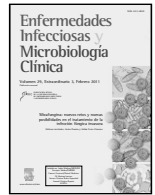




Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Toxicidad hepática de micafungina. ¿Es micafungina un fármaco seguro?

Maricela Valerio^a, Patricia Muñoz^{a,b,*} y Emilio Bouza^{a,b}

^aServicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense, Madrid, España

^bCIBER de Enfermedades Respiratorias, CIBERES y REIPI

RESUMEN

Palabras clave:
Micafungina
Efectos adversos
Hepatotoxicidad

Micafungina fue comercializada en Japón en 2002 y cuenta con experiencia en > 750.000 pacientes. Como miembro de la familia de las candinas, su tolerancia clínica y analítica es muy buena, tanto en adultos como en niños, incluyendo neonatos, población ésta en que es la candina con más pacientes acumulados. Los efectos adversos más frecuentes son las náuseas y la elevación de las transaminasas. Durante los estudios preclínicos se demostró la aparición de tumores hepáticos benignos en ratas que habían sido tratadas con dosis muy elevadas del fármaco durante períodos prolongados. Estos datos no se reprodujeron en otras especies ni hay casos comunicados en seres humanos.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Liver toxicity of micafungin. Is this drug safe?

ABSTRACT

Keywords:
Micafungin
Adverse effects
Hepatotoxicity

Micafungin was commercialized in Japan in 2002 and has been used in more than 750,000 patients. As a member of the candidin family, the drug's clinical and analytical tolerability is very good, both in adults and in children, including neonates. In this latter population, micafungin is the most frequently used candidin. The most common adverse effects are nausea and elevated transaminase levels. Preclinical studies showed the development of benign liver tumors in rats treated with extremely high doses of the drug for prolonged periods. These data were not reproduced in other species and no cases have been reported in humans.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Micafungina es la última equinocandina introducida en el mercado español, no así en otras partes del mundo como Japón, donde lleva siendo utilizada muchos años (2002). Su llegada vino precedida de cierto grado de alarma, no del todo justificada en nuestra opinión, causada por una advertencia de la EMA sobre la aparición de toxicidad hepática en animales de laboratorio. Esta advertencia no fue recogida, sin embargo, por la FDA, ni parece haberse confirmado con problemas en humanos. Hasta el momento, no se ha descrito ninguno de los hallazgos observados en algunas ratas en los más de 3.000 pacientes tratados en las fases de desarrollo clínico del producto, ni en los más de 750.000 pacientes tratados en el período poscomercialización.

En primer lugar, revisaremos la evidencia que aportan los ensayos preclínicos en animales y, posteriormente, la obtenida en los ensayos

clínicos, tanto en niños como en adultos, analizando sucesivamente los efectos adversos clínicos, seguidos de los analíticos.

Estudios de toxicidad preclínicos

Los datos que ofrecen los ensayos en animales realizados por la compañía con anterioridad a la comercialización de micafungina están disponibles en el dossier del fármaco y han sido revisados exhaustivamente por la Agencia Europea del Medicamento, donde pueden consultarse (www.ema.europa.eu).

Para evaluar la toxicidad del fármaco se realizaron estudios en diversas especies animales (ratones, ratas, conejos y perros) y se estudiaron diversas pautas de tratamiento. Para analizar los potenciales efectos adversos sobre el aparato reproductor se usaron conejos y ratas, y para los estudios de genotoxicidad ratas y perros.

En general, la tolerancia fue buena, como sucede con el resto de las candinas, pero en algunos estudios realizados en ratas se observó que micafungina podía elevar los valores de enzimas hepáticas y producir cambios degenerativos en el tejido hepático. Histológicamente se observaban áreas de necrosis y aparición de algunos focos de he-

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pmunoz@micro.hggm.es (P. Muñoz).

patocitos alterados (FHA). Esta hepatotoxicidad era más frecuente en ratas hembra. Se comprobó que, al suspender el tratamiento, la elevación enzimática revertía, pero los focos de alteración celular de los hepatocitos persistían al finalizar el período de observación, que en este estudio inicial fue de 13 semanas.

Tras estos hallazgos preliminares, se realizaron estudios con *períodos de observación mucho más prolongados* (18-20 meses), cuyo objetivo más importante era determinar si las lesiones hepáticas eran verdaderamente irreversibles. Se dividió a las ratas en 2 grupos de tratamiento: el primero recibió micafungina durante 3 meses y el segundo durante 6 meses. Ambos grupos presentaron alteración reversible de las enzimas hepáticas, pero los focos de hepatocitos alterados persistían a los 18-20 meses del período de observación del estudio. Nuevamente se comprobó que la afectación era más frecuente en las ratas hembra y que las lesiones, aunque no regresaron, tampoco aumentaron, ni en número ni en tamaño, durante los casi 2 años en que se observó a los animales.

La persistencia de estos focos invitaba a pensar que podría tratarse de un efecto preneoplásico, lo que condujo a una ampliación de los estudios preclínicos, probando *tratamientos más prolongados*. En el primero se trató a los animales durante 13 semanas y en el segundo durante 26 semanas. Los animales se sacrificaron a los 6, 12 y 21 meses. En estos estudios se pudo comprobar que algunos de los FHA anteriormente descritos evolucionaban hacia la aparición de tumores benignos (adenomas hepáticos) al prolongar el tratamiento con micafungina.

El siguiente experimento consistió en estudiar el *efecto de mayores dosis* de micafungina. Al emplear dosis extremadamente altas de micafungina (32 mg/kg) se comprobó que la frecuencia de adenomas hepáticos era significativamente más frecuente y los FHA eran de mayor tamaño. Por tanto, se concluyó que el desarrollo de FHA y de tumores hepáticos en ratas era un fenómeno dependiente de la dosis de micafungina recibida y de la duración del tratamiento.

Este fenómeno parece estar restringido a las ratas, ya que experimentos similares realizados en perros no lograron reproducirlo en ningún caso. No se ha logrado dilucidar qué particularidad específica de las ratas las hace susceptibles de sufrir esta tumorigénesis con micafungina.

Es importante recalcar que los resultados de estos estudios preclínicos han sido añadidos en la ficha técnica europea de micafungina y constituyeron la base de un *warning* publicado por la EMA. En la información del producto aprobada por la FDA, los resultados de estos estudios a largo plazo se incluyeron en la sección de toxicología preclínica y no aumentaron las restricciones de micafungina. La FDA no consideró necesario emitir ningún *warning* al respecto.

Efectos adversos descritos en los ensayos clínicos

Indudablemente es difícil atribuir a un fármaco la aparición de un efecto adverso concreto, sobre todo en pacientes politratados y con enfermedades de base graves, como los que suelen sufrir micosis invasoras (receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos, pacientes con enfermedad injerto contra huésped, etc.). Nosotros reflejamos en esta revisión las cifras publicadas en los ensayos clínicos del fármaco y en 2 metaanálisis recientes^{1,2}.

Micafungina, al igual que el resto de las candinas, ha tenido una muy buena tolerancia en los ensayos clínicos que incluyen pacientes con candidiasis invasora o esofágica, y en la profilaxis de receptores de trasplante de células hematopoyéticas con enfermedad injerto contra huésped y en la inducción de la leucemia aguda. El perfil de tolerancia se asemeja al de fluconazol y caspofungina, y es mucho mejor que el de anfotericina B liposomal³.

Si nos basamos en la proporción de pacientes que han de suspender el tratamiento por la aparición de un efecto adverso, podemos utilizar un metaanálisis recientemente publicado que revisó la tole-

rancia de los antifúngicos más utilizados, tanto en terapia empírica como en tratamiento dirigido de infecciones fúngicas invasoras¹. El estudio de Wang incluye datos de 39 artículos con un total de 8.000 pacientes, siendo la población más grande de pacientes analizada hasta este momento. Micafungina se situaría en el grupo de fluconazol y caspofungina con unas frecuencias entre el 2,5 y el 3,8% y muy por debajo de anfotericina B e itraconazol, con tasas de abandono del tratamiento del 10%.

Cuando se comparan las 3 candinas, micafungina demostró tener el riesgo más bajo de suspensión del tratamiento debido a efectos adversos (3,6%), frente a caspofungina (3,8%) y anidulafungina (8,4%)^{1,4,5}.

En nuestra revisión utilizaremos también los datos de otro trabajo publicado por Cornely et al, que analiza los efectos adversos y el perfil de seguridad de micafungina en 3.028 pacientes provenientes de 17 estudios clínicos desarrollados en Europa, América y Asia². Este trabajo incluye fundamentalmente pacientes adultos, como es habitual, pero también un 9,8% de niños y un 12,8% de personas mayores de 65 años, lo que permite conocer de una forma bastante completa la seguridad del fármaco en estas poblaciones especialmente susceptibles. La dosis media de micafungina recibida fue de 100 mg en los adultos y 1,5 mg/kg para los niños, y la duración media del tratamiento osciló entre 18 y 29 días. El estudio incluye, como era de esperar, pacientes con diversas enfermedades de base: un 26,1% era receptor de trasplante de progenitores hematopoyéticos o de órgano sólido, un 20,8% pacientes oncológicos y un 32,9% pacientes positivos al virus de la inmunodeficiencia humana.

Presentaremos también los datos de toxicidad extraídos de los estudios en que micafungina se ha comparado directamente con otro fármaco en ensayos fase III.

Efectos adversos clínicos

En general, la tolerancia clínica a micafungina fue muy buena y no se observaron manifestaciones clínicas adversas con frecuencia superior al 3%. Las más frecuentes fueron las náuseas (2,8%), los vómitos (2,5%), la flebitis asociada a la perfusión (2,5%), la fiebre (2,1%) y la diarrea (2,0%) (tabla 1).

En una muestra de 3.028 pacientes tratados con micafungina, se describió algún efecto adverso en el 32,2%. Los más frecuentemente observados fueron las náuseas (2,8%), las elevaciones de la fosfatasa alcalina (2,7%), las flebitis (2,5%), los vómitos (2,5%) y el incremento en la AST (2,3%). No se demostraron diferencias clínicamente significativas de tolerabilidad entre sexos ni razas².

Tabla 1

Análisis agrupado de los datos de seguridad de los 3.028 pacientes incluidos en los ensayos clínicos de micafungina, incluidos los pacientes pediátricos²

Reacción adversa	Grupo de edad, pacientes, n (%)			
	General (n = 3.028)	Adultos (16-64 años) (n = 2.345)	Adultos (≥ 65 años) (n = 387)	Niños, neonatos y lactantes prematuros (n = 296)
<i>Efectos adversos clínicos</i>				
Náuseas	84 (2,8)	73 (3,1)	8 (2,1)	3 (1,0)
Vómitos	75 (2,5)	62 (2,6)	9 (2,3)	4 (1,4)
Flebitis	75 (2,5)	65 (2,8)	7 (1,8)	3 (1,0)
Fiebre	63 (2,1)	51 (2,2)	8 (2,1)	4 (1,4)
Diarrea	61 (2,0)	52 (2,2)	6 (1,6)	3 (1,0)
<i>Efectos adversos analíticos</i>				
Aumento FA en sangre	81 (2,7)	65 (2,8)	10 (2,6)	6 (2,0)
Aumento AST	71 (2,3)	63 (2,7)	2 (0,5)	6 (2,0)
Hipotasemia	63 (2,1)	45 (1,9)	9 (2,3)	9 (3,0)
Aumento ALT	61 (2,0)	49 (2,1)	3 (0,8)	9 (3,0)

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; FA: fosfatasa alcalina.

Walsh estudió la farmacocinética y farmacodinámica intrapulmonar y plasmática de micafungina administrada en dosis única de 150 mg en 20 adultos receptores de trasplante pulmonar. La tolerancia fue buena y sólo 3 pacientes presentaron algún efecto adverso (1 caso de flebitis y 2 de alteraciones del estado mental), ninguno de los cuales se consideró directamente relacionado con micafungina⁶.

En la tabla 2 se muestran las frecuencias de alteraciones clínicas observadas en los ensayos clínicos en fase III realizados con micafungina y en los que este fármaco se comparó a anfotericina B liposomal (AMB-L), a caspofungina y a fluconazol en el tratamiento de candidiasis invasora, candidiasis esofágica y profilaxis de infección fúngica^{4,5,7-9}. Micafungina fue significativamente mejor tolerada que AMB-L, y prácticamente igual que caspofungina y fluconazol.

Micafungina es la primera equinocandina que ha sido aprobada para el uso en niños de todas las edades, incluyendo prematuros y recién nacidos a término. Su perfil de seguridad es favorable y su eficacia en varios tipos de infección la convierte en un fármaco de primera línea, atractivo para la profilaxis y tratamiento de las infecciones por *Candida* en niños¹⁰. Se ha publicado también un metaanálisis específicamente dedicado a analizar la tolerancia de micafungina en pacientes pediátricos. Se incluyó a 244 pacientes pediátricos (menores de 16 años) con candidiasis o aspergilosis invasora procedentes de 5 ensayos clínicos. La incidencia de efectos adversos graves fue baja (4,9%, 12/244) y únicamente hubo de suspenderse el fármaco en 7/244 (2,9%) pacientes pediátricos estudiados¹¹. Este estudio concluyó que micafungina es un antifúngico seguro en pacientes pediátricos. La ficha técnica del fármaco menciona que en niños tratados con micafungina se han observado casos de taquicardia, hipertensión, hipotensión y hepatomegalia (Agencia Europea del Medicamento [www.ema.europa.eu]).

En neonatos con candidiasis, debido a la mayor frecuencia de afección meníngea, se han realizado diversos estudios con dosis más elevadas. Micafungina a dosis mayores de 8,6 mg/kg/día administrada durante un período prolongado (de 5 a 90 días) fue también bien tolerada y el aumento de dosis no estuvo asociado con un incremento en la incidencia o gravedad de los efectos adversos¹¹.

Efectos adversos analíticos generales

En la ficha técnica de micafungina se especifica que son posibles, con una frecuencia de entre 1 y 10%, leucopenia, neutropenia, anemia, hipokalemia, hipomagnesemia e hipocalcemia. Sin embargo, en los ensayos clínicos publicados hasta el momento, la frecuencia ha sido mucho más baja.

En la tabla 1 se muestra la frecuencia global de las alteraciones analíticas más importantes observadas en los ensayos clínicos realiza-

dos con micafungina y en la tabla 3 la comparativa con otros fármacos. Dejando aparte la hepatotoxicidad, que analizaremos en el apartado siguiente, el único hallazgo que superó el 2% fue la hipokalemia (2,1%). La frecuencia de elevación de la creatinina fue significativamente inferior a la de AMB-L y similar a la de caspofungina y fluconazol. Además, no se observó un incremento de los efectos adversos en los pacientes que recibieron un tratamiento de duración superior a 14 días².

Como es lógico, aunque no pueden considerarse en sí mismos efectos adversos, es conveniente tener especial precaución cuando se usa micafungina en pacientes con historia de hemólisis, anemia hemolítica o fallo renal. Por último, es importante recordar que micafungina puede interactuar con sirolimus (monitorizar valores), nifedipina o itraconazol (bajar las dosis de estos fármacos).

En la población pediátrica, un 5% de los niños con creatinina basal normal experimentó un incremento de ésta al final del tratamiento, y únicamente el 1% tuvo un incremento 2,5 veces mayor al límite superior alto. Se detectó hipokalemia en el 3,0%¹¹. La ficha técnica del fármaco menciona que en niños tratados con micafungina se han observado casos de trombocitopenia, fallo renal agudo e incremento de la urea (Agencia Europea del Medicamento [www.ema.europa.eu]).

Como mencionamos previamente, se han publicado algunos estudios de dosis elevadas de micafungina en niños con 2-120 días de vida y sospecha de candidiasis invasora (7 mg/kg/día en los que pesaban menos de 1 kg y 10 mg/kg/día en los que superaban este peso). La tolerancia fue buena y sólo 1/13 niños tratados presentó un incremento significativo de la fosfatasa alcalina 17 días después del inicio de micafungina. Ningún paciente presentó toxicidad renal ni hematológica¹². Otro estudio, realizado por Smith et al, determinó la seguridad y la farmacocinética de micafungina en 12 niños prematuros (media de 775 g y 27 semanas de gestación) con sospecha de infección sistémica por *Candida* durante las primeras 48 h de vida extrauterina. Se administraron 15/mg/kg/día durante 5 días. No se observaron efectos adversos ni toxicidad analítica significativa relacionados con micafungina en ninguno de los pacientes¹³.

Hepatotoxicidad

Debido a los estudios en fase preclínica que hemos mencionado, la ficha técnica de micafungina recomienda la monitorización de la función hepática durante el tratamiento e interrumpir el tratamiento si los valores de alanina aminotransferasa/aspartato aminotransferasa (ALT/AST) se incrementan de forma significativa y persistente. La ficha técnica recomienda también que se valore siempre la relación beneficio/riesgo del tratamiento, particularmente en los pacientes que padecen insuficiencia hepática grave o insuficiencia hepática crónica con procesos paraneoplásicos comprobados, como fibrosis

Tabla 2

Efectos adversos clínicos comparativos de micafungina frente a anfotericina B, caspofungina y fluconazol en los estudios comparativos fase III

Situación clínica	Pacientes, %									
	Candidiasis invasora (Kuse et al ⁴ ; Queiroz-Telles et al ⁷)		Candidiasis invasora (Pappas et al) ⁸		Profilaxis (Van Burik et al) ⁸		Candidiasis esofágica (De Wet et al) ⁹			
Grupo de tratamiento	MICA	L-AmB	MICA	CASP	MICA	FLU	MICA	FLU	FLU	200 mg
Dosis diaria	100 mg	3 mg/kg	100 mg	150 mg	50 mg ^a	50 mg	400 mg	150 mg	150 mg	200 mg
n	316	321	200	202	193	425	457	260	260	258
Relacionado a la perfusión	16,5 ^b	27,1	2,5	0 ^b	2,6	0,5	0,9	3,5	3,5	3,1
Náuseas	3,8	3,4	1	0,5	2,6	2,4	2,6	2,3	2,3	2,7
Vómitos	3,2	4	1,5	1	1,6	1,6	1,1	1,2	1,2	1,6
Flebitis	0,9	1,9	0	0	1	0	0	4,2	4,2	2,3
Fiebre	7,3 ^b	12,1	1	0	0,5	0,9	1,1	1,9	1,9	0,4
Diarrea	1,6	0,9	1,5	0,5	1	2,9	3,1	0,4	0,4	0,4
Exantema	0,6	1,2	1	1,5	2,6	1,4	0,9	3,1	3,1	1,9
Escalofríos	0,6 ^b	5,9	0,5	1	0,5	0,2	1,1	2,3 ^b	2,3 ^b	0

CASP: caspofungina; FLU: fluconazol; L-AmB: anfotericina B; MICA: micafungina.

^aDosis de carga de 70 mg/d el día 1 y de 50 mg desde entonces.

^bp < 0,05, prueba exacta de Fisher.

Las cifras reflejan porcentajes agrupados de adultos y niños.

Tabla 3

Efectos adversos analíticos comparativos de micafungina frente a anfotericina B, caspofungina y fluconazol en los estudios comparativos en fase III

Tipo de infección	Candidiasis invasora (Kuse et al ⁵ ; Queiroz-Telles et al ⁷)		Candidiasis invasora (Pappas et al) ⁴		Profilaxis (Van Burik et al) ⁸		Candidiasis esofágica (De Wet et al) ⁹	
Grupo de tratamiento	MICA	AmB-L	MICA	CASP	MICA	FLU	MICA	FLU
Dosis diaria	100 mg	3 mg/kg	100 mg	50 mg*	50 mg	400 mg	150 mg	200 mg
Pacientes (n)	316	321	200	193	425	457	260	258
<i>Evento adverso</i>								
Hipokalemia	6,6*	11,8	2	1,6	1,9	1,8	0,4	0,4
Aumento de creatinina	1,9*	5,3	0	0	0,2	0,7	0	0
Aumento AST	2,2	0,9	0,5	0,5	0,7	2	0,8	1,6
Aumento ALT	1,6	0,3	0,5	1,6	0,9	2	0,4	1,9
Aumento FA	1,9	0,9	3,5	2,6	0	0,4	1,5	1,2
Aumento bilirrubinas	2,5	2,8	0	0	3,3	3,1	0	0

AmB-L: anfotericina B liposomal; ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; CASP: caspofungina (*70 mg/día en dosis de carga el primer día y 50 mg/día en adelante); FA: fosfatasa alcalina; FLU: fluconazol; MICA: micafungina.

*Las cifras están dadas en porcentajes (adultos y niños incluidos).

Tabla 4

Cambios en los valores de diferentes parámetros de función hepática en pacientes con valores basales normales e incluidos en ensayos clínicos ciegos de micafungina frente a caspofungina

Parámetro de laboratorio	Normal a < 2,5 LSN	Incremento a × LSN		
		2,5 a < 5	5 a < 10	≥ 10
<i>Fosfatasa alcalina</i>				
Micafungina 100 mg/día (n = 147)	135	11	1	0
Micafungina 150 mg/día (n = 154)	142	9	3	0
Caspofungina (n = 130)	118	10	2	0
<i>Aspartato aminotransferasa</i>				
Micafungina 100 mg/día (n = 155)	146	5	2	2
Micafungina 150 mg/día (n = 143)	133	5	1	4
Caspofungina (n = 145)	135	5	3	2
<i>Alanina aminotransferasa</i>				
Micafungina 100 mg/día (n = 156)	146	7	2	1
Micafungina 150 mg/día (n = 154)	144	6	1	3
Caspofungina (n = 140)	133	2	2	3
<i>Bilirrubina total</i>				
Micafungina 100 mg/día (n = 156)	148	6	2	0
Micafungina 150 mg/día (n = 152)	145	5	1	1
Caspofungina (n = 150)	144	3	2	1

LSN: límite superior de la normalidad.

hepática avanzada, cirrosis, hepatitis viral, trastornos hepáticos neonatales o defectos enzimáticos congénitos. Al igual que sucede con otros fármacos, se debe también considerar si el paciente está recibiendo tratamiento concomitante que pudiese ser hepatotóxico.

Sin embargo, como se observa en la tabla 1, se ha descrito elevación de la fosfatasa alcalina sólo en el 2,7% de los pacientes tratados con micafungina, aumento de la AST en el 2,3% y de la ALT en el 2,0%. Estas proporciones son similares en todas las franjas etarias.

La tabla 3 muestra que la frecuencia de elevación de enzimas hepáticas fue similar en los pacientes tratados con micafungina y con los fármacos comparadores (caspofungina, AMB-L y fluconazol) y la tabla 4 que las elevaciones de los parámetros de función hepática, por lo general, estuvieron en rangos bajos sobre la normalidad.

Cuando se comparan las 3 candidinas se observó elevación de enzimas hepáticas en el 7% de los pacientes tratados con caspofungina, el 3,0% con micafungina y el 2,0% con anidulafungina. La frecuencia con la que la elevación de las enzimas hepáticas requirió suspensión del tratamiento antifúngico fue del 2,7% para micafungina, el 0,8% para anidulafungina y el 0,2% para caspofungina. Aun así, el riesgo de hepatotoxicidad de todas las equinocandinas en su conjunto es mucho menor que el de fluconazol (9,3%), anfotericina B (14,1%), itraconazol (17,4%) y voriconazol (19,7%) como refleja el metaanálisis de Wang¹. En general, el riesgo de elevación de las enzimas hepáticas fue mu-

cho mayor en los pacientes con aspergilosis (12,4%; intervalo de confianza [IC] del 95%, 2,1-22,8) que en los pacientes con candidiasis (7,2%; IC del 95%, 4,3-10,2).

En la población pediátrica, la frecuencia de elevación de enzimas hepáticas fue también baja: aumento de ALT (3,0%), aumento de AST, hiperbilirrubinemia y aumento de fosfatasa alcalina (2,0%)².

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Wang JL, Chang CH, Young-Xu Y, Chan KA. Systematic review and meta-analysis of the tolerability and hepatotoxicity of antifungals in empirical and definitive therapy for invasive fungal infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:2409-19.
- Cornely OA, Maddison P, Ullman AJ. Pooled Analysis of Safety for Micafungin. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, IL, 2007.
- Cross SA, Scott LJ. Micafungin: a review of its use in adults for the treatment of invasive and oesophageal candidiasis, and as prophylaxis against *Candida* infections. *Drugs.* 2008;68:2225-55.
- Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, Nucci M, Talwar D, De Waele JJ, et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis.* 2007;45:883-93.
- Kuse ER, Chetchotisakd P, Da Cunha CA, Ruhnke M, Barrios C, Raghunadharao D, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet.* 2007;369:1519-27.
- Walsh TJ, Goutelle S, Jelliffe RW, Golden JA, Little EA, DeVoe C, et al. Intrapulmonary pharmacokinetics and pharmacodynamics of micafungin in adult lung transplant patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:3451-9.
- Queiroz-Telles F, Berezin E, Leverger G, Freire A, Van der Vyver A, Chotpitayavonondh T, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for pediatric patients with invasive candidiasis: substudy of a randomized double-blind trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27:820-6.
- Van Burik JA, Ratanatharathorn V, Stepan DE, Miller CB, Lipton JH, Vesole DH, et al. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis.* 2004;39:1407-16.
- De Wet N, Llanos-Cuentas A, Suleiman J, Baraldi E, Krantz EF, Della Negra M, 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;39:842-9.
- Lehrnbecher T, Groll AH. Micafungin: a brief review of pharmacology, safety, and antifungal efficacy in pediatric patients. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;55:229-32.
- Arrieta AC, Seibel N, Kovanda L, Keirns J, Facklam D, Buell D, et al. Safety, efficacy and pharmacokinetics of micafungin in pediatric patients. 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). San Francisco, USA, 2006.
- Benjamin DK Jr, Smith PB, Arrieta A, Castro L, Sánchez PJ, Kaufman D, et al. Safety and pharmacokinetics of repeat-dose micafungin in young infants. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;87:93-9.
- Smith PB, Walsh TJ, Hope W, Arrieta A, Takada A, Kovanda L, et al. Pharmacokinetics of an elevated dosage of micafungin in premature neonates. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28:412-5.