



Revisión

Equinocandinas: aspectos aplicados de la farmacología



José Ramón Azanza Perea

Servicio de Farmacología Clínica, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 6 de octubre de 2015

Aceptado el 23 de febrero de 2016

On-line el 6 de julio de 2016

Palabras clave:

Antifúngicos
Equinocandinas
Farmacología

Keywords:

Antifungal drugs
Echinocandins
Pharmacology

R E S U M E N

Las equinocandinas comparten las propiedades farmacodinámicas pero presentan algunas diferencias en su comportamiento farmacocinético, cuestión de interés en la práctica asistencial. No se absorben por vía oral. Su distribución en el organismo es un tanto especial ya que alcanzan concentraciones intracelulares elevadas, aunque en alguno de los fármacos puede ser reducida. Se fijan en elevada proporción a proteínas plasmáticas, por lo que al menos en el caso de la anidulafungina y la caspofungina se recomienda la administración de una dosis de carga; es discutible que no se realice con la micafungina. Se eliminan a través del metabolismo no microsómico, por lo que la concentración urinaria es muy reducida. En el proceso de eliminación biliar participan algunas proteínas transportadoras que probablemente son el origen de las interacciones descritas con la caspofungina y la micafungina. Estos dos fármacos han de ser utilizados con precaución en pacientes con alteración grave de la función hepática, pero todos ellos pueden utilizarse sin precauciones especiales cuando existe insuficiencia renal o el paciente precisa la utilización de técnicas de depuración externa.

© 2016 Asociación Española de Micología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Echinocandins: Applied pharmacology

A B S T R A C T

The echinocandins share pharmacodynamic properties, although there are some interesting differences in their pharmacokinetic behaviour in the clinical practice. They are not absorbed by the oral route. They have a somewhat special distribution in the organism, as some of them can reach high intracellular concentrations while, with some others, the concentration is reduced. They are highly bound to plasma proteins, thus it is recommended to administer a loading dose for anidulafungin and caspofungin, although this procedure is not yet clear with micafungin. Echinocandins are excreted via a non-microsomal metabolism, so the urinary concentration is very low. Some carrier proteins that take part in the biliary clearance process are probably involved in the interactions described with caspofungin and micafungin. These two drugs must be used with caution in patients with severely impaired hepatic function, while all of them can be used without special precautions when there is renal impairment or the patient requires renal replacement therapy.

© 2016 Asociación Española de Micología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Estructura química

Las equinocandinas disponibles, caspofungina, micafungina y anidulafungina, presentan una estructura lipopeptídica con un peso molecular elevado que supera los 1.200 Da. El origen de todas

ellas es semisintético ya que son obtenidas de forma natural de algunos hongos y posteriormente modificadas en el laboratorio. La caspofungina se obtiene de *Glarea lozoyensis*, la anidulafungina de *Aspergillus nidulans* y la micafungina de *Coleophoma empetri*.

La estructura química central presenta una composición similar de aminoácidos que consiste en dihidroxiornitina-4, dihidroxiprolina, dihidroxihomotiroxina y 3-hidroxi-4-metilprolina, por ello los tres fármacos comparten mecanismo de acción y espectro antifúngico. Además, la caspofungina presenta un ácido

Correos electrónicos: jrazanza@unav.es, jrazanzap@gmail.com

<http://dx.doi.org/10.1016/j.riam.2016.02.004>

1130-1406/© 2016 Asociación Española de Micología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Tabla 1
Farmacocinética de las equinocandinas

	Caspofungina	Micafungina	Anidulafungina
Biodisponibilidad	< 10%	< 10%	< 10%
V _D	0,14 l/kg	0,22 l/kg	0,5 l/kg
T _{1/2}	9-11 h	11-17 h	24-26 h
Fijación a proteínas	> 95%	> 95%	> 95%
Metabolismo	Hidrólisis peptídica, n-acetilación y degradación espontánea	Arilsulfatasa, COMT	Degradación química
Eliminación urinaria activa	1,4%	< 1%	< 1%
Ajuste de la posología en la insuficiencia renal	No precisa	No precisa	No precisa
Ajuste de la posología en la insuficiencia hepática	Child Pugh 7-9: dosis de mantenimiento: 35 mg/día. Child Pugh > 9: sin información, evitar	Aumento de las concentraciones si bilirrubina > 5 mg/dl. Precaución	No precisa

T_{1/2}: semivida de eliminación; V_D: volumen de distribución.

graso dimetil-oxo-tetradecilo, la micafungina un sulfoxi y un difenil-isoxazol, y la anidulafungina un alcoxi-trifenilo. En estos componentes de la estructura se concretan las diferencias en la farmacocinética, en los efectos adversos y en la capacidad de producir interacciones^{55,56,86}.

Farmacocinética

En la [tabla 1](#) se describen los parámetros farmacocinéticos más relevantes de las tres equinocandinas. Como no se absorben por vía oral se precisa la administración parenteral intravenosa.

Distribución

El volumen de distribución de la anidulafungina es superior al de los restantes miembros de la familia^{21,34,82}. Esta característica puede tener relevancia cuando aumenta el volumen de agua corporal o se presentan edemas, ya que el aumento del volumen de distribución va a ser mayor en los fármacos que tienen un volumen de distribución menor con riesgo potencial de reducción de las concentraciones plasmáticas.

Se ha evaluado la distribución de estos fármacos a diferentes tejidos, especialmente en modelos animales, y se ha comprobado que alcanzan concentraciones elevadas en la mayor parte de los tejidos (pulmón, hígado, bazo, riñón)^{27,87}, mientras que las concentraciones en el sistema nervioso central son reducidas^{37,40,42,46,65,69,71,76}.

La anidulafungina, tras la administración asociada con el voriconazol, da lugar a concentraciones dentro del macrófago alveolar que superan a las plasmáticas; además, este fármaco genera concentraciones en el líquido pleural que se sitúan alrededor de 1 mg/l^{16,59}. La micafungina y la caspofungina presentan un perfil de distribución a los diferentes compartimentos del pulmón similar al de la anidulafungina, aunque la concentración en el líquido de lavado alveolar es en ambos casos reducida, aproximadamente el 5% de la plasmática^{9,63,93}.

Se ha evaluado la difusión de la micafungina al exudado de quemaduras en tres pacientes que recibieron 200 mg diarios del fármaco. Las concentraciones determinadas fueron 1,41 mg/l (< 0,1-3,98 mg/l) el primer día y 6,65 mg/l (1,10-14,81 mg/l) en el cuarto día de tratamiento⁷⁵. Las concentraciones de micafungina en la córnea, iris y coroides tras la administración de 150-300 mg fueron elevadas, aunque inferiores a las plasmáticas, mientras que en los humores vítreo y acuoso las concentraciones resultaron muy reducidas⁵⁸, resultados coincidentes con los descritos con la caspofungina⁸⁰.

Las equinocandinas circulan en el plasma fijadas a proteínas en elevada proporción (> 95%), por lo que la fracción libre de estos fármacos es reducida, lo que implica la conveniencia de administrar

una dosis de carga inicial tal y como se viene haciendo con la anidulafungina y la caspofungina⁸¹, pero no con la micafungina, a pesar de que este fármaco tarda en alcanzar el estado de equilibrio, y con ello las concentraciones plasmáticas más elevadas, entre 3 y 5 días de tratamiento³⁴. Esta circunstancia debe ser valorada, ya que se han descrito algunos resultados en los que parece existir relación entre la eficacia de la micafungina y la dosis administrada^{67,89}. De hecho en la práctica asistencial se ha señalado que la micafungina se llega a utilizar con dosis de carga hasta en el 21% de los pacientes¹².

Se ha descrito que las concentraciones plasmáticas de albúmina reducidas se asocian con concentraciones reducidas de caspofungina como probable reflejo del aumento del volumen de distribución y del aclaramiento⁶². Este hecho no se ha descrito con las otras dos equinocandinas^{21,28,50,52,91}.

Existe una asociación estadísticamente significativa entre las concentraciones reducidas de caspofungina y un peso superior a 75 kg. Este es el motivo que explica que se recomiende utilizar una dosis de mantenimiento de 70 mg/día en lugar de los 50 mg habituales cuando el peso supera los 80 kg⁶². Con esta recomendación desaparece la dosis de carga, lo que coloca a la caspofungina en la misma situación que la micafungina. Recientemente se ha confirmado la necesidad de ajustar la dosis de la caspofungina al peso del paciente, puesto que los pacientes cuyo peso medio era 150 kg o 50 kg presentaban grandes diferencias en los valores de AUC y de C_{max}²⁹. Los resultados obtenidos en un estudio de farmacocinética poblacional de caspofungina ratifican que el peso es una covariable de importancia con influencia sobre el volumen de distribución y sobre el aclaramiento del fármaco⁹⁷.

En el caso de la micafungina se ha señalado que los pacientes tratados con micafungina que presentaban un peso superior a 66,3 kg podrían necesitar dosis más altas²⁸.

Se ha demostrado que la plasmaféresis es capaz de eliminar cerca del 40% de la cantidad total de micafungina en el organismo⁴⁴, lo que probablemente puede extrapolarse a los otros dos fármacos.

Eliminación

Las equinocandinas se eliminan muy poco por la orina, porcentaje inferior al 5%, aunque las concentraciones alcanzadas probablemente son útiles para el tratamiento de la candiduria⁷⁸. La excreción biliar parece importante, especialmente para la micafungina y sus metabolitos, y en ella participan algunas proteínas transportadoras que pueden ser el origen de algunas interacciones por competencia. Se ha descrito que la caspofungina es transportada hacia el canalículo biliar por la OATP-1B1, mientras que en el caso de la micafungina intervendría la ABC2/Mrp2. La concentración en bilis de la micafungina es solamente ligeramente superior a la concentración plasmática^{59,64,74,90}.

La eliminación de los tres fármacos se realiza a través de diferentes sistemas de metabolismo. Mientras la caspofungina sufre hidrólisis, N-acetilación y degradación no enzimática, la micafungina sufre un proceso más complejo con participación de una arilsulfatasa, oxidación a través de la catecol-O-metiltransferasa (COMT) e hidroxilación⁷. Por último, la anidulafungina sufre una degradación no enzimática.

En el proceso del metabolismo de la micafungina interviene una arilsulfatasa que genera un derivado catecol que implica la participación de la COMT. Es posible que la micafungina pueda reducir la actividad de esta enzima⁴¹, lo que disminuye la capacidad de depurar algunos productos tóxicos como los estrógenos. Esto podría explicar la presencia de focos de alteración hepatocitaria y de tumores hepáticos en ratones hembra que recibieron tratamiento durante al menos 3 meses^{13,47,73}.

Interacciones

Las equinocandinas son, con toda probabilidad, los antifúngicos con mejor perfil de interacciones; entre ellas destaca la anidulafungina por la ausencia de interacciones.

La caspofungina reduce el AUC del tacrolimus un 26%, mientras que la ciclosporina, el nelfinavir, la rifampicina y algunos otros inductores de la actividad mitocondrial reducen el AUC del antifúngico, por lo que se recomienda aumentar la dosis de mantenimiento a 70 mg/día sin modificar la dosis de carga⁸³, aunque recientemente se ha señalado que este ajuste puede ser insuficiente¹¹.

Con la micafungina se ha descrito un aumento del AUC de la ciclosporina del 11%, un aumento del AUC del tacrolimus del 2%, del sirolimus del 21% y del nifedipino del 18%, mientras que con la anidulafungina solo se ha descrito un aumento del AUC del antifúngico provocado por la ciclosporina^{17,24,25,30,32}.

La micafungina produjo un aumento del AUC de la anfotericina B de aproximadamente un 30%⁹⁰, mientras que la ciclosporina A puede ser capaz de aumentar la concentración de la micafungina en ratas al reducir el aclaramiento biliar aproximadamente un 80%¹.

La combinación de la anidulafungina con el voriconazol no produce modificaciones de la farmacocinética ni toxicidad asociada^{22,43}.

Farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática

Se recomienda el uso de la caspofungina con precaución en pacientes que presentan Child-Pugh inferior a 7-9, mientras que cuando el valor se sitúa en cifras más elevadas se aconseja reducir la dosis de mantenimiento a 35 mg/24 h^{31,88}. La anidulafungina puede utilizarse sin ningún tipo de precaución especial en pacientes con cualquier tipo de alteración de la función hepática²³.

La micafungina se acumula cuando la bilirrubina se incrementa, especialmente cuando supera los 5 mg/dl^{60,66}.

Farmacocinética en niños y ancianos

En un estudio realizado con la caspofungina se describió que una dosis de 50 mg/m² generaba concentraciones semejantes a las de los adultos^{61,92}. Los neonatos presentan un aclaramiento de micafungina elevado, por lo que se recomienda la dosis de 3 mg/kg en niños entre 2 y 8 años, mientras que en prematuros se recomiendan dosis de 15 mg/kg/día^{33,38,39,77}.

En el caso de la anidulafungina se ha observado que dosis de 1,5 mg/kg proporcionan valores de AUC óptimos para el tratamiento^{8,14}.

Farmacocinética e insuficiencia renal

El hecho de que las equinocandinas no se eliminen por vía renal justifica que no se hayan detectado alteraciones farmacocinéticas en pacientes que presentaban alteración de la función renal. Además, el elevado tamaño de las moléculas unido a la elevada fijación a proteínas supone que la probabilidad de eliminar estos fármacos a través de los diferentes tipos de diálisis sea muy reducida²³.

Las equinocandinas presentan un peso molecular elevado, más de 1.200 Da; también es elevada la fijación a proteínas plasmáticas, lo que dificulta su eliminación a través de los diferentes procedimientos de hemofiltración. Se han realizado estudios específicos con las tres equinocandinas para valorar su comportamiento farmacocinético en estas situaciones y se ha comprobado la ausencia de modificaciones relevantes en los parámetros, aunque se asume que puede existir cierto grado de adherencia de las moléculas a los filtros. Sin embargo, las concentraciones y la biodisponibilidad de cada uno de estos fármacos durante este tipo de técnicas es similar a las presentes en los pacientes que no precisan de ellas, de donde puede deducirse la ausencia de necesidad de ajustar la dosis, incluso en aquellas situaciones más extremas en las que sea necesario retirar o sustituir el filtro con frecuencia elevada^{2,10,36,48,54,79,96}.

Otras situaciones

Algunos estudios han destacado que la farmacocinética de la anidulafungina no experimenta modificaciones en pacientes que se encuentran en situación crítica. Entre ellas se incluyen la alteración de la función hepática, de la función renal, la reducción de las proteínas, el sobrepeso y la presencia de interacciones^{18,51}, incluso cuando se trata de sujetos con edad avanzada en los que la comorbilidad es muy frecuente¹⁹.

Relaciones farmacocinéticas-farmacodinámicas

El efecto farmacológico de las equinocandinas, que resulta fungicida frente a *Candida*, es dependiente de la concentración y, por tanto, se relaciona directamente con las asociaciones Cmax/CMI y AUC/CMI, habiéndose descrito valores óptimos situados entre 10 y 20^{3,4}. Probablemente por ello la optimización del tratamiento podría pasar por administrar dosis más elevadas en intervalos más frecuentes, lo que implica mantener los valores de AUC en el tiempo pero alcanzando una Cmax más elevada^{5,20}.

Efectos adversos

Los efectos adversos descritos con mayor frecuencia resultan muy parecidos para los tres principios activos: fiebre (7-17%), exantemas (10-14%), escalofríos (5-10%), flebitis (<5%), náuseas (<2%) o hipopotasemia^{68,70,94}. Estos efectos son muy similares en niños^{33,39,77,92}.

La caspofungina ha sido relacionada con cuadros de anafilaxia e infiltrados pulmonares, y junto con la anidulafungina también en alteraciones cardíacas⁵³. Se ha señalado que las tres equinocandinas en concentraciones próximas a las terapéuticas pueden producir efectos sobre la contractilidad de cardiomiocitos aislados en ratas^{6,26,35,45,49,84,85}.

En un metaanálisis realizado para valorar la tolerabilidad y hepatotoxicidad de los antifúngicos en tratamiento empírico se describió que el incremento en la concentración de las enzimas hepáticas era más probable con la caspofungina, pero que esta circunstancia no requería la supresión del tratamiento. En el caso opuesto, una mayor incidencia de retirada del tratamiento por supuesta hepatotoxicidad, se encuentra la micafungina⁹⁵, especialmente cuando se administran dosis elevadas⁹⁸.

Con la caspofungina se han descrito alteraciones reversibles y ligeras de la función hepática, especialmente cuando se administraron dosis superiores a las recomendadas^{15,57,72}.

Conflicto de intereses

El autor ha participado como consultor y/o ponente en diversas actividades de Astellas, MSD y Pfizer.

Bibliografía

- Abe F, Ueyama J, Kimata A, Kato M, Hayashi T, Nadai M, et al. Involvement of multidrug resistance-associated protein 2 (ABCC2/Mrp2) in biliary excretion of micafungin in rats. *Life Sci.* 2008;83:229–35.
- Aguilar G, Azanza JR, Carbonell JA, Ferrando C, Badenes R, Parra MA, et al. Anidulafungin dosing in critically ill patients with continuous venovenous haemodiafiltration. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69:1620–3.
- Andes D, Diekema DJ, Pfaller MA, Bohrmuller J, Marchillo K, Lepak A. In vivo comparison of the pharmacodynamic targets for echinocandin drugs against *Candida* species. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:2497–506.
- Andes DR, Diekema DJ, Pfaller MA, Marchillo K, Bohrmuller J. In vivo pharmacodynamic target investigation for micafungin against *Candida albicans* and *C. glabrata* in a neutropenic murine candidiasis model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:3497–503.
- Andes DR, Reynolds DK, van Wart SA, Lepak AJ, Kovanda LL, Bhavnani SM. Clinical pharmacodynamic index identification for micafungin in esophageal candidiasis: Dosing strategy optimization. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:5714–6.
- Arens C, Uhle F, Wolff M, Röhrig R, Koch C, Schulte A, et al. Effects of echinocandin preparations on adult rat ventricular cardiomyocytes. Preliminary results of an in vitro study. *Anaesthesist.* 2014;63:129–34.
- Balani SK, Xu X, Arison BH, Silva MV, Gries A, DeLuna FA, et al. Metabolites of caspofungin acetate, a potent antifungal agent, in human plasma and urine. *Drug Metab Dispos.* 2000;28:1274–8.
- Benjamin DK Jr, Driscoll T, Seibel NL, Gonzalez CE, Roden MM, Kilaru R, et al. Safety and pharmacokinetics of intravenous anidulafungin in children with neutropenia at high risk for invasive fungal infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:632–8.
- Burkhardt O, Ellis S, Burhenne H, Kaever V, Hadem J, Kielstein JT, et al. High caspofungin levels in alveolar cells of a lung transplant patient with suspected pulmonary aspergillosis. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;34:491–2.
- Burkhardt O, Kaever V, Burhenne H, Kielstein JT. Extended daily dialysis does not affect the pharmacokinetics of anidulafungin. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;34:282–3.
- Calcagno A, Baietto L, Pagani N, Bertucci R, Rostagno R, d'Avolio A, et al. Pharmacokinetics of caspofungin increased dosage in a patient on rifampin-containing anti-tubercular treatment. *Scand J Infect Dis.* 2013;45:882–4.
- Chandwani S, Wentworth C, Burke TA, Patterson TF. Utilization and dosage pattern of echinocandins for treatment of fungal infections in US hospital practice. *Curr Med Res Opin.* 2009;25:385–93.
- Chang I, Liu J, Majid S, Saini S, Zaman MS, Yamamura S, et al. Catechol-O-methyltransferase-mediated metabolism of 4-hydroxyestradiol inhibits the growth of human renal cancer cells through the apoptotic pathway. *Carcinogenesis.* 2012;33:420–6.
- Cohen-Wolkowicz M, Benjamin DK Jr, Piper L, Cheifetz IM, Moran C, Liu P, Aram J, et al. Safety and pharmacokinetics of multiple-dose anidulafungin in infants and neonates. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89:702–7.
- Cornely OA, Vehreschild JJ, Vehreschild MJ, Würthwein G, Arenz D, Schwartz S, et al. Phase II dose escalation study of caspofungin for invasive aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:5798–803.
- Crandon JL, Banevicius MA, Fang AF, Crownover PH, Knauft RF, Pope JS, et al. Bronchopulmonary disposition of intravenous voriconazole and anidulafungin given in combination to healthy adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:5102–7.
- Damle BD, Dowell JA, Walsky RL, Weber GL, Stogniew M, Inskeep PB. In vitro ad in vivo studies to characterize the clearance mechanism and potential cytochrome P450 interactions of anidulafungin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:1149–56.
- De Rosa FG, Corcione S, Baietto L, Pasero D, di Perri G, Ranieri VM, et al. Pharmacokinetics of anidulafungin in two critically ill patients with septic shock undergoing CVVH. *J Chemother.* 2013;25:376–8.
- Dimopoulos G, Paiva JA, Meersseman W, Pachl J, Grigoras I, Sganga G, et al. Efficacy and safety of anidulafungin in elderly, critically ill patients with invasive *Candida* infections: A post hoc analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2012;40:521–6.
- Doan TN, Kong DC, Patel K, Walker P, Spencer A, Kirkpatrick CM. Comparison of the probability of target attainment of anidulafungin against *Candida* spp. in patients with acute leukaemia. *Int J Antimicrob Agents.* 2014;44:450–7.
- Dowell JA, Knebel W, Ludden T, Stogniew M, Krause D, Henkel T. Population pharmacokinetic analysis of anidulafungin, an echinocandin antifungal. *J Clin Pharmacol.* 2004;44:590–8.
- Dowell JA, Schranz J, Baruch A, Foster G. Safety and pharmacokinetics of coadministered voriconazole and anidulafungin. *J Clin Pharmacol.* 2005;45:1373–82.
- Dowell JA, Stogniew M, Krause D, Damle B. Anidulafungin does not require dosage adjustment in subjects with varying degrees of hepatic or renal impairment. *J Clin Pharmacol.* 2007;47:461–70.
- Dowell JA, Stogniew M, Krause D, Henkel T, Damle B. Lack of pharmacokinetic interaction between anidulafungin and tacrolimus. *J Clin Pharmacol.* 2007;45:305–14.
- Dowell JA, Stogniew M, Krause D, Henkel T, Weston IE. Assessment of the safety and pharmacokinetics of anidulafungin when administered with cyclosporine. *J Clin Pharmacol.* 2005;45:227–33.
- Fink M, Zerlauth U, Kaulfersch C, Rab A, Alberer D, Preiss P, et al. A severe case of haemodynamic instability during anidulafungin administration. *J Clin Pharm Ther.* 2013;38:241–2.
- Groll AH, Mickiene D, Petraitiene R, Petraitis V, Lyman CA, Bacher JS, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of anidulafungin: Reappraisal of its efficacy in neutropenic animal models of opportunistic mycoses using optimal plasma sampling. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45:2845–55.
- Gumbo T, Hiemenz J, Ma L, Keirns JJ, Buell DN, Drusano GL. Population pharmacokinetics of micafungin in adult patients. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2008;60:329–31.
- Hall RG 2nd, Swancutt MA, Meek C, Leff R, Gumbo T. Weight drives caspofungin pharmacokinetic variability in overweight and obese people: Fractal power signatures beyond two-thirds or three-fourths. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:2259–64.
- Hebert MF, Blough DK, Townsend RW, Allison M, Buell D, Keirns J, et al. Concomitant tacrolimus and micafungin pharmacokinetics in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2005;45:1018–24.
- Hebert MF, Smith HE, Marbury TC, Swan SK, Smith WB, Townsend RW, et al. Pharmacokinetics of micafungin in healthy volunteers, volunteers with moderate liver disease, and volunteers with renal dysfunction. *J Clin Pharmacol.* 2005;45:1145–52.
- Hebert MF, Townsend RW, Austin S, Balan G, Blough DK, Buell D, et al. Concomitant cyclosporine and micafungin pharmacokinetics in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2005;45:954–60.
- Heresi GP, Gerstmann DR, Reed MD, van den Anker JN, Blumer JL, Kovanda L, et al. The pharmacokinetics and safety of micafungin, a novel echinocandin, in premature infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25:1110–5.
- Hiemenz J, Cagnoni P, Simpson D, Devine S, Chao N, Keirns J, et al. Pharmacokinetic and maximum tolerated dose study of micafungin in combination with fluconazole versus fluconazole alone for prophylaxis of fungal infections in adult patients undergoing a bone marrow or peripheral stem cell transplant. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:1331–6.
- Hindahl CB, Wilson JW. Flash pulmonary oedema during anidulafungin administration. *J Clin Pharm Ther.* 2012;37:491–3.
- Hirata K, Aoyama T, Matsumoto Y, Ogawa F, Yamazaki H, Kikuti A, et al. Pharmacokinetics of antifungal agent micafungin in critically ill patients receiving continuous hemodialysis filtration. *Yakugaku Zasshi.* 2007;127:897–901.
- Hope WW, Mickiene D, Petraitis V, Petraitiene R, Kelaher AM, Hughes JE, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of micafungin in experimental hematogenous *Candida* meningoencephalitis: Implications for echinocandin therapy in neonates. *J Infect Dis.* 2008;197:163–71.
- Hope WW, Smith PB, Arrieta A, Buell DN, Roy M, Kaibara A, et al. Population pharmacokinetics of micafungin in neonates and young infants. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:2633–7.
- Hope WW1, Seibel NL, Schwartz CL, Arrieta A, Flynn P, Shad A, et al. Population pharmacokinetics of micafungin in paediatric patients and implications for antifungal dosing. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:3714–9.
- Jans J, Brüggemann RJ, Christmann V, Verweij PE, Warris A. Favorable outcome of neonatal cerebrospinal fluid shunt-associated *Candida* meningitis with caspofungin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:2391–3.
- Julius JM, Gaikwad A, Lowry A, Lewis RE, Lozano RD, Dalrymple JL, et al. Defining the role of echinocandin catechol functional groups in the development of secondary hepatocellular carcinoma. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67:422–9.
- Kang CI, Rouse MS, Mandrekar JN, Steckelberg JM, Patel R. Anidulafungin treatment of candidal central nervous system infection in a murine model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:3576–8.
- Keirns J, Sawamoto T, Holum M, Buell D, Wisemandle W, Alak A. Steady-state pharmacokinetics of micafungin and voriconazole after separate and concomitant dosing in healthy adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:787–90.
- Konishi H, Fukushima K, Saotome T, Hamamoto T, Eguchi Y, Sudo M, et al. Impact of plasma exchange on pharmacokinetic disposition of micafungin. *Ther Apher Dial.* 2010;14:358–63.
- Kounis NG. Caspofungin-induced fatal complete heart block: Another manifestation of Kounis syndrome. *J Pharmacol Pharmacother.* 2013;4:161–2.
- Lat A, Thompson GR 3rd, Rinaldi MG, Dorsey SA, Pennick G, Lewis JS 2nd. Micafungin concentrations from brain tissue and pancreatic pseudocyst fluid. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:943–4.
- Lavigne JA, Goodman JE, Fonong T, Odwin S, He P, Roberts DW, et al. The effects of catechol-O-methyltransferase inhibition on estrogen metabolite and oxidative DNA damage levels in estradiol-treated MCF-7 cells. *Cancer Res.* 2001;61:7488–94.
- Leitner JM, Meyer B, Fuhrmann V, Saria K, Zuba C, Jäger W, et al. Multiple-dose pharmacokinetics of anidulafungin during continuous venovenous haemofiltration. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:880–4.
- Lichtenstern C, Wolff M, Arens C, Klie F, Majeed RW, Henrich M, et al. Cardiac effects of echinocandin preparations — three case reports. *J Clin Pharm Ther.* 2013;38:429–31.

50. Liu P, Mould DR. Population pharmacokinetic analysis of voriconazole and anidulafungin in adult patients with invasive aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;29:441-8.
51. Liu P, Ruhnke M, Meersseman W, Paiva JA, Kantecki M, Damle B. Pharmacokinetics of anidulafungin in critically ill patients with candidemia/invasive candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:1672-6.
52. Liu P. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of anidulafungin in adult patients with fungal infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:466-74.
53. Maertens J, Raad I, Petrikos G, Boogaerts M, Selleslag D, Petersen FB, et al. Caspofungin Salvage Aspergillosis Study Group. Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy. *Clin Infect Dis.* 2004;39:1563-71.
54. Maseda E, Grau S, Villagran MJ, Hernandez-Gancedo C, Lopez-Tofino A, Roberts JA, et al. Micafungin pharmacokinetic/pharmacodynamic adequacy for the treatment of invasive candidiasis in critically ill patients on continuous venovenous haemofiltration. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69:1624-32.
55. Mazzei T, Novelli A. Pharmacological properties of antifungal drugs with a focus on anidulafungin. *Drugs.* 2009;69 Suppl. 1:79-90.
56. McCormack PL, Perry CM. Caspofungin: A review of its use in the treatment of fungal infections. *Drugs.* 2005;65:2049-68.
57. Migoya EM, Mistry GC, Stone JA, Comisar W, Sun P, Norcross A, et al. Safety and pharmacokinetics of higher doses of caspofungin in healthy adult participants. *J Clin Pharmacol.* 2011;51:202-11.
58. Mochizuki K, Sawada A, Suemori S, Kawakami H, Niwa Y, Kondo Y, et al. Intraocular penetration of intravenous micafungin in inflamed human eyes. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:4027-30.
59. Moriyama B, Dittullio M, Wilson E, Henning SA, Penzak SR, Danner RL, et al. Pharmacokinetics of anidulafungin in pleural fluid during the treatment of a patient with *Candida empyema*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:2478-80.
60. Muraki Y1, Iwamoto T, Kagawa Y, Sakurai H, Usui M, Isaji S, et al. The impact of total bilirubin on plasma micafungin levels in living-donor liver transplantation recipients with severe liver dysfunction. *Biol Pharm Bull.* 2009;32:750-4.
61. Neely M, Jafri HS, Seibel N, Knapp K, Adamson PC, Bradshaw SK, et al. The pharmacokinetics and safety of caspofungin in older infants and toddlers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:1450-6.
62. Nguyen TH, Hoppe-Tichy T, Geiss HK, Rastall AC, Swoboda S, Schmidt J, et al. Factors influencing caspofungin plasma concentrations in patients of a surgical intensive care unit. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60:100-6.
63. Nicasio AM, Tessier PR, Nicolau DP, Knauff RF, Russomanno J, Shore E, et al. Bronchopulmonary disposition of micafungin in healthy adult volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:1218-20.
64. Noda T, Abe F, Ueyama J, Kato M, Katoh M, Nadai M, et al. Endotoxin does not alter the pharmacokinetics of micafungin, but it impairs biliary excretion of micafungin via multidrug resistance-associated protein 2 (ABCC2/Mrp2) in rats. *J Infect Chemother.* 2011;17:207-13.
65. Okugawa S, Ota Y, Tatsuno K, Tsukada K, Kishino S, Koike K. A case of invasive central nervous system aspergillosis treated with micafungin with monitoring of micafungin concentrations in the cerebrospinal fluid. *Scand J Infect Dis.* 2007;39:344-6.
66. Oshima K, Kanda Y, Kako S, Ohno K, Kishino S, Kurokawa M. Pharmacokinetics of micafungin in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2013;15:323-7.
67. Ota Y, Tatsuno K, Okugawa S, Yanagimoto S, Kitazawa T, Fukushima A, et al. Relationship between the initial dose of micafungin and its efficacy in patients with candidemia. *J Infect Chemother.* 2007;13:208-12.
68. Pappas PG1, 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.
69. Prabhu RM, Orenstein R. Failure of caspofungin to treat brain abscesses secondary to *Candida albicans* prosthetic valve endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2004;39:1253-4.
70. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, et al. Anidulafungin Study Group. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med.* 2007;356:2472-82.
71. Réminiac F, Sonnevile R, Massias L, Chochillon C, Wolff M. Very-high-dose caspofungin combined with voriconazole to treat central nervous system aspergillosis: Substantial penetration of caspofungin into cerebrospinal fluid. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58:3568-9.
72. Safdar A, Rodriguez G, Zuniga J, Al Akhrass F, Pande A. High-dose caspofungin as a component of combination antifungal therapy in 91 patients with neoplastic diseases and hematopoietic stem cell transplantation: A critical review of short-term and long-term adverse events. *J Pharm Pract.* 2015;28:175-82.
73. Salama SA, Kamel M, Awad M, Nasser AH, Al-Hendy A, Botting S, et al. Catechol estrogens induce oxidative stress and malignant transformation in human endometrial glandular cells: Protective effect of catechol-O-methyltransferase. *Int J Cancer.* 2008;123:1246-54.
74. Sandhu P, Lee W, Xu X, Yamazaki M, Stone JA, Lin JH, et al. Hepatic uptake of the novel antifungal agent caspofungin. *Drug Metab Dispos.* 2005;33:676-82.
75. Sasaki J, Yamanouchi S, Sato Y, Abe S, Shinozawa Y, Kishino S, et al. Penetration of micafungin into the burn eschar in patients with severe burns. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2014;39:93-7.
76. Sato T, Kaneda M, Ichikawa M, Suzuki D, Nakagawa A, Kobayashi R. Current approaches to management of cerebral fungal infection in pediatric patients with hematologic disorders. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2008;30:249-53.
77. Seibel NL, Schwartz C, Arrieta A, Flynn P, Shad A, Albano E, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of micafungin (FK463) in febrile neutropenic pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:3317-24.
78. Sobel JD, Bradshaw SK, Lipka CJ, Kartsonis NA. Caspofungin in the treatment of symptomatic candiduria. *Clin Infect Dis.* 2007;44:e46-9.
79. Spriet I, Annaert P, Meersseman W, Hermans G, Vercooren W, Verbesselt R, et al. Pharmacokinetics of caspofungin and voriconazole in critically ill patients during extracorporeal membrane oxygenation. *J Antimicrob Chemother.* 2009;63:767-70.
80. Spriet I, Delaere L, Lagrou K, Peetermans WE, Maertens J, Willems L. Intraocular penetration of voriconazole and caspofungin in a patient with fungal endophthalmitis. *J Antimicrob Chemother.* 2009;64:877-8.
81. Stone JA, Ballou CH, Holland SD, et al. Single dose caspofungin pharmacokinetics in healthy elderly subjects (abstract 853). Abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 17-20, 2000, Toronto, Ontario, Canada, p. 26.
82. Stone JA, Holland SD, Wickersham PJ, Sterrett A, Schwartz M, Bonfiglio C, et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of caspofungin in healthy men. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:739-45.
83. Stone JA1, Migoya EM, Hickey L, Winchell GA, Deutsch PJ, Ghosh K, et al. Potential for interaction between caspofungin and nelfinavir or rifampicin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:4306-14.
84. Stover KR, Farley JM, Kyle PB, Cleary JD. Cardiac toxicity of some echinocandin antifungals. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13:5-14.
85. Stover KR, King ST, Cleary JD. Cardiac toxicity of the echinocandins: Chance or cause and effect association? *J Clin Pharm Ther.* 2014;39:1-3.
86. Sucher AJ, Chahine EB, Balcer HE. Echinocandins: The newest class of antifungals. *Ann Pharmacother.* 2009;43:1947-57.
87. Suzuki T, Uno T, Chen G, Ohashi Y. Ocular distribution of intravenously administered micafungin in rabbits. *J Infect Chemother.* 2008;14:204-7.
88. Undre N, Pretorius B, Botha FCJ, Davis HJ, Potgieter MA, Eltink C. Pharmacokinetics (PK) of micafungin in subjects with severe hepatic dysfunction (SHD). *San Francisco: ICAAC; 2009. A-1-594.*
89. Undre N, Stevenson R, Baraldi E. Pharmacokinetics of micafungin in HIV positive patients with confirmed esophageal candidiasis. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2012;37:31-8.
90. Undre NA, Stevenson P, Wilbraham D. Pharmacokinetic profile of micafungin when co-administered with amphotericin B in healthy male subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2014;52:237-44.
91. Van Wanrooy MJ, Rodgers MG, Uges DR, Arends JP, Zijlstra JG, van der Werf TS, et al. Low but sufficient anidulafungin exposure in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58:304-8.
92. Walsh TJ, Adamson PC, Seibel NL, Flynn PM, Neely MN, Schwartz C, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of caspofungin in children and adolescents. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:4536-45.
93. 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.
94. Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, Maertens JA, Baden LR, Dmoszynska A, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med.* 2004;351:1391-402.
95. 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.
96. Weiler S, Seger C, Pfisterer H, Stienecke E, Stippler F, Welte R, et al. Pharmacokinetics of caspofungin in critically ill patients on continuous renal replacement therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:4053-7.
97. Würthwein G, Cornely OA, Trame MN, Vehreschild JJ, Vehreschild MJ, Farowski F, et al. Population pharmacokinetics of escalating doses of caspofungin in a phase II study of patients with invasive aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:1664-71.
98. Yamazaki S, Nakamura F, Yoshimi A, Ichikawa M, Nannya Y, Kurokawa M. Safety of high-dose micafungin for patients with hematological diseases. *Leuk Lymphoma.* 2014;55:2572-6.