

米開民注射劑仿單內容變更比較表

原	新																
<p>【適應症】</p> <p>Mycamine 適用於成人與四個月以上的兒童：</p> <ul style="list-style-type: none"> 治療念珠菌血症與其他念珠菌感染。 Mycamine 在因念珠菌感染造成心內膜炎、骨髓炎與腦膜炎的病患中尚未有充分的研究。 治療食道念珠菌感染。 預防接受造血幹細胞移植病患的念珠菌感染。 <p>注意：Mycamine 對於念珠菌以外之黴菌感染的療效尚未確立。</p>	<p>註：仿單中「病患」、「患者」皆修改為「病人」，以下比較表不再列出此變更。</p> <p>【適應症】</p> <ol style="list-style-type: none"> 治療 4 個月以上兒童與成人病人的念珠菌血症、急性播散性念珠菌病、念珠菌腹膜炎及膿瘍。 治療未滿 4 個月兒童病人的念珠菌血症、急性播散性念珠菌病、未合併腦膜炎和/或眼葡萄膜炎之念珠菌腹膜炎及膿瘍。 治療 4 個月以上兒童與成人病人的食道念珠菌感染症。 預防接受造血幹細胞移植(HSCT)的 4 個月以上兒童與成人病人的念珠菌感染症。 <p>使用限制：</p> <ol style="list-style-type: none"> Mycamine 用於治療未滿 4 個月兒童病人的合併腦膜炎和/或眼葡萄膜炎之念珠菌血症的安全性和有效性尚未確立，因為可能需要更高的劑量。(見未滿 4 個月的兒童病人劑量以及兒童使用) Mycamine 在因念珠菌感染造成心內膜炎、骨髓炎與腦膜炎的病人中尚未有充分的研究。 Mycamine 對於念珠菌以外之黴菌感染的療效尚未確立。 																
<p>【用法用量】</p> <p>本藥限由醫師使用</p> <p>Mycamine 不可與其他藥物混合或同時輸注。當 Mycamine 與一些其他常用藥物直接混合時，Mycamine 會沈澱。</p> <p>各種適應症的成人建議劑量列於表 1。</p>	<p>【用法用量】</p> <p>本藥限由醫師使用</p> <p>成人病人劑量</p> <p>成人病人之各種適應症的建議劑量列於表 1。</p>																
<p>成人每日劑量</p> <p>表 1：成人患者的 Mycamine 劑量</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>適應症</th><th>建議配製劑量 一天一次</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>治療念珠菌血症、急性播散性念珠菌病、念珠菌腹膜炎及膿瘍*</td><td>100 mg</td></tr> <tr> <td>治療食道念珠菌感染/症</td><td>150 mg</td></tr> <tr> <td>預防接受 HSCT 病人的念珠菌感染</td><td>50 mg</td></tr> </tbody> </table>	適應症	建議配製劑量 一天一次	治療念珠菌血症、急性播散性念珠菌病、念珠菌腹膜炎及膿瘍*	100 mg	治療食道念珠菌感染/症	150 mg	預防接受 HSCT 病人的念珠菌感染	50 mg	<p>表 1：成人病人的 Mycamine 劑量</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>適應症</th><th>建議配製劑量 一天一次</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>治療念珠菌血症、急性播散性念珠菌病、念珠菌腹膜炎及膿瘍*</td><td>100 mg</td></tr> <tr> <td>治療食道念珠菌感染/症</td><td>150 mg</td></tr> <tr> <td>預防接受 HSCT 病人的念珠菌感染</td><td>50 mg</td></tr> </tbody> </table>	適應症	建議配製劑量 一天一次	治療念珠菌血症、急性播散性念珠菌病、念珠菌腹膜炎及膿瘍*	100 mg	治療食道念珠菌感染/症	150 mg	預防接受 HSCT 病人的念珠菌感染	50 mg
適應症	建議配製劑量 一天一次																
治療念珠菌血症、急性播散性念珠菌病、念珠菌腹膜炎及膿瘍*	100 mg																
治療食道念珠菌感染/症	150 mg																
預防接受 HSCT 病人的念珠菌感染	50 mg																
適應症	建議配製劑量 一天一次																
治療念珠菌血症、急性播散性念珠菌病、念珠菌腹膜炎及膿瘍*	100 mg																
治療食道念珠菌感染/症	150 mg																
預防接受 HSCT 病人的念珠菌感染	50 mg																

MYC-12011-06

適應症	劑量
治療食道念珠菌感染*	150 mg
預防接受 HSCT 病人的念珠菌感染*	50 mg

<p>* 念珠菌血症與其他念珠菌感染治療成功的患者，平均治療期 15 天(範圍 10-47 天)。</p> <p>* 食道念珠菌感染治療成功的患者，平均治療期 15 天(範圍 10-30 天)。</p> <p>* 接受造血幹細胞移植(HSCT)成功預防念珠菌感染的患者，平均用藥期 19 天(範圍 6-51 天)。</p>	<p>無須給予負載劑量，每日投與 Mycamine 劑量三天之後，通常可以達到 85%穩定狀態的血中濃度。</p> <p>無須根據種族、性別、或有嚴重腎功能不全或輕度、中度或重度肝功能不全而調整劑量。(見特殊族群使用)。</p> <p>Mycamine 與 mycophenolate mofetil、cyclosporine、tacrolimus、prednisolone、sirolimus、nifedipine、fluconazole、voriconazole、itraconazole、amphotericin B、ritonavir 或 rifampin 併用時，無須調整劑量。(見藥物交互作用)</p>
---	---

兒童每日劑量

各種適應症和體重的兒童患者建議劑量列於表 2。

表 2：年齡在 4 個月或以上兒童患者的 Mycamine 劑量

適應症	兒童劑量一天一次	
	30 公斤以下	超過 30 公斤
治療念珠菌血症、急性播散性念珠菌感染、念珠菌腹膜炎及膿瘍	2 mg/kg (每日最高劑量 100 mg)	2 mg/kg (每日最高劑量 100 mg)
治療食道念珠菌感染	3 mg/kg	2.5 mg/kg (每日最高劑量 150 mg)
預防接受 HSCT 病人的念珠菌感染	1 mg/kg (每日最高劑量 50 mg)	

4 個月以上的兒童病人劑量

4 個月以上兒童病人之各種適應症和體重的建議劑量列於表 2。

表 2：4 個月以上兒童病人的 Mycamine 劑量

適應症	4 個月以上兒童病人的劑量	
	30 公斤以下	超過 30 公斤
治療念珠菌血症、急性播散性念珠菌感染、念珠菌腹膜炎及膿瘍	2 mg/kg 一天一次 (每日最高劑量 100 mg)	
治療食道念珠菌感染	3 mg/kg 一天一次	2.5 mg/kg 一天一次 (每日最高劑量 150 mg)
預防接受 HSCT 病人的念珠菌感染	1 mg/kg 一天一次 (每日最高劑量 50 mg)	

未滿 4 個月的兒童病人劑量

治療念珠菌血症、急性播散性念珠菌病、**未合併**腦膜炎和/或眼葡萄膜炎之念珠菌腹膜炎及膿瘍

建議劑量為 4 mg/kg 一天一次。

MYC-12011-06

<p>配製、稀釋與製備方法說明</p> <p>和所有注射藥品一樣，配製好的Mycamine溶液在使用前，均須用肉眼檢查有無微粒物質或變色。若有沈澱或異物，請勿使用。Mycamine或用來配製及稀釋的特定材料都不含防腐劑或抑菌劑，因此一切處理過程必須嚴格遵守無菌操作技術。</p> <p>兒童患者：</p> <p>4. 將抽取的藥量(步驟3)加入0.9%氯化鈉注射液或5%葡萄糖注射液靜脈輸液藥袋或注射器中。確定溶液的最終濃度介於0.5 mg/mL至4 mg/mL之間。</p> <p>注意：為了盡量減少輸液反應的風險，大於1.5 mg/mL的濃度應由中央靜脈導管給藥(見不良反應)。</p> <p>Mycamine 不含防腐劑。部分使用過的小瓶要丟棄。</p> <p>輸注容積與持續時間</p> <p>Mycamine應只能以靜脈輸注投與，輸注時間大約1小時。較為快速的輸注可能會使組織胺介介的反應較常發生。</p> <p>輸注Mycamine之前，原有的靜脈輸注管應先用0.9%氯化鈉注射液沖洗。</p>	<p>Mycamine 用於治療大齡 4 個月兒童病人的合併弱腦膜炎和/或眼腦敗血症的安全性和有效性尚未確立，因為可能需要更高的劑量。(見特定族群之使用、臨床藥理學及微生物學)</p> <p>配製、稀釋與製備方法說明</p> <p>Mycamine不可與其他藥物混合或同時輸注。當Mycamine與一些其他常用藥物直接混合時，Mycamine會沈澱。</p> <p>注射藥品在使用前，只要溶液和容器允許，均須用肉眼檢查有無微粒物質或變色。若有沈澱或異物，請勿使用。Mycamine或用來配製及稀釋的特定材料都不含防腐劑或抑菌劑，因此一切處理過程必須嚴格遵守無菌操作技術。本品配製後應避光，並可儲存在原小瓶內，室溫25°C(77°F)下最多保存24小時。</p> <p>兒童病人：</p> <p>4. 將抽取的藥量(步驟3)加入0.9%氯化鈉注射液或5%葡萄糖注射液靜脈輸液藥袋或注射器中。確定溶液的最終濃度介於0.5 mg/mL至4 mg/mL之間。</p> <p>為了減少輸液反應的風險，大於1.5 mg/mL的濃度應由中央靜脈導管給藥(見警語及注意事項)。</p> <p>稀釋的輸液袋應避光保存，室溫25°C(77°F)下最多保存24小時。</p> <p>Mycamine 不含防腐劑。部分使用過的小瓶要丟棄。</p> <p>輸注容積與持續時間</p> <p>只能以靜脈輸注給予Mycamine，輸注1小時。較為快速的輸注可能會使組織胺介介的反應較常發生(見警語及注意事項)。</p> <p>輸注Mycamine之前，先用0.9%氯化鈉注射液沖洗原有的靜脈輸注管。</p>
--	---

<p>兒童患者</p> <p>Mycamine 應輸注大約 1 小時。為了盡量減少輸注液反應的風險，大於 1.5 mg/mL 的濃度應由中央靜脈導管給藥(見不良反應)。</p> <p>【劑型與劑量】</p> <p>50 mg 單一劑量小瓶</p> <p>【警語及注意事項】</p> <p>血液效應</p> <p>有一位健康的自願者在接受 Mycamine(200 mg) 輸注和口服 prednisolone (20 mg) 治療期間發生急性血管內溶血及血色素尿。此反應是暫時性的，受試者沒有明顯的貧血。接受 Mycamine 治療的患者也有零星的顯著溶血和溶血性貧血的病例報告。接受 Mycamine 治療期間而在臨床或實驗上出現溶血或溶血性貧血跡象的患者，應密切監測這些狀況惡化的跡象，並評估繼續 Mycamine 治療的風險/效益。</p> <p>【不良反應】</p> <p>Mycamine 的整體安全性是在 46 個臨床試驗中 3227 位成人及兒童患者和 520 位自願者中評估的，包括侵入性念珠菌症、食道念珠菌感染和預防試驗。這些人接受單一劑量或多劑量 Mycamine。兒童患者的劑量從 0.75 mg/kg 至 10 mg/kg，成人患者的劑量從每日 12.5 mg 至 150 mg 或更多。</p> <p>臨床試驗是在廣泛多樣化的條件下進行的，因</p>	<p>兒童病人</p> <p>Mycamine 應輸注 1 小時。為了減少輸注液反應的風險，大於 1.5 mg/mL 的濃度應由中央靜脈導管給藥(見警語及注意事項)。</p> <p>【劑型與劑量】</p> <p>Mycamine 是一種無菌的白色凍乾粉末，用於配製靜脈輸液，有以下包裝：</p> <p>50 mg 單一劑量小瓶</p> <p>【警語及注意事項】</p> <p>血液效應</p> <p>有一位健康的自願者在接受 Mycamine(200 mg) 輸注和口服 prednisolone (20 mg) 治療期間發生急性血管內溶血及血色素尿。接受 Mycamine 治療的病人也有顯著溶血和溶血性貧血的病例報告。接受 Mycamine 治療期間而在臨床或實驗上出現溶血或溶血性貧血跡象的病人，應密切監測這些狀況惡化的跡象，並評估繼續 Mycamine 治療的風險/效益。</p> <p>輸注及注射部位反應</p> <p>報告指出，Mycamine 可能會引起由組織胺介導的症狀，包括皮疹、搔癢、顏面腫脹及血管舒張。如果發生輸液反應，請減慢輸液速度(見用法用量)。</p> <p>注射 Mycamine 50 至 150 mg/day 的劑量，曾有發生注射部位反應的報告，包括靜脈炎和血栓靜脈炎。經由周邊靜脈給予 Mycamine 的病人似乎較常發生這些事件(見用法用量及不良反應)。</p> <p>【不良反應】</p> <p>下列臨床顯著的不良反應之說明亦列於仿單的其他部分：</p> <ul style="list-style-type: none"> 過敏反應(見警語及注意事項) 血液效應(見警語及注意事項) 肝臟效應(見警語及注意事項) 腎臟效應(見警語及注意事項) 輸注及注射部位反應(見警語及注意事項)
--	---

此在 Mycamine 的臨床試驗觀察到的不良反應發生率不能與其他藥物的臨床試驗發生率直接比較，也可能無法反映在臨床試驗觀察到的發生率。由臨床試驗得到的不良反應資料，可作為辨別與使用藥物似乎有關的不良事件以及作為大略估算發生率的基礎。

輸注反應

報告指出，Mycamine 可能會引起由組織胺介導的症狀，包括皮疹、瘙癢、顏面腫脹及血管舒張。注射 Mycamine 50-150 mg/天的劑量，曾有發生注射部位反應的報告，包括靜脈炎和血栓靜脈炎。經由周邊靜脈投與 Mycamine 的患者似乎較常發生這些事件。另外部分患者在較高劑量時，可能會出現白血球下降的情形。

成人臨床試驗經驗

在所有的 Mycamine 臨床試驗中，有 2497/2748 位(91%)成人患者至少經歷過一次治療出現的不良反應。

念珠菌血症與其他念珠菌感染

在一項治療念珠菌血症與其他念珠菌感染的隨機雙盲試驗中，Mycamine 100 mg/天、Mycamine 150mg/天治療組和 caspofungin (負荷劑量 70 mg，隨後 50 mg/天) 治療組各有 183/200 位 (92%)、187/202 (93%)和 171/193 位 (89%) 發生治療出現的不良反應。表 3 列出發生率 ≥5% 且較常發生在 Mycamine 治療組的不良反應。

表 3：有念珠菌血症與其他念珠菌感染之成人患者治療出現的*不良反應

系統器官分類/不良反應	Mycamine 100 mg n (%)	Mycamine 150 mg n (%)	Caspofungin [†] n (%)
患者數目	200	202	173
胃腸	81 (41)	89 (44)	76 (43)
腹瀉	15 (8)	26 (13)	14 (7)
嘔吐	19 (10)	15 (7)	20 (10)
噁心	18 (9)	15 (7)	16 (8)
代謝與營養	77 (39)	81 (41)	73 (42)
低血糖	12 (6)	14 (7)	9 (5)
丙酮酸血症	8 (4)	13 (6)	8 (4)

臨床試驗經驗

臨床試驗是在廣泛多樣化的條件下進行的，因此在 Mycamine 的臨床試驗觀察到的不良反應發生率不能與其他藥物的臨床試驗發生率直接比較，也可能無法反映在臨床試驗觀察到的發生率。

Mycamine 的安全性是在 50 項臨床試驗(包括侵入性念珠菌病、食道念珠菌感染和預防性試驗)對接受單劑或多劑 Mycamine 的 520 位健康自願者和 3417 位成人和兒童病人評估的。Mycamine 的給予劑量包括高於和低於建議劑量的劑量(見用法用量)，兒童病人的劑量範圍為 0.75 mg/kg 至 15 mg/kg，成人則為 12.5 mg 至 150 mg/day 或更高。

成人臨床試驗經驗

在 Mycamine 臨床試驗中，有 2497/2748 位 (91%)成人病人至少經歷過一次不良反應。

念珠菌血症與其他念珠菌感染

在一項治療念珠菌血症與其他念珠菌感染症的隨機雙盲試驗中，Mycamine 100 mg/day 和 caspofungin (負荷劑量 70 mg，隨後 50 mg/day) 治療組各有 183/200 位 (92%)和 171/193 位 (89%) 發生不良反應。表 3 列出發生率 ≥5% 且較常發生在 Mycamine 治療組的不良反應。

表 3：有念珠菌血症與其他念珠菌感染之成人病人的*不良反應

按系統器官分類的不良反應	Mycamine 100 mg n (%)	Caspofungin [†] n (%)
病人數目	200	191
胃腸	81 (41)	76 (39)
腹瀉	15 (8)	14 (7)
嘔吐	18 (9)	16 (8)
噁心	19 (10)	20 (10)
代謝與營養	77 (39)	73 (38)
低血糖	12 (6)	9 (5)
丙酮酸血症	8 (4)	8 (4)
一般性實驗室檢查	59 (30)	51 (26)
檢驗	26 (13)	37 (19)
血中鹼性磷酸酶	11 (6)	8 (4)
心臟	35 (18)	36 (19)
心房過速/竇性	5 (3)	0

病人基礎：所有接受至少一劑試驗藥物的隨機分配

系統器官分類	15 (5)	8 (4)	5 (3)
一般性實驗室檢查	59 (30)	56 (29)	51 (26)
檢驗	14 (7)	22 (11)	15 (8)
血中鹼性磷酸酶	36 (18)	49 (24)	37 (19)
心臟	11 (6)	16 (8)	8 (4)
心房過速/竇性	35 (18)	48 (24)	36 (19)
心臟過速/竇性	5 (3)	10 (5)	0

患者基礎：所有接受至少一劑試驗藥物的隨機分配患者

* 靜脈注射期間加3天

[†] MedDRA 第五版

[‡] 在一系統器官類別中，患者可能不只有一種不良反應

[§] 第一天投與 70 mg 之負荷劑量，此後每天投與 50 mg (caspofungin)

在第二個治療念珠菌血症與其他念珠菌感染的支持性隨機雙盲試驗中，Mycamine (100 mg/天) 治療組和 AmBisome (3 mg/kg/天) 治療組各有 245/264 位(93%)和 250/265 位(94%)發生的治療出現之不良反應。在 16 歲以上接受 Mycamine 治療患者中明顯的不良反應，在 Mycamine 治療組和 AmBisome 治療組分別是噁心(10%比 8%)、腹瀉(11%比 11%)、嘔吐(13%比 9%)、肝功能檢驗異常(4%比 3%)、丙胺酸轉胺酶增加 (3%比 2%)，及血中鹼性磷酸酶增加(3%比 2%)。

食道念珠菌感染

在一項治療食道念珠菌感染的隨機雙盲試驗中，總共有 202/260 位(78%)接受 Mycamine 150 mg/天的治療患者，以及 186/258 位(72%)接受靜脈注射 fluconazole 200 mg/天的治療患者發生不良反應。Mycamine 組有 17 位(7%)、fluconazole 組有 12 位(5%)因為治療出現的不良反應而停藥。表 4 列出發生率≥5%且較常發生在 Mycamine 組的不良反應。

表 4：有食道念珠菌感染之成人患者治療出現的*不良反應

系統器官分類(臨床試驗)	Mycamine 150 mg/天 n (%)	Fluconazole 200 mg/天 n (%)
患者數目	260	258
胃腸	84 (32)	93 (36)
腹瀉	27 (10)	29 (11)
噁心	20 (8)	21 (8)
嘔吐	17 (7)	17 (7)
一般性實驗室檢查	52 (20)	45 (17)

病人

* 靜脈注射期間加3天

[†] 在一系統器官類別中，病人可能不只有一種不良反應

[‡] 第一天給予 70 mg 之負荷劑量，此後每天給予 50 mg (caspofungin)

在第二個治療念珠菌血症與其他念珠菌感染症的支持性隨機雙盲試驗中，Mycamine (100 mg/day) 治療組和 amphotericin B liposome (3 mg/kg/day) 治療組各有 245/264 位(93%)和 250/265 位(94%)成人和兒童病人發生不良反應。在此試驗中，Mycamine 治療組和 amphotericin B liposome 治療組的 16 歲以上病人報告的不良反應分別是噁心(10%比 8%)、腹瀉 (11%比 11%)、嘔吐(13%比 9%)、肝功能檢驗異常(4%比 3%)、丙胺酸轉胺酶增加 (3%比 2%)，及血中鹼性磷酸酶增加(3%比 2%)。

食道念珠菌感染

在一項治療食道念珠菌感染症的隨機雙盲試驗中，總共有 202/260 位(78%)接受 Mycamine 150 mg/day 的治療病人，以及 186/258 位(72%)接受靜脈注射 fluconazole 200 mg/day 的治療病人發生不良反應。Mycamine 組有 17 位(7%)、fluconazole 組有 12 位(5%)因為不良反應而停藥。表 4 列出發生率≥5%且較常發生在 Mycamine 組的不良反應。

表 4：有食道念珠菌感染之成人病人的*不良反應

按系統器官分類的不良反應	Mycamine 150 mg/day n (%)	Fluconazole 200 mg/day n (%)
病人數目	260	258
胃腸	84 (32)	93 (36)

系統	34 (33)	21 (8)
神經系統	42 (18)	40 (16)
皮膚	22 (9)	20 (8)
血液	54 (21)	21 (8)
肝臟	42 (18)	33 (15)
皮膚與皮下組織	35 (15)	26 (10)
其他	13 (5)	6 (2)

患者基礎：所有接受至少一劑試驗藥物的隨機分配患者

*治療期間3天。

*MedDRA 第五版

在一個系統器官類別中，患者可能不只有一種不良反應。

預防接受造血幹細胞移植患者發生念珠菌感染
在總共882位安排接受自體或異體造血幹細胞移植的患者中進行一項雙盲研究。兩個治療組的平均治療期為18天(範圍：1-51天)。所有接受 Mycamine(382 位)和 fluconazole(409 位)的成人患者在治療期間都發生至少一種不良反應。Mycamine 組有 15 位(4%)，而 fluconazole 組有 32 位(8%)成人患者因為治療出現的不良反應停藥。表 5 列出發生率≥15%且較常發生在 Mycamine 組的不良反應。

表 5：在預防造血幹細胞移植的成人患者發生念珠菌感染之臨床試驗期間的*不良反應

不良反應 (MedDRA)	Mycamine 50 mg/天 n (%)	Fluconazole 400 mg/天 n (%)
患者數目	382	409
腎臟	377 (99)	404 (99)
腹瀉	294 (77)	327 (80)
嘔吐	270 (71)	260 (64)
腹脹	252 (66)	274 (67)
腹痛	150 (39)	93 (23)
血液與淋巴系統	358 (94)	385 (94)
血小板計數減少	258 (68)	297 (73)
白血球減少	255 (67)	240 (59)
皮膚與皮下組織	257 (67)	275 (67)
皮膚	95 (25)	91 (22)
神經系統	250 (65)	254 (62)
頭痛	169 (44)	154 (38)
精神狀態	233 (61)	235 (58)
失眠	157 (41)	140 (34)
心悸	84 (22)	37 (9)
心臟	133 (35)	138 (34)
心動過速	92 (24)	91 (22)

患者基礎：所有接受至少一劑試驗藥物的隨機分配

系統	27 (19)	29 (11)
神經系統	29 (18)	23 (9)
皮膚	17 (7)	17 (7)
一般性與給藥部位狀況	52 (26)	45 (17)
肝臟	34 (13)	21 (8)
神經系統	42 (16)	40 (16)
血液	22 (8)	20 (8)
白蛋白	54 (21)	21 (8)
肝臟	49 (19)	33 (15)
皮膚與皮下組織	35 (14)	26 (10)
其他	14 (5)	6 (2)

病人基礎：所有接受至少一劑試驗藥物的隨機分配病人

*治療期間3天。

在一個系統器官類別中，病人可能不只有一種不良反應。

預防接受造血幹細胞移植病人發生念珠菌感染
在總共882位安排接受自體或異體造血幹細胞移植的病人中進行一項雙盲研究。兩個治療組的平均治療期為18天(範圍：1-51天)。

所有接受 Mycamine(382 位)或 fluconazole(409 位)的成人病人在治療期間都發生至少一種不良反應。Mycamine 組有 15 位(4%)，而 fluconazole 組有 32 位(8%)成人病人因為治療出現的不良反應停藥。表 5 列出發生率≥15%且較常發生在 Mycamine 組的不良反應。

表 5：在預防造血幹細胞移植的成人病人發生念珠菌感染之臨床試驗期間的不良反應

不良反應 (MedDRA)	Mycamine 50 mg/天 n (%)	Fluconazole 400 mg/天 n (%)
患者數目	382	409
腎臟	377 (99)	404 (99)
腹瀉	294 (77)	327 (80)
嘔吐	270 (71)	260 (64)
腹脹	252 (66)	274 (67)
腹痛	150 (39)	93 (23)
血液與淋巴系統	358 (94)	385 (94)
血小板計數減少	258 (68)	297 (73)
白血球減少	255 (67)	240 (59)
皮膚與皮下組織	257 (67)	275 (67)
皮膚	95 (25)	91 (22)
神經系統	250 (65)	254 (62)
頭痛	169 (44)	154 (38)
精神狀態	233 (61)	235 (58)
失眠	157 (41)	140 (34)

成人患者

*MedDRA 第12.0版

在一個系統器官類別中，患者可能不只有一種不良反應

在成人臨床試驗中通報率小於5%的其他選定不良反應列舉於下：

- 血液與淋巴系統：凝血病變、全部血球減少、栓塞性血小板減少性紫斑病
- 心臟：心跳停止、心肌梗塞、心包膜積水
- 一般性與給藥部位狀況：輸注反應、注射部位形成血栓
- 肝臟：肝細胞損傷、肝腫大、黃疸、肝衰竭
- 免疫系統：過敏、過敏性反應
- 神經系統：痙攣、腦病變、顱內出血
- 精神狀態：譫妄
- 皮膚與皮下組織：尋麻疹

兒童患者臨床試驗經驗

Mycamine 的整體安全性是在 11 個獨立的臨床試驗 479 位年齡從 3 天至 16 歲的患者中評估的，這些人至少接受一劑 Mycamine。平均治療時間為 24.8 天。總共 246 位患者至少接受一劑 Mycamine 2 mg/kg 或更高的劑量。

在479名兒童患者中，有264位(55%)是男性，319位(67%)是白人，年齡分佈如下：116位(24%)不滿2歲，108位(23%)2歲至5歲，140位(29%)6歲至11歲，115位(24%)12歲至16歲。

在所有的 Mycamine 兒童研究中，有 439/479 位(92%)患者至少經歷過一次治療出現不良反應。

有兩項包括兒童患者的研究是隨機、雙盲、活性藥物對照研究：侵入性念珠菌症和念珠菌血症研究在112位兒童患者中，比較Mycamine (體重重於40公斤或以下的患者：2 mg/kg/天，體重大於40公斤的患者：100 mg/天)和AmBisome (3

系統	84 (21)	87 (21)
心臟	133 (35)	138 (34)
皮膚與皮下組織	92 (24)	91 (22)

病人基礎：所有接受至少一劑試驗藥物的隨機分配成人病人

在成人臨床試驗中通報率小於5%的其他不良反應列舉於下：

- 血液與淋巴系統：凝血病變、全部血球減少、栓塞性血小板減少性紫斑病
- 心臟：心跳停止、心肌梗塞、心包膜積水
- 一般性與給藥部位狀況：輸注反應、注射部位形成血栓
- 肝臟：肝細胞損傷、肝腫大、黃疸、肝衰竭
- 免疫系統：過敏、過敏性反應
- 代謝和營養失調：高熱血症、低鉀血症
- 神經系統：痙攣、腦病變、顱內出血
- 精神狀態：譫妄
- 皮膚與皮下組織：尋麻疹

兒童病人臨床試驗經驗

Mycamine 的整體安全性是在 15 個臨床試驗 593 位兒童病人中評估的(425 位年齡為 4 個月至 16 歲，168 位年齡為 3 天至 4 個月以下)，這些人至少接受一劑 Mycamine。

在11個臨床試驗病人的425位年齡為4個月至16歲的兒童病人中，有235位(55%)是男性，290位(68%)是白人，年齡分佈如下：62位(15%)為4個月至<2歲，108位(25%)為2歲至5歲，140位(33%)為6歲至11歲，115位(27%)為12歲至16歲。

平均治療時間為 26.1 天。總共有 246 位病人接受了至少 1 劑 2 至 10 mg/kg 的 Mycamine 劑量。總體而言，有 388/425 位(91%)病人至少經歷過一次不良反應。在接受 micafungin 治療的 4 個月以上的兒童病人中，發生率≥15%的不良反應是：嘔吐(32%)、腹瀉(24%)、發熱(24%)、低鉀血症(22%)、噁心(21%)、黏膜發炎(19%)、血小板減少症(19%)、腹痛(18%)、頭痛(15%)和高血壓(15%)。

mg/kg/天)的療效和安全性。Mycamine組有51/56位(91%)、AmBisome組有52/56位(93%)患者發生治療出現不良反應。Mycamine組有2位(4%)、AmBisome組有9位(16%)兒童患者因為治療出現不良反應而停藥。

在接受造血幹細胞移植(HSCT)的患者中進行預防研究中，比較Mycamine(體重50公斤或以下的患者：1 mg/kg/天，體重超過50公斤的患者：50 mg/天)和fluconazole(體重50公斤或以下的患者：8 mg/kg/天，體重超過50公斤的患者：400 mg/天)的療效。全隨91位兒童患者都至少經歷過一次治療出現不良反應。有3位(7%)兒童患者因為不良反應停用Mycamine；有1位(2%)患者停用fluconazole。

治療中出現的不良反應

以所有 Mycamine 兒童研究以及上述兩項比較研究(念珠菌血症和預防)而言，發生率≥15%且較常發生在 Mycamine 治療組的不良反應列於表6。

表6：在所有兒童患者、念珠菌血症和其他念珠菌感染(C/I)患者，並在預防接受造血幹細胞移植患者發生念珠菌感染期間，選定的治療出現的不良反應

系統器官分類 (MedDRA) ¹	所有接受 Mycamine 患者 n=478 n(%)	C/I		預防	
		Mycamine n=56 n(%)	AmBisome n=59 n(%)	Mycamine n=43 n(%)	Fluconazole n=48 n(%)
胃腸	255(60)	52(40)	18(32)	41(100)	45(94)
嘔吐	156(32)	10(18)	8(14)	28(65)	32(67)
腹瀉	168(35)	4(7)	5(9)	22(51)	31(64)
便秘	91(19)	4(7)	4(7)	39(90)	25(52)
腹痛	26(11)	2(4)	2(4)	15(35)	12(25)
胃酸	29(6)	1(2)	1(2)	8(19)	6(13)
一級性 和/或 慢性 肝炎	256(53)	14(25)	14(25)	41(95)	46(96)
肝酶 升高	163(32)	5(9)	9(16)	26(60)	31(65)
膽道 阻塞/反 流	24(5)	0	3(5)	7(16)	4(8)
皮膚與 皮下組織	197(41)	11(20)	8(14)	33(77)	38(79)
瘙癢	34(7)	0	1(2)	14(33)	15(31)
皮疹	55(12)	1(2)	1(2)	13(30)	13(27)
發熱	24(5)	0	1(2)	8(19)	4(8)

有兩項隨機、雙盲、活性藥物對照研究納入了兒童病人，在侵入性念珠菌症/念珠菌血症試驗中，於112位兒童病人中比較Mycamine(體重40公斤以下的病人：2 mg/kg/day，體重大於40公斤的病人：100 mg/day)和amphotericin B liposome(3 mg/kg/day)的療效和安全性。Mycamine組有51/56位(91%)、而amphotericin B liposome組有52/56位(93%)病人發生了治療出現的不良反應。Mycamine組有2位(4%)、而amphotericin B liposome組有9位(16%)兒童病人因為治療出現的不良反應而停藥。

在接受造血幹細胞移植(HSCT)的病人中進行預防研究中，比較Mycamine(體重50公斤或以下的病人：1 mg/kg/day，體重超過50公斤的病人：50 mg/day)和fluconazole(體重50公斤或以下的病人：8 mg/kg/day，體重超過50公斤的病人：400 mg/day)的療效。全隨91位兒童病人都至少經歷過一次治療出現的不良反應。有3位(7%)兒童病人因為不良反應停用Mycamine；有1位(2%)病人停用fluconazole。

以這兩項比較性試驗而言，發生率≥15%且較常發生在 Mycamine 治療組的不良反應列於表6。

表6：在有念珠菌血症和其他念珠菌感染症(C/I)的兒童病人以及在預防接受造血幹細胞移植病人發生念珠菌感染期間的不良反應

系統器官分類 (MedDRA) ¹	C/I		預防	
	Mycamine n=56 n(%)	Amphotericin B liposome n=55 n(%)	Mycamine n=43 n(%)	Fluconazole n=48 n(%)
胃腸	255(45)	18(32)	42(100)	45(94)
嘔吐	156(28)	8(14)	28(65)	32(67)
腹瀉	168(30)	5(9)	30(70)	25(52)
便秘	91(16)	4(7)	39(90)	25(52)
腹痛	26(5)	2(4)	15(35)	12(25)
胃酸	29(5)	1(2)	8(19)	6(13)
一級性 和/或 慢性 肝炎	256(45)	14(25)	41(95)	46(96)
肝酶 升高	163(29)	9(16)	26(60)	31(65)
膽道 阻塞/反 流	24(4)	3(5)	7(16)	4(8)
皮膚與 皮下組織	197(35)	8(14)	33(77)	38(79)
瘙癢	34(6)	1(2)	14(33)	15(31)
皮疹	55(10)	1(2)	13(30)	13(27)
發熱	24(4)	1(2)	8(19)	4(8)

呼吸系統	158(41)	9(16)	13(23)	30(76)	33(69)
肺炎	45(9)	0	0	4(9)	8(17)
念珠菌 肺炎	163(34)	17(30)	13(23)	40(92)	44(92)
在小的 感染	70(15)	5(9)	3(5)	31(72)	27(57)
肺中 性肺炎 (肺炎) 少	61(13)	3(5)	4(7)	33(77)	34(71)
肺病	63(13)	10(18)	6(11)	22(51)	24(50)
肺中 性肺炎 少	23(5)	0	0	7(16)	7(15)
肺病	151(30)	12(21)	8(14)	24(56)	25(52)
肺病 肺病 肺病	45(10)	0	0	7(16)	1(2)
肺病 肺病	18(4)	0	0	10(23)	8(17)
心臟	92(20)	7(13)	3(5)	10(23)	17(35)
心悸	47(10)	2(4)	1(2)	7(16)	12(25)
腎臟 尿量	78(16)	4(7)	4(7)	16(37)	15(31)
尿量	38(8)	0	0	10(23)	7(15)
腎臟 尿量	80(17)	3(5)	1(2)	20(47)	9(19)
尿量	35(7)	0	0	10(23)	3(6)

患者基礎：所有接受至少一劑試驗藥物的患者分配患者

MedDRA 第 12.0 版

在系統器官類別中，患者可能不只有一種不良反應

在兒童臨床試驗中通報率小於15%的其他選定不良反應列於下：

- 肝臟：高膽紅素血症
- 檢驗：肝功能試驗異常
- 腎臟：腎衰竭

呼吸系統	0	1(2)	8(19)	4(8)
肺炎	9(18)	13(23)	30(76)	33(69)
念珠菌 肺炎	0	0	4(9)	8(17)
在小的 感染	17(30)	13(23)	40(93)	44(92)
肺中 性肺炎 (肺炎) 少	5(9)	3(5)	31(72)	37(77)
肺病	3(5)	4(7)	33(77)	34(71)
肺中 性肺炎 少	10(18)	6(11)	22(51)	24(50)
肺病	0	0	7(16)	7(15)
肺病 肺病 肺病	12(21)	8(14)	24(56)	25(52)
肺病 肺病	0	0	7(16)	1(2)
肺病 肺病	0	0	10(23)	8(17)
心臟	7(13)	3(5)	10(23)	17(35)
心悸	2(4)	1(2)	7(16)	12(25)
腎臟 尿量	4(7)	4(7)	16(37)	15(31)
尿量	0	0	10(23)	7(15)
腎臟 尿量	3(5)	1(2)	20(47)	9(19)
尿量	0	0	10(23)	3(6)

* 研究群體納入 20 位年齡小於 4 個月的兒童病人(見第 10 頁)

在系統器官類別中，病人可能不只有一種不良反應

在兒童臨床試驗中通報率小於15%的其他不良反應列於下：

- 肝臟：高膽紅素血症
- 檢驗：肝功能試驗異常
- 腎臟：腎衰竭

未滿4個月的兒童病人臨床試驗經驗

在9項臨床試驗中，對168位未滿4個月兒童病人評估Mycamine的安全性，這些病人接受了不同劑量的Mycamine，平均治療時間為16.6天。總共有59位病人接受≤4 mg/kg/day的Mycamine劑量，109位病人接受大於4 mg/kg/day [5至15 mg/kg/day的Mycamine劑量(約為未滿4個月兒童病人建議劑量的1.3至3.8倍)]。

<p>上市後不良反應</p> <p>Micafungin sodium注射劑上市以後，曾有下列不良反應之報告。因為這些反應來自數目不確定的族群的主動通報，所以無法可靠估計其發生頻率。</p> <ul style="list-style-type: none"> 血液與淋巴系統：潮濕性血管內凝血症 肝膽：肝疾患 腎與泌尿道：腎損傷 皮膚與皮下組織：史蒂文生氏-強生症候群、毒性表皮壞死溶解症 血管：休克 	<p>未滿4個月兒童病人中，Mycamine的不良反應概況通常與4個月以上兒童病人和成人相當。未滿4個月兒童病人接受約4 mg/kg/day的Mycamine劑量最常見的不良反應(≥15%)包括低鈉血症(25%)、血小板減少症(25%)、酸中毒(20%)、敗血症(20%)、貧血(15%)、血氧飽和度降低(15%)和嘔吐(15%)。在接受5至15 mg/kg/day的病人中未見到新的安全信號(見特定族群之使用)。</p> <p>在接受的4 mg/kg/day的未滿4個月兒童病人中，通報率小於15%的其他臨床上顯著的不良反應列舉於下：</p> <ul style="list-style-type: none"> 血液與淋巴系統：白血球增多症、血小板增多症、新生兒出血障礙 腸胃：便血、腸穿孔、腹水、腸梗塞、腸扭結、腹瀉、腹脹 一般性與給藥部位狀況：腫脹、全身性水腫、發熱、輸注部位外滲、新生兒水腫 肺病：高膽紅素血症 檢驗：血液乳酸脫氫酶增加、血液尿素增加、心臟圖QRS波組(ECG QRS complex)延長 血液：新生兒低血鈣、血性肺脈炎 肌肉骨骼和結締組織：新生兒肌肉張力過高 呼吸：胸膈和縱膈：肺動脈積液、呼吸衰竭、新生兒吸入症、呼吸窘迫 代謝和營養：高血糖、脫水、低鈣血症、高鈣血症 <p>上市後經驗</p> <p>Micafungin注射劑上市以後，曾有下列不良反應之報告。因為這些反應來自數目不確定的族群的主動通報，所以無法可靠估計其發生頻率或確立與藥物暴露的因果關係。</p> <ul style="list-style-type: none"> 血液與淋巴系統：潮濕性血管內凝血症 肝膽：肝疾患 腎與泌尿道：腎損傷 皮膚與皮下組織：史蒂文生氏-強生症候群、毒性表皮壞死溶解症 血管：休克
--	---

<p>藥物交互作用</p> <p>總共對健康的自願者進行了 14 項臨床藥物交互作用試驗，評估 Mycamine 與 amphotericin B、mycophenolate mofetil、cyclosporine、tacrolimus、prednisolone、sirolimus、nifedipine、fluconazole、itraconazole、voriconazole、ritonavir 及 rifampin 之間產生交互作用的可能性。這些研究均未觀察到有改變 Mycamine 藥物動態學的交互作用。</p> <p>單一劑量或多劑量投與 Mycamine 對 mycophenolate mofetil、cyclosporine、tacrolimus、prednisolone、fluconazole 與 voriconazole 的藥物動態學沒有影響。</p> <p>於 Mycamine 穩定狀態下，sirolimus 的 AUC 比單獨使用 sirolimus 時增加 21%，但是對 Cmax 並無影響。於 Mycamine 穩定狀態下，nifedipine 的 AUC 和 Cmax 分別比單獨使用 nifedipine 時增加 18%和 42%。itraconazole 的 AUC 與 Cmax 分別增加 22%與 11%。使用 sirolimus、nifedipine 或 itraconazole 的患者，若需併用 Mycamine，應監測 sirolimus、nifedipine 或 itraconazole 的毒性，必要時應減低 sirolimus、nifedipine 或 itraconazole 的劑量。[見臨床藥理學]</p> <p>Micafungin 與 amphotericin B desoxycholate 併用會增加 amphotericin B desoxycholate 30%的暴露量，這在臨床上可能是有意義的，應該只有在利益明顯大於風險時才可併用，並需嚴密監視 amphotericin B desoxycholate 的毒性。</p> <p>Micafungin 不是 P 糖蛋白(P-glycoprotein)的受質或抑制劑，因此受 P 糖蛋白介導的藥物運送活性不會受到改變。</p>	<p>【藥物交互作用】</p> <p>其他藥物對 Mycamine 的影響</p> <p><u>CYP3A4、CYP2C9 和 CYP2C19 的抑制劑</u></p> <p>Mycamine 與 cyclosporine、itraconazole、voriconazole 及 fluconazole 併用不會改變 Mycamine 藥物動態學。</p> <p><u>CYP2C19 和 CYP3A4 誘導劑</u></p> <p>Mycamine 與 rifampin 及 ritonavir 併用不會改變 Mycamine 的藥物動態學。</p> <p><u>Mycamine 與其他藥物併用</u></p> <p>Mycamine 與 mycophenolate mofetil (MMF)、amphotericin B、tacrolimus、prednisolone、sirolimus 及 nifedipine 併用不會改變 Mycamine 的藥物動態學。</p> <p>Mycamine 對其他藥物的影響</p> <p><u>CYP3A4 受質</u></p> <p>單一劑量或多劑量給予 Mycamine 對 cyclosporine、tacrolimus、prednisolone、voriconazole 與 fluconazole 的藥物動態學沒有影響。</p> <p>於 Mycamine 穩定狀態下，sirolimus 的 AUC 比單獨使用 sirolimus 時增加 21%，但是對 Cmax 並無影響。於 Mycamine 穩定狀態下，nifedipine 的 AUC 和 Cmax 分別比單獨使用 nifedipine 時增加 18%和 42%。itraconazole 的 AUC 與 Cmax 分別增加 22%與 11%。使用 sirolimus、nifedipine 和 itraconazole 的病人，若需併用 Mycamine，應監測 sirolimus、nifedipine 和 itraconazole 的毒性，必要時應減低 sirolimus、nifedipine 和 itraconazole 的劑量。</p> <p><u>UDP-葡萄糖基轉移酶(UDP-Glycosyltransferase)受質</u></p> <p>Mycophenolate mofetil (MMF)與 Mycamine 併用不會改變 MMF 的藥物動態學。</p>
--	---

<p>【特殊族群使用】</p> <p>Mycamine 的配置曾在下述各種族群中進行研究。</p> <p>懷孕</p> <p>懷孕用藥分級 C 級。Mycamine 並未在孕婦進行適當且控制良好的研究。以兔子進行的動物生殖研究顯示，在人體建議臨床劑量的 4 倍劑量時會導致內臟畸形及流產。然而，動物實驗未必能預測人體反應，所以只有對胎兒之潛在利益明確大於潛在風險時，方可在懷孕期間使用 Mycamine。</p> <p>對懷孕的兔子施以人體建議臨床劑量的 4 倍劑量時，流產及內臟畸形增多，包括肺分葉異常、左位心、下腔靜脈後輸尿管(retrocaval ureter)、異常右鎖骨下動脈及輸尿管擴張。(見非臨床毒理學)</p> <p>授乳婦</p> <p>Micafungin 是否會分泌到人類乳汁中仍未知。Mycamine 投與授乳婦時應小心。</p>	<p>【特定族群之使用】</p> <p>Mycamine 的配置曾在下述特定族群中進行研究。</p> <p>懷孕</p> <p>風險摘要</p> <p>根據動物研究的結果，孕婦使用 Mycamine 可能會造成胎兒傷害(見數據)。孕婦使用 Mycamine 的人體數據尚不足以告知與藥物相關的不良發育結果的風險。在動物生殖研究中，於器官形成期間對懷孕的兔子由靜脈給予人體最大建議臨床劑量的 4 倍劑量 micafungin sodium，會導致內臟畸形及流產(見數據)，須告知孕婦對胎兒的風險。</p> <p>所述族群的重大先天缺陷和流產估計背景風險尚不清楚。所有懷孕都有先天缺陷、流產或其他不良結果的背景風險。在美國一般人口中，臨床認定的懷孕案例發生重大先天缺陷和流產的估計背景風險分別是 2 至 4% 和 15 至 20%。</p> <p>數據</p> <p>動物數據</p> <p>在懷孕兔子的胚胎-胎兒毒性研究中，於器官形成期間(妊娠第 6 至 18 天)靜脈注射 micafungin sodium 32 mg/kg 的劑量(根據體表面積比較，相當於人體建議臨床劑量的 4 倍)會導致內臟畸形及流產。內臟畸形包括肺分葉異常、左位心、下腔靜脈後輸尿管(retrocaval ureter)、異常右鎖骨下動脈及輸尿管擴張。</p> <p>授乳</p> <p>風險摘要</p> <p>尚沒有關於人乳中存在 micafungin，對母乳營養嬰兒的影響或對乳汁體量的影響的數據。靜脈結紮後，micafungin 存在於哺乳期大鼠的乳汁中。苔藓和藥物存在於動物乳汁中，該藥也可能存在於人乳中。應考慮母乳營養對發育和健康的益處，母親對 Mycamine 的臨床需求，以及 Mycamine 或潛在母體狀況對母乳營養的孩子的任何潛在不良影響。</p>
--	---

<p>兒童使用</p> <p>Mycamine 用於年齡未滿 4 個月之兒童患者的安全性與療效尚未確立。</p> <p>根據從適當且有良好對照的成人和兒童患者的研究得到的證據，以及其他兒童藥物動態學和安全性數據，證實了 Mycamine 用於年齡在 4 個月及以上之兒童患者的安全性和有效性。有兩項隨機、雙盲、活性藥物對照研究調查 Mycamine 用於成人和兒童患者中的安全性和有效性：一項是用於治療侵入性念珠菌感染和念珠菌血症，另一項是用於預防接受造血幹細胞移植的患者發生念珠菌感染(見用法用量，不良反應，臨床藥理學，臨床研究)。</p>	<p>兒童使用</p> <p>4 個月以上的兒童病人</p> <p>在 4 個月以上的兒童病人中，已經確立 Mycamine 用於治療念珠菌血症、急性播散性念珠菌病、念珠菌腹膜炎和癰瘍、食道念珠菌病以及預防接受 HSCT 病人念珠菌感染的安全性及有效性。從適當且有良好對照的成人和兒童病人的研究得到的證據，以及在 4 個月以上兒童病人中獲得的更多藥物動態學和安全性數據，支持 Mycamine 在這些適應症和這個年齡組的使用(見適應症，不良反應，臨床藥理學和臨床研究)。</p> <p>未滿 4 個月的兒童病人</p> <p>未滿 4 個月兒童病人的念珠菌血症、急性播散性念珠菌病、未合併腹膜炎和/或眼播散之念珠菌腹膜炎及癰瘍的治療</p> <p>在未滿 4 個月的兒童病人中，已經確立 Mycamine 以 4 mg/kg 一天一次的劑量用於治療念珠菌血症、急性播散性念珠菌病、念珠菌腹膜炎和未合併腹膜炎和/或眼播散之念珠菌腹膜炎及癰瘍的安全性和有效性。從適當且有良好對照的成人和 4 個月以上兒童病人的研究得到的證據，以及在未滿 4 個月兒童病人中獲得的更多藥物動態學和安全性數據，支持 Mycamine 的使用和劑量(見不良反應和臨床藥理學)。</p> <p>未滿 4 個月兒童病人的念珠菌血症、急性播散性念珠菌病、合併腹膜炎和/或眼播散之念珠菌腹膜炎及癰瘍的治療</p> <p>目前尚未確立 Mycamine 用於未滿 4 個月兒童病人治療合併腹膜炎和/或眼播散念珠菌血症的安全性和有效性。</p> <p>在白色念珠菌(最低抑制濃度為 0.125 mcg/mL)的血源性念珠菌腹膜炎(HCME)兔子模型中，觀察到增加 micafungin 劑量每天一次，持續 7 天，相對於未經治療的對照者，以大鼠、小鼠</p>
--	--

	<p>和腎臟中含菌量的平均值評估的中樞神經系統(CNS)分室中的平均菌量會隨之降低。從兔子模型得到的數據顯示，micafungin 4 mg/kg 每天一次劑量不足以治療腦膜炎，大約 10 至 25 mg/kg 一天一次的劑量對於降低未滿 4 個月兒童病人 CNS 的菌量可能是必要的(見微生物學)。在這個兔子模型中，無法可靠地檢測到腦脊液(CSF)中 micafungin 的濃度。由於研究設計的局限性，在 HCME 模型降低兔子中樞神經系統菌量的臨床意義尚不確定。</p> <p>一項隨機對照試驗在疑似或證實念珠菌腦膜炎的未滿 4 個月兒童病人中評估了 Mycamine 10 mg/kg 一天一次的劑量方案。治療結束後 1 週，無菌存活率在 Mycamine 治療組是 60%，amphotericin B 治療組是 70%，總死亡率分別為 15% 和 10%，然而，由於這項研究被提前終止，且僅招募 30 位未滿 4 個月的兒童病人(20 位用 Mycamine 治療，10 位用 amphotericin B 治療)，因此該研究計畫招募的 13%，因此無法對此種 Mycamine 劑量的療效下定論。</p> <p>在六項無對照、開放性研究和新生兒加護病房(ICU)的歷史數據中，疑似念珠菌腦膜炎或播散性念珠菌血症的未滿 4 個月兒童病人接受 Mycamine 5 至 15 mg/kg 的劑量一天一次，在整個 Mycamine 開發計畫中，只有 6 位證實其念珠菌腦膜炎的兒童病人接受 2 mg/kg、8 mg/kg 和 10 mg/kg 每天一次的劑量治療。在疑似念珠菌腦膜炎的兒童病人腦脊液中檢測到 micafungin。由於數據的局限性，包括但不限於多種混淆因素、多變的研究設計和有限的病人數量，無法對特定劑量 Mycamine 的療效或 micafungin 進入 CSF 的穿透力下結論。在未滿 4 個月的兒童病人中，使用 Mycamine 5 至 15 mg/kg 一天一次並沒有觀察到新的安全性信號，且對不良事件沒有明顯的劑量反應。</p> <p>儘管尚未確定用於治療念珠菌血症合併腦膜炎的劑量，但在兔子 HCME 模型中各種 CNS 分室的抗菌活性有限的臨床試驗數據顯示，</p>
--	--

	<p>在未滿 4 個月的病人中，治療念珠菌血症合併腦膜炎可能需要 10 mg/kg 每天一次或更高的劑量，從 Mycamine 10 至 15 mg/kg 每天一次用於未滿 4 個月兒童病人的臨床研究得到的安全性數據未顯示新的安全性信號。</p> <p><i>接受造血幹細胞移植的未滿 4 個月兒童病人會患念珠菌病的治療和念珠菌感染病的預防</i></p> <p>目前尚未確定 Mycamine 用於未滿 4 個月兒童病人的安全性和有效性：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 食道念珠菌病的治療 • 預防造血幹細胞移植病人的念珠菌感染病 <p>老年人使用</p> <p>在 Mycamine 的臨床試驗中，共有 418 位受試者的年齡在 65 歲以上，124 位受試者的年齡在 75 歲以上，並未在這些受試者與年輕受試者之間觀察到安全性或有效性的整體差異。其他臨床經驗報導未確認老年患者與年輕患者之間的反應差異，但不能排除有些老年人可能比較敏感。</p> <p>對 10 位 66-78 歲的健康受試者投與單一劑量 Mycamine 50 mg 輸注一小時，發現其暴露量和配置在與另 10 位 20-24 歲的健康受試者無顯著的差異。老年人無需調整劑量。</p> <p>種族與性別</p> <p>Mycamine 無須根據性別或種族而調整劑量。對健康受試者每天投與 150 mg 之劑量 14 天後，micafungin 的 AUC 在女性約比男性大 23%，此乃因女性的體重較輕所致。在白人、黑人及拉丁裔人之間並未見到顯著的差異。Micafungin 的 AUC 在日本人比黑人大 19%，因其體重較輕。</p> <p>【過量使用】</p> <p>Mycamine 的蛋白質結合率高，因此不可透析。尚未有發生 Mycamine 過量的案例報告。在臨床試驗中對成人患者反覆每天給予高達 8 mg/kg 的劑量(最高總劑量 896 mg)，對年齡在 4 個月或以上的兒童患者給予高達 6 mg/kg 的劑量，並對年</p>	<p>在未滿 4 個月的病人中，治療念珠菌血症合併腦膜炎可能需要 10 mg/kg 每天一次或更高的劑量，從 Mycamine 10 至 15 mg/kg 每天一次用於未滿 4 個月兒童病人的臨床研究得到的安全性數據未顯示新的安全性信號。</p> <p><i>接受造血幹細胞移植的未滿 4 個月兒童病人會患念珠菌病的治療和念珠菌感染病的預防</i></p> <p>目前尚未確定 Mycamine 用於未滿 4 個月兒童病人的安全性和有效性：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 食道念珠菌病的治療 • 預防造血幹細胞移植病人的念珠菌感染病 <p>老年人使用</p> <p>在 Mycamine 的臨床試驗中，共有 418 位受試者的年齡在 65 歲以上，124 位受試者的年齡在 75 歲以上，並未在這些受試者與年輕受試者之間觀察到安全性或有效性的整體差異。其他臨床經驗報導未確認老年病人與年輕病人之間的反應差異，但不能排除有些老年人可能比較敏感。</p> <p>對 10 位 66 至 78 歲的健康受試者給予單一劑量 Mycamine 50 mg 輸注一小時，發現其暴露量和配置在與另 10 位 20 至 24 歲的健康受試者無顯著的差異。老年人無需調整劑量。</p> <p>種族與性別</p> <p>Mycamine 無須根據性別或種族而調整劑量。對健康受試者每天給予 150 mg 之劑量 14 天後，micafungin 的 AUC 在女性約比男性大 23%，此乃因女性的體重較輕所致。在白人、黑人及拉丁裔人之間並未見到顯著的差異。Micafungin 的 AUC 在日本人比黑人大 19%，因其體重較輕。</p> <p>【過量使用】</p> <p>Mycamine 的蛋白質結合率高，因此不可透析。尚未有發生 Mycamine 過量的案例報告。在臨床試驗中對成人病人重複每天給予最高 8 mg/kg 的劑量(最高總劑量 896 mg)，對 4 個月以上的兒童病人給予最高 6 mg/kg 的劑量，並對未滿 4 個月</p>
--	---	---

齡不滿 4 個月的兒童患者給予高達 10 mg/kg 的劑量，沒有發生劑量-限度毒性的報告。Mycamine 對大鼠的最小致死劑量是 125 mg/kg，以體表面積換算，相當於成人臨床建議最高劑量 (150 mg) 的 8 倍，大約是兒童臨床最高劑量 (3 mg/kg) 的 7 倍。

【性狀】

Mycamine 是一種含有 micafungin sodium，可供靜脈輸注的無菌凍晶產品。Micafungin sodium 是半合成的脂肽 (echinocandin)，由化學上修飾 *Coleophoma empetri* F-11899 的發酵產物而合成的。Micafungin 會抑制微生物細胞壁的構成要素 1,3-beta-D-glucan 的合成。

每支單一劑量小瓶含有 micafungin sodium 50 mg、乳糖 200 mg、檸檬酸及/或氫氧化鈉 (調整 pH 值)。Mycamine 必須用 0.9% 氯化鈉注射液或 5% 葡萄糖注射液稀釋 (見用法用量)。用 0.9% 氯化鈉注射液配製後形成的溶液 pH 值為 5-7。

【臨床藥理學】

作用機轉

Micafungin，是一種屬於 echinocandin 類的抗真菌劑 (見臨床藥理學)。

藥物動態學

成人

Micafungin 的藥物動態學是在健康人、造血幹細胞移植接受者、以及有食道念珠菌感染的患者於高達 8 mg/kg 體重的每日最高劑量下測定的。每日 50-150 mg 及 3-8 mg/kg 體重的劑量範圍內，濃度-時間曲線下面積 (AUC) 與 micafungin 劑量呈線性關係。對有關的患者群反覆每天投藥之後，穩定狀態的藥物動態學參數列於表 7。

大兒童病人給予最高 15 mg/kg 的劑量，沒有發生劑量-限度毒性的報告 (見不良反應和特定族群之使用)。

【性狀】

Mycamine 是一種含有 micafungin sodium，可供靜脈輸注的無菌凍晶產品。Micafungin sodium 是半合成的脂肽 (echinocandin)，由化學上修飾 *Coleophoma empetri* F-11899 的發酵產物而合成的。Micafungin 會抑制微生物細胞壁的構成要素 1,3-beta-D-glucan 的合成。

每支單一劑量小瓶含有 micafungin 50 mg 相當於 micafungin sodium 50.86 mg、乳糖 200 mg、檸檬酸及/或氫氧化鈉 (調整 pH 值)。Mycamine 必須用 0.9% 氯化鈉注射液或 5% 葡萄糖注射液稀釋 (見用法用量)。用 0.9% 氯化鈉注射液配製後形成的溶液 pH 值為 5-7。

【臨床藥理學】

作用機轉

Micafungin，是一種屬於 echinocandin 類的抗真菌劑 (見微生物學)。

藥效學

與血源性念珠菌菌膜形成有關的 micafungin 藥效學之說明列於仿單的其他部分 (見特定族群之使用和微生物學)。

藥物動態學

成人

Micafungin 的藥物動態學是在健康者、造血幹細胞移植接受者、以及有食道念珠菌感染症的病人於最高 8 mg/kg 體重的每日最高劑量下測定的。每日 50-150 mg 及 3-8 mg/kg 體重的劑量範圍內，濃度-時間曲線下面積 (AUC) 與 micafungin 劑量呈線性關係。通常在給予三劑每日 Mycamine 劑量後達到穩定狀態濃度的 85%。

年齡在 4 個月及以下的兒童患者

Micafungin 的藥物動態學是在 229 位年齡為 4 個月至 16 歲的兒童患者中用群體藥物動態學測定的。Micafungin 的暴露量在整個研究劑量和年齡範圍中都與劑量成正比。

表 8：Micafungin 在年齡為 4 個月或更大之兒童患者的藥物動態學摘要 (平均值±標準差) (穩定狀態)

體重組別	N	劑量 ¹ mg/kg	C _{max,ss} ² (mcg/mL)	AUC ₀₋₂₄ ³ (mcg·h/mL)	t _{1/2} ⁴ (h)	CL _r ⁵ (mL/min/kg)
30 公斤以下	149	1.0	7.1 ± 4.7	55 ± 16	12.5 ± 4.6	0.376 ± 0.091
		2.0	14.2 ± 9.3	109 ± 31		
		3.0	21.3 ± 14.0	164 ± 47		
45-50 公斤	80	1.0	8.7 ± 5.6	67 ± 17	13.6 ± 8.8	0.241 ± 0.061
		2.0	17.5 ± 11.2	133 ± 33		
		2.5	23.0 ± 14.5	176 ± 42		

¹如果接受成人劑量 (50、100、或 150 mg) 則為其當量

²衍生自群體 PK 模型的模擬

³衍生自群體 PK 模型

對有關的病人重複每天給藥之後，穩定狀態的藥物動態學參數列於表 7。

4 個月以上的兒童病人

Micafungin 的藥物動態學是在 229 位年齡為 4 個月至 16 歲的兒童病人中用群體藥物動態學測定的。Micafungin 的暴露量在整個研究劑量和年齡範圍中都與劑量成正比。

表 8：Micafungin 在 4 個月以上之兒童病人的藥物動態學摘要 (平均值±標準差) (穩定狀態)

體重組別	N	劑量 ¹ mg/kg	C _{max,ss} ² (mcg/mL)	AUC ₀₋₂₄ ³ (mcg·h/mL)	t _{1/2} ⁴ (h)	CL _r ⁵ (mL/min/kg)
30 公斤以下	149	1.0	7.1 ± 4.7	55 ± 16	12.5 ± 4.6	0.376 ± 0.091
		2.0	14.2 ± 9.3	109 ± 31		
		3.0	21.3 ± 14.0	164 ± 47		
45-50 公斤	80	1.0	8.7 ± 5.6	67 ± 17	13.6 ± 8.8	0.241 ± 0.061
		2.0	17.5 ± 11.2	133 ± 33		
		2.5	23.0 ± 14.5	176 ± 42		

¹如果接受成人劑量 (50、100、或 150 mg) 則為其當量

²衍生自群體 PK 模型的模擬

³衍生自群體 PK 模型

未滿 4 個月的兒童病人

使用群體藥物動態學評估 103 位未滿 4 個月兒童病人的 micafungin 藥物動態學數據。預測之 micafungin AUC 估計值在研究的給藥劑量方案和年齡範圍內與劑量成比例。未滿 4 個月兒童病人的體重標準化 micafungin 清除率高於 4 個月以上兒童病人和成人的體重標準化 micafungin 清除率。

對未滿 4 個月兒童病人給予 micafungin 4 mg/kg 一天一次，產生 131 (50) mcg·h/mL 的平均 (SD) 穩定狀態之 AUC，與對 4 個月以上兒童病人給予 micafungin 2 mg/kg 一天一次以及對成人給予 100 mg 一天一次的穩定狀態之 AUC 相當。

特殊族群

腎功能不全的成人患者

腎功能不全患者無須調整 Mycamine 之劑量。對 9 位有嚴重腎功能不全的成人患者(肌酸酐廓清率小於 30 ml/分鐘)以及 9 位年齡、性別、體重均相配，而且腎功能正常的受試者(肌酸酐廓清率大於 80 ml/分鐘)給與一劑 Mycamine 100 mg 輸注一小時。Micafungin 的血中最高濃度(C_{max})及 AUC 不受嚴重腎功能不全之影響。因 micafungin 與蛋白質結合率高，並不會被透析。血液透析之後無須補充劑量。

肝功能不全的成人患者

對 8 位有中度肝功能不全的成人患者(Child-Pugh 評分 7-9 分)以及 8 位年齡、性別、體重均相配，而且肝功能正常的受試者給與一劑 Mycamine 100 mg 輸注一小時。有中度肝功能不全的患者 micafungin 的血中最高濃度(C_{max})及 AUC 比肝功能正常者大約低 22%，此暴露量的差異，對中度肝功能不全的患者而言仍不需調整 Mycamine 的劑量。

對 8 位有重度肝功能不全的成人患者(Child-Pugh 評分 10-12 分)以及 8 位年齡、性別、種族、體重均相配，而且肝功能正常的受試者給與單一劑量 Mycamine 100 mg 輸注一小時。有重度肝功能不全的患者 micafungin 的平均 C_{max} 及 AUC 比肝功能正常者大約低 30%。重度肝功能不全的患者，代謝物 M-5 的平均 C_{max} 及 AUC 比肝功能正常者大約高 2.3 倍。此暴露量(原形藥與代謝物)與有全身性念珠菌感染的患者相當。因此，對重度肝功能不全的患者無須調整 Mycamine 的劑量。

分佈

特定族群

腎功能不全的成人病人

腎功能不全病人無須調整 Mycamine 之劑量。對 9 位有嚴重腎功能不全的成人病人(肌酸酐廓清率小於 30 ml/分鐘)以及 9 位年齡、性別、體重均相配，而且腎功能正常的受試者(肌酸酐廓清率大於 80 ml/分鐘)給與一劑 Mycamine 100 mg 輸注一小時。Micafungin 的血中最高濃度(C_{max})及 AUC 不受嚴重腎功能不全之影響。因 micafungin 與蛋白質結合率高，並不會被透析。血液透析之後無須補充劑量。

肝功能不全的成人病人

- 對 8 位有中度肝功能不全的成人病人(Child-Pugh 評分 7 至 9 分)以及 8 位年齡、性別、體重均相配，而且肝功能正常的受試者給與一劑 Mycamine 100 mg 輸注一小時。有中度肝功能不全的病人 micafungin 的血中最高濃度(C_{max})及 AUC 比肝功能正常者大約低 22%，此暴露量的差異，對中度肝功能不全的病人而言仍不需調整 Mycamine 的劑量。

- 對 8 位有重度肝功能不全的成人病人(Child-Pugh 評分 10 至 12 分)以及 8 位年齡、性別、種族、體重均相配，而且肝功能正常的受試者給與單一劑量 Mycamine 100 mg 輸注一小時。有重度肝功能不全的病人 micafungin 的平均 C_{max} 及 AUC 比肝功能正常者大約低 30%，重度肝功能不全的病人，代謝物 M-5 的平均 C_{max} 及 AUC 比肝功能正常者大約高 2.3 倍。此暴露量(原形藥與代謝物)與有全身性念珠菌感染的病人相當。因此，對重度肝功能不全的病人不需調整 Mycamine 的劑量。

分佈

Micafungin 非 P-糖蛋白的受質，也非其抑制劑。

代謝

Micafungin 被芳香基硫酸酯酶(arylsulfatase)代謝成 M-1(兒茶酚[catechol]型)，進一步被兒茶酚氧位甲基轉移酶(catechol-O-methyltransferase,)代謝成 M-2 (甲氧基[methoxy]型)。M-5 是在細胞色素 P450(CYP)同功酶催化下，由 micafungin 的側鏈(ω -1 位置)經羥基化作用(hydroxylation)所形成的。即使 micafungin 在體外是 CYP3A 的受質，而且是 CYP3A 的弱抑制劑；但在活體內，被 CYP3A 羥基化並不是 micafungin 的主要代謝路徑。Micafungin 在體外既不是 P-糖蛋白的受質，也不是它的抑制劑。

在四個以健康的自願者為試驗對象的研究中，於 150 mg/天的劑量下，代謝產物與原型藥物暴露量(AUC)的比率 M-1 是 6%，M-2 是 1%，M-5 是 6%。在食道念珠菌症患者中，於 150 mg/天的劑量下，代謝產物與原型藥物暴露量(AUC)的比率 M-1 是 11%，M-2 是 2%，M-5 是 12%。

排泄

對健康自願者投與單一靜脈注射 ^{14}C -micafungin sodium (25 mg) 之後，評估放射活性的排泄。在投藥後 28 天，總放射活性的平均尿及糞便回收量為投與劑量的 82.5% (76.4 - 87.9%)。糞便排泄是主要排除途徑(28 天時，總放射活性為投與劑量的 71.0%)。

【微生物學】

作用機轉

Micafungin 抑制黴菌細胞壁之必要成份 1,3-beta-D-glucan 的合成，此成分不存在於哺乳動物的細胞中。

代謝

Micafungin 被芳香基硫酸酯酶(arylsulfatase)代謝成 M-1(兒茶酚[catechol]型)，進一步被兒茶酚氧位甲基轉移酶(catechol-O-methyltransferase,)代謝成 M-2 (甲氧基[methoxy]型)。M-5 是在細胞色素 P450(CYP)同功酶催化下，由 micafungin 的側鏈(ω -1 位置)經羥基化作用(hydroxylation)所形成的。即使 micafungin 在體外是 CYP3A 的受質，而且是 CYP3A 的弱抑制劑；但在活體內，被 CYP3A 羥基化並不是 micafungin 的主要代謝路徑。Micafungin 在體外既不是 P-糖蛋白的受質，也不是其抑制劑。

在四個以健康的自願者為試驗對象的研究中，於 150 mg/day 的劑量下，代謝產物與原型藥物暴露量(AUC)的比率 M-1 是 6%，M-2 是 1%，M-5 是 6%，在食道念珠菌症病人中，於 150 mg/day 的劑量下，代謝產物與原型藥物暴露量(AUC)的比率 M-1 是 11%，M-2 是 2%，M-5 是 12%。

排泄

對健康自願者給予單一靜脈注射 ^{14}C -micafungin sodium (25 mg) 之後，評估放射活性的排泄。在給藥後 28 天，總放射活性的平均尿及糞便回收量為給予劑量的 82.5% (76.4%至 87.9%)。糞便排泄是主要排除途徑(28 天時，總放射活性為給予劑量的 71%)。

微生物學

作用機轉

Micafungin 抑制黴菌細胞壁之必要成份 1,3-beta-D-glucan 的合成，此成分不存在於哺乳動物的細胞中。

在念珠菌病動物模型中的活性

Micafungin 的活性已經在念珠菌病的黏附和播散性之鼠和兔模型中得到證實。對患有播散性念珠菌病的免疫健全或免疫抑制小鼠或兔子給予 micafungin 可延長壽命(小鼠)，和/或以劑量依賴性方式減少包括大腸在內的不同器官的黴菌量(小鼠和兔子)。總體而言，在感染了 micafungin

體外與臨床感染的活性

Micafungin對下列大多數念珠菌分離株之體外和臨床感染有效：

白色念珠菌 (*Candida albicans*)
光滑念珠菌(*Candida glabrata*)
季也蒙念珠菌 (*Candida guilliermondii*)
克魯塞念珠菌(*Candida krusei*)
副口炎念珠菌(*Candida parapsilosis*)
熱帶念珠菌(*Candida tropicalis*)

感受性試驗方法

念珠菌對 micafungin 的感受性的判讀標準只適用於使用臨床實驗室標準協會 (CLSI) 肉湯微量稀釋參考法 M27-A3 測定最低抑菌濃度 (MIC；根據部分抑制終點) 和 CLSI 濾紙擴散試驗參考法 M44-A2 進行的試驗；MIC和抑制菌直徑的結果都在24小時讀取。

如果有的話，當地醫院的臨床微生物實驗室應提供抗菌藥品的體外感受性試驗結果給醫師，作為描述病原感受性的定期報告。這些報告有助於醫師對於抗微生物藥物治療的選擇。肉湯微量稀釋和濾紙擴散技術的描述如下。

肉湯微量稀釋技術

使用定量法來判定抗微生物MICs。這些 MICs可提

供念珠菌對抗微生物藥物的感受性。MIC應以標準CLSI 程序測定^{1,2}。標準化程序是根據標準接種濃度的微量稀釋法(肉湯)及 micafungin 粉末的標準濃度。MIC值應按照表7的標準判讀。

抗微生物活性

Micafungin對下列大多數念珠菌分離株之體外和臨床感染有效(見適應症)：

白色念珠菌 (*Candida albicans*)
光滑念珠菌(*Candida glabrata*)
季也蒙念珠菌 (*Candida guilliermondii*)
克魯塞念珠菌(*Candida krusei*)
副口炎念珠菌(*Candida parapsilosis*)
熱帶念珠菌(*Candida tropicalis*)

感受性試驗

有關本藥的感受性試驗判讀標準、相關試驗方法和FDA認可的品質管制標準之詳細資訊，請見<https://www.fda.gov/STIC>。

供念珠菌對抗微生物藥物的感受性。MIC應以標準CLSI 程序測定^{1,2}。標準化程序是根據標準接種濃度的微量稀釋法(肉湯)及 micafungin 粉末的標準濃度。MIC值應按照表7的標準判讀。

濾紙擴散技術

需要測量抑制菌直徑的定性法，也提供念珠菌對抗微生物藥物感受性的再現性評估。CLSI 程序³使用標準接種濃度及浸漬了10 mcg micafungin 的濾紙，在第24小時測試念珠菌對 micafungin 的感受性。濾紙擴散法判讀標準列於表9。

表9：Micafungin感受性的判讀標準

	24小時肉湯微量稀釋法MIC (mcg/ml)			24小時濾紙擴散法抑制菌直徑 (mm)		
	具感受性 (S)	中間性 (I)	抗藥性 (R)	具感受性 (S)	中間性 (I)	抗藥性 (R)
白色念珠菌 (<i>Candida albicans</i>)	≤ 0.25	0.5	≥ 1	≥ 22	16-21	≤ 15
光滑念珠菌 (<i>Candida glabrata</i>)	≤ 0.25	0.5	≥ 1	≥ 22	16-21	≤ 15
季也蒙念珠菌 (<i>Candida guilliermondii</i>)	≤ 0.25	0.5	≥ 1	≥ 22	16-21	≤ 15
克魯塞念珠菌 (<i>Candida krusei</i>)	≤ 0.25	0.5	≥ 1	≥ 22	16-21	≤ 15
副口炎念珠菌 (<i>Candida parapsilosis</i>)	≤ 0.25	0.5	≥ 1	≥ 22	16-21	≤ 15
熱帶念珠菌 (<i>Candida tropicalis</i>)	≤ 0.25	0.5	≥ 1	≥ 22	16-21	≤ 15
克魯塞念珠菌 (<i>Candida krusei</i>)	≤ 0.25	0.5	≥ 1	≥ 22	16-21	≤ 15
季也蒙念珠菌 (<i>Candida guilliermondii</i>)	≤ 0.25	0.5	≥ 1	≥ 22	16-21	≤ 15
光滑念珠菌 (<i>Candida glabrata</i>)	≤ 0.25	0.5	≥ 1	≥ 22	16-21	≤ 15

MIC：最低抑菌濃度

* 濾紙擴散抑制菌直徑尚未在此菌株/抗微生物藥物組合中建立。

“具感受性”是指，如果抗微生物化合物在血液中通常可以達復原濃度，則此分離菌株可能被抑制。

“中間性”意指在分離菌株引起感染的部位，

藥物可被生理性集中，或可使用高劑量藥物適當地治療。“抗藥性”意指分離菌株在正常劑量療程，藥物通常可達到的濃度下無法被抑制，並且藥物對抗病原的臨床療效尚未在治療研究中確認。

品質管制

標準化感受性試驗程序要求使用品質管制生物體，以監測和確保檢測所用耗材和試劑的準確度和精密度及個別試驗的技術^{1,2,3}。標準 micafungin 粉末和 10 mcg 濾紙應提供表 10 所列之數值範圍。

表 10：Micafungin 使用於感受性試驗結果驗證可接受的品質管制範圍

QC 菌株	24 小時濁度讀數法 (MIC mcg/ml)	24 小時擴散法 (抑制圈直徑 mm)
Candida parapsilosis ATCC 22019	0.5 – 2.0	14 – 23
Candida krusei ATCC 6258	0.12 – 0.5	23 – 29
Candida tropicalis ATCC 730	1 – 32 µg/ml	24 – 30
Candida albicans ATCC 90028	1 – 32 µg/ml	24 – 31

MIC：最低抑菌濃度

†ATCC 是美國菌種中心的註冊商標。

此種菌株/抗真菌劑組合的品質管制範圍尚未確立。

【非臨床毒理學】

致癌性、致突變性與損害生育力

接受 micafungin sodium 32 mg/kg/天 (按 AUC 換算，相當於人體最高建議劑量 [150 mg/天] 的 8 倍) 3 個月的大鼠，在 1 或 3 個月的恢復期之後出現有色的斑塊/區域，多核性肝細胞與改變的肝細胞病灶，而腺瘤是在 21 個月的恢復期之後觀察到的。接受 micafungin sodium 同一劑量 6 個月

【非臨床毒理學】

致癌性、致突變性與損害生育力

接受 micafungin sodium 32 mg/kg/day (按 AUC 換算，相當於人體最高建議劑量 [150 mg/day] 的 8 倍) 3 個月的大鼠，在 1 或 3 個月的恢復期之後出現有色的斑塊/區域，多核性肝細胞與改變的肝細胞病灶，而腺瘤是在 21 個月的恢復期之後觀察到的。接受 micafungin sodium 同一劑量 6 個月

鼠，在 12 個月恢復期之後出現腺瘤，在 18 個月的恢復期之後觀察到腺瘤發生率增加；此外，也偵測到癌。一項為期 6 個月的大鼠研究中，較低的 micafungin sodium 劑量 (相當於人體 AUC 的 5 倍) 在 18 個月的恢復期之腺瘤和癌的發生率比較低。Micafungin 在這些大鼠研究的使用期間 (3 或 6 個月) 超過 Mycamine 在患者一般的給藥期間，食慾念珠菌感染的治療期通常少於 1 個月，但預防念珠菌感染可能要超過 1 個月。

雖然在 6 個月的大鼠研究中，癌的增多並沒有統計上的意義，但是給予 Mycamine 以後肝細胞病灶的持續變化，以及恢復期間存在腺瘤與癌，暗示 micafungin sodium、肝細胞病灶變化與肝腫瘤之間的因果關係。

動物毒理學及/或藥理學

投與高劑量的 micafungin sodium (按 AUC 換算，人體最高建議劑量的 5-8 倍) 3 或 6 個月與肝臟不可逆的變化有關，這些變化可能是惡性腫瘤前的過程。(見非臨床毒理學)

生殖毒理研究

對懷孕的兔子投予 micafungin sodium (在懷孕第 6-18 天靜脈注射給藥)，在 32 mg/kg 的劑量下 (按體表面積換算，相當於建議臨床劑量的 4 倍) 會導致內臟異常與流產。內臟異常包括肺分葉異常、左心性臟器異位、下腔靜脈後輸尿管、右鎖骨下動脈異常、以及輸尿管擴張。

【臨床研究】

治療成人念珠菌血症與其他念珠菌感染

一項隨機雙盲研究評估兩種 Mycamine 劑量值，比較與 caspofungin 用於侵入性念珠菌感染與念珠菌血症患者的療效與安全性。患者隨機每天接受一次靜脈輸注之 Mycamine 100 mg/天或 150 mg/天或 caspofungin (負荷劑量 70 mg，然後給予 50 mg 維持劑量)。兩組的患者在接受至少 10 天的靜脈注射治療之後，假使沒有嗜中性白血球減少症，臨床徵候與症狀改善或消除，念珠菌分離株對 fluconazole 具感受性，並

的大鼠，在 12 個月恢復期之後出現腺瘤，在 18 個月的恢復期之後觀察到腺瘤發生率增加；此外，也偵測到癌。一項為期 6 個月的大鼠研究中，較低的 micafungin sodium 劑量 (相當於人體 AUC 的 5 倍) 在 18 個月的恢復期之腺瘤和癌的發生率比較低。Micafungin 在這些大鼠研究的使用期間 (3 或 6 個月) 超過 Mycamine 在病人一般的給藥期間，食慾念珠菌感染的治療期通常少於 1 個月，但預防念珠菌感染可能要超過 1 個月。

雖然在 6 個月的大鼠研究中，癌的增多並沒有統計上的意義，但是給予 Mycamine 以後肝細胞病灶的持續變化，以及恢復期間存在腺瘤與癌，暗示 micafungin sodium、肝細胞病灶變化與肝腫瘤之間的因果關係。

動物毒理學及/或藥理學

給予高劑量的 micafungin sodium (按 AUC 換算，人體最高建議劑量的 5-8 倍) 3 或 6 個月與肝臟不可逆的變化有關，這些變化可能是惡性腫瘤前的過程 (見非臨床毒理學)。

【臨床研究】

治療成人和 4 個月以上兒童病人的念珠菌血症與其他念珠菌感染

一項隨機雙盲研究評估兩種 Mycamine 劑量值，比較與 caspofungin 用於侵入性念珠菌感染與念珠菌血症病人的療效與安全性。病人隨機每天接受一次靜脈輸注之 Mycamine 100 mg/day 或 150 mg/day 或 caspofungin (負荷劑量 70 mg，然後給予 50 mg 維持劑量)。兩組的病人在接受至少 10 天的靜脈注射治療之後，假使沒有嗜中性白血球減少症，臨床徵候與症狀改善

在此項研究中，578 位患者中有 111 位 (19.2%) 在基準日 APACHE II 分數大於 20，而 578 位患者中有 50 位 (8.7%) 在基準日時嗜中性白血球減少 (絕對嗜中性白血球計數低於 500 cells/mm^3)。Mycamine 建議劑量 (100 mg/天) 與 caspofungin 的治療結果、復發率與死亡率列於表 11。

表 11: 療效分析: 研究 03-0-192 在念珠菌血症與其他念珠菌感染患者中的治療成功率

	Kyucelina 100 mg/day n (%) % 痊愈性类 (DS-25)	Caspofungin 70/50 mg/d n (%)
肺念珠菌病临床疗效评价率 ^a	115/151 (76.7) 7.4 (-7.0, 16.3)	119/138 (86.3)
在基线后环境中检出 念珠菌少之患者中肺 部念珠菌病	14/22 (63.6)	5/11 (45.5)
念珠菌血症鉴别之治 療成功率	116/163 (71.2) 4.5 (95) 1/13 (6.2)	103/161 (64) 5/9 (55.6) 5/6 (83.3)
急性肺脓肿 ^b	0/3	1/1
败血症	0/3	0
低体温或高热	1/1	0
皮疹	2/2	1/3
肝	1/1	0
骨髓	1/1	0
痰液	0/1	0
尿/分泌物	0/1	0
分泌物	0	0/2
肝	0	3/3
肌肉组织	0/1	0
慢性肺病	4/6 (66.7)	2/5 (40)
依从性		
依从性严重度分之疗效 成功 ^c	57/81 (70.4) 16/25 (64) 17/27 (63)	45/73 (61.6) 19/31 (61.3) 22/24 (75.9)
白色念珠菌(C. albicans)	21/28 (75) 5/8 (62.5) 13/17 (76.5)	23/39 (59.0) 3/9 (33.3) 2/2 (100)
光滑念珠菌(C. glabrata)	2/2 (100)	0/1
热带念珠菌(C. tropicalis)	3/3 (100)	2/2
非二尖念珠菌 (C. guilliermondii)	0/0	0/0
克氏念珠菌 (C. lusitana)	0/0	0/0
非克氏念珠菌 (C. non-albicans)	0/0	0/0

或消除。念珠菌分離株對 fluconazole 具感受性，並有二次至少相隔 24 小時的黴菌培養結果證實為陰性，便可改用口服 fluconazole 治療。將病人依照 APACHE II 分數 (20 或以下或大於 20) 與地理區域分層。念珠菌心內膜炎病人被排除在此項分析之外。結果係以靜脈輸注治療結束時之臨床反應 (可歸於念珠菌感染的徵候與症狀，以及放射線造影檢查異常完全消除或改善) 與黴菌學反應 (根除或假定的根除) 為根據的整體治療成功率進行評估。在靜脈注射試驗藥物治療期間死亡視同治療失敗。

在此項研究中，578 位病人中有 111 位 (19.2%) 在基準日 APACHE II 分數大於 20，而 578 位病人中有 50 位 (8.7%) 在基準日時嗜中性白血球減少 (絕對嗜中性白血球計數低於 $500 \text{ cells}/\text{mm}^3$)。Mycamine 建議劑量 (100 mg/day) 與 caspofungin 的治療結果、復發率與死亡率列於表 9。

表 9：療效分析：研究 03-0-192 在念珠菌血症與其他念珠菌感染症病人中的治療成功率

	Myxamine 100 mg/kg n (%) %治愈病魚 (55°C)	Casopodun 70-50 mg/kg n (%)
靜脈注射給藥結 果(治愈病魚%)	135/191 (70.7) 7.4 (2.0, 16.3)	119/158 (63.3)
在臺灣日昇增中 性白帶球減少之 對人中治愈病魚	14/22 (63.6)	5/11 (45.5)
依病原菌感染之 治愈率	116/163 (71.2)	105/163 (64)
水霉病治愈率	4-5 (60)	5-9 (55.5)
腐爛	6-13 (48.2)	5-9 (55.6)
魚體軟弱性	1/5	1/1
肌肉炎	0/3	0
支		
皮膚	1/1	0
腎	2/2	1/1
膀胱	1/1	0
腹膜	1/1	0
砂皮腐	1/1	0
肝腎	0/1	0
肝	0	0/2
腹內腐爛	0	3/3
無任何腐爛	0/1	0
腹膜炎	4/6 (66.7)	2/5 (40)
依病原菌感染之 治愈率	57/91 (70.4)	45/73 (61.6)
白帶急及症 (S. Sore)		

發芽芽心環的 (C. hirsuta)		
第 6 週內復發率 ^a		
發覺	49/133(36.3)	44/119(37)
培養證實復發	5	4
荷葉全身性發	11	5
死後發現	17	15
在追緝期間死	16	12
亡		
未評估		
發覺時缺死亡率	58/200(29)	51/197(26.4)
發覺時未評估	22/200(11)	27/193(14)

第 1 天给予负载剂量 70 mg, 然後每天给予 50 mg (caspofungin)

† 所有接受至少一劑試驗藥物，且被證實患有侵入性念珠菌感染或念珠菌血症的患者。念珠菌心內膜炎患者被排除在此項分析之外。

：一名患者可能不只有一處謬誤散佈。

¹ 一名患者可能不只有一種基線感染物種。

¹ 所有經培養證實復發或在治療後期間需要全身性抗微菌療法治療疑似或確定念珠菌感染的患者，也包括死亡或未在追蹤期間接受評估的患者。

有兩個眼睛感染案例因為在 Mycamine 靜脈注射治療結束時未做評估，故而在上表中被評定為治療失敗，其在計畫書定義的口服 fluconazole 治療期間被證實為治療成功。

治療成人食道念珠菌感染

在兩項包含763位食道念珠菌感染患者的對照性臨床試驗中，445位經內視鏡檢查證實有念珠菌感染的成人接受Mycamine治療，318位接受fluconazole治療，中位治療期是14天(範圍1-33天)。

一項第三階段隨機雙盲試驗評估Mycamine的效果，該研究在內視鏡檢查證實有食道念珠菌感染的患者中比較Mycamine 150 mg/天(n=260)和靜脈注射fluconazole 200 mg/天(N = 258)的效果。在這個研究中，大多數患者有HIV感染，

光面念珠菌 (C. <i>glabrata</i>)	1623 (69.6)	1933 (64.3)
光滑念珠菌 (C. <i>tropicalis</i>)	1727 (63)	2229 (75.9)
克氏念珠菌 (C. <i>parapsilosis</i>)		2259 (76.4)
克鲁兹念珠 菌(C. <i>krusei</i>)	58 (2.5)	23 (6.7)
小克念珠 菌(C. <i>guilliermondii</i>)	32	04
高利芽念珠 菌(C. <i>holmii</i>)	23 (6.7)	32
在6周内繁殖 型菌	49 (35.3)	44 (19.37)
繁殖以芽生 菌型念珠菌	5	4
假菌丝型	11	5
非念珠菌型 菌	17	16
未培养	15	19
繁殖以芽生 菌型念珠菌	58 (25)	53 (19.26.4)
非假菌丝 型念珠菌	28 (20 (14)	27 (19.3 (14)

第 1 天給予負荷劑量 70 mg，然後每天給予 50 mg (caspofungin)

所有接受至少一劑試驗藥物，且被證實患有侵入性念珠菌感染或念珠菌血症的病人。念珠菌心內膜炎病人被排除在此項分析之外。

*一位病人可能不只有一處器官散佈。

1 一位病人可能不只有一種基線感染物種。

¹所有經培養證實復發或在治療後期間需要全身性抗
微菌療法治療疑似或確定念珠菌感染的病人。也包
括死亡或未在追蹤期間接受評估的病人。

有兩個眼眦感染案例因為在 Mycamine 靜脈注射治療結束時未做評估，故而在上表中被評定為治療失敗，其在計畫書定義的口服 fluconazole 治療期間被證實為治療成功。

治療成人和4個月以上兒童病人的食道念珠菌感染症

在兩項包含763位食慾念珠菌感染病人的對照性臨床試驗中，445位經內視鏡檢查證實有念珠菌感染的成人接受Mycamine治療，313位接受fluconazole治療，中位治療期是14天(範圍1至33天)。

一項第三階段隨機雙盲試驗評估Mycamine的效果，該研究在內視鏡檢查證實有食道念珠菌感染的病人中比較Mycamine 150 mg/day(n=260)和

CD4細胞數小於100個細胞/mm³。治療結束時，以內視鏡和臨床反應評估結果，內視鏡痊癒的定義是以0-3級的量尺為依據時，內視鏡分級為0級。臨床痊癒的定義是食道念珠菌症的臨床症狀完全消除(吞嚥困難、噁膈、胸骨後疼痛)。整體治療痊癒的定義是兼具臨床痊癒與內視鏡痊癒。微菌根除是培養，以及藉在治療結束時對內視鏡取得的食道組織切片或刷取的組織學或細胞學評估來決定的，如表12所示。

表12：治療結束時食道念珠菌感染的內視鏡、臨床與微菌學結果

治療結果*	Mycamine 150 mg/天	Fluconazole 200 mg/天	% 微菌* (95% CI)
	n=258	n=258	
內視鏡痊癒	228 (88.7%)	227 (88.0%)	0.3% (-5.9, +5.3)
臨床痊癒	239 (92.6%)	237 (91.9%)	0.6% (-4.6, +4.8)
整體治療痊癒	223 (85.8%)	220 (85.3%)	0.5% (-5.6, +4.6)
微菌根除	141/189 (74.6%)	143/192 (74.6%)	-3.0% (-11.6, +5.6)

表13：治療結束時有整體治療痊癒的患者在治療後2週及直到4週食道念珠菌感染的復發

復發	Mycamine 150 mg/天 n=223	Fluconazole 200 mg/天 n=220	% 微菌* (95% CI)
第2週時復發*	62 (27.8%)	50 (22.7%)	4.3% (-2.5, 11.1)
直到第4週復發*	73 (32.7%)	62 (28.2%)	4.5% (-4.0, 13.1)

預防接受造血幹細胞移植患者的念珠菌感染
表14：由造血幹細胞移植接受者預防念珠菌感染臨床試驗得到的結果

預防結果	Mycamine 50 mg/天 (n = 425)	Fluconazole 400 mg/天 (n = 457)
成功*	343 (80.7%)	337 (73.7%)

靜脈注射fluconazole 200 mg/day(n= 258)的效果。在這個研究中，大多數病人有HIV感染，CD4細胞數小於100個細胞/mm³。治療結束時，以內視鏡和臨床反應評估結果，內視鏡痊癒的定義是以0至3級的量尺為依據時，內視鏡分級為0級。臨床痊癒的定義是食道念珠菌症的臨床症狀完全消除(吞嚥困難、噁膈、胸骨後疼痛)。整體治療痊癒的定義是兼具臨床痊癒與內視鏡痊癒。微菌根除是培養，以及藉在治療結束時對內視鏡取得的食道組織切片或刷取的組織學或細胞學評估來決定的，如表10所示。

表10：治療結束時食道念珠菌感染的內視鏡、臨床與微菌學結果

治療結果*	Mycamine 150 mg/day n=260	Fluconazole 200 mg/day n=258	% 微菌* (95% CI)
內視鏡痊癒	228 (87.7%)	227 (88.0%)	-0.3% (-5.9, +5.3)
臨床痊癒	239 (91.9%)	237 (91.9%)	0.0% (-4.6, +4.6)
整體治療痊癒	223 (85.8%)	220 (85.3%)	0.5% (-5.6, +4.6)
微菌根除	141/189 (74.6%)	143/192 (74.6%)	-3.0% (-11.6, +5.6)

表11：治療結束時有整體治療痊癒的病人在治療後2週及直到4週食道念珠菌感染的復發

復發	Mycamine 150 mg/day n=223	Fluconazole 200 mg/day n=220	% 微菌* (95% CI)
第2週時復發*	62 (27.8%)	50 (22.7%)	4.3% (-2.5, 11.1)
直到第4週復發*	73 (32.7%)	62 (28.2%)	4.5% (-4.0, 13.1)

預防接受造血幹細胞移植病人的念珠菌感染
表12：由造血幹細胞移植接受者預防念珠菌感染臨床試驗得到的結果

預防結果	Mycamine 50 mg/day (n = 425)	Fluconazole 400 mg/day (n = 457)
成功*	343 (80.7%)	337 (73.7%)

失敗：	82 (19.3%)	120 (26.3%)
一級敗血*	18 (4.2%)	26 (5.7%)
低菌血症/菌血症/敗血症	1 (0.2%)	3 (0.7%)
菌血症/菌血症/敗血症/敗血症	6 (1.4%)	8 (1.8%)
氣管插管肺炎	53 (12.5%)	83 (18.2%)
其他原因	5 (1.2%)	3 (0.7%)

- 【主要文獻】
1. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts – Approved Standard – Third Edition. CLSI document M27-A3. Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Rd, Suite 2500, Wayne, PA 19087, USA, 2008.
 2. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts: Fourth Informational Supplement. CLSI document M27-S4. Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Rd, Suite 2500, Wayne, PA 19087, USA, 2012.
 3. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Method for Antifungal Disk Diffusion Susceptibility Testing of Yeasts: Approved Guideline - Second Edition. CLSI document M44-A2. Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, PA 19087, USA, 2009.

【包裝/儲存與處理】
Mycamine 50mg單一劑量小瓶，包覆避光膠膜，以藍色易拉瓶蓋密封，單支小瓶包裝，10支盒裝。
未開啟的凍品小瓶必須於室溫25°C (77°F)儲存，容許範圍15-30°C (59-86°F)。[參閱美國藥典室溫控制]
室溫 (15-30°C) 保存。
本品配製後可儲存在原小瓶內，室溫25°C (77°F) 下最多保存24小時。

失敗：	82 (19.3%)	120 (26.3%)
一級敗血*	18 (4.2%)	26 (5.7%)
低菌血症/菌血症/敗血症	1 (0.2%)	3 (0.7%)
菌血症/菌血症/敗血症/敗血症	6 (1.4%)	8 (1.8%)
氣管插管肺炎	53 (12.5%)	83 (18.2%)
其他原因	5 (1.2%)	3 (0.7%)

【包裝/儲存與處理】
Mycamine以無菌的白色凍乾粉末的形式提供，供配製靜脈輸注液使用，有以下包裝形式：
Mycamine 50mg單一劑量小瓶，包覆避光膠膜，以藍色易拉瓶蓋密封，單支小瓶包裝，10支盒裝。
儲存
未開啟的凍品小瓶必須於室溫25°C (77°F)儲存，

<p>稀釋的檢液應避光，室溫 25°C (77°F) 下最多保存 24 小時。</p> <p>患者用藥須知</p> <p>患者應被告知 Mycamine 的潛在利益與風險。患者應被告知 Mycamine 的嚴重不良作用，包括過敏反應（過敏性與類過敏反應，包括休克）、血液學效應（急性血管內溶血、溶血性貧血及血色素尿）、肝臟效應（肝功能試驗異常、肝功能不全、肝炎或肝衰竭惡化）與腎臟效應（BUN 與肌酸酐升高、腎功能不全或急性腎衰竭）。應指示患者，如果出現任何不尋常的症狀，或者任何既有症狀持續或惡化時，應該告知醫療照護提供者。應指示患者，將當時與 Mycamine 併用的藥物告知醫療照護提供者，包括 OTC 藥品。</p>	<p>容許範圍 15°C 至 30°C (59°F 至 86°F)。[參閱美國藥典室溫控制]</p> <p>室溫 (15-30°C) 保存。</p> <p>本品配製後於室溫 25°C (77°F) 保存 (見用法用量)。</p> <p>稀釋的溶液於室溫 25°C (77°F) 保存 (見用法用量)。</p> <p>避光</p> <p>【病人用藥須知】</p> <p><u>過敏</u></p> <p>告知病人 Mycamine 的嚴重不良作用，包括過敏反應，例如過敏性與類過敏反應，包括休克。</p> <p><u>肝臟</u></p> <p>告知病人 Mycamine 的嚴重不良作用，包括肝臟效應，例如肝功能試驗異常、肝功能不全、肝炎或肝衰竭惡化。</p> <p><u>血液學</u></p> <p>告知病人 Mycamine 的嚴重不良作用，包括血液學效應，例如急性血管內溶血、溶血性貧血及血色素尿。</p> <p><u>腎臟</u></p> <p>告知病人 Mycamine 的嚴重不良作用，包括腎臟效應，例如 BUN 與肌酸酐升高、腎功能不全或急性腎衰竭。</p> <p><u>妊娠-胎兒毒性</u></p> <p>告知孕婦和有生殖潛力的女性有關 Mycamine 對胎兒的潛在危險。建議女性將已知或懷疑懷孕告知醫療照護提供者。</p> <p><u>併用的藥物</u></p> <p>指示病人將當時與 Mycamine 併用的藥物告知醫療照護提供者，包括 OTC 藥品。</p>
---	---