

## Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - BrCAST

### Justificativa para os pontos de corte clínicos do BrCAST/EUCAST

<b>Agente</b>	<b>Micafungina</b>	
<b>Versão atual</b>	<b>4.0</b>	<b>26 de junho de 2025</b>
Versões anteriores	3.0	22 de novembro de 2024
	2.0	4 de fevereiro de 2020
	1.0	5 de janeiro de 2013

## Prefácio

### BrCAST/EUCAST

O Comitê Europeu de Testes de Suscetibilidade Antimicrobiana (BrCAST/EUCAST) é organizado pela Sociedade Europeia de Microbiologia Clínica e Doenças Infecciosas (ESCMID), pelo Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças (ECDC) e pelos comitês nacionais ativos de pontos de corte antimicrobianos na Europa. O BrCAST/EUCAST foi estabelecido pela ESCMID em 1997, reestruturado em 2001-2002 e está em operação, em sua forma atual, desde 2002. Sua missão atual é harmonizar pontos de corte clínicos para medicamentos existentes na Europa, definir pontos de corte clínicos para novos fármacos, estabelecer pontos de corte epidemiológicos, microbiológicos, revisar pontos de corte quando necessário, padronizar a metodologia de testes de sensibilidade antimicrobiana, desenvolver um banco de dados público com distribuições de concentrações inibitórias mínimas (CIMs) e diâmetros de halos para uma ampla gama de agentes antimicrobianos. O BrCAST/EUCAST também mantém colaboração direta com agências governamentais europeias e redes de vigilância da resistência antimicrobiana.

Informações sobre BrCAST/EUCAST e os pontos de corte do BrCAST/EUCAST estão disponíveis no site do BrCAST/EUCAST em <http://www.eucast.org>.

Documentos de justificativa do BrCAST/EUCAST.

Os documentos de justificativa do BrCAST/EUCAST resumem as informações com base nas quais os pontos de corte clínicos do BrCAST/EUCAST são estabelecidos.

Disponibilidade dos documentos do BrCAST/EUCAST

Todos os documentos do BrCAST/EUCAST estão disponíveis gratuitamente no site do BrCAST/EUCAST em <http://www.eucast.org>.

Citação de documentos do BrCAST/EUCAST

Os direitos autorais de todos os documentos e dados publicados no site da BrCAST/EUCAST permanecem com a BrCAST/EUCAST. Todos estão disponíveis gratuitamente para reutilização, desde que haja referência ao site da BrCAST/EUCAST e que os documentos e dados não sejam revendidos. Qualquer publicação secundária dos dados deve ser referenciada com a declaração de que "Estes dados (ou este documento) foram produzidos em parte sob contratos de serviços do ECDC, são disponibilizados gratuitamente pela BrCAST/EUCAST e podem ser acessados gratuitamente no site da BrCAST/EUCAST [www.BrCAST/EUCAST.org](http://www.BrCAST/EUCAST.org). As recomendações da BrCAST/EUCAST são atualizadas frequentemente e as versões mais recentes estão disponíveis em [www.eucast.org](http://www.eucast.org)."

Citação dos documentos do BrCAST/EUCAST

Este documento de justificativa deve ser citado como: "European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Micafungin: Rationale for the clinical breakpoints, version 4.0, 2025". <http://www.eucast.org>.

## 1. Introdução

A micafungina é um antifúngico da classe das equinocandinas, ativo contra a maioria das espécies de *Candida*.

Micafungina está licenciada para o tratamento da candidíase invasiva, bem como para a profilaxia de infecções por *Candida* em pacientes submetidos a transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas ou em pacientes com expectativa de neutropenia prolongada (contagem absoluta de neutrófilos < 500 células/μl) por 10 dias ou mais (adultos ou crianças (incluindo neonatos)). A micafungina também está licenciada para o tratamento da candidíase esofágica em pacientes adultos para os quais a terapia intravenosa seja considerada apropriada.

A atividade *in vitro* da micafungina contra as espécies de *Candida* não é uniforme. Para *Candida albicans*, *C. auris* (dependendo da geografia), *C. dubliniensis*, *C. tropicalis* e *C. glabrata* apresentando baixos valores de CIM. Em contraste, as CIMs são maiores para *C. parapsilosis* e *C. guilliermondii* devido a substituições de aminoácidos naturalmente presentes no *hotspot* da proteína-alvo Fks1p. Substituições análogas em outras espécies de *Candida* também resultam em aumento da CIM e em potencial resistência clínica à terapia com micafungina. Dessa forma, e considerando que os pontos de corte são espécie-específicos, a identificação em nível de espécie é fundamental e deve ser sempre priorizada.

Assim como em outras equinocandinas, a resistência adquirida foi descrita e associada a mutações em regiões de *hotspots* dos genes-alvo *FKS* (1). Estudos com modelos animais de laboratório demonstraram muita resistência cruzada entre as quatro equinocandinas atualmente disponíveis (anidulafungina, caspofungina, micafungina e rezafungina) a esses isolados (1). No entanto, podem existir diferenças sutis dependendo do genótipo específico (1, 2).

O Subcomitê de Testes de Suscetibilidade Antifúngica (BRCAST/EUCAST-AFST) do European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing determinou pontos de corte para a micafungina em espécies de *Candida*.

Na versão 3.0 deste documento de justificativa, as distribuições de CIM foram enriquecidas com um novo conjunto de dados, o ECOFF, e o ponto de corte para *C. albicans* aumentou em uma diluição; os pontos de corte foram estabelecidos para *C. dubliniensis* e *C. tropicalis*, e os ECOFFs foram definidos para cinco espécies adicionais.

Na versão 4.0 deste documento de justificativa, foram adicionados pontos de corte clínicos para *C. auris*.

<b>2. Dosagem</b>	
<b>Adultos (16 anos ou mais)</b>	<b>Micafungina SPC *</b>
Candidíase invasiva	
Dose mais comum	100 mg/dia (peso ≥ 40 kg); 2 mg/kg/dia em pacientes com peso < 40 kg
Esquema para dose máxima	200 mg/dia (peso ≥ 40 kg); 4 mg/kg/dia em pacientes com peso < 40 kg
Candidíase esofágica	150 mg /dia
<b>Neonatos (4 meses – 15 anos de idade)</b>	
Candidíase invasiva	
Dose mais comum para candidíase invasiva	100 mg/dia (peso ≥ 40 kg); 2 mg/kg/dia em pacientes com peso < 40 kg
Esquema de dose máxima	200 mg/dia (peso ≥ 40 kg); 4 mg/kg/dia em pacientes com peso < 40 kg
Candidíase esofágica	2,5 mg/kg/dia (peso ≥30 kg); não exceder 150 mg/dia; 3 mg/kg em pacientes com peso ≤30 kg
<b>Neonatos (&lt; 4 meses de idade)</b>	
Dose mais comum para candidíase invasiva	4 mg/kg/dia
Esquema de dose máxima	10 mg/kg/dose se houver suspeita de infecção do sistema nervoso central (SNC)
Formulações disponíveis	iv

\* Documento informativo do produto Micafungina – EMA EPAR, atualizado em 01/08/2024. <https://www.ema.europa.eu/en> acessado em 25/06/2024.

### 3a. Distribuição de CIMs (números) e valores de pontos de corte epidemiológicos (ECOFF) (mg/l)

	N	0,001	0,002	0,004	0,008	0,016	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	(T)ECOFF*
<i>Candida albicans</i>	3165	11	117	601	1046	1207	131	42	7	1	1						1					0,03
<i>Candida auris</i>	150				1	8	43	70	21	4	3											0,25
<i>Candida dubliniensis</i>	165		5	2	36	69	45	7						1								0,06
<i>Candida glabrata</i>	1244			23	225	491	434	40	11	4	2	7	4	3								0,06
<i>Candida guilliermondii</i>	119								21	58	32	8										1
<i>Candida kefyr</i>	236					16	112	91	15	1	1											0,125
<i>Candida krusei</i>	785			1		8	30	265	379	81	10	5	5		1							0,25
<i>Candida lusitanae</i>	148					1	27	88	26	2	2	2										0,125
<i>Candida parapsilosis</i>	1490					3	1		6	58	190	739	468	25								4
<i>Candida tropicalis</i>	448			9	39	187	149	47	11	4		1	1									0,06
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	72						2	8	36	26												(0,5)*

\* Valores provisórios de ECOFF (T)ECOFF foram determinados para distribuições de CIMs com apenas 3 conjuntos de dados.

As distribuições de CIM foram determinadas utilizando a metodologia BrCAST/EUCAST E.Def 7.4.

A tabela inclui as distribuições de CIM disponíveis no momento da definição dos pontos de corte. Essas distribuições representam a combinação de múltiplas fontes de dados (3-15 espécies) e de períodos. As distribuições são usadas para definir os pontos de corte epidemiológicos (ECOFFs) e fornecem indicações dos valores de CIMs para organismos que apresentam mecanismos de resistência adquiridos ou mutacionais. Não devem ser usados para inferir taxas de resistência.

3b. Distribuição de CIMs (%)# e valores de pontos de corte epidemiológicos (ECOFF) (mg/l)																						
	N	0,001	0,002	0,004	0,008	0,016	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	(T)ECOFF*
<i>Candida albicans</i>	3165		4	19	33	38	4	1														0,03
<i>Candida auris</i>	150				1	5	29	47	14	3	2											0,25
<i>Candida dubliniensis</i>	165		3	1	22	42	27	4						1								0,06
<i>Candida glabrata</i>	1244			2	18	39	35	3	1			1										0,06
<i>Candida guilliermondii</i>	119								18	49	27	7										1
<i>Candida kefyr</i>	236					7	47	39	6													0,125
<i>Candida krusei</i>	785					1	4	34	48	10	1	1	1									0,25
<i>Candida lusitanae</i>	148					1	18	59	18	1	1	1										0,125
<i>Candida parapsilosis</i>	1490									4	13	50	31	2								4
<i>Candida tropicalis</i>	448			2	9	42	33	10	2	1												0,06
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	72						3	11	50	36												(0,5)*

# Os valores percentuais são arredondados para o número inteiro mais próximo. Conseqüentemente, a soma pode divergir ligeiramente de 100%.

\*Valores ECOFF, (T)ECOFF foram determinados para distribuições de CIM com apenas 3 conjuntos de dados.

Os valores de CIM foram determinados com a metodologia BrCAST/EUCAST E.Def 7.4.

A tabela inclui as distribuições de CIM disponíveis quando os pontos de corte foram definidos. Elas representam distribuições combinadas de múltiplas fontes de dados (3-15 espécies) e de períodos. As distribuições são usadas para definir os pontos de corte epidemiológicos (ECOFF) e fornecer indicações de CIMs para organismos com mecanismos de resistência adquiridos ou mutacionais. Elas não devem ser usadas para inferir taxas de resistência.

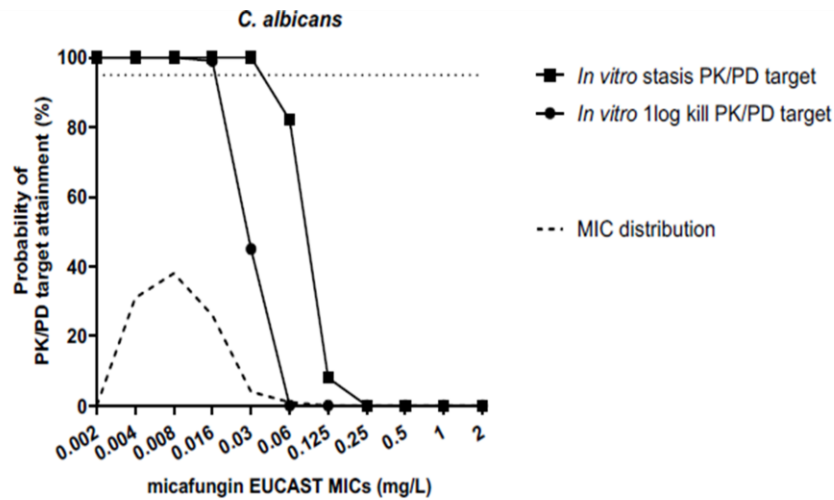
<b>4. Farmacocinética</b>						
	<b>Adultos (micafungina bula da EMA)</b>	<b>Adultos (3)</b>	<b>Pacientes hematológicos (n=10) (4)</b>	<b>Pacientes de UTI de 4 estudos, (n= 151) (5)</b>	<b>Crianças &lt;5 anos (6)</b>	<b>Crianças &gt;5 anos (6)</b>
<b>Dose</b>	100 mg/dia		100 mg/dia	100 mg/dia	2 mg/kg	2 mg/kg
<b>Cmax (mg/L), média/mediana (variação, SD)</b>			10,8 (8,84–13,0)	5,7 (4,7–7,7)	4,66 (2,21)	11,01 (7,53)
<b>Cmin (mg/L), média/mediana (variação)</b>			2,02 (1,65–2,51)	1,36 (1,11–1,8)		
<b>Depuração total do corpo, média/mediana (variação) (SD), (%CV)</b>	(9-18) ml/h/kg*	1,165 (0,83-1,23) L/h*	1,01 (21,3%)	1,43 (1,1–1,5) L/h*	42,72 (18,78) ml/h/kg	28,52 (8,10) ml/h/kg
<b>T ½ (h), média/mediana (variação)</b>	(10-17)			9,8 (8,2–13,3)		
<b>AUC<sub>0-24h</sub> (mg.h/L) média/mediana (variação)</b>	115	(81,3 – 121,06)	98,6 (83,7-118,4)	78,7 (65,7–89,6)	10,13	13,81
<b>Fração livre (%)</b>	<1%				72,19	0,43
<b>Volume de distribuição em estado de equilíbrio (L), média/mediana (variação) (%CV)</b>	(18-19)	10,43 (compartimento central)	18,78 (48%)	20,3 (13–28,7)	<1%	<1%
<b>Comentários</b>	* Depuração aumenta com peso corporal em pacientes >66 kg (3, 7) As células ficam vazias quando os dados ainda não estão disponíveis.					

<b>5. Farmacodinâmica</b>		
<b>Alvo PK/PD <i>in vitro</i>, teste de CIM</b>	<b><i>C. albicans</i> (N=4) (8)</b>	<b><i>C. parapsilosis</i> (N=3) (9)</b>
<b>fAIC/CIM para estase, BRCAST/EUCAST</b>	2,8	0,60
<b>fAIC/CIM para 1 log morte, BRCAST/EUCAST</b>	7,9	
<b>fAIC/CIM para 50% Emax, BRCAST/EUCAST</b>		0,31
<b>fAIC/CIM para 10% Emax, BRCAST/EUCAST</b>		0,07
<b>fAIC/CIM para 5% Emax, BRCAST/EUCAST</b>		0,04
<b>Comentários</b>	<p>Os alvos farmacodinâmicos da micafungina contra espécies de <i>Candida</i> spp. ainda não foram determinados em modelos animais utilizando o método BrCAST/EUCAST. No entanto, dados farmacodinâmicos e estudos de ponte pré-clínica para a clínica sugerem que isolados com mutações em <i>Fks1</i> e elevação do CIM não podem ser adequadamente tratados com micafungina (8, 9). Portanto, recomenda-se uma análise farmacodinâmica realizada conforme a metodologia BrCAST/EUCAST (2, 10).</p> <p>Foram adicionados 10% de soro humano ao modelo <i>in vitro</i> para considerar a ligação proteica. Nenhuma diferença foi observada entre as porcentagens de soro mais altas. O modelo foi validado com base em dados de animais (8, 9).</p> <p>Os valores de fAIC/CIMs foram calculados considerando 99,75% de ligação às proteínas.</p> <p>As células ficam vazias quando os dados ainda não estão disponíveis.</p>	

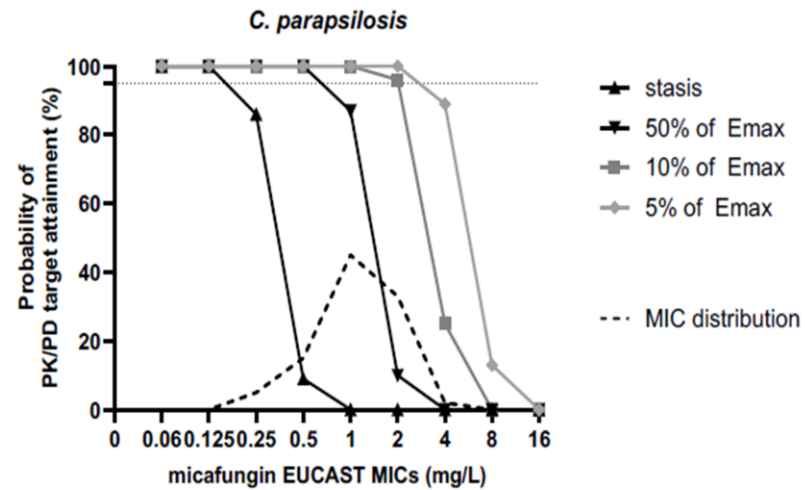
AIC: área de Incerteza Clínica.

## 6. Simulações de Monte Carlo e pontos de corte PK/PD

A probabilidade de atingir o alvo foi calculada por meio de simulação de Monte Carlo do  $tAUC_{0-24}$  de  $97 \pm 29$  mg·h/L para uma dose intravenosa de 100 mg, utilizando os alvos PK/PD *in vitro* descritos na Seção 5 e considerando 99,75% de ligação às proteínas, conforme descrito anteriormente (8, 9).



Maria-loanna Beredaki et al JAC2023 (9)



Maria-loanna Beredaki et al AAC2023 (10)

## 7. Dados Clínicos

### **Candidíase invasiva:**

Micafungina (100 mg) foi comparada à anfotericina lipossomal no tratamento de candidemia e de candidíase invasiva em adultos. O delineamento do estudo foi um ensaio duplo-cego, randomizado, multinacional, de não inferioridade. O desfecho primário foi o sucesso terapêutico, definido como resposta clínica e micológica ao final do tratamento. De 264 indivíduos que receberam micafungina, 202 foram incluídos nas análises do protocolo, e o número foi semelhante no braço da anfotericina lipossomal. O sucesso terapêutico foi similar entre micafungina e anfotericina lipossomal (89,6% e 89,5% nos braços de micafungina e de anfotericina lipossomal, respectivamente). A eficácia foi independente da espécie de *Candida*, do sítio primário de infecção, da presença de neutropenia, do escore APACHE II e da remoção ou substituição do cateter durante o estudo (11).

Micafungina em duas doses (100 e 150 mg/dia) foi comparada à caspofungina (70 mg seguidos de 50 mg) no tratamento de candidemia e de candidíase invasiva em adultos. O delineamento do estudo foi um ensaio duplo-cego, randomizado, multinacional, de não inferioridade. O desfecho primário foi o sucesso terapêutico, definido clínica e micologicamente ao final da terapia intravenosa cega. Na população modificada por intenção de tratar, 191, 199 e 188 pacientes foram designados para micafungina 100 mg/dia, micafungina 150 mg/dia e caspofungina, respectivamente. O sucesso terapêutico foi similar entre os diferentes tratamentos (76,4%, 71,4% e 72,3% dos pacientes nos grupos de micafungina 100 mg/dia, 150 mg/dia e caspofungina, respectivamente). O tempo médio para negatização da cultura foi de dois dias nos grupos de micafungina 100 mg/dia e caspofungina, em comparação com três dias no grupo de micafungina 150 mg/dia. Não houve diferenças significativas na mortalidade, nas infecções recorrentes ou emergentes (infecções invasivas desenvolvidas durante o tratamento ou no período de seguimento) ou nos eventos adversos entre os braços do estudo (Pappas et al., Clin. Inf. Dis. 2007; 45: 883–93).

Micafungina foi comparada à anfotericina lipossomal no tratamento de candidemia e de candidíase invasiva em crianças < 16 anos. O desenho do estudo foi um ensaio duplo-cego, randomizado, multinacional. O desfecho primário foi o sucesso terapêutico, definido como resposta clínica e micológica ao final do tratamento. Na população modificada por intenção de tratar, 48 pacientes receberam micafungina (2 mg/kg) e 50, anfotericina lipossomal B (3 mg/kg). O sucesso terapêutico foi similar entre os dois tratamentos (72,9% e 76,0% para micafungina e anfotericina lipossomal, respectivamente) (12).

Infecções de escape em pacientes com candidíase invasiva tratados com micafungina foram relatadas. Foram identificados 12 casos de avanço entre 649 pacientes que receberam pelo menos 3 doses de micafungina (1,8%). Seis dos 12 casos envolveram *C. parapsilosis*, todos com sequência gênica-alvo do tipo selvagem; 5/12 envolveram *C. glabrata* (4/5 com mutação em *hotspot* do gene-alvo); 2/12 envolveram *C. tropicalis* (1/2 com mutação em *hotspot* do gene-alvo); e 4/12 envolveram uma de cada: *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. krusei* ou levedura não especificada (1/2 dos isolados disponíveis com mutação em *hotspot* do gene-alvo). Cinco casos envolveram duas espécies. A principal conclusão foi que *C. parapsilosis*, que apresenta uma alteração naturalmente ocorrente no gene alvo, esteve super-representada nos casos de avanço, mas esses casos não foram associados à resistência adquirida. A maioria dos demais casos envolveu isolados com resistência adquirida e alterações em *hotspots* de *Fks* (13).

Em um estudo retrospectivo observacional de coorte, incluindo 307 pacientes únicos com candidemia por *C. parapsilosis*, dos quais 126 (41%) receberam fluconazol e 181 (59%) receberam equinocandina, a mortalidade foi equivalente entre os grupos (fluconazol: 9,5% vs equinocandina: 9,9%; OR 1,05; IC 95% 0,49–2,26) (14).

Estudos retrospectivos demonstraram boa eficácia clínica contra infecções por *C. auris* (15-17). Mutantes *Fks* foram descritos e associados à falha clínica. O CDC (<https://www.cdc.gov/candida-auris/hcp/clinical-care/index.html>), bem como as diretrizes europeias (18), recomenda equinocandinas como terapia de primeira linha para infecções invasivas por *C. auris*. Dados pré-clínicos mostraram que a micafungina não foi eficaz contra isolados de *C. auris* do clado I com CIMs  $\geq$  1 mg/L que apresentavam mutações no gene *FKS1* em um modelo de infecção em *Galleria mellonella* (19).

Um estudo retrospectivo de 12 pacientes com >1 cultura positiva para *C. auris*, a maioria (92%) tratada com micafungina, mostrou que 10 (83%) atenderam aos critérios de sucesso clínico, definidos como ausência de mortalidade por qualquer causa, recorrência de *C. auris* e readmissão relacionada à infecção aos 30 dias da primeira cultura positiva (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32310077/>).

## Candidíase Esofágica

A micafungina (150 mg) foi comparada ao fluconazol (200 mg) no tratamento de candidíase esofágica em pacientes com idade > 16 anos. O delineamento do estudo consistiu em um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e de não inferioridade. O desfecho primário foi a cura endoscópica e clínica ao final da terapia, bem como nas avaliações de duas e quatro semanas após o término do tratamento. Um total de 523 pacientes foi incluído. A taxa de sucesso terapêutico foi semelhante entre os dois grupos: a taxa de cura endoscópica foi de 87,7% nos pacientes tratados com micafungina e de 88,0% nos tratados com fluconazol. As taxas de sucesso clínico foram de 94,2% e 94,6%; as taxas globais de sucesso terapêutico foram de 87,3% e 87,2%, e a incidência geral de recidiva (até a quarta semana) foi de 15,2% e 11,3% nos grupos micafungina e fluconazol, respectivamente. A maioria dos casos (98%) foi causada por *C. albicans* (20).

### Profilaxia:

A micafungina (50 mg) foi comparada ao itraconazol (5 mg/kg) na profilaxia de infecções fúngicas invasivas em receptores de transplante de células-tronco hematopoéticas. O estudo foi conduzido como um ensaio clínico multicêntrico, randomizado, aberto e de não inferioridade. O desfecho primário foi a ausência de infecção fúngica invasiva comprovada, provável ou suspeita durante os 42 dias de tratamento e até quatro semanas após o término da terapia. Dos 287 pacientes incluídos, 283 foram considerados avaliáveis para eficácia (136 no grupo de micafungina e 147 no grupo de itraconazol, na análise por intenção de tratamento). A taxa de sucesso terapêutico não diferiu estatisticamente entre os grupos: 92,6% para micafungina e 94,6% para itraconazol. A taxa de infecção fúngica invasiva comprovada ou provável (excluindo as suspeitas) foi numericamente maior no grupo de micafungina (4,4%) do que no grupo de itraconazol (1,4%) (21).

A micafungina (50 mg ou 1 mg/kg para pacientes com peso <50 kg) também foi comparada ao fluconazol (400 mg ou 8 mg/kg para pacientes com peso <50 kg) na profilaxia de infecções fúngicas invasivas em receptores de transplante de células-tronco hematopoéticas. O estudo teve delineamento randomizado, duplo-cego, multicêntrico, de fase III, de caráter comparativo. O sucesso terapêutico foi definido como a ausência de infecção fúngica invasiva suspeita, comprovada ou provável até o término da terapia, e a ausência de infecção comprovada ou provável até quatro semanas após o término do tratamento. Um total de 882 pacientes adultos e pediátricos foi incluído, dos quais 830 foram avaliáveis quanto à eficácia (397 no grupo de micafungina e 433 no grupo de fluconazol). A eficácia global foi superior para micafungina (80% vs. 73,5%;  $p = 0,03$ ), resultado atribuído principalmente ao maior número de infecções invasivas por *Aspergillus* no grupo fluconazol (22).

## 8. Pontos de corte clínicos

	Grupo de organismo	Pontos de corte CIMs (mg/l)			Notas
		S ≤	R >	ATU	
Pontos de corte para espécies relacionadas	<i>C. albicans</i>	0,03	0,03		
	<i>C. auris</i>	0,25	0,25		
	<i>C. dubliniensis</i>	0,06	0,06		
	<i>C. glabrata</i>	0,06	0,06		
	<i>C. parapsilosis</i>	4	4		* <i>C. parapsilosis</i> é um microrganismo de baixa virulência que apresenta uma alteração intrínseca no gene-alvo, e as CIMs das equinocandinas são mais elevadas do que as de outras espécies de <i>Candida</i> . Ensaios clínicos sugerem que as equinocandinas podem ser utilizadas no tratamento de infecções invasivas causadas por <i>C. parapsilosis</i> . No entanto, casos de infecção de escape por <i>C. parapsilosis</i> têm sido significativamente associados ao tratamento com micafungina (e caspofungina), e as equinocandinas geralmente não são recomendadas como agentes de primeira linha para infecções graves causadas por <i>C. parapsilosis</i> .
	<i>C. tropicalis</i>	0,06	0,06		
Os pontos de corte baseiam-se em dados PK, dados PK/PD em animais de laboratório, dados microbiológicos e experiência clínica.					
Espécies sem pontos de corte	<p>As CIMs para <i>C. krusei</i> são aproximadamente duas diluições maiores do que as para <i>C. albicans</i>. Além disso, apenas um pequeno número de casos envolveu essa espécie nos ensaios clínicos. Isso significa que não há evidências suficientes para indicar se a população selvagem de <i>C. krusei</i> é sensível à micafungina. Portanto, para <i>C. krusei</i>, não há evidências suficientes (ES) para definir pontos de corte.</p> <p>A definição de pontos de corte clínicos requer informações sobre dados de resultados clínicos específicos da espécie, que geralmente não existem para espécies que não sejam patógenos comuns. Para a interpretação das CIMs de espécies para as quais não foram definidos pontos de corte clínicos, consulte o documento “Orientações do BrCAST/EUCAST sobre a interpretação de CIMs para leveduras raras sem pontos de corte em tabelas de pontos de corte”, disponível no site do BrCAST/EUCAST (O que fazer quando não há pontos de corte - orientações para leveduras raras).</p>				
Qualificações clínicas	<p>A EMA considera a micafungina uma terapia apropriada para adultos e crianças com candidíase invasiva, para profilaxia de infecção fúngica invasiva em populações especiais de pacientes, especificamente em adultos, e também para candidíase esofágica quando o tratamento intravenoso é indicado.</p> <p>É importante notar que a micafungina se liga quase universalmente a proteínas e, assim como as outras equinocandinas, não penetra adequadamente no SNC, exceto em neonatos.</p> <p>Na licença da EMA para a micafungina, há um comentário recomendando cautela no uso do agente devido à observação de tumores hepáticos em ratos. As implicações clínicas dessa observação são desconhecidas. Consulte a especificação do produto da EMA para obter mais informações.</p>				

Posologia	<p>Os pontos de corte clínicos aplicam-se a pacientes com 4 meses de idade ou mais, com candidíase invasiva, que recebem a dose intravenosa padrão de 100 mg/dia para pacientes <math>\geq</math> 40 kg e de 2 mg/kg/dia para pacientes <math>&lt;</math> 40 kg. A dose licenciada para candidíase esofágica em adultos é de 150 mg/dia (3 mg/kg/dia). A dose pode ser aumentada para 200 mg/dia em pacientes <math>\geq</math>40 kg ou para 4 mg/kg/dia em pacientes <math>&lt;</math>40 kg, quando necessário.</p> <p>Para crianças, incluindo neonatos <math>&lt;</math> 4 meses de idade, a dose licenciada é de 4 mg/kg, exceto quando há suspeita de infecção no SNC, em que deve ser utilizada a dose máxima (10 mg/kg).</p>
Comentário adicional	<p>Isolados com CIMs elevadas e mutações nas regiões <i>hotspot</i> do gene-alvo têm sido associados a falhas clínicas ou a infecções de escape. A maioria dessas mutações confere resistência cruzada às três equinocandinas em estudos com animais; portanto, tais isolados são classificados como resistentes às equinocandinas até que mais experiência clínica com a micafungina seja obtida. As CIMs de micafungina para isolados com mutações nas regiões <i>hotspot</i> do gene-alvo são: <i>C. albicans</i> <math>&gt;</math> 0,03 mg/l; <i>C. glabrata</i> <math>&gt;</math> 0,016 mg/l; <i>C. tropicalis</i> <math>&gt;</math> 0,06 mg/l e <i>C. krusei</i> <math>&gt;</math> 0,5 mg/l (23).</p> <p>Uma exceção a essa regra geral podem ser os mutantes de <i>C. glabrata</i> com CIMs baixas (<math>&lt;</math>ECOFF), uma vez que observações preliminares indicam que a eficácia da micafungina pode ser menos afetada do que a de anidulafungina e caspofungina (2). Assim, os pontos de corte clínicos propostos foram estabelecidos para categorizar isolados com CIMs elevadas e mutações nas regiões <i>hotspot</i> do gene-alvo como resistentes.</p>

## Referências

1. Helleberg M, Jorgensen KM, Hare RK, Datcu R, Chowdhary A, Arendrup MC. Rezafungin in vitro activity against contemporary nordic clinical *Candida* isolates and *Candida auris* determined by the BRCAST/EUCAST reference method. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(4):e02438-19.
2. Arendrup MC, Perlin DS, Jensen RH, Howard SJ, Goodwin J, Hope W. Differential in vivo activities of anidulafungin, caspofungin, and micafungin against *Candida glabrata* isolates with and without FKS resistance mutations. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(5):2435-42.
3. 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(3):329-31.
4. Muilwijk EW, Maertens JA, van der Velden W, Ter Heine R, Colbers A, Burger DM, et al. Pharmacokinetics of extended dose intervals of micafungin in haematology patients: optimizing antifungal prophylaxis. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(11):3095-101.
5. Mainas E, Apostolopoulou O, Siopi M, Apostolidi S, Neroutsos E, Mirfendereski H, et al. Comparative pharmacokinetics of the three echinocandins in ICU patients. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(10):2969-76.
6. Undre NA, Stevenson P, Freire A, Arrieta A. Pharmacokinetics of micafungin in pediatric patients with invasive candidiasis and candidemia. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31(6):630-2.
7. Hall RG, Swancutt MA, Gumbo T. Fractal geometry and the pharmacometrics of micafungin in overweight, obese, and extremely obese people. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(11):5107-12.
8. Beredaki MI, Arendrup MC, Andes D, Meletiadis J. Development of an in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic model in the presence of serum for studying micafungin activity against *Candida albicans*: a need for revision of CLSI susceptibility breakpoints. *J Antimicrob Chemother.* 2023;78(6):1386-94.
9. Beredaki MI, Pournaras S, Meletiadis J. A new PK/PD target for assessing efficacy of micafungin against *Candida parapsilosis*. *J Antimicrob Chemother.* 2024;79(1):157-65.
10. Slater JL, Howard SJ, Sharp A, Goodwin J, Gregson LM, Alastruey-Izquierdo A, et al. Disseminated Candidiasis caused by *Candida albicans* with amino acid substitutions in Fks1 at position Ser645 cannot be successfully treated with micafungin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(7):3075-83.
11. 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(9572):1519-27.
12. Queiroz-Telles F, Berezin E, Leverger G, Freire A, van der Vyver A, Chotpitayasunondh 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(9):820-6.
13. Pfeiffer CD, Garcia-Effron G, Zaas AK, Perfect JR, Perlin DS, Alexander BD. Breakthrough invasive candidiasis in patients on micafungin. *J Clin Microbiol.* 2010;48(7):2373-80.
14. Chiotos K, Vendetti N, Zaoutis TE, Baddley J, Ostrosky-Zeichner L, Pappas P, et al. Comparative effectiveness of echinocandins versus fluconazole therapy for the treatment of adult candidaemia due to *Candida parapsilosis*: a retrospective observational cohort study of the Mycoses Study Group (MSG-12). *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(12):3536-9.
15. Giacobbe DR, Mikulska M, Vena A, Di Pilato V, Magnasco L, Marchese A, et al. Challenges in the diagnosis and treatment of candidemia due to multidrug-resistant *Candida auris*. *Front Fungal Biol.* 2023;4:1061150.
16. Pandya N, Cag Y, Pandak N, Pekok AU, Poojary A, Ayoade F, et al. International multicentre study of *Candida auris* infections. *J Fungi (Basel).* 2021;7(10):878.
17. Prayag PS, Patwardhan SA, Joshi RS, Dhupad S, Rane T, Prayag AP. Comparative efficacies of the three echinocandins for *Candida auris* candidemia: real world evidence from a tertiary centre in India. *Med Mycol.* 2024;62(7):myae065.
18. Cornely OA, Sprute R, Bassetti M, Chen SC-A, Groll AH, Kurzai O, et al. Global guideline for the diagnosis and management of Candidiasis: An initiative of the ECMM in cooperation with ISHAM. Full version for supplementary appendix. in press.
19. Kroustalli V, Pournaras S, Meletiadis J. In vivo efficacy of micafungin against FKS mutants of *Candidozyma auris* in the *Galleria mellonella* infection

model. 12th Trends in Medical Mycology 2025 (TIMM-12).Poster number P002.

20. de Wet NT, Bester AJ, Viljoen JJ, Filho F, Suleiman JM, Ticona E, et al. A randomized, double blind, comparative trial of micafungin (FK463) vs. fluconazole for the treatment of oesophageal candidiasis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21(7):899-907.

21. Huang X, Chen H, Han M, Zou P, Wu D, Lai Y, et al. Multicenter, randomized, open-label study comparing the efficacy and safety of micafungin versus itraconazole for prophylaxis of invasive fungal infections in patients undergoing hematopoietic stem cell transplant. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18(10):1509-16.

22. 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(10):1407-16.

23. Arendrup MC, Garcia-Effron G, Lass-Flörl C, Lopez AG, Rodriguez-Tudela JL, Cuenca-Estrella M, et al. Echinocandin susceptibility testing of *Candida* species: comparison of BRCast/EUCAST EDef 7.1, CLSI M27-A3, Etest, disk diffusion, and agar dilution methods with RPMI and isosensitest media. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(1):426-39.