



## 助儼飛注射劑 100 毫克 ERAXIS® for Injection 100mg (anidulafungin)

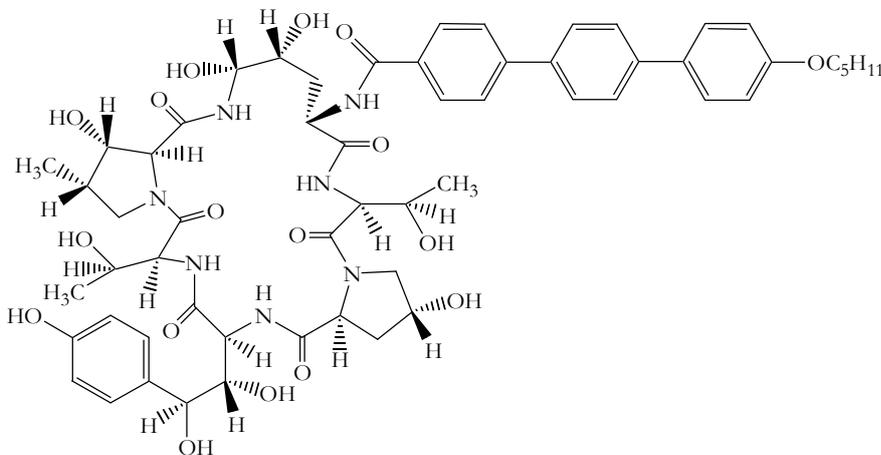
衛署藥輸字第 024758 號

### 描述

ERAXIS 注射劑是含有 anidulafungin，供靜脈輸注的無菌凍晶產品。ERAXIS (anidulafungin) 是一種由小巢狀麴菌 (*Aspergillus nidulans*) 的發酵產物合成的半合成脂肽 (lipopeptide)。Anidulafungin 是一 echinocandin 類的抗黴菌藥物，抑制黴菌細胞壁之必要成分 1,3-β-D-glucan 的合成。

ERAXIS (anidulafungin) 是 1-[(4R,5R)-4,5-dihydroxy-N<sup>2</sup>-[[4''-(pentyloxy)[1,1':4',1''-terphenyl]-4-yl]carbonyl]-L-ornithine]echinocandin B。Anidulafungin 是白色至灰白色粉末，實際上不溶於水，略溶於乙醇。除了主成分 anidulafungin 以外，ERAXIS 注射劑還含有下列非活性成分：果糖(100 毫克)、甘露醇(500 毫克)、聚山梨酸酯 80 (polysorbate 80, 250 毫克)、酒石酸(11.2 毫克)，以及調整 pH 值用的氫氧化鈉和/或鹽酸。

Anidulafungin 實驗式是 C<sub>58</sub>H<sub>73</sub>N<sub>7</sub>O<sub>17</sub>，分子量是 1140.3，結構式如下：



ERAXIS 注射劑給藥前須以無菌注射用水稀釋，隨後再以 5% 葡萄糖注射液或 0.9% 氯化鈉注射液 (生理鹽水) 稀釋。

### 臨床藥理學

#### 作用機制

Anidulafungin 是一種抗黴菌藥物[見微生物學]。

### 藥動學

#### 一般藥動學特性

曾在健康的受試者、特殊族群與病人族群進行 ERAXIS 靜脈注射(IV)給藥後的 Anidulafungin 藥動學研究。Anidulafungin 的全身暴露量與劑量成正比，個體之間變異

度低 (變異係數<25%)，如表 1 所示。投與負荷劑量 (loading dose，每日維持劑量的二倍) 後第一天即可達穩定狀態，估計穩定狀態時血漿蓄積因子大約是 2。

**表 1. 在健康的成人受試者每天由靜脈輸注一次 ERAXIS 十天後的平均 (%CV) 穩定狀態藥動學參數**

藥動學參數 <sup>a</sup>	Anidulafungin 靜脈注射劑量 (LD/MD，毫克) <sup>b</sup>		
	70/35 <sup>cd</sup> (N = 6)	200/100 (N = 10)	260/130 <sup>de</sup> (N = 10)
C <sub>max, ss</sub> [毫克/公升]	3.55 (13.2)	8.6 (16.2)	10.9 (11.7)
AUC <sub>ss</sub> [毫克·小時/公升]	42.3 (14.5)	111.8 (24.9)	168.9 (10.8)
CL [公升/小時]	0.84 (13.5)	0.94 (24.0)	0.78 (11.3)
t <sub>1/2</sub> [小時]	43.2 (17.7)	52.0 (11.7)	50.3 (9.7)

<sup>a</sup> 這些參數是從不同的研究得到的

<sup>b</sup> LD/MD：負荷劑量/每天一次維持劑量

<sup>c</sup> 資料是在第 7 天收集的

<sup>d</sup> 尚未確立這些劑量的安全性與療效

<sup>e</sup> 請見過量部份

C<sub>max, ss</sub> = 穩定狀態最高濃度

AUC<sub>ss</sub> = 穩定狀態濃度時間曲線下面積

CL = 清除率

t<sub>1/2</sub> = 末相排除半衰期

Anidulafungin 的清除率約 1 公升/小時，末相半衰期為 40-50 小時。

### 分佈

靜脈注射給藥後，anidulafungin 的藥動學特徵是分佈半衰期短(0.5-1 小時)，分佈體積 30-50 公升，與全身體液總量相似。Anidulafungin 廣泛地與人類血漿蛋白質結合 (>99%)。

### 代謝

未曾觀察到 anidulafungin 有肝臟代謝。Anidulafungin 不是臨床相關的細胞色素 P450 (CYP450) 同功酶的受質、誘導劑或抑制劑。Anidulafungin 不可能對經 CYP450 同功酶代謝的藥物的代謝產生臨床相關作用。

Anidulafungin 在生理的溫度與 pH 值下，進行緩慢的化學降解，形成沒有抗黴菌活性之開環胜肽。Anidulafungin 在生理條件下的體外降解半衰期約 24 小時。在活體內，開環產物隨後被轉化成胜肽的降解物(peptidic degradants)並被排除。

### 排泄

一個單次劑量的臨床試驗，將具放射性標記的(<sup>14</sup>C) anidulafungin 給予健康的受試者。約有 30% 投與的放射劑量在 9 天內由糞便排除，其中完整的藥物不到 10%。低於 1% 投與的放射劑量由尿液排泄。Anidulafungin 的濃度在投藥後 6 天便下降到低於最低可定量濃度。投藥後 8 週，在血液、尿液和糞便中回收的藥品衍生物放射活性微乎其微。

### 特殊族群

黴菌感染病人

對四個臨床試驗進行族群藥動學分析(包括 107 名男性與 118 名女性黴菌感染病人)顯示，anidulafungin 的藥動學參數不受年齡、種族、或併用藥物 (其為已知代謝的受質、抑制劑或誘導劑)的影響。

Anidulafungin 在黴菌病人的藥動學與健康人類似。以靜脈注射投與 ERAXIS 50 毫克/天或 100 毫克/天的維持劑量後(接續於給予負荷劑量後)，用族群藥動學模型估計的 anidulafungin 藥動學參數列於表 2。

表 2. 在黴菌感染病人以靜脈注射投與 ERAXIS 後，用族群藥動學模型估計的 Anidulafungin 平均 (%CV) 穩定狀態藥動學參數		
藥動學參數 <sup>a</sup>	ERAXIS 靜脈注射劑量 (LD/MD, mg) <sup>c</sup>	
	100/50	200/100
C <sub>max, ss</sub> [毫克/公升]	4.2 (22.4)	7.2 (23.3)
C <sub>min, ss</sub> [毫克/公升]	1.6 (42.1)	3.3 (41.8)
AUC <sub>ss</sub> [毫克·小時/公升]	55.2 (32.5)	110.3 (32.5)
CL [公升/小時]	1.0 (33.5)	
t <sub>1/2, β</sub> [小時] <sup>b</sup>	26.5 (28.5)	

<sup>a</sup> 所有的參數都是用族群模型二室式模式 (two compartment model) 與一級排除估計的；AUC<sub>ss</sub>、C<sub>max,ss</sub> 及 C<sub>min,ss</sub> (穩定狀態谷底血漿濃度) 是用個別的藥動學參數，以 1 毫克/分鐘的輸注速率投與 50 及 100 毫克/天之建議劑量估計的。

<sup>b</sup> t<sub>1/2, β</sub> 是主要的排除半衰期，由大多數濃度—時間分佈曲線確立。

<sup>c</sup> LD/MD：負荷劑量/每日維持劑量

### 性別

無須依性別調整劑量。Anidulafungin 在健康男女的血漿濃度相似。在多劑量病人研究，本藥的清除率在男人稍微快一點 (約 22%)。

### 老年人

老年病人無須調整劑量。族群藥動學分析顯示，清除率中位數在老年病人 (65 歲以上的病人，清除率中位數=1.07 公升/小時)和非老年病人 (小於 65 歲的病人，清除率中位數=1.22 公升/小時)之間差別不大，而且清除率的範圍相似。

### 種族

無須依種族調整劑量。Anidulafungin 的藥動學在白人、黑人、亞洲人與拉丁美洲裔人之間近似。

### HIV 狀態

不論併用哪些抗反轉錄病毒療法，無須依人類免疫缺乏病毒(HIV)狀態調整劑量。

### 肝功能不全

無須依輕度、中度或重度肝功能不全調整劑量。Anidulafungin 不經肝臟代謝。Anidulafungin 的藥動學曾在有 Child-Pugh A 級、B 級、C 級肝功能不全的病人做過檢測。Anidulafungin 濃度在任何程度肝功能不全的病人均未增加。儘管 C 級肝功能不全的病人 AUC 有略微降低的現象，但仍在健康受試者的族群估計值範圍以內 [見特殊族群之使用]。

### 腎功能不全

任何程度腎功能不全的病人都無須調整劑量，其中包括接受血液透析的病人。**Anidulafungin** 的腎臟清除微乎其微。在以輕度、中度、重度或末期 (依賴透析) 腎功能不全病人進行的臨床試驗中，**anidulafungin** 的藥動學與腎功能正常的受試者類似。**Anidulafungin** 不是可透析的藥品，給藥時無須顧慮透析之時程 [見特殊族群之使用]。

### 兒童

曾針對免疫力受損的小兒病人 (2-11 歲) 與嗜中性白血球減少的青少年病人 (12-17 歲) 進行每天給予 **anidulafungin** 後的藥動學檢測。穩定狀態在第一天投與負荷劑量 (維持劑量的二倍) 後達到，**C<sub>max</sub>** 和 **AUC<sub>ss</sub>** 以與劑量成正比的方式增加。在此族群投與 0.75 和 1.5 毫克/公斤/天之維持劑量後，血中濃度與暴露量與在成人投與 50 和 100 毫克/天的維持劑量後觀察到的類似 (如表 3 所示)。

藥動學參數 <sup>a</sup>	ERAXIS 靜脈注射劑量 (LD/MD, 毫克/公斤) <sup>b</sup>			
	1.5/0.75		3.0/1.5	
年齡分組	2-11 歲 (N = 6)	12-17 歲 (N = 6)	2-11 歲 (N = 6)	12-17 歲 (N = 6)
<b>C<sub>max, ss</sub></b> [毫克/公升]	3.32 (50.0)	4.35 (22.5)	7.57 (34.2)	6.88 (24.3)
<b>AUC<sub>ss</sub></b> [毫克·小時/公升]	41.1 (38.4)	56.2 (27.8)	96.1 (39.5)	102.9 (28.2)

<sup>a</sup> 資料是在第 5 天收集的

<sup>b</sup> LD/MD：負荷劑量/每日維持劑量

在一項前瞻性、開放性、非對照性小兒研究中，也讓 66 名患有念珠菌血症/侵襲性念珠菌病 (ICC) 的小兒病人 (1 個月到 <18 歲) 在第 1 天接受 3 毫克/公斤負荷劑量之 ERAXIS、後續投與每天一次 1.5 毫克/公斤之維持劑量後，探討 **anidulafungin** 的藥動學 [見臨床研究]。根據合併成人與小兒 ICC 病人資料進行的族群藥動學分析結果，小兒病人所有年齡組的平均穩定狀態暴露參數 (**AUC<sub>0-24, ss</sub>**, **C<sub>min, ss</sub>** 和 **C<sub>max, ss</sub>**) (表 4) 與接受 200 毫克負荷劑量與 100 毫克每天一次維持劑量的成人相仿。

表 4. 念珠菌血症/侵襲性念珠菌病小兒病人每天以靜脈注射投與一次 ERAXIS 以後，以族群藥動學模型估計之 Anidulafungin 平均 (%CV) 穩定狀態藥動學參數

藥動學參數	ERAXIS 靜脈注射劑量 (3 毫克/公斤 LD/1.5 毫克/公斤 MD) <sup>a</sup>		
	1 個月到 <2 歲 (N = 17)	2 歲 <5 歲 (N = 19)	5 歲到 <18 歲 (N = 30)
<b>C<sub>max, ss</sub></b> [毫克/公升]	6.7 (28.3)	7.1 (39.4)	6.5 (29.2)
<b>C<sub>min, ss</sub></b> [毫克/公升]	2.0 (29)	2.5 (44)	2.5 (38.4)
<b>AUC<sub>ss</sub></b> [毫克·小時/公升]	69.9 (25.3)	82.8 (38.5)	86.8 (35.8)

<sup>a</sup> LD/MD：第 1 天負荷劑量/每天一次維持劑量

## 藥品交互作用

體外試驗顯示 anidulafungin 不會被人類細胞色素 P450 或分離的人類肝細胞代謝，在臨床相關的濃度也不會對人類 CYP 同功酶 (1A2、2B6、2C9、2C19、2D6、3A) 的活性產生明顯的抑制作用。以可能與 anidulafungin 併用之藥物所進行的研究並未觀察到臨床相關之藥品交互作用。

**Cyclosporine (CYP3A4 受質)**：在一個研究中，12 名健康的成人受試者接受 anidulafungin 200 毫克的負荷劑量，隨後接受 100 毫克/天的維持劑量 (第 1-8 天)，而且併用口服 cyclosporine 1.25 毫克/公斤每天二次 (第 5-8 天)，anidulafungin 的穩定狀態  $C_{max}$  不因 cyclosporine 而有明顯的改變，雖然 anidulafungin 的 AUC 增加了 22%。另一項體外研究顯示，anidulafungin 不會影響 cyclosporine 的代謝【見藥品交互作用】。

**Voriconazole (CYP2C19、CYP2C9、CYP3A4 抑制劑與受質)**：在一項研究，17 名健康的受試者接受 anidulafungin 200 毫克的負荷劑量，隨後接受 100 毫克/天的維持劑量、口服 voriconazole 200 毫克每天二次 (在二次 400 毫克的負荷劑量之後)、或二者併用，結果 anidulafungin 和 voriconazole 的穩定狀態  $C_{max}$  與 AUC 皆未因併用而改變【見藥品交互作用】。

**Tacrolimus (CYP3A4 受質)**：在一項研究，35 名健康的受試者接受 tacrolimus 5 毫克單次口服劑量 (第 1 天)，並接受 anidulafungin 200 毫克的負荷劑量，隨後接受 100 毫克/天的維持劑量 (第 4-12 天)，以及併用二者 (第 13 天)。結果 anidulafungin 與 tacrolimus 的穩定狀態  $C_{max}$  和 AUC 皆未因併用而有明顯的改變【見藥品交互作用】。

**Rifampin (CYP450 的強誘導劑)**：Anidulafungin 的藥動學曾在 27 名併用 anidulafungin 與 rifampin 的病人中進行檢測。族群藥動學分析顯示，與未接受 rifampin 病人的數據相較，anidulafungin 的藥動學不因與 rifampin 併用而有明顯的改變【見藥品交互作用】。

**Amphotericin B 微脂粒注射劑**：Anidulafungin 的藥動學曾在 27 名與 amphotericin B 微脂粒併用的病人做過檢測。族群藥動學分析顯示，比起未接受 amphotericin B 病人的資料，anidulafungin 的藥動學不因與 amphotericin B 併用而有明顯的改變【見藥品交互作用】。

## 微生物學 作用機制

Anidulafungin 是具有抗黴菌活性的半合成 echinocandin。Anidulafungin 抑制葡萄聚醣合成酶 (glucan synthase)，這種酵素存在於黴菌，但不存在於哺乳類細胞。因此抑制了黴菌細胞壁之必要成分 1,3-β-D-glucan 的形成。

## 抗藥性

Echinocandin 抗藥性乃是由於轉譯葡萄聚醣合成酶複合物 (glucan synthase enzyme complex) 中之次單元的基因 (*FKS1* 與 *FKS2*) 發生點突變 (point mutations) 所致。曾有 *Candida* 菌株降低對 anidulafungin 敏感性的報告，因此推測或許有發展成抗藥性的可能性。此觀察對於臨床的意義尚未完全瞭解。

## 抗微生物活性

Anidulafungin 已證實在體外與臨床感染症中可有效對抗下列大多數的微生物分離菌株：

白色念珠菌 (*Candida albicans*)、  
*Candida glabrata*、  
*Candida parapsilosis*、  
*Candida tropicalis*

有觀察到以下體外數據，但其臨床意義不明。至少下列真菌的90%表現之體外最低抑制濃度 (MIC) 小於或等於anidulafungin對抗下列念珠菌屬 (*Candida species*) 分離菌株的敏感性臨界點。然而，anidulafungin在治療由這些真菌引起之臨床感染的有效性尚未在充分和良好控制的臨床試驗中建立：

*Candida guilliermondii*  
*Candida krusei*

## 敏感性測試

有關本藥品經美國食品藥物管理局認可之藥物敏感性測試規範，以及相關測試方法及品質控制標準，請參閱 <https://www.fda.gov/STIC>。

## 臨床研究

### 念珠菌血症與其他念珠菌感染(腹內膿瘍及腹膜炎)

#### 成人念珠菌血症與其他念珠菌感染 (腹內膿瘍及腹膜炎) 試驗

ERAXIS 的安全性與療效曾在一項在有念珠菌血症和/或其他形式之侵入性念珠菌感染病人進行的第三期、隨機、雙盲研究做過評估。病人隨機接受靜脈注射 ERAXIS(負荷劑量 200 毫克，隨後維持劑量 100 毫克)、或靜脈注射 fluconazole (負荷劑量 800 毫克，隨後維持劑量 400 毫克)，每天一次。病人按 APACHE II 分數 ( $\leq 20$  及  $> 20$ ) 及有無嗜中性白血球數過低之情況進行分層分析。有念珠菌心內膜炎、骨髓炎或腦膜炎，或有 *C. krusei* 感染的病人被排除在外。治療期至少 14 天，最多 42 天。兩組病人接受至少 10 天的靜脈注射治療後，只要能忍受口服藥，無發燒現象至少 24 小時，而且最近一次血液培養念珠菌呈陰性，都容許其改用口服 fluconazole。

至少接受一劑研究藥物，且在進入研究前從平常無菌部位的檢體培養出念珠菌的病人(修正型意圖治療 [MITT] 群體)被納入靜脈注射治療結束時的總體反應分析。成功的總體反應(a successful global response)必須要有臨床痊癒或改善(念珠菌感染的徵候與症狀明顯消除但不完全，且無額外的抗黴菌治療)，並且要有證實或推測的微生物學方面根除的判斷。結果不確定的病人在此群體分析中視同治療失敗。

有 256 名意圖治療群體的病人隨機接受至少一劑研究藥物。在接受 ERAXIS 治療的病人中，年齡範圍為 16-89 歲，性別分佈比例為 50%男性及 50%女性，種族分佈比例為 71%白人、20%黑人/非裔美國人、7%西班牙裔、2%其他種族。靜脈注射治療期中位數在 anidulafungin 組是 14 天，fluconazole 組是 11 天。以接受口服 fluconazole 的病人來說，口服治療期中位數在 anidulafungin 組是 7 天，fluconazole 組是 5 天。

病人的配置列於表 5。

	ERAXIS	Fluconazole
	n (%)	n (%)
接受治療的病人	131	125
經過六週追蹤期完成研究的病人	94 (72)	80 (64)
<b>停用研究藥物</b>		
停用研究藥物的總人數	34 (26)	48 (38)
因不良事件停藥	12 (9)	21 (17)
因缺乏療效停藥	11 (8)	16 (13)

有 245 名病人 (ERAXIS 組 127 人, fluconazole 組 118 人) 符合 MITT 群體的納入條件, 其中有 219 名病人 (ERAXIS 組 116 人, fluconazole 組 103 人) 只罹患念珠菌血症。在這個研究的兩組病人中, 念珠菌血症的危險因子是: 存有中央靜脈導管(78%), 接受廣效抗生素(69%), 近期動過手術(42%), 近期接受過靜脈營養治療(25%), 及原本罹患癌症(22%)。在基線最常被分離出來的菌種是白色念珠菌(62%), 其次是 *C. glabrata* (20%)、*C. parapsilosis*(12%)及 *C. tropicalis* (11%)。大多數病人 (97%) 是非嗜中性白血球減少之病人 (ANC > 500), 81% 的 APACHE II 分數小於或等於 20。

在念珠菌血症與其他念珠菌感染病人的總體成功率摘述於表 6。

時間點	ERAXIS (N=127) n (%)	Fluconazole (N=118) n (%)	治療差異 <sup>a</sup> , % (95% C.I.)
靜脈注射治療結束時	96 (75.6)	71 (60.2)	15.4 (3.9, 27.0)
所有治療結束時 <sup>b</sup>	94 (74.0)	67 (56.8)	17.2 (2.9, 31.6) <sup>c</sup>
追蹤 2 週	82 (64.6)	58 (49.2)	15.4 (0.4, 30.4) <sup>c</sup>
追蹤 6 週	71 (55.9)	52 (44.1)	11.8 (-3.4, 27.0) <sup>c</sup>

<sup>a</sup> 以 ERAXIS 組減 fluconazole 組計算

<sup>b</sup> 每組各有 33 名病人 (ERAXIS 組 26%, fluconazole 組 29%) 在靜脈注射治療結束後改用口服 fluconazole。

<sup>c</sup> 98.3% 信賴區間, 第二個時間點的調整試驗後多重比較。

表 7 列出了念珠菌血症或多部位念珠菌感染病人的總體反應及 MITT 群體的死亡率。

表 7. 念珠菌血症和其他念珠菌感染病人的總體反應與死亡率			
	ERAXIS	Fluconazole	兩組間的差異 <sup>a</sup> (95% CI)
MITT 病人人數	127	118	
靜脈注射治療結束時的總體成功率(MITT)			
念珠菌血症	88/116 (75.9%)	63/103 (61.2%)	14.7 (2.5, 26.9)
嗜中性白血球減少者	1/2	2/4	-
非嗜中性白血球減少者	87/114 (76.3%)	61/99 (61.6%)	-
<b>多部位感染者</b>			
腹膜液/腹腔內膿瘍	4/6	5/6	-
血液/腹膜(腹腔內膿瘍)	2/2	0/2	-
血液/膽汁	-	1/1	-
血液/腎臟	-	1/1	-
胰臟	-	0/3	-
骨盆膿瘍	-	1/2	-
肋膜滲液	1/1	-	-
血液/肋膜滲液	0/1	-	-
血液/左大腿病灶組織切片	1/1	-	-
總計	8/11 (72.7%)	8/15 (53.3%)	-
<b>死亡率</b>			
總體研究死亡率	29/127 (22.8%)	37/118 (31.4%)	-
研究治療期間死亡率	10/127 (7.9%)	17/118 (14.4%)	-
歸因於念珠菌的死亡率	2/127 (1.6%)	5/118 (4.2%)	-

<sup>a</sup>以 ERAXIS 組減 fluconazole 組計算

### 小兒念珠菌血症/侵襲性念珠菌病試驗

一項前瞻性、開放性、非對照性、多中心試驗 (國家臨床試驗(NCT)號 00761267) 在 68 名年齡介於 1 個月到 <18 歲的念珠菌血症/侵襲性念珠菌病小兒病人身上，評估 ERAXIS 安全性與療效。病人依年齡分層 (1 個月到 <2 歲、2 歲到 <5 歲，以及 5 歲到 <18 歲)，投與每日一次靜脈注射 ERAXIS (第 1 天 3 毫克/公斤負荷劑量，隨後每天 1.5 毫克/公斤維持劑量)，之後可選擇改用口服 fluconazole (6-12 毫克/公斤/天，最高 800 毫克/天) 最多至第 49 天。病人會在 EOT 後 2 週和 6 週時接受追蹤。

在 68 名接受 ERAXIS 治療的病人中，經微生物學確診為念珠菌感染的 64 人在修正型意圖治療 (MITT) 群體中進行療效評估。整體上，59 名病人 (92.2%) 只從血液中分離出念珠菌。最常分離出的病原為白色念珠菌 (*Candida albicans*) (25 名 [39.1%] 病人)，其次為 *Candida parapsilosis* (17 名 [26.6%] 病人) 與 *Candida tropicalis* (9 名 [14.1%] 病人)。成功的總體反應定義為臨床 (痊癒或改善) 和微生物學 (根除或推測根除) 均達到反應。MITT 群體的成功總體反應率呈現於下方表 8。

**表 8 MITT 群體依年齡分組成功總體反應摘要**

		成功總體反應，n (%)			
時間點	總體反應	1 個月到<2 歲 (N = 16) n (n/N, %)	2 歲到<5 歲 (N=18) n (n/N, %)	5 歲到<18 歲 (N=30) n (n/N, %)	整體 (N=64) n (n/N, %)
EOIVT	成功	11 (68.8)	14 (77.8)	20 (66.7)	45 (70.3)
	95% CI	(41.3, 89.0)	(52.4, 93.6)	(47.2, 82.7)	(57.6, 81.1)
EOT	成功	11 (68.8)	14 (77.8)	21 (70.0)	46 (71.9)
	95% CI	(41.3, 89.0)	(52.4, 93.6)	(50.6, 85.3)	(59.2, 82.4)
2 週 FU	成功	11 (68.8)	13 (72.2)	22 (73.3)	46 (71.9)
	95% CI	(41.3, 89.0)	(46.5, 90.3)	(54.1, 87.7)	(59.2, 82.4)
6 週 FU	成功	11 (68.8)	12 (66.7)	20 (66.7)	43 (67.2)
	95% CI	(41.3, 89.0)	(41.0, 86.7)	(47.2, 82.7)	(54.3, 78.4)

95% CI = 使用 Clopper-Pearson 法的二項比例精確 95%信賴區間；EOIVT = 靜脈注射治療結束；EOT = 治療結束；FU = 追蹤；MITT = 修正型意圖治療；N = 群體中受試者數；n = 有反應受試者數。

### 食道念珠菌感染

在一項雙盲、雙模擬、隨機分配的第 3 期研究中評估 ERAXIS。有 300 名病人接受 ERAXIS（第 1 天 IV 100mg 起始劑量，之後 IV 50mg /天），301 名接受口服 fluconazole（第 1 天 200mg 起始劑量，之後 100mg /天）。治療期間為症狀緩解後 7 天，最少 14 天，最長 21 天。

經培養確認有食道念珠菌感染的 442 名病人中，多數病人（91%）在基準期分離出白色念珠菌。

治療組在人口學和其他基準期特性方面相似。接受 ERAXIS 治療的病人中，年齡範圍為 16-69 歲，性別分布為男性 42%，女性 58%，種族分布為白人 15%，黑人/非裔黑人 49%，亞洲人 15%，西班牙裔 0.3%，其他種族 21%。

在這項研究中，280 名病人中有 237 名（84.6%）為 HIV 陽性。兩組症狀緩解的時間中位數為 5 天，治療時間中位數為 14 天。

治療結束（EOT, end of therapy）時以內視鏡結果評估療效。若病人接受至少 10 天的治療、EOT 評估的臨床結果不是「不確定」、在 EOT 時進行了內視鏡檢查、並且在 EOT 回診前沒有任何會影響療效評估的情況下，將視病人為臨床上可評估的。

內視鏡檢查成功，定義為治癒（在 4 級嚴重程度量表中，內視鏡分級為 0 級）或改善（與基準期相比低於一級或多級），以 ERAXIS 治療的病人有 225/231 名（97.4%）和以 fluconazole 治療的病人有 233/236 名（98.7%）（表 9）。這些病人多數為內視鏡治癒（等級=0）。完成治療兩週後，ERAXIS 組的內視鏡復發記錄明顯多於 fluconazole 組，分別為 120/225（53.3%）和 45/233（19.3%）（表 9）。

**表 9：食道念珠菌感染病人之內視鏡檢查結果（臨床可評估族群）**

治療結束時的內視鏡反應				
反應	ERAXIS N=231	Fluconazole N=236	治療差 <sup>a</sup>	95% CI

內視鏡檢查成功, n (%)	225 (97.4)	233 (98.7)	-1.3%	-3.8%, 1.2%
治癒	204 (88.3)	221 (93.6)		
改善	21 (9.1)	12 (5.1)		
失敗, n (%)	6 (2.6)	3 (1.3)		
<b>治療 2 週後追蹤時的內視鏡復發率</b>				
	<b>ERAXIS</b>	<b>Fluconazole</b>	治療差 <sup>a</sup>	<b>95% CI</b>
內視鏡復發率, n/N (%)	120/225 (53.3%)	45/233 (19.3%)	34.0%	25.8%, 42.3%

<sup>a</sup>計算為 ERAXIS 減去 fluconazole

以 ERAXIS 治療之病人於治療結束時達到臨床成功 (治癒或臨床症狀改善, 包括吞嚥疼痛/吞嚥困難和胸骨後疼痛) 的有 229/231 (99.1%), 以 fluconazole 治療之病人則為 235/236 (99.6%)。治療結束時, ERAXIS 治療組有 142/162 (87.7%) 和 fluconazole 治療組有 157/166 (94.6%) 感染白色念珠菌的病人達到微生物成功。對於感染白色念珠菌以外之念珠菌屬的病人, ERAXIS 治療組有 10/12 (83.3%), fluconazole 治療組有 14/16 (87.5%) 達到治療成功。

#### 嗜中性白血球減少病人的新增資料

透過對 5 項前瞻性研究 (1 項與 caspofungin 的比較性研究和 4 項開放、非比較性研究) 整合資料的分析, 評估了 anidulafungin (靜脈負荷劑量 200 mg, 隨後接受 100 mg /天的靜脈注射) 對於經微生物學確診患侵襲性念珠菌感染的嗜中性白血球減少成人病人 (定義為嗜中性白血球絕對值  $\leq 500$  個細胞/mm<sup>3</sup>, 白血球數  $\leq 500$  個細胞/mm<sup>3</sup>; 或經試驗主持人在基礎期時定義為嗜中性白血球減少) 的療效。治療期至少 14 天。Anidulafungin 治療至少 5 至 10 天後, 臨床穩定病人可改用口服 azole 類的藥物治療。本次分析總共納入 46 名病人。大部分病人僅患念珠菌血症 (84.8%; 39/46)。在基礎期最常被分離出來的菌種是 *C. tropicalis* (34.8%; 16/46), 其次是 *C. krusei* (19.6%; 9/46)、*C. parapsilosis* (17.4%; 8/46)、*C. albican* (15.2%; 7/46) 及 *C. glabrata* (15.2%; 7/46)。靜脈治療結束時的成功總體反應率 (主要療效指標) 和全部治療結束時的成功總體反應率分別為 26/46 (56.5%) 和 24/46 (52.2%)。截至研究結束時 (6 週追蹤) 所有導因死亡率 (All-cause mortality) 為 21/46 (45.7%)。

一項前瞻性、雙盲、隨機、對照試驗對患侵襲性念珠菌感染的嗜中性白血球減少成人病人 (定義為在基礎期嗜中性白血球絕對值  $\leq 500$  個細胞/mm<sup>3</sup>) 使用 anidulafungin 的療效進行評估。符合條件的病人採用 anidulafungin (靜脈負荷劑量 200 mg, 隨後接受 100 mg /天的靜脈注射) 或 caspofungin (靜脈負荷劑量 70 mg, 隨後接受 50 mg /天靜脈注射) (以 2:1 之隨機分派) 進行治療。治療期至少 14 天。治療至少 10 天後, 臨床穩定病人可改用口服 azole 類藥物治療。本次研究總共收納 14 名微生物學確診患侵襲性念珠菌感染 (MITT 群體) 的嗜中性白血球減少病人 (11 位使用 anidulafungin; 3 位使用 caspofungin)。大部分病人僅患念珠菌血症。在基礎期最常被分離出來的菌種是 *C. tropicalis* (4 位使用 anidulafungin, 0 位使用 caspofungin), 其次是 *C. parapsilosis* (2 位使用 anidulafungin, 1 位使用 caspofungin)、*C. krusei* (2 位使用 anidulafungin, 1 位使用 caspofungin) 及 *C. ciferrii* (2 位使用 anidulafungin, 0 位使用 caspofungin)。Anidulafungin 靜脈治療結

束的成功總體反應率（主要療效指標）和 caspofungin 靜脈治療結束時的成功總體反應率分別為 8/11（72.7%）和 3/3（100.0%）（差值：-27.3；95%信賴區間：-80.9，40.3）；Anidulafungin 和 caspofungin 全部治療結束時的成功總體反應率分別為 8/11（72.7%）和 3/3（100.0%）（差值：-27.3；95%信賴區間：-80.9，40.3）。截至 6 週追蹤時 anidulafungin 和 caspofungin（MITT 群體）的所有導因死亡率分別為 4/11（36.4%）和 2/3（66.7%）。

對 4 項設計類似的前瞻、開放、非比較性研究整合資料的分析評估微生物學確診患侵襲性念珠菌感染（MITT 群體）和嗜中性白血球減少的病人。評估了 35 名嗜中性白血球減少成人病人（22 名病人為嗜中性白血球絕對值  $\leq 500$  個細胞/mm<sup>3</sup> 或白血球數  $\leq 500$  個細胞/mm<sup>3</sup>；另 13 名病人為試驗主持人在基礎期時將其定義為嗜中性白血球減少病人）使用 anidulafungin 的療效（靜脈負荷劑量 200 mg，隨後接受 100 mg /天的靜脈注射）。全部病人治療期至少 14 天。Anidulafungin 治療至少 5 至 10 天後，臨床穩定病人改用口服 azole 類藥物治療。大部分病人僅患念珠菌血症（85.7%）。在基礎期最常被分離出來的菌種是 *C. tropicalis*（12 名病人），其次是 *C. albican*（7 名病人）、*C. glabrata*（7 名病人）、*C. krusei*（7 名病人）及 *C. parapsilosis*（6 名病人）。靜脈治療結束的成功總體反應率（主要療效指標）和全部治療結束時的成功總體反應率分別為 18/35（51.4%）和 16/35（45.7%）。第 28 天的所有導因死亡率為 10/35（28.6%）。針對 13 名由試驗主持人在基礎期定義為嗜中性白血球減少的病人，其靜脈治療結束和全部治療結束時的成功總體反應率均為 7/13（53.8%）。

#### 深部組織感染病人的新增資料

透過對 5 項前瞻性研究（1 項比較性研究和 4 項開放性研究）整合資料的分析，評估了 anidulafungin（靜脈負荷劑量 200 mg，隨後接受 100 mg /天的靜脈注射）對於微生物學確診患深部組織念珠菌感染成人病人的療效。治療期至少 14 天。4 項開放性研究中採用 anidulafungin 治療至少 5 至 10 天後的病人容許其改用口服 azole 類藥物治療。本次分析總共納入 129 名病人。21 名（16.3%）同時合併念珠菌血症感染。平均 APACHE II 分數為 14.9（範圍：2 – 44）。最常見的感染部位包括腹腔內（54.3%；70/129）、肝膽道（7.0%；9/129）、肋膜腔（5.4%；7/129）和腎臟（3.1%；4/129）。在基礎期於深部組織最常被分離出來的菌種是 *C. albican*（64.3%；83/129），其次是 *C. glabrata*（31.0%；40/129）、*C. tropicalis*（11.6%；15 /129）和 *C. krusei*（5.4%；7/129）。靜脈治療結束的成功總體反應率（主要療效指標）和全部治療結束時的成功總體反應率，以及截至 6 週追蹤時的所有導因死亡率列於表 10。

表 10. 深部組織念珠菌病病人的成功總體反應率<sup>a</sup> 和所有導因死亡率—整合分析

	MITT 群體 n/N (%)
<b>EOIVT 時成功總體反應率<sup>b</sup></b>	
總體	102/129 (79.1)
腹腔內	51/70 (72.9)
肝膽道	7/9 (77.8)
肋膜腔	6/7 (85.7)
腎臟	3/4 (75.0)
<b>EOT 時成功總體反應率<sup>b</sup></b>	94/129 (72.9)

<sup>a</sup> 成功總體反應率定義為獲得臨床和微生物學成功。

<sup>b</sup> EOIVT(End of Intravenous Treatment)：靜脈治療結束時； EOT(End of All Treatment)：全部治療結束時。

## 適應症

治療成人和 1 個月以上的兒童病人之侵襲性念珠菌感染

說明：

**ERAXIS** 尚未在患有念珠菌造成的心內膜炎、骨髓炎及腦膜炎的成人和小兒病人身上進行研究，且尚未對足夠數量的嗜中性白血球低下病人進行研究，以判定藥物對此群體的療效。以 **ERAXIS** 治療散播至 CNS 和眼睛的念珠菌感染劑量尚未確立[見警語及注意事項、特殊族群之使用]。

**ERAXIS** 與較高的食道念珠菌感染復發率相關[見臨床研究]。

黴菌培養及其他相關實驗室檢查(包括組織病理學)的檢體應在治療前取得，以分離並鑑定致病菌種。治療可在得知培養及其他實驗室檢查結果之前開始；然而，一旦得到這些檢查結果，應據以調整抗黴菌治療。

## 禁忌

**ERAXIS** 禁用於：

- 已知對 anidulafungin、**ERAXIS** 的任何成分、或其他 echinocandins 過敏之病人 [見警語及注意事項]。
- 已知或疑似患有遺傳性果糖不耐症(Hereditary Fructose Intolerance, HFI)之病人 [見警語及注意事項]。

## 警語及注意事項

只有在人數有限的嗜中性白血球低下病人中評估 **ERAXIS** 的療效。

## 肝臟不良反應

曾在接受 **ERAXIS** 治療的健康自願受試者與病人發現肝臟檢查異常的現象。在一些有嚴重潛在疾病，併用 **ERAXIS** 與多種藥物的病人曾發生過臨床上顯著的肝功能異常。有單獨的顯著肝功能障礙、肝炎、或肝衰竭惡化的病例報告，但是與 **ERAXIS** 的因果關係尚未確立[見不良反應與非臨床毒理學]。在接受 **ERAXIS** 治療期間發生肝臟檢查異常的病人，應監測其有無肝臟檢查惡化的跡象，並評估繼續用 **ERAXIS** 治療的風險/效益。

## 過敏性反應及過敏反應

曾有在使用 **ERAXIS** 期間發生過敏性反應(包括休克)的報告。如果發生這類反應，應停用 **ERAXIS**，並進行適當的治療[見不良反應]。

曾有在使用 **ERAXIS** 期間發生輸注相關不良反應(可能是組織胺所引發的反應)的報告，包括皮疹、蕁麻疹、潮紅、搔癢、支氣管痙攣、呼吸困難及低血壓[見不良反應]。為降低這些反應的發生率，**ERAXIS** 的輸注速率切勿超過 1.1 毫克/分鐘[見用法用量]。

## 與聚山梨酸酯(polysorbates)相關之新生兒毒性風險

ERAXIS 含有聚山梨酸酯 80 (polysorbate 80)，一種非活性成分。已有報告指出低出生體重嬰兒接受高劑量聚山梨醇酯時曾發生血小板低下症、腎功能障礙、肝腫大、膽汁鬱積、腹水、低血壓和代謝性酸中毒。尚未出現使用 ERAXIS 的聚山梨酸酯毒性報告。未核准 ERAXIS 用於年齡未滿 1 個月的小兒病人[見適應症與用法、特殊族群之使用]。

### 患有遺傳性果糖不耐症(HEREDITARY FRUCTOSE INTOLERANCE, HFI)病人之風險

ERAXIS 含有果糖（一種非活性成分），並可能促使患有 HFI 病人發生代謝危險，可能包括(但不限於)危及生命的低血糖症、低血磷症、乳酸性酸中毒和肝衰竭。由於小兒病人可能尚未確診 HFI，使用 ERAXIS 前請取得詳細的果糖/蔗糖暴露時的 HFI 症狀(噁心、嘔吐、腹痛)病史[見禁忌症以及特殊族群之使用]。

### 不良反應

下列嚴重不良反應另於其他仿單章節中敘述：

- 肝臟不良反應[見警語及注意事項]
- 過敏性反應及過敏反應[見警語及注意事項]

### 安全性摘要

1565 名受試者曾在臨床試驗中，接受單次劑量或多次劑量靜脈注射 anidulafungin 的治療：第 2/3 期試驗中有 1308 人 (923 位病人發生念珠菌血症/侵入性念珠菌感染、355 位病人發生口腔/食道念珠菌感染、30 位病人發生侵入性麴菌感染)，而第 1 期試驗中有 257 人。

Anidulafungin 的安全性是以在 9 項研究中接受 100 毫克之每日建議劑量的 840 名念珠菌血症/侵入性念珠菌感染病人為依據。原先在 3 項研究中 (一項是與 fluconazole 比較的試驗，另外兩項為非比較性) 有 204 名病人；這些病人接受靜脈治療的平均時間為 13.5 天 (範圍：1 到 38 天)，而有 119 名病人接受 anidulafungin 治療的時間  $\geq$  14 天。在另外 6 項研究中 (兩項是與 caspofungin 比較的試驗，另外四項為非比較性)，有 636 名病人接受研究，包括 53 名嗜中性白血球低下病人及 131 名深部組織感染病人；在這些研究中，嗜中性白血球低下病人及深部組織感染病人接受靜脈治療的平均時間分別為 10.0 天 (範圍：1 到 42 天) 及 14.0 天 (範圍：1 到 42 天)。不良反應通常為輕度至中度，而且很少導致停藥。

在臨床研究中使用 anidulafungin 時，曾有輸注相關的不良反應報告，包括潮紅、熱潮紅、搔癢、皮疹及蕁麻疹，摘要於表 11。

### 不良反應表

下表包含發生在 840 名接受 100 毫克 anidulafungin 治療的受試者身上、不論發生原因為何，且發生率分別對應到極常見 ( $\geq 1/10$ )、常見 ( $\geq 1/100$  到  $< 1/10$ )、不常見 ( $\geq 1/1,000$  到  $< 1/100$ )、罕見 ( $\geq 1/10,000$  到  $< 1/1,000$ )、極罕見 ( $< 1/10,000$ ) 以及自發性通報、發生率不明 (無法由現有資料估計) 的不良反應 (MedDRA 術語)。在每一個發生率組別中，各項不良反應皆按照嚴重度由高排到低。

表 11.不良反應表

系統器官類別	極常見 ≥ 1/10	常見 ≥ 1/100 到 < 1/10	不常見 ≥ 1/1,000 到 < 1/100	罕見 ≥ 1/10,000 到 < 1/1,000	極罕見 < 1/10,000	不明
血液和淋巴系統疾患			凝血異常			
免疫系統疾患						過敏性 休克、 過敏性 反應
代謝與營養疾患	低血鉀	高血糖				
神經系統疾患		痙攣、 頭痛				
血管疾患		低血壓、 高血壓	潮紅、 熱潮紅			
呼吸、胸腔與縱膈疾患		支氣管痙攣、 呼吸困難				
胃腸道疾患	腹瀉、 噁心	嘔吐	上腹痛			
肝膽疾患		丙胺酸轉胺酶升高、 血中鹼性磷酸酶升高、 天冬胺酸轉胺酶升高、 血中膽紅素升高、 膽汁鬱滯	γ-麩醯胺基轉移酶 升高			
皮膚與皮下組織疾患		皮疹、 搔癢	蕁麻疹			
腎臟和泌尿道疾患		血中肌酸酐 升高				
全身性疾患與投藥部位症狀			輸注部位 疼痛			

### 念珠菌血症/侵襲性念珠菌病小兒病人臨床試驗

ERAXIS 的安全性已在一項前瞻性、開放性、非對照性小兒試驗中，在 68 名年齡介於 1 個月到 <18 歲的念珠菌血症/侵襲性念珠菌病小兒病人身上進行研究調查[見臨床試驗]。整體上，ERAXIS 用於 1 個月以上小兒病人的安全性表現與成人相仿。

### 最常見不良反應

在臨床試驗中，最常見、發生於 ≥5% 接受 ERAXIS 治療之小兒病人的不良反應以身體系統分別呈現於表 12。

**表 12. 發生於 ≥5% 接受 ERAXIS 療法進行念珠菌血症/其他念珠菌感染\*,\*\* 之小兒病人的不良反應**

不良反應	1 個月到<2 歲 N=19	2 歲到<5 歲 N=19	5 歲到<18 歲 N=30	整體 N=68
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
發生至少一項不良反應的受試者	17 (90)	14 (74)	24 (80)	55 (81)
<b>血液和淋巴系統疾患</b>	<b>9 (47)</b>	<b>3 (16)</b>	<b>4 (13)</b>	<b>16 (24)</b>
貧血	5 (26)	2 (11)	0	7 (10)
血小板低下症	2 (11)	1 (5)	1 (3)	4 (6)
<b>胃腸道疾患</b>	<b>8 (42)</b>	<b>8 (42)</b>	<b>12 (40)</b>	<b>28 (41)</b>
腹瀉	4 (21)	2 (11)	5 (17)	11 (16)
嘔吐	4 (21)	5 (26)	2 (7)	11 (16)
腹痛 <sup>a</sup>	0	4 (21)	2 (7)	6 (9)
<b>全身性疾患與投藥部位症狀</b>	<b>5 (26)</b>	<b>6 (32)</b>	<b>9 (30)</b>	<b>20 (29)</b>
發燒	4 (21)	3 (16)	5 (17)	12 (18)
<b>實驗室檢測</b>	<b>4 (21)</b>	<b>4 (21)</b>	<b>8 (27)</b>	<b>16 (24)</b>
丙胺酸轉胺酶(Alanine aminotransferase)升高	2 (11)	2 (11)	2 (7)	6 (9)
天冬胺酸轉胺酶(Aspartate aminotransferase)升高	2 (11)	1 (5)	1 (3)	4 (6)
<b>代謝與營養疾患</b>	<b>3 (16)</b>	<b>4 (21)</b>	<b>6 (20)</b>	<b>13 (19)</b>
低血糖	1 (5)	2 (11)	1 (3)	4 (6)
<b>呼吸、胸腔與縱膈疾患</b>	<b>5 (26)</b>	<b>5 (26)</b>	<b>5 (17)</b>	<b>15 (22)</b>
流鼻血	1 (5)	2 (11)	3 (10)	6 (9)
<b>皮膚與皮下組織疾患</b>	<b>6 (32)</b>	<b>5 (26)</b>	<b>5 (17)</b>	<b>16 (24)</b>
皮疹 <sup>b</sup>	3 (16)	1 (5)	2 (7)	6 (9)

\*針對未接受口服 fluconazole 的病人，呈現發生於投與第一劑 anidulafungin 當下或之後，直到 6 週追蹤期間的不良反應，針對有接受口服 fluconazole 的病人，呈現發生於第一劑到最後一劑 anidulafungin 之間的不良反應。

\*\* 當病人發生多次屬於同一身體系統或編碼用辭的反應時，將計算該類別一次、該編碼用辭一次，及「受試者至少發生一項不良反應」一次。

<sup>a</sup> 包括用辭如：腹痛和上腹痛。

<sup>b</sup> 包括用辭如：皮疹和一般性皮疹。

在臨床試驗中，其他報告發生於 2 名或以上小兒病人，但在 68 名接受 ERAXIS 治療之小兒病人中發生率低於 5% 的不良反應為：

*血液和淋巴系統疾患*：全血球低下症、血小板低下症、嗜中性白血球低下性發燒、白血球低下症、嗜中性白血球低下

*眼睛疾患*：眼周水腫

*胃腸道疾患*：胃食道逆流、腹脹、噁心、胃炎、口乾

全身性疾患與投藥部位症狀：胸痛、周邊水腫

感染和侵染類疾患：菌血症、醫材相關感染、腸胃炎、下呼吸道感染、上呼吸道感染、泌尿道感染

實驗室檢測： $\gamma$ -羧酞胺基轉移酶(*gamma-glutamyltransferase*)升高、轉胺酶升高

代謝與營養疾患：低血鈣、低血鉀、低血鈉、低蛋白血症

肌肉骨骼與結締組織疾患：背痛、四肢疼痛

神經系統疾患：頭痛、震顫、癲癇發作

精神疾患：躁動

呼吸、胸腔與縱膈疾患：咳血

血管疾患：低血壓

## 藥品交互作用

### Cyclosporine

對健康受試者投予多重劑量的 *anidulafungin* 與 *cyclosporine*，並不會使這兩種藥物的穩定狀態藥物動力學發生任何明顯的變化。合併投予這兩種藥物時，*cyclosporine* 與 *anidulafungin* 都不需調整劑量[見臨床藥理學]。

### Voriconazole

對健康受試者投予多重劑量的 *anidulafungin* 與 *voriconazole*，並不會使這兩種藥物的穩定狀態藥物動力學發生任何明顯的變化。合併投予這兩種藥物時，*voriconazole* 與 *anidulafungin* 都不需調整劑量[見臨床藥理學]。

### Tacrolimus

對健康受試者投予多重劑量的 *anidulafungin* 與單一劑量的 *tacrolimus*，並不會使這兩種藥物的穩定狀態藥物動力學發生任何明顯的變化。合併投予這兩種藥物時，*tacrolimus* 與 *anidulafungin* 都不需調整劑量[見臨床藥理學]。

### Rifampin

對健康受試者投予多重劑量的 *anidulafungin* 與 *rifampin*，並不會使 *anidulafungin* 的穩定狀態藥物動力學發生任何明顯的變化。與 *rifampin* 合併投予時，並不需調整 *anidulafungin* 的劑量[見臨床藥理學]。

### Amphotericin B 微脂粒注射劑

對病人投予多重劑量的 *anidulafungin* 與 *amphotericin B* 微脂粒，並不會使 *anidulafungin* 的穩定狀態藥物動力學發生任何明顯的變化。與 *amphotericin B* 微脂粒合併投予時，並不需調整 *anidulafungin* 的劑量[見臨床藥理學]。

## 特殊族群之使用

### 懷孕

#### 風險摘要

根據動物研究發現，ERAXIS 對孕婦施用時會對胎兒造成傷害。無法取得 ERAXIS 用於孕婦之可用的人類資料說明藥物相關的不良發育結果之風險。在動物生殖研究中，於器官形成期給予懷孕兔子根據體表面積建議治療維持劑量 100mg /天之 4 倍時，在有母體毒性的情形下對胎兒有毒性 (見資料)。應告知孕婦對胎兒之風險。

對指定族群的重大出生缺陷與流產估計的背景風險未知。所有懷孕事件均有出生缺陷、流產或其他不良結果的背景風險。在美國的一般族群中，臨床認可懷孕的主要出生缺陷與流產估計的背景風險分別為 2 到 4%與 15 到 20%。

## 資料

### 動物資料

在大鼠的生育與胚胎-胎兒發育合併研究中，給予同籠前及同籠時的公鼠 4 週的 **anidulafungin**、或給予同籠前及持續給予至懷孕第 19 天的母鼠 2 週，在靜脈輸注高達每天每公斤 20mg 的劑量下（根據體表面積，相當於建議治療維持劑量 100mg /天之 2 倍），無母體或胚胎-胎兒毒性。

在兔子的胚胎-胎兒發育研究中，自懷孕第 7 天至第 19 天靜脈輸注 **anidulafungin** (0、5、10 和 20 mg/kg/天)，導致胎兒體重降低，並在 20 mg/kg/天時(根據體表面積，相當於建議治療維持劑量 100mg /天之 4 倍)於出現母體毒性的情況下(體重增加減少)發生不完全骨化。

在產前和產後的發育研究中，懷孕大鼠從懷孕第 7 天到哺乳第 20 天以 2、6 或 20mg / kg /天的劑量靜脈輸注 **anidulafungin**。在≥6mg/ kg /天組觀察到有母體毒性（在≥6mg/ kg /天組有臨床表徵，在 20mg / kg /天組有孕期體重增加減少和食物消耗減少）。對後代的生存能力或生長發育沒有影響。在這項研究中，在胎兒血漿中檢測到 **anidulafungin**，表示其穿過了胎盤屏障。

## 哺乳

### 風險摘要

尚未有 **anidulafungin** 存在於人類乳汁、母乳哺餵嬰兒之影響或對產乳影響的資料。當藥物出現在動物乳汁中時，很可能藥物也會出現在人類乳汁中。在哺乳大鼠的乳汁中發現有 **anidulafungin** (見資料)。應同時考量母乳哺餵對發育和健康的益處以及母親對 **ERAXIS** 的臨床需求及 **ERAXIS** 或來自潛在的母體狀況對母乳哺餵的孩子任何潛在的不良影響。

## 資料

### 動物資料

懷孕大鼠從懷孕第 7 天到哺乳第 20 天以 2、6 或 20mg / kg /天的劑量靜脈輸注 **anidulafungin**。在哺乳的第 14 天於給藥後約 1 小時從每組 5 隻大鼠收集乳汁樣本。在哺乳大鼠的乳汁中發現相當於劑量比例的 **anidulafungin** 濃度。

## 小兒使用

已確立 **ERAXIS** 用於治療年齡 1 個月(含)以上小兒病人之念珠菌血症和下列念珠菌感染：腹內膿瘍及腹膜炎的安全性和有效性。來自充足且完善之成人試驗的實證，加上年齡 1 個月(含)以上小兒病人的藥動學、安全性資料均支持將 **ERAXIS** 用於該適應症和此年齡族群[見適應症與用法、不良反應、臨床藥理學和臨床試驗]。

尚未確立以 ERAXIS 治療年齡未滿 1 個月之念珠菌血症/侵襲性念珠菌感染病人的安全性和有效性。

年齡未滿 1 個月之念珠菌血症/侵襲性念珠菌感染病人比起年齡較大的病人，有較高的中樞神經系統 (CNS) 及多重器官擴散機率。此外，ERAXIS 因帶有高劑量聚山梨酸酯 80 (ERAXIS 的非活性成分之一)，有為年齡未滿 1 個月的病人帶來危及生命毒性之潛在風險 [見警語與注意事項]。

尚未確立以 ERAXIS 治療小兒病人食道念珠菌感染的安全性和有效性。

ERAXIS 不可用於治療患 HFI 的成人和小兒病人。由於小兒病人可能尚未確診 HFI，使用 ERAXIS 前請取得詳細的果糖/蔗糖暴露之 HFI 症狀病史 [見特殊族群之使用]。

### 老年人之使用

在參與 anidulafungin 之主軸臨床研究的所有受試者中(N=197)，有 35%為 65 歲(含)以上，並有 18%為 75 歲(含)以上。在這些受試者與較年輕的受試者之間，並未發現安全性或有效性方面有任何整體性的差異，在其他見於報告的臨床經驗中也未發現老年病人與較年輕之病人的治療反應有任何差異，但不能排除有某些年齡較大的病人較為敏感的可能性。

老年病人並不需調整劑量[見臨床藥理學]。

### 肝功能不全

任何程度的肝功能不全病人都不須調整劑量。Anidulafungin 並不經過肝臟代謝。曾針對 Child-Pugh A 級、B 級、C 級肝功能不全的病人評估過 anidulafungin 的藥物動力學。在併有任何程度之肝功能不全的病人中，anidulafungin 的濃度皆無升高的現象。雖然在 Child-Pugh C 級肝功能不全的病人中曾觀察到 AUC 略為降低的現象，但仍在健康受試者的族群估計值範圍之內[見臨床藥理學]。

### 腎功能不全

任何程度的腎功能不全病人都不須調整劑量，包括接受血液透析治療的病人。Anidulafungin 經由腎臟廓清的比例極低(<1%)。在一項針對輕度、中度、重度或末期(須依賴透析治療)腎功能不全病人所進行的臨床研究中，anidulafungin 的藥物動力學和腎功能正常的受試者大致相當。Anidulafungin 並不會經由透析排出體外，因此，給藥時不須考慮進行血液透析的時程[見臨床藥理學]。

### 過量

在臨床試驗期間，曾有不慎投與單次 ERAXIS 400 毫克的劑量作為負荷劑量案例，結果沒有引起臨床不良事件之報告。在一個研究中，10 名受試者接受 260 毫克的負荷劑量，隨後每天接受 130 毫克。10 名受試者有 3 人經歷到無症狀的暫時性轉胺基酶升高(≤3 倍 ULN) [見警語及注意事項]。

Anidulafungin 不是可透析的藥品。

Anidulafungin 的最大非致死劑量在大鼠是 50 毫克/公斤，根據相對體表面積比較，相當於治療念珠菌血症與其他念珠菌感染的每日建議劑量 (100 毫克/天) 的 5 倍。

## 非臨床毒理學

### 致癌性、致突變性、損害生育能力

尚未進行 anidulafungin 的長期動物致癌性研究。

Anidulafungin 在下列體外研究沒有基因毒性：細菌逆轉性突變檢測、使用中國倉鼠卵巢細胞的染色體異常分析、使用小鼠淋巴瘤細胞的正向基因突變檢測。Anidulafungin 在小鼠用活體微核測試法並未出現基因毒性。

Anidulafungin 在 20 毫克/公斤/天的劑量下 (根據相對體表面積，相當於治療維持劑量 100 毫克/天的 2 倍)，對雌、雄大鼠的生育能力均無不良影響。

## 動物毒理學與/或藥理學

在三個月重覆劑量毒性試驗研究，猴子和大鼠在相當於 5-6 倍人類暴露量時會出現肝毒性 (包括單細胞肝細胞壞死、肝細胞肥大、及肝重量增加)。結束給藥後一個月，這兩種動物仍有肝細胞肥大的現象。

## 用法用量

### 限由醫師使用

### 治療成人侵襲性念珠菌感染

建議劑量是第一天投與單次負荷劑量 200 毫克，以後每天 100 毫克。治療期應依病人的臨床反應決定。一般而言，抗黴菌治療應在最後一次陽性培養結果後繼續治療至少 14 天。

肝或腎功能不全、併用其他藥物、或其他特殊族群的病人都不需要調整劑量 [見臨床藥理學：特殊族群與藥品交互作用研究]。

### 小兒病人 (年齡 1 個月(含)以上) 建議劑量

#### 念珠菌血症與其他念珠菌感染 (腹內膿瘍及腹膜炎)

建議劑量是第一天投與單次負荷劑量 3 毫克/公斤 (不超過 200 毫克)，以後每天一次 1.5 毫克/公斤 (不超過 100 毫克)。整體抗黴菌治療應在最後一次培養結果為陽性後繼續治療至少 14 天。

## 給藥的準備

給藥之前，ERAXIS 注射劑必須以無菌注射用水配製，接著只能用 5% 葡萄糖注射液或 0.9% 氯化鈉注射液 (生理鹽水) 稀釋。

配製好的 ERAXIS 與 5% 葡萄糖注射液或 0.9% 氯化鈉注射液 (生理鹽水) 以外的靜脈注射物質、添加物或藥物的相容性尚未確立。不可用其他溶液稀釋，也不可與其他藥物或電解質一起輸注。輸注溶液不可冷凍。

### 100 毫克/小瓶配製

每支 100 毫克小瓶要用 30 毫升無菌注射用水以無菌技術調配成 3.33 毫克/毫升的濃度。

### 配製後的溶液存放

配製好的 ERAXIS 溶液在進一步稀釋成輸注溶液之前，可儲存於 25°C (77°F) 最多 24 小時。配製好的溶液之化學與物理使用安定性已證實在 25°C (77°F) 的溫度下可維持 24 小時。從微生物學的觀點來看，只要遵循良好的無菌操作程序，將配製好的溶液存放於 25°C 的溫度下時，自準備好算起最多 24 小時內都可以使用。

### 稀釋與輸注給藥

注射用藥品在給藥前，只要溶液和容器容許，均應以肉眼檢查產品是否有微粒存在或變色。如果發現微粒或變色，應丟棄該溶液。

### 成人病人

將前項配製好的小瓶溶液以無菌技術加入大小適當且含有 5% 葡萄糖注射液或 0.9% 氯化鈉注射液 (生理鹽水) 的靜脈輸注袋(瓶)中。稀釋至 0.77 毫克/毫升濃度用於最終輸注溶液以及各種劑量的輸注指示請見表 13。輸注速率不可超過 1.1 毫克/分鐘 (當按指示配製及按指示稀釋時，相當於 1.4 毫升/分鐘，或 84 毫升/小時) [見警語及注意事項]。

表 13. ERAXIS 投予時的稀釋

劑量	需要的小瓶數	配製用溶劑總需要量	稀釋用輸注液量 <sup>a</sup>	總輸注液量 <sup>b</sup>	最高輸注速率	最短輸注時間
100 毫克	1 瓶 100 毫克	30 毫升	100 毫升	130 毫升	1.4 毫升/分鐘 或 84 毫升/小時	90 分鐘
200 毫克	2 瓶 100 毫克	60 毫升	200 毫升	260 毫升	1.4 毫升/分鐘 或 84 毫升/小時	180 分鐘

<sup>a</sup> 5% 葡萄糖注射液或 0.9% 氯化鈉注射液 (生理鹽水)皆可

<sup>b</sup> 輸注液濃度是 0.77 毫克/毫升

### 小兒病人

藥物劑量所需的輸注溶液體積取決於兒童的體重。配製好的溶液務必進一步將濃度稀釋成 0.77 毫克/毫升，以用於最終輸注溶液。建議使用可調式針筒或輸液幫浦。輸注速率不可超過 1.1 毫克/分鐘 (當按指示配製及稀釋時，相當於 1.4 毫升/分鐘，或 84 毫升/小時) [見警語及注意事項]。

### 低於 50 毫克的小兒劑量準備步驟

1. 計算小兒病人藥物劑量，並遵循配製指示，以無菌技術將所需的小瓶調配成 3.33 毫克/毫升的濃度 (若劑量為 50 毫克或以上，請參見上方成人病人藥物準備指示) [見用法用量]。

2. 計算需要的 ERAXIS 配製溶液體積 (毫升)：

$$\text{[ERAXIS 配製溶液體積 (毫升) = ERAXIS 劑量 (毫克) } \div \text{ 3.33 毫克/毫升]}$$

3. 計算最終濃度為 0.77 毫克/毫升的輸注溶液總體積 (毫升)：[輸注溶液總體積 (毫升) = ERAXIS 劑量 (毫克)  $\div$  0.77 毫克/毫升]

4. 計算準備輸注溶液所需的稀釋溶劑體積 [5% 葡萄糖注射液或 0.9% 氯化鈉注射液 (生理食鹽水)]：**[稀釋溶劑體積 (毫升) = 最終輸注溶液體積 (毫升) – 配製後 ERAXIS (毫升)]**

5. 以無菌技術將所需的配製後 ERAXIS 和稀釋溶劑 [5% 葡萄糖注射液或 0.9% 氯化鈉注射液 (生理食鹽水)] 體積 (毫升) 加入給藥用之輸注針筒或靜脈內輸注袋中，準備成輸注溶液。

#### 輸注溶液的存放

ERAXIS 輸注溶液在不超過 25°C (77°F) 的溫度下最多可存放 48 小時。不可冷凍。輸注溶液的化學與物理使用安定性已證實在 25°C (77°F) 的溫度下可維持 48 小時。從微生物學的觀點來看，只要遵循良好的無菌操作程序，將輸注溶液存放於 25°C 的溫度下時，自準備好算起最多 48 小時內都可以使用。

#### **包裝**

ERAXIS (anidulafungin) 注射劑為一單次劑量小瓶、不含防腐劑、白色至米白色的無菌凍晶粉末。ERAXIS (anidulafungin) 的包裝組合如下：

**Eraxis 100 毫克：單次劑量 100 毫克小瓶裝**

#### **儲存**

##### ERAXIS 小瓶

ERAXIS 注射劑小瓶 (未配製) 應冷藏儲存於 2-8°C (36-46°F)。不可冷凍。短程運送時允許接觸不超過 25°C (77°F) 的溫度 96 小時，然後可將小瓶重新儲存於 2°C–8°C (36°F–46°F)。

##### 配製好的溶液

配製好的 ERAXIS 溶液可儲存在 25°C (77°F) 的溫度可存放達 24 小時[見用法用量]。

##### 輸注溶液

ERAXIS 輸注溶液在不超過 25°C (77°F) 的溫度下可存放達 48 小時。不可冷凍[見用法用量]。

版本：USPI 202009-2

製造廠：Pharmacia & Upjohn Company LLC

地址：7000 Portage Road, Kalamazoo, Michigan 49001, USA

藥商：輝瑞大藥廠股份有限公司

地址：台北市信義區松仁路 100 號 42、43 樓