

УДК: 616-053.32-085.272.015.13

БЕЗПЕКА МІКАФУНГІНУ У ДІТЕЙ:
ПОГЛЯД НА ОПТИМАЛЬНЕ ДОЗУВАННЯ**Саймон Ашер, BS^(1,2), Р. Брайен Сміт,
MD, MPH, MHS^(1,2), і Деніел К. Бен-
джамін, MD, PhD, MPH^(1,2)**¹ Кафедра педіатрії, Duke University, Durham, Північна Кароліна² Клінічний науково-дослідний інститут Дьюка, Університет Дьюка, Дарем, Північна Кароліна**Ключові слова:** *небажані ефекти; токсичність препаратів; мікафунгін; недоношені діти.***Анотація.**

Вступ. Захворювання, що спричиняються інвазивною інфекцією *Candida* є однією з провідних причин захворюваності та смертності у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених (NICU). Мікафунгін є перспективним терапевтичним варіантом для лікування інвазивних грибкових інфекцій у дітей раннього віку з урахуванням його профілю безпеки у дітей старшого віку і дорослих. Розуміння безпеки мікафунгину у дітей особливо важливо, оскільки протигрибкові препарати найчастіше використовуються в інтенсивній терапії у недоношених дітей з множинними супутніми захворюваннями.

Суб'єкт дослідження. Ця стаття написана як огляд літератури, присвячений оцінці профілю безпеки мікафунгину у немовлят і пропонує рекомендації по оптимальному дозуванню для лікування інвазивного кандидозу в умовах відділення інтенсивної терапії новонароджених. Огляд проводився з використанням пошуку Medline у вересні 2010 року для статей з 1990 року, з метою представити дані пошуку пов'язаних термінів «мікафунгін» і «безпека» у поєднанні з допоміжним словом «протигрибкові», «кандидоз», «токсичні ефекти препарату», «дитина, недоношена» і «новонароджений».

Думка експерта. Незважаючи на обмеженість даних існуючої літератури, ми вважаємо, що призначення мікафунгину у дозуванні 10 мг/кг/день для всіх доношених і недоношених новонароджених є прийнятним «життєздатним» варіантом лікування в умовах відділення інтенсивної терапії новонароджених для контролю інвазивного кандидозу. Хоча число дітей, для яких накопичені дані з безпеки, як повідомлялось, є незначним, більш високі дози мікафунгину зарекомендували себе як безпечні і добре переносяться в цій популяції.

1. Вступ

Інвазивні інфекції, спричинені збудником *Candida*, є однією з провідних причин захворюваності та смертності у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених (NICU) [1-4]. Кумулятивна частота кандидемії серед немовлят з вкрай низькою вагою при народженні (<1000 г при народженні) складає 7%. Інвазивні інфекції, спричинені збудником *Candida*, спричиняють ускладнення, що мають пов'язану смертність у цій популяції на рівні 20-30% і нерідко призводять до тяжких захворювань, включаючи порушення розвитку нервової системи, хронічні захворювання легень, ускладнену ретинопатію недоношених [1-2, 4].

Лікування інвазивного кандидозу у дітей зазвичай складається з терапії лікарськими засобами амфотерицин дезоксихолат або флуконазол. Однак, у цій популяції зростає використання нових нових протигрибкових препаратів - ехінокандинів [5-7]. Ехінокандини порушують синтез клітинної стінки грибків шляхом неконкурентного інгібу-

вання ферменту 1,3 – бета- глюкан-синтетази, що призводить до лізису клітин [8]. Цей механізм забезпечує високий ступінь специфічності лікарського засобу для грибів, таких як *Candida*. Ехінокандини можуть відігравати все більш важливу роль у лікуванні інвазивного кандидозу (з яким пов'язане зростання захворюваності), викликаних штамми, відмінними від Albicans і флуконазол-стійких штамів *Candida* у відділеннях інтенсивної терапії [9]; це показано також у дослідженнях, що демонструють подібну ефективність та покращений профіль безпеки порівняно з амфотерицином В дезоксихолатом і флуконазолом [10 -11].

Мікафунгін (FK463; Astellas Pharma США, Inc, Deerfield, IL) - це ехінокандин з встановленими *in vitro* і *in vivo* залежною від концентрації фунгіцидною активністю щодо більшості штамів *Candida* [12-13], в тому числі до флуконазол-стійких штамів та штамів, що найбільш часто інфікують немовлят (*C. Albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* та *C. krusei*) [14]. Незважа-

ючи на те, що мінімальна інгібуюча концентрація (МІК) для впливу на *C. parapsilosis* більше ніж у 100 разів вище, ніж для інших, часто ізольованих штамів *Candida* [15], МІС кордону в 2 мкг / мл для Мікафунгіну ефективна майже для всіх ізолятів *Candida*, включаючи *C. parapsilosis* [16]. Як і інші ехінокандіни, мікафунгін має високу молекулярну масу і в значній мірі зв'язується з білками в плазмі крові, що призводить до відносно низьких рівнів у сечі та спинномозковій рідині (ліквору). Він метаболізується в печінці, а так як система цитохрому P450 не приймає участі в метаболізмі, мікафунгін має декілька лікарських взаємодій [17].

У даний час Мікафунгін не схвалений для застосування у дітей в Сполучених Штатах. У Європейському Союзі та Японії він призначений для лікування дітей, включаючи новонароджених, для лікування інвазивного кандидозу і для профілактики проти інфекцій *Candida* у хворих з нейтропенією або у пацієнтів, які перенесли аlogenну трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин. У той час як в дослідженнях на дорослих були показані прийнятні показники його ефективності й безпеки, існує брак даних, що свідчать про безпеку та оптимальне дозування у дітей. Розуміння безпеки Мікафунгіну у дітей особливо важливо, оскільки у відділеннях інтенсивної терапії протигрибкові препарати найчастіше використовуються у недоношених дітей з множинними супутніми захворюваннями. Метою цієї статті є огляд літератури що до оцінки профілю безпеки Мікафунгіну у немовлят і підготовка рекомендацій відносно оптимального дозування для лікування інвазивного кандидозу в умовах відділення інтенсивної терапії новонароджених.

2. Стратегія пошуку даних

Цей літературний огляд проводився за допомогою пошуку в базі даних Medline у вересні 2010 року для статей з 1990 року, з використанням пов'язаних термінів «мікафунгін» і «безпека» у поєднанні з допоміжними словами «протигрибкові», «кандидоз», «токсичність препарату», «дитина, недоношена», і «новонароджений». Як реферати, так і рукописи були розглянуті. Також були розглянуті посилання з відповідними статтями. Мовних обмежень не застосовується.

3. Профіль безпеки у дорослих, дітей і немовлят

3.1 Дорослі

Кілька досліджень у дорослих пацієнтів продемонстрували прийнятну безпеку Мікафунгіну [18-21]. Два дослідження (з підвищенням дози) у дорослих пацієнтів з лікуванням онкологічних захворювань із застосуванням гемопоетичних стовбурових клітин показало, що Мікафунгін добре переноситься в цій групі високого ризику [19,21]. Опубліковане дослідження безпеки у 74 пацієнтів, що застосовували Мікафунгін на рівні 12,5, 25, 50, 75, 100, 150 і 200 мг/добу в поєднанні з флуконазо-

лом у дозі 400 мг/добу протягом до 4 тижнів [19]. У другому дослідженні 36 пацієнтів (оцінка максимально переносимої дози Мікафунгіну), застосовували 3, 4, 6 і 8 мг/кг/добу протягом до 4 тижнів [21]. В обох дослідженнях максимально запланована доза була досягнута без значимих симптомів токсичності. Зміни у показниках печінки і нирок не показали значущих тенденцій впливу дози. Загальні побічні ефекти, пов'язані з мікафунгіном при застосуванні у дорослих включали: головний біль (7%), артралгії (7%), гіпофосфатемію (4%), безсоння (4%) і висипання (4%) [19].

Дослідження «доза-реакція» показали, що Мікафунгін у дозах 100 мг і 150 мг має клінічні вигоди у порівнянні з флуконазолом в дозі 200 мг по безпеці і переносимості лікування кандидозу стравоходу в 245 ВІЛ-позитивних дорослих пацієнтів [20]. Дослідження показало зрівняні рівні ускладнень від усіх причин небажаних реакцій між групою флуконазолу (89,2%) і мікафунгін-групою (93,3%). Мікафунгін не був пов'язаний з будь-якими клінічно значущими змінами даних лабораторних аналізів, і не було ніякої різниці у змінах показників функції печінки (тест LFT) і між когортами флуконазолу (11,7%) та мікафунгіну (12,9%). Безпека у дорослих була продемонстрована у пацієнтів з пересадкою гемопоетичних стовбурових клітин у дозі 8 мг/кг/день; середня площа під кривою (AUC) складала до 663 мкг/год/мл [21-22].

3.2 Діти

Дослідження у дітей також вивчили профіль безпеки Мікафунгіну [23-24]. Багатоцентрове дослідження ескалації дози з 77 фебрильною нейтропенією педіатричних пацієнтів віком від 2 до 17 років оцінювали мікафунгін дозування від 0,5 до 4 мг/кг/день і продемонструвало відмінну безпеку та переносимість [23]. Тільки у двох пацієнтів у віці від 13 до 17 років наявні незначні зміни LFT на 0,5 мг/кг, які були розглянуті як можливо пов'язані з Мікафунгіном. Не відмічено ніяких інших істотних змін в показниках LFT, функції нирок, або гематологічних параметрів. 9 пацієнтів (12%) мали вказані небажані ефекти, можливо, пов'язані з Мікафунгіном. Найбільш поширеними з них були: діарея (2,6%), блювання (2,6%) і головний біль (2,6%). Не зареєстровано жодного випадку смерті або виходу з дослідження, пов'язаних з використанням Мікафунгіну; обмеження дози у зв'язку з токсичністю не спостерігалось.

Аналіз історій хвороб 296 педіатричних пацієнтів, що об'єднані на основі даних небажаних подій з декількох клінічних випробувань, показав сприятливий профіль безпеки Мікафунгіну для широкого діапазону педіатричних пацієнтів [25]. Середній вік склав 6,5 років, у 26% <2 років і 6% були <4-тижневого віку. Пацієнти мали кілька основних захворювань, у тому числі нейтропенію (40%), злоякісні новоутворення (38%), а також пересадку гемопоетичних стовбурових клітин або трансплантацію органів (34%). Побічні ефекти, які можливо, були

пов'язані з Мікафунгіном, включали: гіпокаліємію (3,0%), збільшення рівня аланін-трансамінази (ALT) (3,0%), збільшення аспартат-трансамінази (AST) (2,0%), збільшення лужної фосфатази (LFT) (2,0%), гіпербілірубінемію (2,0%) та артеріальну гіпертензію (2,0%). 7 пацієнтів (2,4%) з відповідними побічними ефектами вимагали припинення лікування. Небажаними явищами були нейтропенія, болі в щелепі й в суглобах, висипи, підвищення рівня АСТ і АЛТ, порушення показників LFT і два суттєвих побічних ефекти: гіпербілірубінемію і підвищення креатиніну сироватки крові. Відсутні дані, які були доступні, для пацієнтів з гіпербілірубінемією. Пацієнти з підвищеним рівнем креатиніну сироватки крові мали показники від базової з 57 мкмоль / л до 73 мкмоль/л. Після припинення лікування рівень креатиніну сироватки повернувся до показників близько 28 мкмоль/л.

3.3 Немовлята

Чотири останніх випробування мали за мету оцінку фармакокінетики та безпеки Мікафунгіну у дітей раннього віку (табл. 1). Багатоцентрове одноступеневе дослідження з підвищенням дози мало за мету оцінку дозування Мікафунгіну на рівнях 0,75, 1,5 і 3 мг/кг у 18 недоношених дітей > 1000 г, а також 0,75 мг/кг у 5 немовлят <1000 г [26]. Дослідження показало сприятливий рівень безпеки і переносимість на всіх рівнях дози у недоношених дітей. Один суб'єкт > 1000 г мав побічні ефекти, можливо пов'язані з Мікафунгіном (помірна гіпокаліємія) (когорта 3,0 мг/кг). Два суб'єкта >1000 г мали значні побічні ефекти, пов'язані з використанням Мікафунгіну: один з них мав ускладнений некротичний ентероколіт, а інший - ускладнену бронхолегеневу дисплазію.

Наступні одноцентрові декількадозові дослідження оцінювали Мікафунгін у дозуванні 15 мг/кг (дози екстрапольовані з більш ранніх дитячих фармакокінетичних досліджень [26] і гематогенним менінгоенцефалітом, викликаним *Candida* (НСМЕ), на основі моделі застосування, розробленої на кролях [27]) у 5 недоношених дітей >1000 г і 7 недоношених дітей <1000 г [28]. Відсутні побічні ефекти, що були пов'язані з використанням Мікафунгіну, хоча всі пацієнти мали принаймні один небажаний ефект. Це узгоджується з базовими умовами терапії тяжкохворих пацієнтів. Середній рівень калію в сироватці був вищим в кінці терапії (4,6 проти 4,0 ммоль/л на початку дослідження), але не було ніяких інших гематологічних ускладнень або змін у лабораторних показниках сироватки крові.

В іншому дослідженні оцінювали безпеку Мікафунгіну для профілактики захворювань в дозі 1 мг/кг в 25 немовлят <1500 г маси тіла при народженні [29]. Дітям давали Мікафунгін один раз на день протягом 6 тижнів. Мікафунгін добре переносився у всіх випадках і не було ніяких небажаних подій, що призвели б до припинення лікування. Окрім того, не було зареєстровано порушення показників LFT або функції нирок, пов'язаних з

використанням Мікафунгіну.

Нарешті, у мульти-центровому, кілька-дозовому дослідженні оцінювали лікування Мікафунгіном у дозуванні 7 мг/кг у 7 недоношених дітей > 1000 г і 10 мг/кг у 6 недоношених дітей <1000 г [30]. Більшість, 12/13 (92,3%) немовлят у критичному стані мали небажані явища. Три суб'єкти мали побічні ефекти, що вважаються ймовірно або можливо пов'язані з Мікафунгіном (підвищення лужної фосфатази, флебіт у місці інфузії, гіпокаліємія й підвищена температура). Збільшення показника лужної фосфатази вважалось серйозним небажаним явищем. У дослідженні відсутні летальні випадки і жоден пацієнт не вийшов через небажані події або побічні ефекти. Існував мінімальний ризик (або недоведений ризик) щодо змін лабораторних показників LFT, функції нирок, або гематологічних параметрів.

4. Аспекти лікування інвазивного лікування кандидозу у немовлят

На відміну від інвазивного кандидозу у дорослих і дітей старшого віку, у недоношених дітей інвазивний кандидоз зазвичай проявляється у вигляді симптомів енцефаліту НСМЕ [31]. НСМЕ новонароджених, як ускладнення інфекції *Candida* поширюється на центральну нервову систему (ЦНС). У зв'язку з цим до даного захворювання приділяється підвищена увага лікарів та дослідників, пов'язана з високим рівнем смертності, розвитком ускладнень з боку нервової системи, а також труднощами у використанні діагностики за показниками крові та спинномозкової рідини [1,4,32-33].

У клінічних дослідженнях *in vivo* з вивчення НСМЕ на моделі у кролів одержані докази правильності принципу, що Мікафунгіном у високих дозах можна лікувати новонароджених з НСМЕ [27]. Зокрема, дослідники вводили Мікафунгін у дозах до 16 мг/кг для кроликів з НСМЕ і продемонстрували дозо-пропорційну реакцію на експозицію; у цій моделі 8 мг/кг мали майже максимальний ефект. Ці результати були відтворені з використанням статистичного методу Монте-Карло в неонатальному центрі; фармакокінетичні дані описані в [26]. Припускають, що дози Мікафунгіну в діапазоні від 9 до 15 мг/кг є необхідними для досягнення фунгіцидної концентрації в ЦНС для лікування новонароджених з НСМЕ.

5. Фармакокінетика у немовлят

Фармакокінетика мікафунгіну, зокрема, його кліренс в залежності від ваги варіює в залежності від вікової групи. Порівняння досліджень одноразової дози у дорослих, дітей та немовлят показує, що Мікафунгін у недоношених дітей (>1000 г) має кліренс ~ у 1,7 рази більше, ніж у дітей віком від 2 до 8 років і в 2,6 рази вище у дорослих і дітей віком від 9 до 17 років [19,23,26]. Інше дослідження фармакокінетики показало вищий кліренс Мікафунгіну у немовлят відразу після народження в

порівнянні з дітьми 3 до 8 тижнів [26,29]. Вищі показники кінетики виведення у дітей раннього віку може бути пов'язані з відмінностями у зв'язуванні Мікафунгіну з білками плазми. Широка розбіжність для параметру «вага» у моделі між дітьми і дорослими припускає більш високі концентрації й дози у дітей раннього віку, необхідні для досягнення порівнянного рівня системної експозиції.

6. Висновки

Дослідження Мікафунгіну у дорослих і дітей старшого віку показали, що Мікафунгін має добру переносимість. У недавніх дослідженнях у недоношених дітей вивчили безпеку мікафунгіну з поправкою на вагу і у дозах вище, ніж раніше вивчали у більш старших пацієнтів. Особливості лікування НСМЕ і підвищений кліренс Мікафунгіну у дітей показують, що більш високі дози потенційно необхідні для досягнення ефективних системних рівнів впливу. Доза до 15 мг/кг у недоношених дітей добре переносилася, що показано результатами проведених досліджень (з незначною кількістю пацієнтів). Доза 10 мг/кг може бути рекомендована для забезпечення адекватної системної дії для лікування підозрюваного НСМЕ, що було показано на тваринних моделях [27].

7. Експертна оцінка

Хоча результати декількох досліджень Мікафунгіну у немовлят показали, що препарат добре переноситься, ці дослідження є недостатніми; крім того, безпека була оцінена у дітей, які отримали максимум 5 днів протигрибкової терапії. Тільки 25 з немовлят, для яких безпека досліджувалась, отримували > 3 мг/кг/добу [30,34]. Безпека після тривалих періодів введення та довгострокова безпека застосування в цій популяції не встановлена.

Ми вважаємо, що рекомендована доза у дорослих не повинна бути екстрапольована на дітей. На даний час рекомендована доза Мікафунгіну для лікування інвазивного кандидозу у дорослих становить 100-150 мг на день [35]. Схильність до

захворювання НСМЕ у дітей вимагає ефективної концентрації препарату в ЦНС, на основі даних про фармакокінетику Мікафунгіну в дітей, для них потрібні більш високі дози у порівнянні з дорослими пацієнтами. Недавнє дослідження фармакокінетичних об'єднаних даних з 3 випробувань у дітей виявили, що Мікафунгін мав показники лінійної фармакокінетики в дозах від 0,75 до 15 мг/кг [36]. Крім того, дослідження показує, що дитячі дози 10 мг/кг/добу в більш ніж 80% пацієнтів що мають системний рівень впливу з майже максимальною фунгіцидною дією на ЦНС.

Немає ніяких протигрибкових препаратів, затверджених для лікування інвазивного кандидозу у США для використання у дітей до 3-місячного віку. Ці обмеження викликані відсутністю досліджень з вивчення ефективності, фармакокінетики, безпеки та дозування протигрибкових препаратів в цій популяції. Оптимальний засіб і тривалість терапії для новонароджених з кандидозом не встановлено. Попередні дослідження ефективності протигрибкових засобів обмежені для серії випадків або наявна недостатня кількість досліджених [5,37-40]. Незважаючи на обмеженість існуючих даних літератури, ми вважаємо, що Мікафунгін у дозі 10 мг/кг/день для всіх доношених і недоношених новонароджених є «життєздатним» варіантом лікування в умовах відділення інтенсивної терапії новонароджених для контролю інвазивного кандидозу. Хоча немає ніяких досліджень, що демонструють ефективність профілактики Мікафунгіну в недоношених дітей, у дорослих дозування для Мікафунгіну для запобігання цієї інфекції у пацієнтів з імунодефіцитом - 50 мг/добу. На основі даного огляду літератури, має бути виконано більше клінічних досліджень, щоб краще визначити для Мікафунгіну профілі безпеки з поправкою доз на вагу, і дози, що перевищують дозування, рекомендовані дорослим. Необхідні ефективні клінічні випробування для оцінки відповіді на лікування при таких високих дозах і забезпечення адекватного впливу на ЦНС.

Основні висновки статті

- Мікафунгін - протигрибковий засіб ехінокандін з відмінним профілем безпеки у дорослих, але відсутні розширення досліджень безпеки у дітей.
- Більш високі дози Мікафунгіну на кг у дітей показують сприятливий профіль безпеки і добре переносяться (за даними наявних обмежених досліджень).
- Дітям можуть знадобитися більш високі системні рівні Мікафунгіну через підвищений ризик захворювання на гематогенний менінгоенцефаліт, викликаний *Candida*.
- Діти вимагають більш високих доз (на кг ваги Мікафунгіну) через збільшені показники кліренсу(виведення з сечею).
- Наявні дані безпеки і дані фармакокінетичних досліджень у дітей можуть допомогти в підборі оптимального дозування.

Література

1. 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 Jan; 117(1):84-92. [PubMed: 16396864].
2. 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 Aug; 110(2 Pt 1):285-91. [PubMed: 12165580].
3. Benjamin DK Jr, DeLong ER, Steinbach WJ, et al. Empirical therapy for neonatal candidemia in very low birth weight

- infants. *Pediatrics*. 2003 Sep; 112(3 Pt 1):543–7. [PubMed: 12949281].
4. Friedman S, Richardson SE, Jacobs SE, et al. Systemic *Candida* infection in extremely low birth weight infants: short term morbidity and long term neurodevelopmental outcome. *Pediatr Infect Dis J*. 2000 Jun; 19(6):499–504. [PubMed: 10877162].
 5. Kawaguchi C, Arai I, Yasuhara H, et al. Efficacy of micafungin in treating four premature infants with candidiasis. *Pediatr Int*. 2009 Apr; 51(2):220–4. [PubMed: 19405920].
 6. Odio CM, Araya R, Pinto LE, et al. Caspofungin therapy of neonates with invasive candidiasis. *Pediatr Infect Dis J*. 2004 Dec; 23(12):1093–7. [PubMed: 15626944].
 7. Smith PB, Steinbach WJ, Cotten CM, et al. Caspofungin for the treatment of azole resistant candidemia in a premature infant. *J Perinatol*. 2007 Feb; 27(2):127–9. [PubMed: 17262048].
 8. Wagner C, Graninger W, Presterl E, et al. The echinocandins: comparison of their pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical applications. *Pharmacology*. 2006; 78(4):161–77. [PubMed: 17047411].
 9. Warnock DW. Trends in the epidemiology of invasive fungal infections. *Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi*. 2007; 48(1):1–12. [PubMed: 17287717].
 10. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2002 Dec 19; 347(25):2020–9. [PubMed: 12490683].
 11. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2007 Jun 14; 356(24):2472–82. [PubMed: 17568028].
 12. Tawara S, Ikeda F, Maki K, et al. In vitro activities of a new lipopeptide antifungal agent, FK463, against a variety of clinically important fungi. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000 Jan; 44(1):57–62. [PubMed: 10602723].
 13. Ikeda F, Wakai Y, Matsumoto S, et al. Efficacy of FK463, a new lipopeptide antifungal agent, in mouse models of disseminated candidiasis and aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000 Mar; 44(3):614–8. [PubMed: 10681327].
 14. Messer SA, Diekema DJ, Boyken L, et al. Activities of micafungin against 315 invasive clinical isolates of fluconazole-resistant *Candida* spp. *J Clin Microbiol*. 2006 Feb; 44(2):324–6. [PubMed: 16455878].
 15. Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, et al. In vitro susceptibility of invasive isolates of *Candida* spp. to anidulafungin, caspofungin, and micafungin: six years of global surveillance. *J Clin Microbiol*. 2008 Jan; 46(1):150–6. [PubMed: 18032613].
 16. CLSI. Document M27-A3. 3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008. Method for antifungal disk diffusion susceptibility testing of yeasts; approved standard.
 17. Sakaeda T, Iwaki K, Kakumoto M, et al. Effect of micafungin on cytochrome P450 3A4 and multidrug resistance protein 1 activities, and its comparison with azole antifungal drugs. *J Pharm Pharmacol*. 2005 Jun; 57(6):759–64. [PubMed: 15969931] Ascher et al.
 18. Van Burik JA, Ratanatharathorn V, Stepan DE, et al. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2004 Nov 15; 39(10):1407–16. [PubMed: 15546073].
 19. Hiemenz J, 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 Apr; 49(4):1331–6. [PubMed: 15793107].
 20. De Wet N, Llanos-Cuentas A, Suleiman J, et al. A randomized, double-blind, parallel-group, dose-response study of micafungin compared with fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis in HIV-positive patients. *Clin Infect Dis*. 2004 Sep 15; 39(6):842–9. [PubMed: 15472817].
 21. 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 Jul; 38(1):47–51. [PubMed: 16715107].
 22. Mycamine (package insert). Deerfield, IL: Astellas Pharma; 2005.
 23. Seibel NL, Schwartz C, Arrieta A, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of Micafungin (FK463) in febrile neutropenic pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 Aug; 49(8):3317–24. [PubMed: 16048942].
 24. Kusuki S, Hashii Y, Yoshida H, et al. Antifungal prophylaxis with micafungin in patients treated for childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2009 Oct; 53(4):605–9. [PubMed: 19533659].
 25. Freire, AAA.; Stevenson, P.; Undre, N. Pharmacokinetics of micafungin in pediatric patients with invasive candidiasis and candidemia. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2007 Sept 17–20; Chicago, IL. 2007. abstract A-772.
 26. 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 Dec; 25(12):1110–5. [PubMed: 17133155].
 27. Hope WW, Mickiene D, Petraitis V, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of micafungin in experimental hematogenous *Candida* meningoenitis: implications for echinocandin therapy in neonates. *J Infect Dis*. 2008 Jan 1; 197(1):163–71. [PubMed: 18171300].
 28. Smith PB, Walsh TJ, Hope W, et al. Pharmacokinetics of an elevated dosage of micafungin in premature neonates. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 May; 28(5):412–5. [PubMed: 19319022].
 29. Kawada M, Fukuoka N, Kondo M, et al. Pharmacokinetics of prophylactic micafungin in verylow- birth-weight infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 Sep; 28(9):840–2. [PubMed: 19636279].
 30. Benjamin DK Jr, Smith PB, Arrieta A, et al. Safety and pharmacokinetics of repeat-dose micafungin in young infants. *Clin Pharmacol Ther*. 2010 Jan; 87(1):93–9. [PubMed: 19890251].