В дезоксихолат набагато краще сприймається новонародженими, ніж старшими пацієнтами, побічні ефекти трапляються часто та включають ниркову недостатність та електролітний дисбаланс. Лікарський препарат Мікафунгін (FK463; виробництво компанії Астеллас Фарма США, Інк., Дірфілд, Іллінойс) – це циклічний ліпопептидний антифунгальний засіб з класу ехінокардини і дозволений для використання в Сполучених Штатах Америки для дорослих пацієнтів та в Європі – для дорослих та дітей (включаючи новонароджених) для лікування інвазивного кандидамікозу. Ехінокардини – це неконкурентні інгібітори 1,3-бета-D-глюкан-синтази, специфічний грибковий ензим, важливий для біосинтезу кліткової стінки гриба.⁴ Цей ензим неможливо знайти в клітинах ссавців, і, відповідно, було доведено безпечність ехінокардинів для дорослих та дітей.^{5,6}

При визначенні безпечності та фармакокінетики (PK) лікарського препарату Мікафунгін для новонароджених, нашою метою була задоволену медичну потребу, яка пов'язана з тим, що дані для цих та інших антифунгальних засобів дуже рідко зустрічаються серед новонароджених. Попереднє дослідження однократної дози лікарського препарату Мікафунгін продемонструвало, що дози 0.75, 1.5, та 3 мг/кг виробляють низьку концентрацію в плазмі лікарського засобу Мікафунгін в недоношених новонароджених, в порівнянні з старшими пацієнтами в результаті підвищеного кліренсу (CL) лікарського засобу.⁷ Підвищений кліренс (CL) лікарського засобу Мікафунгін також спостерігався в педіатричних пацієнтів (< 8 років) в порівнянні з дорослими.⁵

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дизайн дослідження

Це було одноцентрове відкрите дослідження повторюваної дози з метою визначення переносимості та фармакокінетики (PK) інтравенозного введення лікарського препарату Мікафунгін для критично хворих недоношених новонароджених при виникненні підозри на системну інфекцію. Критерії включення були наступними: (1) новонароджені віком >48 годин та діти віком < 120 днів; (2) наявність можливості значного венозного доступу для введення лікарсько-

го препарату Мікафунгін; та (3) клінічна підозра на наявність серйозної системної інфекції, яка потребує застосування внутрішньовенної антимікробної терапії. До критеріїв виключення відносяться наступні: (1) історія надчутливості до ехінокардину; (2) експозиція ехінокардину за місяць до проведення дослідження; та (3) будь-яка умова, яка на думку дослідника могла б завадити пацієнту взяти участь в дослідженні. Інституційна комісія при Медичному центрові Університету імені Дюка схвалила проведення дослідження. Всі учасники дослідження були допущені до участі після отримання письмового дозволу (поінформованої згоди) від одного з батьків або опікуна за заповітом.

Введення досліджуваного лікарського препарату та процедури

Дозування 15 мг/кг досліджуваного лікарського препарату Мікафунгін було екстрапольовано з результатів попереднього дослідження однократної дози для новонароджених. 7,8 Лікарський препарат Мікафунгін був призначений, як частина емпіричної терапії для новонароджених під час оцінювання сепсису. Кожний новонароджений отримував денну дозу 15 мг/кг лікарського препарату Мікафунгін протягом 5 днів. Лікарський препарат був введений в рамках сталої інтенсивності введення через 60 хвилин шляхом використання шприцевого дозатора, який приєднаний до системи мікротрубок для точного введення та розподілу лікарського засобу. Відповідні кров, сеча та культури цереброспінальної рідини були отримані, як частина заходів комплексного догляду. Емпірична терапія для підозрюваної системної інфекції включала принаймні 2 антибіотиків широкого спектру. Оцінки гематології та хімії сироватки крові, отримані як частина заходів комплексного догляду протягом 72 годин до введення першої дози лікарського препарату Мікафунгін і через 72 години після введення останньої дози лікарського препарату Мікафунгін були задокументовані. Переносимість та короткотривала безпечність були оцінені протягом періоду введення лікарського препарату Мікафунгін та за 7 днів після введення останньої дози. Причинність побічних ефектів (AEs) була внесена до звіту, як неспіввідносна, малоймовірно співвідносна, можливо співвідносна та безперечно співвідносна на думку обслуговуючого лікаря-спеціаліста.

Фармакокінетика проб та аналіз

Більше 5 проб крові 100 μ L для визначення фармакокінетики (PK) були отримані від кожного новонародженого приблизно на четвертій чи п'ятій дозі лікарського препарату Мікафунгін. Зразки були отримані за 2 години до початку введення дози та з 1,3 до 6, з 8 до 12 та з 18 до 24 години після завершення введення лікарського препарату. Зразки були зібрані в вакуумні пробірки 1 mL з натрієм гепарином та центрифуговані при 1500 g протягом 10 хвилин. Плазма була перенесена в поліпропіленову пробірку та зберігалася при температурі – 70 °C до того часу, поки не був проведений аналіз проб.

Зразки плазми були проаналізовані використовуючи підтверджений метод хроматографії для рідких сполук з масовим спектрометричним виявленням.⁷ Лікарський препарат Мікафунгін (FK463) та внутрішній стандарт (0.50 g/mL FR195743) були добуті з проб шляхом розщеплення протеїну. Після розчинення надосадної рідини з 10.0 mM ацетату амонію в воді, змішаний розчин був відразу введений та проаналізований шляхом застосування методу хроматографії для рідких сполук з масовим спектрометричним виявленням. Піки були зафіксовані на масовому спектрометрі Sciex API 4000, обладнаному електро-іонним модулем (режим –спрей, негативні іони). Контрольовані маси склали 1268.4 для FK463 та 1313.5 для FR195743 (IS для FK463). Співвідношення пікової ділянки (сполука/внутрішній стандарт) були підібрані для лінійно зваженого (1/концентрацію²) середньоквадратичного лінійного регресивного аналізу з метою врахування найкращого узгодження лінії на основі даних. Вирівнювання кривої поправок були застосовані з метою підрахування концентрацій FK463 та FR195743 в зразках з їхніх вимірних співвідношень пікової ділянки. Ліміт кількісного аналізу для лікарського засобу Мікафунгін становив 0.05 μ g/mL. Діапазон градування був від 0.05 до 25.0 μ g/mL. Цей метод хроматографії для рідких сполук/з масовим спектрометричним виявленням (MS) для визначення FK463 був належним чином підтверджений (валідований) та задовольнив вимоги по специфічності, чутливості, лінійності, відновленню, точності, відповідності та цілісності розчинення.

Статистичний та фармакокінетичний аналіз

Дані всіх пацієнтів, у яких були одержані проби крові були додані до висновків профілів фармакокінетики (ПК). Результати фармакокінетики (ПК) були підсумовані шляхом зважування групи (<1000 г або ≥ 1000 г). Пік концентрації в плазмі лікарського засобу Мікафунгін (Стах) був отриманий безпосередньо з даних. Попередні дослідження тривалого внутрішнього введення показали, що фармакокінетика (ПК) лікарського засобу Мікафунгін відповідає дво-мірній (дво-камерній) моделі, припускаючи однаковий η для підвищеного кліренсу (CL), об'єм розподілу центральної камери (V) та рівноважний об'єм розподілу (Vss). Відповідно, цей тип моделі був обраний для цього аналізу. ADVAN3/TRANS5 (з підвищеним кліренсом (CL), об'ємом розподілу центральної камери (V), проміжного камерного кліренсу (CL) [Q] та рівноважним об'ємом розподілу (Vss)) був використаний стандартною бібліотечною програмою PREDPP. Зроблено припущення, що фармакокінетичні параметри популяції мають логарифмічний нормальний розподіл, а також щодо моделі відносної помилки для залишкової помилки. В зв'язку з рідкісним відбором проб крові з розрахунку на суб'єкт, а також з незначною кількістю суб'єктів, які взяли участь в цьому дослідженні, дані з дослідження, проведеного Хересі та іншими були додані аналізного набору даних. В даному дослідженні, однократна доза 0.75, 1.5, або 3.0 мг/кг лікарського препарату Мікафунгін була введена 18 недоношеним новонародженим. Post hoc параметри фармакокінетики (ПК), на кшталт підвищеного кліренсу (CL), об'єму розподілу центральної камери (V), рівноважного об'єму розподілу (Vss), проміжного камерного кліренсу (Q) були отримані шляхом використання NONMEM (версія VI, рівень 1.0). Вторинні параметри були вираховані наступним чином:

1. Скорегованлиа величина загального кліренсу (мл/хв/кг)

$$CL_w = CL/WT$$

2. $Vd\beta$ (л/кг)

Фармакокінетична оцінка була зроблена шляхом використання в цьому дослідженні підхо-

$$Vd\beta = \frac{CL_w}{(k_{12} + k_{21} + k - \sqrt{(k_{12} + k_{21} + k)^2 - 4 \times k_{21} \times k})/2} \times \frac{1}{1000}$$

$$k = CL/V, k_{12} = Q/V, k_{21} = Q(V_{ss}-V)$$

ду рідкісного відбору проб крові. В зв'язку з тим, що зразок крові не був взятий наприкінці введення лікарського препарату кожному суб'єкту, неможливо зробити правильні підрахунки t_{max} . Індивідуальній post hoc підвищений кліренс (CL) та стаціонарний стан видимого об'єму розподілу лікарських препаратів (V_{dss}) були нормалізовані з розрахунку на одиницю маси, а індивідуальна площа під фармакокінетичною кривою (AUC_{0-24}) була отримана з дози та post hoc підрахунку підвищеного кліренсу (CL).

Після з'ясування того, що дані фармакокінетики (ПК) були нормально розподілені, параметри фармакокінетики (ПК) були порівняні між новонародженими з масою тіла <1000 г та ≥ 1000 г шляхом використання двовибірною t-критерію Стьюдента. Лабораторні показники (біохімічний аналіз крові та гематологія) були порівняні перед та після введення лікарського препарату Мікафунгін шляхом використання зразково-рангового критерію Вілкоксона. Статистичний аналіз був проведений шляхом використання STATA 9 (Колледж-Стейшен, Техас). Прийнятна межа значимості для всіх статистичних аналізів складала $\alpha = 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТИ

Пацієнти

Всі 12 новонароджених отримали 5 доз лікарського препарату Мікафунгін. Середня вага при народженні складала 775 г (можливе відхилення, 670-925 г) (Дивіться Таблицю 1, Додатковий цифровий контент 1, <http://links.lww.com/A871>). Десять новонароджених мали надзвичайно низьку вагу при народженні, і четверо мали вагу при народженні <750 г. При зачисленні учасників дослідження, семеро новонароджених мали вагу <1000 г. Більшість складала представники чоловічої статі (58%) та афро-американці (75%). Середній внутрішньоутробний вік при народженні складав 27.0 тижнів (25.9–28.5), а вік після зачаття при зачисленні учасників дослідження складав 28.3 тижнів (27.3–30.9). Середній вік при зачисленні учасників дослідження складав 4 дні3,9. Один з новонароджених мав позитивні культури в крові, сечі та спинномозковій рідині, які виникли з коагуляза-негативних видів *Staphylococcus*. Двоє інших новонароджених мали інфекції сечових шляхів (*Klebsiella* та *Enterococcus*).

Фармакокінетичний профіль лікарського препарату Мікафунгін

Підрахована фармакокінетичні показники популяції представлені в Таблиці 2

Параметри згруповані за вагою при зачисленні учасників дослідження наведені в Таблиці 3, та крива залежності «концентрація – час» для лікарського препарату Мікафунгін відображена на Схематичному зображенні 1. Не було будь-якої статистичної відмінності в площі під фармакокінетичною кривою (AUC–24), підвищенням кліренсом (CL), піком концентрації в плазмі лікарського засобу Мікафунгін (C_{max}), рівноважним об'ємом розподілу (V_{ss}) або Vd_β серед новонароджених з масою тіла <1000 г та ≥ 1000 г.

Таблиця 1

Фармакокінетичні параметри популяції лікарського засобу Мікафунгін*

Параметр (Популяційне значення)	Вирахуване значення	Відносна стандартна помилка (%)
Підвищений кліренс (CL) (Л/г)*	0,0365	10,8
Об'єм розподілу центральної камери (V) (Л)*	0,507	8,52
Проміжний камерний кліренс (Q) (Л/г)*	0,0316	22,8
Рівноважний об'єм розподілу (V _{ss}) (Л)	1,6	36,9
Міжіндивідуальна варіабельність (CV%)	48,8	30,5
Залишкова сума квадратів (CV%)	29,2	28,4

*Присвоюючи однакове значення η для підвищеного кліренсу (CL), об'єму розподілу центральної камери (V) та V<SS.

*Відносна стандартна помилка = (100*SE/оцінку)

V – показники об'єму ; Q – проміжний камерний кліренс; CV – коефіцієнт варіації

Таблиця 2

Фармакокінетичні параметри популяції лікарського засобу Мікафунгін*

Параметр (Популяційне значення)	Вирахуване значення	Відносна стандартна помилка (%)
Підвищений кліренс (CL) (Л/г)*	0,0365	10,8
Об'єм розподілу центральної камери (V) (Л)*	0,507	8,52
Проміжний камерний кліренс (Q) (Л/г)*	0,0316	22,8
Рівноважний об'єм розподілу (V _{ss}) (Л)	1,6	36,9
Міжіндивідуальна варіабельність (CV%)	48,8	30,5
Залишкова сума квадратів (CV%)	29,2	28,4

*Присвоюючи однакове значення η для підвищеного кліренсу (CL), об'єму розподілу центральної камери (V) та V<SS.

*Відносна стандартна помилка = (100*SE/оцінку)

V – показники об'єму ; Q – проміжний камерний кліренс; CV – коефіцієнт варіації

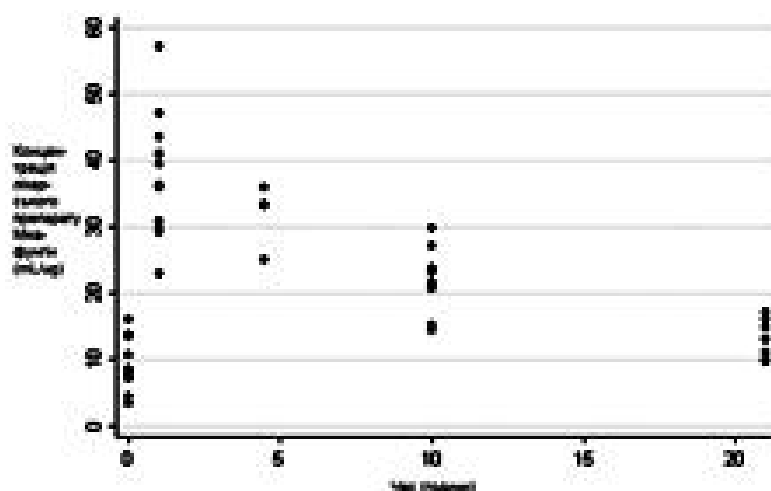
Таблиця 3

Фармакокінетичний профіль лікарського засобу Мікафунгін (Середня максимальна концентрація в плазмі (+/- стандартне відхилення))

	Група n = 12	<1000 г (n = 7)	≥ 1000 г (n = 5)	P
Площа під фармакокінетичною кривою (AUC) (ug h/mL)	437.5 (99.4)	412.7 (121.4)	472.2 (49.6)	0,33
Підвищений кліренс (CL) (мл/хв/кг)	0.575 (0.196)	0.622 (0.250)	0.510 (0.054)	0,36
Пік концентрації в плазмі лікарського засобу Мікафунгін (C _{max}) (ug/mL)	38.4 (8.8)	38.6 (11.6)	38.2 (3.3)	0,95
Стаціонарний стан видимого об'єму розподілу лікарських препаратів (V _{dss}) (Л)	1.5 (0.5)	1.2 (0.5)	1.8 (0.3)	0,06
Стаціонарний стан видимого об'єму розподілу лікарських препаратів (V _{dss}) (Л/кг)	1.515 (0.516)	1.637 (0.657)	1.344 (0.141)	0,35
Об'єм розподілу на стадії елімінації (V _{dβ}) (Л/кг)	0.613 (0.282)	0.636 (0.370)	0.581 (0.106)	0,75

V_{dβ} – означає об'єм розподілу на стадії елімінації

Схематичне зображення 1. Профіль кривої залежності "концентрація - час" в плазмі для лікарського засобу Мікафунгін.



Безпечність та перенесеність

У всіх новонароджених спостерігався принаймні 1 побічний ефект (АЕ). Жоден з побічних ефектів (АЕс) не був пов'язаний з введенням лікарського препарату Мікафунгін. Один новонароджений з масою тіла 540 г помер на 11 дні життя від некротичного ентероколіту, через 3 дні після завершення курсу введення лікарського препарату Мікафунгін. Найчастіше в звітах з'являлися наступні побічні ефекти (АЕс): гіпонатріємія (42%), гіпохлоремія (33%), гіпокалемія (25%) та моноцитарний лейкоцитоз (25%). Показники гематології та біохімічного аналізу крові перед та після кінцевої дози лікарського препарату Мікафунгін відображені в

Таблиці 4. Калій сироватки крові був вищий наприкінці терапії, 4.6 проти 4.0 mmol/L ($P = 0.03$). Інші біохімічні аналізи сироватки, включаючи загальний жовчний червоний пігмент, статистично не зазнали жодних змін з початку і до завершення терапії. Жодних доказів на предмет нефротоксичності або значних змін в гематологічних параметрах не було задокументовано.

Таблиця 4

Лабораторні оцінки (Середні значення)

	Перед першою дозою	Після п'ятої дози	P
Біохімічний аналіз сироватки (IQR)			
Натрій (mmol/L)	136 (128–139)	134 (127–138)	0,72
Калій (mmol/L)	4.0 (3.4–4.4)	4.6 (4.2–5.2)	0,03
Хлорид (mmol/L)	101 (93–108)	97 (90–101)	0,37
Бікарбонат (mmol/L)	24 (21–27)	24 (22–27)	0,81
Азот в складі сечовини крові (BUN) (mg/dL)	27 (10–30)	21 (10–42)	0,73
Креатинін (mg/dL)	1.1 (0.6–1.2)	0.9 (0.6–1.4)	0,77
Загальна кількість жовчного червоного пігменту (mg/dL)	4.9 (4.7–5.9)	5.2 (3.4–6.2)	0,77
Гематологія (IQR)			
Кількість лейкоцитів ($\times 10^9/\text{mm}^3$)	10.0 (5.2–13.2)	16.0 (12.3–28.9)	0,08
Гематокритне число	34 (32–40)	34 (31–36)	0,48
Кількість тромбоцитів ($\times 10^9/\text{mm}^3$)	174 (115–281)	164 (136–319)	0,46

BUN – азот в складі сечовини крові.

ВИВЧЕННЯ ПИТАННЯ

В ході дослідження було оцінено, перш за все, безпечність та фармакокінетику (PK) режиму повторюваної дози з підвищеною дозою лікарського препарату Мікафунгін в групі критично хворих недоношених новонароджених. Правильна оцінка фармакокінетики (PK) лікарського засобу Мікафунгін в цій популяції має важливе значення, яка полягає в тому, що кандидемія трапляється часто та приводить до летальних випадків серед недоношених новонароджених.^{1,2} а також, що антифунгальна активність залежить від досягнення значної системної експозиції. Нажаль, дані фармакокінетики (PK) та ефективності антифунгальних агентів надзвичайно рідкісні для цієї популяції.^{9–13}

Фармакокінетика (PK) лікарського засобу Мікафунгін стосовно однократної внутрішньовенної дози була раніше досліджена для новонароджених.⁷ Дослідники прийняли для дослідження 18 новонароджених ≥ 1000 г та ввели 1 з 3 доз лікарського препарату Мікафунгін: 0.75, 1.5, та 3.0 мг/кг. Шість додаткових новонароджених <1000 г отримували дозу 0.75 мг/кг лікарського препарату Мікафунгін. Середній підвищений кліренс (CL) лікарського засобу Мікафунгін для новонароджених >1000 г склав 0.65 mL/min/kg. На основі даних від 4 пацієнтів, було виявлено приблизно двократне збільшення показника (1.32 mL/min/kg) серед новонароджених <1000 г. В цьому дослідженні брали участь 7 недоношених новонароджених з масою тіла <1000 г. Результати, отримані з цієї більшої групи показують нижчий рівень підвищеного кліренсу серед групи пацієнтів з масою тіла <1000 г. На відміну від цього, підвищений кліренс (CL) лікарського засобу Мікафунгін, відмічений для старших пацієнтів був нижчий: 0.38 mL/min/kg, 0.28 mL/min/kg, та 0.16 mL/min/kg для дітей віком від 2 до 8 років, для дітей віком від 9 до 17 років та дорослих, відповідно.^{5,14} Очевидні відмінності в розвитку підвищеного кліренсу (CL) лікарського засобу Мікафунгін залишаються нез'ясованими на основі метаболізму лікарського засобу, але можуть бути пов'язані, частково, з відмінностями лікарського засобу, які мають відношення до відмінностей білка плазми між недоношеними новонародженими та старшими пацієнтами. Також, прогнозований більший стаціонарний стан видимого об'єму розподілу лікарського засо-

бу Мікафунгін (V_{dss}) серед новонароджених в даному (0.62 L/kg) та попередньому (0.44 L/kg) дослідженні, порівняно з показниками, які були попередньо зафіксовані в процесі досліджень серед старших пацієнтів (0.26 L/kg) може бути пов'язаний з віковими змінами в зв'язуванні з білком або в складі тіла.⁷

Середня площа під фармакокінетичною кривою (AUC_{0-24}) в цьому дослідженні склала $437.5 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$, та найбільша зареєстрована площа під фармакокінетичною кривою (AUC_{0-24}) склала $555.6 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$. У дорослих, доза 150 mg лікарського засобу Мікафунгін призводить до середньої площі під фармакокінетичною кривою (AUC), яка складає $166.7 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ з показниками $<600 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$, що пов'язано з хорошими профілями по безпеці.^{6,15} Дані по середній площі під фармакокінетичною кривою (AUC) з даного дослідження серед недоношених новонароджених демонструють, що доза 15 mg/kg лікарського засобу Мікафунгін для недоношених новонароджених забезпечує схожу системну експозицію до дози приблизно 5 mg/kg для дорослих.¹⁶ Високі концентрації в плазмі лікарського засобу Мікафунгін, на кшталт цих, можуть бути важливими для новонароджених з кандидемією, друге на що потрібно звернути увагу при менінгоенцифаліті, часте ускладнення при неонатальній кандидемії.¹⁷ Успішне лікування інфекцій нервової системи у нейтропенічних кроликів лікарським препаратом Мікафунгін було зафіксовано раніше.¹⁸

На сьогоднішній день, звіти по антифунгальній ефективності при лікуванні неонатальної кандидемії дуже обмежені, і зводяться до ряду випадків та незначних досліджень.^{19–21} Інформація про неонатальні дози є недоступною для анідулафунгіну та обмежена давнішими антифунгальними агентами, на кшталт амфотерицину В дезоксихолату, ліпідних препаратів амфотерицину В та флуконазолу. Оптимальний лікарський засіб та тривалість терапії для неонатальної кандидемії досі потребують досліджень. Дані по експозиції, отримані в ході цього дослідження серед недоношених новонароджених показують, що доза 15 mg/kg лікарського засобу Мікафунгін для недоношених новонароджених забезпечує схожу системну експозицію до приблизно 5 mg/kg для дорослих. Подальше дослідження має на меті оцінити ефективність лікування з подібними експозиціями в цій популяції.

Література

1. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2002;110:285–291.
2. Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Fanaroff AA, et al. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics*. 2006;117:84–92.
3. Rowen JL. Mucocutaneous candidiasis. *Semin Perinatol*. 2003;27:406–413.
4. Denning DW. Echinocandin antifungal drugs. *Lancet*. 2003;362:1142–1151.
5. Seibel NL, Schwartz C, Arrieta A, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of Micafungin (FK463) in febrile neutropenic pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:3317–3324.
6. Hiemenz JP, Cagnoni P, Simpson D, et al. Pharmacokinetic and maximum tolerated dose study of micafungin in combination with fluconazole versus fluconazole alone for prophylaxis of fungal infections in adult patients undergoing a bone marrow or peripheral stem cell transplant. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:1331–1336.
7. Heresi GP, Gerstmann DR, Reed MD, et al. The pharmacokinetics and safety of micafungin, a novel echinocandin, in premature infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:1110–1115.
8. Hope WW, Mickiene D, Petraitis V, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of micafungin in experimental hematogenous *Candida meningoencephalitis*: implications for echinocandin therapy in neonates. *J Infect Dis*. 2008;197:163–171.
9. Baley JE, Meyers C, Kliegman RM, et al. Pharmacokinetics, outcome of treatment, and toxic effects of amphotericin B and 5-fluorocytosine in neonates. *J Pediatr*. 1990;116:791–797.
10. Starke JR, Mason EO Jr, Kramer WG, et al. Pharmacokinetics of amphotericin B in infants and children. *J Infect Dis*. 1987;155:766–774.

11. Wurthwein G, Groll AH, Hempel G, et al. Population pharmacokinetics of amphotericin B lipid complex in neonates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:5092–5098.
 12. Nahata MC, Tallian KB, Force RW. Pharmacokinetics of fluconazole in young infants. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 1999;24:155–157.
 13. Saxen H, Hoppu K, Pohjavuori M. Pharmacokinetics of fluconazole in very low birth weight infants during the first two weeks of life. *Clin Pharmacol Ther.* 1993;54:269–277.
 14. Hebert MF, Smith HE, Marbury TC, et al. Pharmacokinetics of micafungin in healthy volunteers, volunteers with moderate liver disease, and volunteers with renal dysfunction. *J Clin Pharmacol.* 2005;45:1145–1152.
 15. Sirohi B, Powles RL, Chopra R, et al. A study to determine the safety profile and maximum tolerated dose of micafungin (FK463) in patients undergoing haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2006;38:47–51.
 16. Mycamine _package insert_. Deerfield, IL: Astellas Pharma; 2005.
 17. Benjamin DK Jr, Poole C, Steinbach WJ, et al. Neonatal candidemia and end-organ damage: a critical appraisal of the literature using meta-analytic techniques. *Pediatrics.* 2003;112:634–640.
 18. Petraitis V, Petraitiene R, Groll AH, et al. Comparative antifungal activities and plasma pharmacokinetics of micafungin (FK463) against disseminated candidiasis and invasive pulmonary aspergillosis in persistently neutropenic rabbits. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:1857–1869.
 19. Scarcella A, Pasquariello MB, Giugliano B, et al. Liposomal amphotericin B treatment for neonatal fungal infections. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17: 146–148.
 20. Linder N, Klinger G, Shalit I, et al. Treatment of candidaemia in premature infants: comparison of three amphotericin B preparations. *J Antimicrob Chemother.* 2003;52:663– 667.
 21. Lopez Sastre JB, Coto Cotallo GD, Fernandez Colomer B. Neonatal invasive candidiasis: a prospective multicenter study of 118 cases. *Am J Perinatol.* 2003;20:153–163
-