

米開民 注射劑

限由醫師使用

版本日期 2025-04-29

Lactose Hydrate, Anhydrous Citric Acid, Sodium Hydroxide.

1.3 劑型

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：

50 mg 單一劑量小瓶

1.4 藥品外觀

見劑型。

2 適應症

1. 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。
2. 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**腦膜腦炎和/或眼擴散之念珠菌腹膜炎及膿瘍。
3. 治療4個月以上兒童與成人病人的食道念珠菌感染症。
4. 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。

使用限制：

- (1) Mycamine用於治療未滿4個月兒童病人的**合併**腦膜腦炎和/或眼擴散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小兒)
- (2) 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。
- (3) Mycamine對於念珠菌以外之黴菌感染的療效尚未確立。

3 用法及用量

3.1 用法用量

成人病人劑量

成人病人之各種適應症的建議劑量列於表1。

表1：成人病人的Mycamine劑量

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病人的念珠菌感染症§	50 mg

* 念珠菌血症與其他念珠菌感染症治療成功的病人，平均治療期15天(範圍10至47天)。

† 食道念珠菌感染症治療成功的病人，平均治療期15天(範圍10至30天)。

§ 接受造血幹細胞移植(HSCT)成功預防念珠菌感染症的病人，平均用藥期19天(範圍6至51天)。

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、急性播散性念珠菌病、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症	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病人的念珠菌感染症	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、未合併腦膜腦炎和/或眼擴散之念珠菌腹膜炎及膿瘍

建議劑量為4 mg/kg一天一次。

Mycamine用於治療未滿4個月兒童病人的合併腦膜腦炎和/或眼擴散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。(見特殊族群注意事項、藥理特性及微生物學)

3.2 調製方式

配製、稀釋與製備方法說明

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。

開始配製之前，請仔細閱讀本節完整說明。

配製

配製每Mycamine 50 mg小瓶是以無菌操作技術將5 mL下列任一相容的溶液加入Mycamine小瓶中：

- 0.9%氯化鈉注射液(不含抑菌劑)
- 5%葡萄糖注射液

輕輕搖動小瓶，使Mycamine粉末溶解，以減少過多泡沫的形成。切勿劇烈振搖小瓶。用肉眼檢查小瓶有無微粒物質。

Mycamine 50 mg小瓶：配製好的溶液每毫升含有10 mg的micafungin。

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。

稀釋與製備

稀釋過的溶液須避光。不需要遮蓋點滴腔與點滴管。

成人病人：

1. 取適量配製好的Mycamine藥液加入100 mL的0.9%氯化鈉注射液或100 mL的5%葡萄糖注射液中。
2. 適當標示藥袋。

兒童病人：

1. 將特定適應症的兒童建議劑量(mg/kg)[見表2]乘以病人體重(kg)來計算Mycamine的總劑量(mg)。
2. 將步驟1算出的劑量(mg)除以配製小瓶的最終濃度(10 mg/mL 50 mg小瓶，來計算所需藥液量(mL)，見下列：

使用50 mg小瓶：

將(從步驟1)算出的劑量除以10 mg/mL，來決定所需藥液量(mL)。

3. 抽取由配製Mycamine小瓶計算所需的藥量(mL)
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。
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)。
5. 適當標示輸注藥袋或注射器。大於1.5 mg/mL的濃度，需要的話，標示需由中央靜脈導管給藥的特別警語。

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。

Mycamine不含防腐劑。部分使用過的小瓶要丟棄。

輸注容積與持續時間

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媒介的反應較常發生(見警語及注意事項)。

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。

兒童病人

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靜脈導管給藥(見警語及注意事項)。

4 禁忌

禁用於已知對micafungin、Mycamine的任何成分或其他echinocandins過敏者。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

靜脈輸注(不可靜脈大量注射)

過敏反應

曾有零星的案例報告接受Mycamine的病人發生嚴重過敏(過敏及類過敏)反應(包括休克)。如果發生這些反應，應停止輸注Mycamine並予以適當的治療。

血液效應

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案例報告。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。

肝臟效應

接受Mycamine治療的健康自願者和病人曾有肝功能檢驗異常的現象。有些病人有嚴重的潛在疾病，同時使用Mycamine和多種藥物後臨床上發生了肝異常，也有些零星的明顯肝功能不全、肝炎及肝衰竭的案例報告。對於在Mycamine治療期間肝功能檢驗出現異常的病人，應監測肝功能的跡象，並且評估繼續Mycamine治療的風險/效益。

腎臟效應

接受Mycamine的病人曾有BUN和肌酸酐升高，以及零星明顯的腎功能不全或急性腎衰竭之案例報告。在fluconazole對照性臨床試驗中，與藥物有關的腎臟不良反應發生率，接受Mycamine治療的病人是0.4%，接受fluconazole治療的病人是0.5%。對於在Mycamine治療期間腎功能試驗出現異常的病人，應監測腎功能惡化的跡象。

輸注及注射部位反應

報告指出，Mycamine可能會引起由組織胺介導的症狀，包括皮疹、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)。

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(見用法用量及副作用/不良反應)。

5.2 藥物濫用及依賴性

沒有證據顯示Mycamine會引起心理與生理依賴性、戒斷症狀或反彈效應。

6 特殊族群注意事項

Mycamine的配置曾在下述特定族群中進行研究。

6.1 懷孕

風險摘要

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。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%。

數據

動物數據

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。

6.2 哺乳

風險摘要

尚沒有關於人乳中存在micafungin，對母乳餵養嬰兒的影響或對乳汁產量的影響的數據。靜脈給藥後，micafungin存在於哺乳期大鼠的乳汁中。若某種藥物存在於動物乳汁中，該藥也可能存在於人乳中。應考慮母乳餵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餵養的孩子的任何潛在不良影響。

6.4 小兒

4個月以上的兒童病人

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、念珠菌腹膜炎和膿瘍、食道念珠菌病以及預防接受HSCT病人念珠菌感染症的安全性和有效性。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、副作用/不良反應、藥理特性和臨床試驗資料)。

未滿4個月的兒童病人

未滿4個月兒童病人的念珠菌血症、急性播散性念珠菌病、未合併腦膜腦炎和/或眼擴散之念珠菌腹膜炎及膿瘍的治療

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腦膜腦炎和/或眼擴散之念

珠菌腹膜炎及膿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(見副作用/不良反應和藥理特性)。

未滿4個月兒童病人的念珠菌血症、急性播散性念珠菌病、合併腦膜腦炎和/或眼擴散之念珠菌腹膜炎及膿瘍的治療

目前尚未確立Mycamine用於未滿4個月兒童病人治療合併腦膜腦炎和/或眼擴散念珠菌血症的安全性和有效性。

在白色念珠菌(最低抑制濃度為0.125 mcg/mL)的血源性念珠菌腦膜腦炎(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，以大腦、小腦和脊髓中合併黴菌量的平均值評估的中樞神經系統(CNS)分室中的平均黴菌量會隨之降低。從兔子模型得到的數據顯示，micafungin 4 mg/kg每天一次的劑量不足以治療腦膜腦炎，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的黴菌量可能是必要的(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。由於研究設計的侷限性，在HCME模型降低兔子中樞神經系統黴菌量的臨床意義尚不確定。

一項隨機對照試驗在疑似或證實念珠菌腦膜腦炎的未滿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，無黴菌存活率在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)，只佔該研究計畫招募的13%，因此無法對此種Mycamine劑量的療效下定論。

在六項無對照、開放性研究和新生兒加護病房(ICU)的病歷數據庫中，疑似念珠菌腦膜腦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腦炎的兒童病人接受2 mg/kg、8 mg/kg和10 mg/kg每天一次的劑量治療。在疑似念珠菌腦膜腦炎的兒童病人腦脊液中檢測到micafungin。由於數據的侷限性，包括但不限於多種混雜因素、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。

儘管尚未確定用於治療念珠菌血症合併腦膜腦炎的劑量，但在兔子HCME模型中各種CNS分室的抗黴菌活性和有限的臨床試驗數據顯示，在未滿4個月的病人中，治療念珠菌血症合併腦膜腦炎可能需要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。

接受造血幹細胞移植的未滿4個月兒童病人食道念珠菌病的治療和念珠菌感染症的預防

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：

- 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症

6.5 老年人

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。

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。

6.6 肝功能不全

輕度、中度或重度肝功能不全的病人不需調整Mycamine的劑量(見藥理特性)。

6.7 腎功能不全

腎功能不全病人無須調整Mycamine之劑量。血液透析之後無須補充劑量(見藥理特性)。

6.8 其他族群

種族與性別

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。在白種人、黑種人及拉丁裔人之間並未見到顯著的差異。Micafungin的AUC在日本人比黑種人大19%，因其體重較輕。

7 交互作用

其他藥物對Mycamine的影響

CYP3A4、CYP2C9和CYP2C19抑制劑

Mycamine與cyclosporine、itraconazole、voriconazole及fluconazole併用不會改變Mycamine藥物動態學。

CYP2C19和CYP3A4誘導劑

Mycamine與rifampin及ritonavir併用不會改變Mycamine的藥物動態學。

Mycamine與其他藥物併用

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。

Mycamine對其他藥物的影響

CYP3A4受質

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。

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。

UDP-糖基轉移酶(UDP-Glycosyltransferase)受質

Mycophenolate mofetil (MMF)與Mycamine併用不會改變MMF的藥物動態學。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

下列臨床上顯著的不良反應之說明亦列於仿單的其他部分：

- 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)

8.2 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上觀察到的發生率。

Mycamine的整體安全性是在50項臨床試驗(包括侵入性念珠菌病，食道念珠菌感染症和預防性試驗)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症

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症之成人病人的*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	193
胃腸	81 (41)	76 (39)
腹瀉	15 (8)	14 (7)
嘔吐	18 (9)	16 (8)
代謝與營養	77 (39)	73 (38)
低血糖	12 (6)	9 (5)
高鉀血症	10 (5)	5 (3)
一般性和給藥部位	59 (30)	51 (26)
檢驗	36 (18)	37 (19)
血中鹼性磷酸酶增加	11 (6)	8 (4)
心臟	35 (18)	36 (19)
心房纖維顫動	5 (3)	0

病人基礎：所有接受至少一劑試驗藥物的隨機分配病人

* 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治療組之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%)。

食道念珠菌感染症

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：有食道念珠菌感染症之成人病人的*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)
腹瀉	27 (10)	29 (11)
噁心	20 (8)	23 (9)
嘔吐	17 (7)	17 (7)
一般性和給藥部位狀況	52 (20)	45 (17)
發熱	34 (13)	21 (8)
神經系統	42 (16)	40 (16)
頭痛	22 (9)	20 (8)
血管	54 (21)	21 (8)
靜脈炎	49 (19)	13 (5)
皮膚與皮下組織	36 (14)	26 (10)
皮疹	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。

預防接受造血幹細胞移植病人發生念珠菌感染症

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症之臨床試驗期間的不良反應

按系統器官分類的不良反應	Mycamine 50 mg/day n (%)	Fluconazole 400 mg/day n (%)
--------------	--------------------------------	------------------------------------

病人數目	382	409
胃腸	377 (99)	404 (99)
腹瀉	294 (77)	327 (80)
噁心	270 (71)	290 (71)
嘔吐	252 (66)	274 (67)
腹痛	100 (26)	93 (23)
血液與淋巴系統	368 (96)	385 (94)
嗜中性白血球減少	288 (75)	297 (73)
血小板減少	286 (75)	280 (69)
皮膚與皮下組織	257 (67)	275 (67)
皮疹	95 (25)	91 (22)
神經系統	250 (65)	254 (62)
頭痛	169 (44)	154 (38)
精神疾患	233 (61)	235 (58)
失眠	142 (37)	140 (34)
焦慮	84 (22)	87 (21)
心臟	133 (35)	138 (34)
心搏過速	99 (26)	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
- 肝膽：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：高鈉血症、低鉀血症
- 神經系統：痙攣、腦病變、顱內出血
- 精神疾患：譫妄
- 皮膚與皮下組織：蕁麻疹

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個臨床試驗納入的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治療之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%)。

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(體重在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(體重在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。全體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/IC)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症期間的不良反應

按系統器官分類的不良反應 [†]	C/IC*		預防	
	Mycamine n = 56 n (%)	amphotericin B liposome n = 56 n (%)	Mycamine n = 43 n (%)	Fluconazole n = 48 n (%)
胃腸	22 (40)	18 (32)	43 (100)	45 (94)
嘔吐	10 (18)	8 (14)	28 (65)	32 (67)
腹瀉	4 (7)	5 (9)	22 (51)	31 (65)

按系統器官分類的不良反應 [†]	C/IC*		預防	
	Mycamine n = 56 n (%)	amphotericin B liposome n = 56 n (%)	Mycamine n = 43 n (%)	Fluconazole n = 48 n (%)
噁心	4 (7)	4 (7)	30 (70)	25 (52)
腹痛	2 (4)	2 (4)	15 (35)	12 (25)
腹脹	1 (2)	1 (2)	8 (19)	6 (13)
一般性和給藥部位	14 (25)	14 (25)	41 (95)	46 (96)
發熱	5 (9)	9 (16)	26 (61)	31 (65)
輸注相關反應	0	3 (5)	7 (16)	4 (8)
皮膚與皮下組織	11 (20)	8 (14)	33 (77)	38 (79)
搔癢	0	1 (2)	14 (33)	15 (31)
皮疹	1 (2)	1 (2)	13 (30)	13 (27)
蕁麻疹	0	1 (2)	8 (19)	4 (8)
呼吸、胸腔與縱膈	9 (16)	13 (23)	30 (70)	33 (69)
鼻出血	0	0	4 (9)	8 (17)
血液與淋巴系統	17 (30)	13 (23)	40 (93)	44 (92)
血小板減少	5 (9)	3 (5)	31 (72)	37 (77)
嗜中性白血球減少	3 (5)	4 (7)	33 (77)	34 (71)
貧血	10 (18)	6 (11)	22 (51)	24 (50)
嗜中性血球減少合併發燒	0	0	7 (16)	7 (15)
檢驗	12 (21)	8 (14)	24 (56)	25 (52)
丙胺酸轉胺酶增加	0	0	7 (16)	1 (2)
尿量減少	0	0	10 (23)	8 (17)

按系統器官分類 的不良反應 [†]	C/IC*		預防	
	Mycamine n = 56 n (%)	amphotericin B liposome n = 56 n (%)	Mycamine n = 43 n (%)	Fluconazole n = 48 n (%)
心臟	7 (13)	3 (5)	10 (23)	17 (35)
心搏過速	2 (4)	1 (2)	7 (16)	12 (25)
腎與泌尿道	4 (7)	4 (7)	16 (37)	15 (31)
血尿	0	0	10 (23)	7 (15)
精神	3 (5)	1 (2)	20 (47)	9 (19)
焦慮	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(每組10位)

[†] 在一系統器官類別中，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%的其他不良反應列舉於下：

- 肝膽：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)]。

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%)包括低鉀血症(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%)。在每天接受5至15 mg/kg/day的病人中未見到新的安全信號(見特殊族群注意事項)。

在接受約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：

- 血液與淋巴系統：白血球增多症、血小板增多症、新生兒凝血障礙
- 胃腸：便血、腸穿孔、腹水、腸梗塞、腸阻塞、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
- 肝膽：高膽紅素血症
- 檢驗：血液乳酸脫氫酶增加、血液尿素增加、心電圖QRS波組(ECG QRS complex)延長

- **血管**：新生兒低血壓、血栓性靜脈炎
- **肌肉骨骼和結締組織**：新生兒肌肉張力過高
- **呼吸道、胸部和縱膈**：肋膜腔積液、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、高鎂血症

8.3 上市後經驗

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。

- **血液與淋巴系統**：瀰漫性血管內凝血症
- **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

9 過量

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(見副作用/不良反應和特殊族群注意事項)。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

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

10.2 藥效藥理特性

與血源性念珠菌腦膜腦炎有關的micafungin藥效學之說明列於仿單的其他部分(見特殊族群注意事項和微生物學)。

10.3 臨床前安全性資料

致癌性、致突變性與損害生育力

在一項為評估肝細胞病灶的可逆性而設計的大鼠靜脈注射micafungin sodium 6個月，連同18個月恢復期的毒理學研究中，觀察到肝癌與腺瘤。

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，食道念珠菌感染症的治療期通常少於1個月，但預防念珠菌感染症可能要超過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贅瘤之間的因果關係。Mycamine在動物終生致癌性之研究尚未進行，不知道在被研究的大鼠觀察到的肝贅瘤是否會在別的物種出現，也不知道這種作用有沒有劑量閾值。

以一套標準體外和活體測試(即細菌逆突變測試—鼠傷寒沙門氏桿菌[*S. typhimurium*]、大腸桿菌[*E. coli*]；染色體變異；靜脈注射小鼠微核測試)評估時，micafungin sodium不會導致突變或使染色體斷裂。

雄性大鼠接受micafungin sodium 10 mg/kg (按體表面積換算，約為治療食道念珠菌症之建議臨床劑量的0.6倍) 或更高的劑量靜脈注射治療9週後，副睪管上皮細胞有空泡形成的現象。高劑量(按體表面積換算，約為建議臨床劑量的2倍)導致較高的副睪重量，減少精子的數目。一項對狗進行的39週靜脈注射研究在10及32 mg/kg的劑量(按體表面積折算，大約相當於建議臨床劑量的2及7倍)時觀察到細精管萎縮和副睪內精子減少。在micafungin sodium的動物實驗沒有觀察到生育力受損。

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(見臨床前安全性資料)。

11 藥物動力學特性

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%。

對有關的病人群重複每天給藥之後，穩定狀態的藥物動態學參數列於表7。

表7：Micafungin在成人病人的藥物動態學參數

群體	n	劑量(mg)	藥物動態學參數 (平均值±標準差)			
			C _{max} (mcg/mL)	AUC ₀₋₂₄ [*] (mcg·h/mL)	t _{1/2} (h)	Cl (mL/min/kg)
有IC之病人 [†] [第1天]	20	100	5.7±2.2	83±51	14.5±7.0	0.359 ±0.179
[穩定狀態]	20	100	10.1±4.4	97±29	13.4±2.0	0.298 ±0.115

有 EC [§] 之 HIV [†] 陽性病人[第1天]	20	50	4.1±1.4	36±9	14.9±4.3	0.321±0.098
	20	100	8.0±2.4	108±31	13.8±3.0	0.327±0.093
	14	150	11.6±3.1	151±45	14.1±2.6	0.340±0.092
	20	50	5.1±1.0	54±13	15.6±2.8	0.300±0.063
	20	100	10.1±2.6	115±25	16.9±4.4	0.301±0.086
	14	150	16.4±6.5	167±40	15.2±2.2	0.297±0.081
HSCT [¶] 接受者[第7天]	8	3	21.1±2.84	234±34	14.0±1.4	0.214±0.031
	10	4	29.2±6.2	339±72	14.2±3.2	0.204±0.036
	8	6	38.4±6.9	479±157	14.9±2.6	0.224±0.064
	8	8	60.8±26.9	663±212	17.2±2.3	0.223±0.081

*第1天以AUC_{0-infinity}表示；穩定狀態則以AUC₀₋₂₄表示

[†] 念珠菌血症或其他念珠菌感染症

[‡] 人類免疫缺乏病毒

[§] 食道念珠菌感染症

[¶] 造血幹細胞移植

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動學測定的。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* mg/kg	C _{max} .ss [†] (mcg/mL)	AUC.ss [†] (mcg·h/mL)	t _{1/2} [‡] (h)	CL [‡] (mL/min/kg)
30公斤或以下	149	1.0	7.1 +/- 4.7	55 +/- 16	12.5 +/-4.6	0.328 +/- 0.091
		2.0	14.2 +/- 9.3	109 +/- 31		
		3.0	21.3 +/- 14.0	164 +/- 47		
大於30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	134 +/- 33		
		2.5	23.0 +/- 14.5	176 +/- 42		

*如果接受成人劑量(50、100、或150 mg)則為其當量

[†]衍生自群體PK模型的模擬

[‡]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

在食道念珠菌感染的成人病人以50 mg至150 mg的劑量範圍測量分佈體積時，micafungin末端相分佈體積的平均值±標準差是 0.39 ± 0.11 L/kg 體重。

在體外試驗，micafungin的蛋白質結合率很高(大於99%)，在10-100 mcg/mL的血漿濃度範圍內，蛋白質結合率與血漿濃度無關。主要的結合蛋白質是白蛋白；然而，micafungin在治療相關濃度下，不會競爭性地取代膽紅素與白蛋白之結合。也有少量的micafungin與 α_1 -酸性糖蛋白結合。

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)經經基化作用(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經基化並不是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膜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腦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敏感性白色念珠菌的HCME非嗜中性白血球缺乏之兔子的腦和眼組織中證實了micafungin的抗黴菌活性。然而，此種活性在不同的中樞神經系統和眼分室中有所不同。在大腦，micafungin劑量為32 mg/kg每天一次持續7天時達到培養陰性；而在脊髓、玻璃體液和脈絡膜，micafungin劑量為24至32 mg/kg每天一次時達到培養陰性。與未經治療的動物相比，micafungin 8至24 mg/kg每天一次的劑量可減輕大腦和小腦的黴菌量。

當合併大腦、小腦和脊髓數據時，相對於未經治療的對照組，在micafungin 16至32 mg/kg每天一次的劑量範圍內，黴菌量明顯減少(見特殊族群注意事項)。

抗藥性

有接受Mycamine治療的病人因產生抗藥性而失敗的臨床報告，其中部份報告指出，葡萄聚糖合成酶(*glucan synthase enzyme*)組成中的FKS蛋白質特定突變，與較高的MICs及突破感染(breakthrough infection)有關。

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>。

12 臨床試驗資料

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症

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 (可歸咎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 cells/mm³)。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

	Mycamine 100 mg/day n (%) %治療差異 (95%CI)	Caspofungin 70/50 mg/day* n (%)
靜脈注射治療結束時治療成功率 [†]	135/191 (70.7) 7.4 (-2.0, 16.3)	119/188 (63.3)
在基準日時嗜中性白血球減少之病人中治療成功率	14/22 (63.6)	5/11 (45.5)
依感染部位區分之治療成功率	116/163 (71.2)	103/161 (64)
念珠菌血症		
膿瘍	4/5 (80)	5/9 (55.5)
急性散佈性 [‡]	6/13 (46.2)	5/9 (55.6)
眼內炎	1/3	1/1
脈絡膜視網膜炎	0/3	0
皮膚	1/1	0
腎	2/2	1/1
胰臟	1/1	0
腹膜	1/1	0
肺/皮膚	0/1	0
肺/脾	0/1	0
肝	0	0/2
腹內膿瘍	0	3/5
慢性散佈性	0/1	0
腹膜炎	4/6 (66.7)	2/5 (40)
依微生物區分之治療成功 [§]		

白色念珠菌(<i>C. albicans</i>)	57/81 (70.4)	45/73 (61.6)
禿髮念珠菌(<i>C. glabrata</i>)	16/23 (69.6)	19/31(61.3)
熱帶念珠菌(<i>C. tropicalis</i>)	17/27 (63)	22/29 (75.9)
副口炎念珠菌(<i>C. parapsilosis</i>)	21/28 (75)	22/39 (56.4)
克魯塞念珠菌(<i>C. krusei</i>)	5/8 (62.5)	2/3 (66.7)
季也蒙念珠菌(<i>C. guilliermondii</i>)	1/2	0/1
葡萄牙念珠菌(<i>C. lusitaniae</i>)	2/3 (66.7)	2/2
在6週內復發率[†]		
整體	49/135(36.3)	44/119 (37)
培養證實復發	5	4
需要全身性抗黴菌治療	11	5
在追蹤期間死亡	17	16
未評估	16	19
整體試驗死亡率	58/200 (29)	51/193(26.4)
靜脈注射治療期間死亡	28/200 (14)	27/193 (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。

[§] 一位病人可能不只有一種基線感染物種。

[¶]所有經培養證實復發或在治療後期間需要全身性抗黴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位食道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，318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、嚥痛、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。黴菌根除是藉培養，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，Mycamine治療組與fluconazole治療組病人的內視鏡痊癒、臨床痊癒、整體治療痊癒及黴菌根除類似。

表10：治療結束時食道念珠菌感染的內視鏡、臨床與黴菌學結果

治療結果*	Mycamine 150 mg/day n=260	Fluconazole 200 mg/day n=258	% 差異 [†] (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%)	0.06% (-4.6, +4.8)
整體治療痊癒	223 (85.8%)	220 (85.3%)	0.5% (-5.6, +6.6)
黴菌根除	141/189 (74.6%)	149/192 (77.6%)	-3.0% (-11.6, +5.6)

* 內視鏡與臨床結果是在改良的意圖治療群體中測定的，包括所有接受1劑或多劑研究治療的隨機分配病人。黴菌學結果是在按照計畫書(可評估的)群體中測定的，包括證實有食道念珠菌感染，至少接受10劑研究藥物，而且沒有重大違反計畫書的情況。

[†] 以Mycamine - fluconazole計算

在本研究中，大多數病人(96%)在基準日分離出白色念珠菌(*C. albicans*)。Mycamine的療效在少於10位有白色念珠菌以外念珠菌的病人中進行評估，這些念珠菌大多與白色念珠菌一起分離出來。

對於治療結束時有整體治療痊癒的病人，在治療後2及4週評估復發的情況。復發的定義是臨床症狀或內視鏡病灶(內視鏡分級大於0)的復發。在治療後2週或直到4週，Mycamine治療組與fluconazole治療組病人的復發率在統計學上沒有顯著的差別，如表11所示。

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	% 差異* (95% CI)
第2週時復發 [†]	40 (17.9%)	30 (13.6%)	4.3% (-2.5, 11.1)
直到第4週復發 [†]	73 (32.7%)	62 (28.2%)	4.6% (-4.0, 13.1)

* 以Mycamine - fluconazole計算；N = 有整體治療痊癒的病人數(治療結束時兼具臨床痊癒與內視鏡痊癒)；

[†] 復發包括死亡或失去追蹤的病人，以及在治療後期間接受全身性抗黴菌治療的病人

在此項研究中，518位病人中有459位(88.6%)在基準日時除了食道念珠菌感染以外，還有口咽念珠菌症。治療結束時，192/230位(83.5%)接受Mycamine治療的病人，以及188/229位

(82.1%)接受fluconazole的病人感受到口咽念珠菌症徵候與症狀的緩解。其中，Mycamine組有32.3%，fluconazole組有18.1%(治療差異 = 14.2%；95%信賴區間 [5.6, 22.8])在治療結束後2週症狀復發。復發包括死亡或失去追蹤的病人，以及在治療後期間接受全身性抗黴菌治療的病人。治療後4週的累積復發率Mycamine組為52.1%，fluconazole組為39.4%(治療差異 = 12.7%；95%信賴區間 [2.8, 22.7])。

預防接受造血幹細胞移植病人的念珠菌感染症

一項隨機雙盲臨床試驗在882位[791位成人和91位兒童]進行自體或同基因(46%)或異體(54%)幹細胞移植的病人中，比較Mycamine (50 mg 靜脈注射每天一次)與fluconazole (400 mg靜脈注射每天一次)的效果。所有的兒童病人都接受異體移植，但每組各有兩位除外。隨機分配時，病人潛在惡性病的狀態是：365位病人(41%)有活動性疾病，326位病人(37%)緩解，而195位病人(22%)復發。476位接受異體移植的病人在基準日最常見的潛在疾病為：慢性骨髓性白血病(22%)，急性骨髓性白血病(21%)，急性淋巴性白血病(13%)，非何杰金氏(non-Hodgkin's)淋巴瘤(13%)。404位接受自體移植與同系移植的病人在基準日最常見的潛在疾病為：多發性骨髓瘤(37.1%)，非何杰金氏淋巴瘤(36.4%)，何杰金氏淋巴瘤(15.6%)。在研究期間，882位移植接受者有198位(22.4%)證實有移植體抗宿主疾病(GVHD)，882位移植接受者有475位(53.9%)接受免疫抑制藥物來治療或預防移植體抗宿主疾病。

持續給予研究藥物，直到病人的嗜中性白血球恢復至絕對嗜中性白血球數目(ANC) 500細胞/mm³或更多，或者最多到移植後42天。平均給藥期間為18天(範圍1至51天)。與接受Mycamine的成人病人(期間中位數為18天)相比，接受Mycamine的兒童病人治療時間稍長(期間中位數為22天)。

成功預防的定義是直到研究結束(一般是18天)都沒有證實、可能或疑似的全身性黴菌感染，並且直到研究後4週都沒有證實或可能的全身性黴菌感染。對於嗜中性白血球減少 (ANC小於500細胞/mm³)；有原因不明的持續或反覆發燒(同時ANC小於500細胞/mm³)；以及對至少96小時的廣效抗生素治療沒有反應的病人，則診斷為疑似全身性黴菌感染。持續發燒的定義是連續四天發燒超過38°C。反覆發燒的定義是先前至少有一次體溫超過38°C之後，至少有一天體溫達38.5°C或以上；或者先前至少有一次體溫超過38°C之後，至少有二天體溫超過38°C。在研究期間死亡或失去追蹤的移植接受者視同預防性治療失敗。

證實為成功預防者，在接受Mycamine的成人和兒童移植接受者有80.7%，接受fluconazole的成人和兒童移植接受者有73.7% (7.0%差異 [95% CI = 1.5, 12.5])。這個結果與其他研究指標一起列於表12。治療後兩組使用全身性抗黴菌治療的比率都是42%。

證實為突破性念珠菌感染的數目Mycamine組有4例，fluconazole組有2例。

Mycamine對於念珠菌以外的黴菌感染之療效尚未確立。

表12：由造血幹細胞移植接受者預防念珠菌感染症臨床試驗得到的結果

預防結果	Mycamine 50 mg/day	Fluconazole 400 mg/day
------	-----------------------	---------------------------

	(n = 425)	(n = 457)
成功*	343 (80.7%)	337 (73.7%)
失敗：	82 (19.3%)	120 (26.3%)
一切死亡 [†]	18 (4.2%)	26 (5.7%)
死前有證實/可能的黴菌感染	1 (0.2%)	3 (0.7%)
證實/可能的黴菌感染(未致死) [†]	6 (1.4%)	8 (1.8%)
疑似黴菌感染 [‡]	53 (12.5%)	83 (18.2%)
失去追蹤	5 (1.2%)	3 (0.7%)

* 差異(Mycamine - fluconazole)：+7.0% [95% CI = 1.5, 12.5]

[†] 直到研究結束(治療後4週)

[‡] 直到治療結束

13 包裝及儲存

13.1 包裝

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。

13.2 效期

如外包裝所示

13.3 儲存條件

未開啟的凍晶小瓶必須於25°C(77°F)以下儲存
 本品配製後於室溫25°C(77°F)保存(見用法用量)。
 稀釋的溶液於室溫25°C(77°F)保存(見用法用量)。
 避光

14 病人使用須知

過敏

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。

肝臟

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。

血液學

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。

腎臟

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。

胚胎-胎兒毒性

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。

併用的藥物

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。

15 其他

MYC-I2301-09

製造廠

Patheon Italia S.p.A

Viale G.B. Stucchi, 110-20900 Monza (MB), Italy

二級包裝廠：HAUPT PHARMA
LATINA S.R.L

S.S. 156KM. 47,600 04100 BORGIO SAN MICHELE (LATINA)
ITALY

藥商

台灣山德士藥業股份有限公司

台北市中山區民生東路三段2號8樓