

Justificativa para os pontos de corte clínicos do BrCAST-EUCAST

Agente	Fluconazol
--------	------------

Versão atual	4.0	Junho de 2026
Versões anteriores	3.0	4 de fevereiro de 2020
	2.0	15 de janeiro de 2013
	1.0	6 de julho de 2007

Prefácio

BrCAST / EUCAST

O Comitê Europeu de Testes de Sensibilidade a Antimicrobianos (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 de pontos de corte para antimicrobianos ativos na Europa. O EUCAST foi criado pela ESCMID em 1997, reestruturado no período de 2001-2002 e opera em sua forma atual desde 2002. As atribuições atuais do EUCAST incluem: harmonizar pontos de corte clínicos para medicamentos já existentes na Europa; determinar pontos de corte clínicos para novos medicamentos; definir pontos de corte epidemiológicos (microbiológicos); revisar pontos de corte conforme necessário; harmonizar a metodologia para testes de sensibilidade a antimicrobianos; desenvolver um site com distribuições de CIM (Concentração Inibitória Mínima) e de diâmetros de halo de inibição de agentes antimicrobianos para uma ampla gama de microrganismos; e manter articulação com agências governamentais e redes europeias que atuam nas áreas de resistência a antimicrobianos e vigilância da resistência.

Informações sobre o BrCAST/EUCAST e os pontos de corte do BrCAST/EUCAST estão disponíveis nos sites do BrCAST/EUCAST em <https://brcast.org.br/subcomite-de-antifungicos/> e <http://www.EUCAST.org>.

Documentos de justificativa do BrCAST/EUCAST

Os documentos de justificativa do BrCAST/EUCAST resumem as informações que fundamentam os pontos de corte clínicos do EUCAST.

Disponibilidade dos documentos do BrCAST/EUCAST

Todos os documentos do EUCAST estão disponíveis gratuitamente nos sites do BrCAST/EUCAST em <https://brcast.org.br/subcomite-de-antifungicos/http://www.EUCAST.org>

Citação de documentos do BrCAST/EUCAST

Os direitos autorais sobre todos os documentos e dados publicados no site do BrCAST/EUCAST pertencem ao BrCAST/EUCAST. Todos estão disponíveis gratuitamente para reutilização, desde que haja referência ao site do BrCAST/EUCAST e que os documentos e os dados não sejam revendidos. Qualquer publicação secundária dos dados deve incluir a declaração: "Estes dados (ou este documento) foram produzidos, em parte, sob contratos de prestação de serviços do ECDC, são disponibilizados gratuitamente pelo BrCAST/EUCAST e podem ser acessados livremente nos sites do BrCAST/EUCAST em <https://brcast.org.br/subcomite-de-antifungicos/www.eucast.org> . As recomendações do BrCAST/EUCAST são atualizadas frequentemente, e as versões mais recentes estão disponíveis em [https://brcast.org.br/subcomite-de-antifungicos/ www.eucast.org](https://brcast.org.br/subcomite-de-antifungicos/www.eucast.org) "

Este documento de justificativa deve ser citado da seguinte forma: "European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Fluconazole: Rationale for the clinical breakpoints, version 4.0, 2026. [https://brcast.org.br/subcomite-de-antifungicos/ http://www.eucast.org](https://brcast.org.br/subcomite-de-antifungicos/http://www.eucast.org) "

1. Introdução

O fluconazol é um agente antifúngico triazólico ativo contra espécies de *Candida*. O fluconazol é uma terapia apropriada, seja como tratamento inicial ou de consolidação (dependendo do hospedeiro, da gravidade da infecção e da suscetibilidade do isolado de *Candida* causador da infecção), para: candidemia em pacientes neutropênicos e não neutropênicos, candidíase disseminada crônica, candidíase cutânea disseminada neonatal, infecções do trato urinário, infecções do trato respiratório inferior, osteomielite, artrite, infecções da vesícula biliar, do pâncreas e do peritônio, endocardite, pericardite, flebite supurativa, miocardite, meningite e endoftalmite causadas por espécies de *Candida*, bem como candidíase mucocutânea não genital e candidíase genital. Além disso, o fluconazol pode ser utilizado na prevenção de infecções por *Candida* após transplante de células-tronco e de órgãos sólidos, bem como em pacientes neutropênicos. Ademais, o fluconazol é indicado para o tratamento de meningite criptocócica e de algumas dermatomicoses. As indicações clínicas podem variar entre os países.

A atividade *in vitro* do fluconazol contra espécies de *Candida* não é uniforme. *C. albicans*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis* tendem a apresentar valores de CIM (Concentração Inibitória Mínima) relativamente baixos, enquanto os de *C. glabrata* tendem a ser mais elevados. Além disso, *C. krusei* é intrinsecamente resistente ao fluconazol. Portanto, deve-se empregar todos os esforços para identificar *Candida* ao nível da espécie quando o fluconazol for utilizado. Ademais, as taxas de resistência variam entre os centros locais e dependem da exposição prévia individual do paciente.

O EUCAST AFST (Comitê Europeu de Testes de Suscetibilidade Antimicrobiana - subcomitê de Testes de Suscetibilidade a Antifúngicos) estabeleceu pontos de corte para o fluconazol em relação às espécies de *Candida*.

Na versão 3.0 deste documento de justificativa, os ECOFFs (valores de pontos de corte epidemiológicos) para *C. albicans*, *C. tropicalis* e *C. glabrata* foram revisados com base em novos conjuntos de dados cumulativos de CIM — obtidos exclusivamente por meio da metodologia do EUCAST — que sustentam um ECOFF mais baixo do que os estabelecidos originalmente com base em valores de CIM do EUCAST, do CLSI e do E-test®. Adicionalmente, o ponto de corte clínico para *C. glabrata* foi revisado para refletir a definição atualizada de "I" como "Suscetível, com exposição aumentada". Por fim, foram adotados novos pontos de corte para *C. dubliniensis*.

Na versão 4.0 deste documento de justificativa, o ECOFF para *C. tropicalis* foi aumentado em uma diluição (para 2 mg/L) e foi adicionada uma nota sobre a interpretação da CIM para *Candida auris*. O ECOFF para *C. albicans* e o TECOFF para *C. dubliniensis* foram elevados em uma diluição (para 1 mg/L).

2. Dosagem		
	Áustria, Bélgica, Dinamarca, Finlândia, França, Alemanha, Grécia, Itália, Países Baixos, Noruega, Espanha, Suécia, Suíça, Reino Unido	Turquia
Dose mais comum	400	200
Esquema de dose máxima	800	800
Formulações disponíveis	IV, cápsula, suspensão oral	IV, cápsula, suspensão oral

3a. Distribuições de CIM (números) e valores de ponto de corte epidemiológico (ECOFF) (mg/L)																					
	N	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
Candida albicans	2175					9	86	813	986	178	15	15	17	23	14	3	7	9			1
Candida dubliniensis	142						8	49	52	19	4	2	1		1	4	2				(1)
Candida glabrata	1289							2	4	6	45	243	488	271	59	51	74	46			16
Candida krusei	363										1		5	6	79	138	116	16	2		128
Candida parapsilosis	835						1	27	201	328	159	38	25	17	14	11	8	6			2
Candida tropicalis	551						1	23	203	217	51	21	9	9	4	4	4	5			2
Candida guilliermondii	66									1	1	20	17	8	6	1	3	9			(16)
Candida kefyr	69						1	2	34	23	4	1	1	2	1						(1)

Os valores de CIM foram determinados utilizando a metodologia do BrCAST/EUCAST.

A tabela inclui as distribuições de CIM disponíveis à época em que os pontos de corte foram estabelecidos. Elas representam distribuições combinadas provenientes de múltiplas fontes de dados e de múltiplos períodos. As distribuições são utilizadas para definir os pontos de corte epidemiológicos (ECOFF) e fornecer indicação dos valores de CIM para microrganismos com mecanismos de resistência adquiridos ou mutacionais. Elas não devem ser utilizadas para inferir taxas de resistência. Quando não há evidências suficientes, não foi determinado nenhum ponto de corte epidemiológico (ND).

*(T) ECOFF: um ECOFF provisório foi determinado devido a < 5 distribuições de CIM qualificadas terem sido agregadas, conforme indicado entre parênteses.

3b. Distribuições de CIM (%)# e valores de ponto de corte epidemiológico (ECOFF) (mg/L)

	N	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>	2175						4	37	45	8	1	1	1	1	1						1
<i>Candida dubliniensis</i>	142						6	35	37	13	3	1	1		1	3	1				(1)
<i>Candida glabrata</i>	1289										3	19	38	21	5	4	6	4			16
<i>Candida krusei</i>	363												1	2	22	38	32	4	1		128
<i>Candida parapsilosis</i>	835							3	24	39	19	5	3	2	2	1	1	1			2
<i>Candida tropicalis</i>	551							4	37	39	9	4	2	2	1	1	1	1			2
<i>Candida guilliermondii</i>	66									2	2	30	26	12	9	2	5	14			(16)
<i>Candida kefyr</i>	69						1	3	49	33	6	1	1	3	1						(1)

Os valores percentuais foram arredondados para o número inteiro mais próximo. Consequentemente, a soma pode divergir ligeiramente de 100%. Os valores de CIM foram determinados utilizando a metodologia do BrCAST/EUCAST.

A tabela inclui as distribuições de CIM disponíveis à época em que os pontos de corte foram estabelecidos. Elas representam distribuições combinadas provenientes de múltiplas fontes de dados e de múltiplos períodos. As distribuições são utilizadas para definir os pontos de corte epidemiológicos (ECOFF) e fornecer indicação dos valores de CIM para microrganismos com mecanismos de resistência adquiridos ou mutacionais. Elas não devem ser utilizadas para inferir taxas de resistência. Quando não há evidências suficientes, não foi determinado nenhum ponto de corte epidemiológico (ND).

*(T) ECOFF: um ECOFF provisório foi determinado devido a < 5 distribuições de CIM qualificadas terem sido agregadas, conforme indicado entre parênteses.

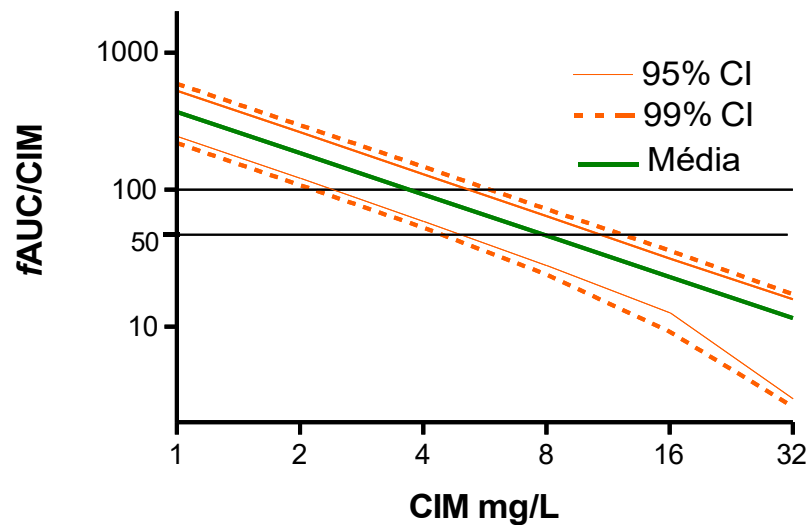
4. Farmacocinética											
Dose	Cápsula de 25 mg em voluntários saudáveis	100 mg iv/oral em pacientes com HIV	Cápsula de 200 mg em voluntários saudáveis	400 mg	800 mg	400 mg em pacientes de UTI	400 mg em pacientes cirúrgicos	800 mg em voluntários saudáveis	50 mg em pacientes idosos	2-8 mg/kg em crianças	6 mg/kg a cada 72 horas em neonatos
Biodisponibilidade oral	>90%										
C _{max} ± SD (variação) [%CV] (mg/L)	0,45 ± 0,06	2,34 ± 0,46	3,4 ± 0,5	18,9-30,6	34	20 [14%]	25 (22–28)	34 [6]	1.54		
T _{max} (h)	4,0 ± 1,9	2,8 ± 2,34	4,9 ± 1,7	0,5-1,5 h para oral					1,3h		
C _{min} (mg/L)				21-23 (IV estado estacionário)		14 [11%]	15 (10–20)	20 (NR)			
Clearance total corporal (L/h)											
T ½ (h), média (variação)		39,7 ± 16,75		31-37,2					46,2	15-18h	D1=74 (44-185), D13=47(27-68)
AUC _{24h} (mg.h/L)	19,9 ± 3,3	106 ± 41,44	151,3 ± 31,1	350	813,27	359 [259%]	409 (336–482)	608 (118)	76,4 ± 20,3	38 por 1 mg/kg unidade de dose	D1=271 (173-385), D13=360 (167-566)
Fração livre (%)				88-89 ^a							
Volume de distribuição (L/kg)				0,7-0,8						0,88	D1= 1,18 (1,07-1,47), D13= 1,33 (1,04-1,68)
Referências	(1)	(2)	(1)	Inserir referência à Nota Técnica do EUCAST sobre o fluconazol (3)		(4)	(5)	(6)	Resumo das Características do Medicamento, Rotulagem e Bula		
Comentários	O estado de equilíbrio é atingido após 4 a 5 dias sem dose de ataque e após 2 dias com dose de ataque. ^a Foi relatada uma maior ligação a proteínas (22,96 ± 3,60%) em pacientes com câncer (7).										

5. Farmacodinâmica

	<i>Candida</i> spp.	<i>Cryptococcus</i>		
<i>t</i> AUC/CIM associada a 50%/100% de eficácia máxima correspondendo à redução de 1 e 2 log ₁₀ de animais não tratados em modelo murino neutropênico de candidíase disseminada por <i>C. albicans</i> (8)	12-25/~100			
Valores de <i>t</i> AUC/CIM (média ± DP) associados à estase/redução de 1 log na carga fúngica em modelo murino neutropênico de candidíase disseminada por <i>C. auris</i> (9)	26,3 ± 18,5/~100			
<i>t</i> AUC/CIM associada a 50%/100% da eficácia máxima em modelo murino não neutropênico de candidíase disseminada por <i>C. albicans</i> (10)	45,4/60			
Dose/CIM (~ <i>f</i> AUC/CIM) associada ao sucesso clínico (3, 11)	>25-100			
Razão <i>t</i> AUC/MIC associada à estase em modelo murino não imunossuprimido de meningite criptocócica (12)		389 (308-454)		
Comentários	- A ligação a proteínas em camundongos é de 10-11% (PMID:10471550). - Para candidíase invasiva, recomenda-se atingir uma relação <i>f</i>AUC/CIM de pelo menos 100. Esse alvo é sustentado por dados clínicos apresentados na Tabela 2 da seção 7 deste documento. - As CIMs, na maioria dos estudos farmacodinâmicos, foram determinadas pela metodologia do CLSI. Visto que os valores dos pontos de corte epidemiológicos do CLSI e do BrCAST/EUCAST são atualmente idênticos (0,5 mg/L), os mesmos parâmetros farmacocinéticos/farmacodinâmicos (PK/PD) para <i>C. albicans</i> aplicam-se à metodologia do BrCAST/EUCAST.			

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

São apresentadas as probabilidades de alcance do alvo (PTA) para 400 mg/dia por via IV contra infecção por *C. albicans* em estado de equilíbrio.



As linhas horizontais indicam os alvos farmacocinéticos/farmacodinâmicos (PK/PD) de $fAUC/CIM$ de 100 e 50.

Os seguintes parâmetros farmacocinéticos foram utilizados para obter a PTA:

V_d 45 L, CV 12%

Meia-vida 32 h, CV 15%

Fração livre 88%

Os resultados das simulações para a dose oral de 400 mg não influenciam significativamente as conclusões (3).

7. Dados Clínicos

Existe uma relação linear quase 1:1 entre a AUC e a dose de fluconazol. Há também uma relação direta, embora imperfeita, entre a AUC ou a dose e o sucesso da resposta clínica ao tratamento da candidíase oral e — em menor grau — da candidemia. Da mesma forma, a cura é menos provável em infecções causadas por cepas com CIM mais elevada. As tabelas 1 e 2 apresentam dados que correlacionam o desfecho clínico com as CIMs obtidas pela metodologia BrCAST/EUCAST e com a relação dose/CIM. Mais de 90% dos pacientes responderam ao tratamento quando a CIM da levedura era ≤ 2 mg/L, considerando todos os casos (Tabela 1). Esses dados mostram que, com doses >100 mg/dia, todos os pacientes com isolados com CIMs ≤ 4 mg/L responderam ao tratamento. Mais de 90% dos pacientes com relação dose/CIM ≥ 100 também responderam ao tratamento (Tabela 2). (3)

Tabela 1. Correlação da CIM de fluconazol com o desfecho do tratamento com diferentes dosagens em pacientes com candidemia (58% *C. albicans*) ou candidíase orofaríngea (COF; 100% *C. albicans*)

CIM* (mg/L)	Doses de fluconazol % de sucesso clínico (N curados / N total)						Todos os casos % de sucesso clínico (N curados / N total)
	100 mg/day		>100 mg/day		Todas as doses		
	Candidemia	COF	Candidemia	COF	Candidemia	COF	
≤ 0,5	75 (3/4)	100 (21/21)	92 (95/103)	100 (5/5)	91 (98/107)	100 (26/26)	93 (124/133)
1	-	100 (4/4)	100 (6/6)	-	100 (6/6)	100 (4/4)	100 (10/10)
2	-	100 (1/1)	100 (1/1)	-	100 (1/1)	100 (1/1)	100 (2/2)
4	-	20 (1/5)	100 (3/3)	100 (4/4)	100 (3/3)	69 (5/9)	67 (8/12)
8	-	0 (0/15)	40 (2/5)	41 (7/17)	40 (2/5)	26 (7/32)	24 (9/37)
≥ 16	-	0 (0/19)	75 (3/4)	0 (0/41)	75 (3/4)	2 (0/60)	5 (3/64)

Tabela 2. Correlação da dose de fluconazol/CIM, AUC/CIM e fAUC/CIM com o desfecho do tratamento em pacientes com candidemia ou candidíase Orofaringea (COF).

Dose/CIM*	tAUC/CIM**	fAUC/CIM***	Variação das doses administradas	Variação das CIMs (mg/l) dos isolados	% Sucesso Clínico (N curados / N total)		
					Candidemia	COF	Todos
400-4800	359-4678	316- 4117	100-800	0.12 - 1	92 (102/111)	100 (5/5)	92 (107/116)
150-200	146-189	129-166	100-600	0.5 - 4	100 (3/3)	100 (21/21)	100 (24/24)
100	90	79	100-800	1 - 8	100 (4/4)	100 (5/5)	100 (9/9)
50	45	40	100-400	2 – 8	33 (1/3)	57 (4/7)	50 (5/10)
25	22	20	100-200	4 – 16	50 (1/2)	42 (8/19)	43 (9/21)
12,5	11	10	100-400	8 – 32	100 (1/1)	0 (0/34)	3 (1/35)
6,25	6	5	200	32	100 (1/1)	0 (0/22)	4 (1/23)
3,13	3	2	100-200	32 - 64	0 (0/1)	0 (0/19)	0 (0/20)

*CIMs determinadas pelo método do EUCAST (Subcomitê de Testes de Sensibilidade a Antifúngicos [ASFT] do Comitê Europeu de Testes de Sensibilidade a Antimicrobianos [EUCAST] da ESCMID; Documento Definitivo do EUCAST E.DEF 7.1: método para determinação da concentração inibitória mínima [CIM] de agentes antifúngicos para leveduras fermentadoras por meio de diluição em caldo (13)).

**Os valores de tAUC/CIM foram obtidos pela aplicação da seguinte equação: $tAUC = 0,99 \times Dose - 9,2$.

***A fAUC/CIM foi calculada levando-se em consideração que a fração de fluconazol não ligada a proteínas é de 88%.

8. Pontos de Corte Clínicos

	Grupo de Organismos	CIM dos pontos de corte (mg/L)		Notas
		S ≤	R >	
Pontos de corte de espécies relacionadas	<i>C. albicans</i>	2	4	
	<i>C. auris</i>	Nota	Nota	Nota: A sensibilidade ao fluconazol das cepas mais antigas de <i>C. auris</i> (que provavelmente representam o tipo selvagem, p. ex., CBS10913) era baixa (4 mg/L, determinada internamente pelo EUCAST), e isolados de <i>C. auris</i> com baixos valores de CIM para azóis ainda são relatados, particularmente na América do Sul. No entanto, a maioria dos isolados de <i>C. auris</i> apresenta valores de CIM para fluconazol >16 mg/L e mecanismos de resistência adquirida. Devido à escassez de isolados do tipo selvagem genuínos (não associados a surtos), não é possível estabelecer um ECOFF para o fluconazol. Os dados clínicos sobre isolados com CIMs mais baixos (≤ 16 mg/L) são muito limitados. Portanto, o EUCAST dispõe de dados insuficientes para embasar a terapia com fluconazol em <i>C. auris</i> , mesmo quando a CIM é baixa.
	<i>C. dubliniensis</i>	2	4	
	<i>C. glabrata</i>	0,001	16	Toda a população do tipo selvagem é classificada como “I” (Sensível, com exposição aumentada). Equipamentos semiautomatizados e sistemas de informação laboratorial privilegiam valores numéricos. O valor de 0,001 mg/L é arbitrário, definido apenas para evitar que, ocasionalmente, um microrganismo seja classificado erroneamente como “S”. Um número significativo de infecções envolve <i>C. glabrata</i> , para a qual as CIMs de fluconazol são ≤16 mg/L na ausência de mecanismos de resistência. Visto que há poucos agentes adequados para o tratamento de infecções do trato urinário e de mucosas monitoradas na atenção primária à saúde, o fluconazol pode ser uma escolha apropriada. Nos casos em que o fluconazol é o único agente antifúngico disponível para tratar infecções por <i>C. glabrata</i> , pode ser necessária a administração de uma dose mais elevada.
	<i>C. krusei</i>	-	-	
	<i>C. parapsilosis</i>	2	4	
	<i>C. tropicalis</i>	2	4	
	Os pontos de corte para essas espécies de <i>Candida</i> foram baseados em dados farmacocinéticos, microbiológicos e desfechos clínicos.			

Espécies sem pontos de corte	Espera-se que <i>C. krusei</i> seja resistente ao fluconazol, o que a torna um alvo pouco adequado para esse agente. Portanto, o BrCAST/EUCAST-AFST optou por não estabelecer pontos de corte (<i>breakpoints</i>) para fluconazol em <i>C. krusei</i> e recomenda o uso de um agente alternativo. Os valores de CIM e ECOFF para <i>C. guilliermondii</i> são, em cinco níveis de diluição (em série de duas vezes), superiores aos observados para <i>C. albicans</i>. Não há dados clínicos suficientes para determinar se essa espécie é ou não um alvo adequado do fluconazol. Consequentemente, o EUCAST não estabeleceu pontos de corte para essa espécie. Para a interpretação dos valores de CIM de espécies para as quais não foram definidos pontos de corte clínicos, consulte o documento "<i>EUCAST guidance on Interpretation of MICs for rare yeast without breakpoints in breakpoint tables</i>" ou orientações do EUCAST sobre a interpretação de CIMs para leveduras raras sem pontos de corte nas tabelas correspondentes), disponível no site do EUCAST (seção "<i>What to do when there are no breakpoints – guidance for rare yeasts</i>") ou BrCAST (Documentos (Subcomitê Antifúngico)).
------------------------------	---

Qualificações Clínicas	O BrCAST/EUCAST-AFST considera o fluconazol uma terapia apropriada para: • Terapia de consolidação para candidemia em pacientes neutropênicos e não neutropênicos, após confirmação da sensibilidade. • Candidíase disseminada crônica • Candidíase cutânea disseminada neonatal • Infecções do trato urinário, infecções do trato respiratório inferior, osteomielite, artrite, infecções da vesícula biliar, do pâncreas e do peritônio, endocardite, pericardite, flebite supurativa, miocardite, meningite e endoftalmite causadas por espécies de <i>Candida</i>. • Candidíase mucocutânea não genital. • Candidíase genital. • Meningite criptocócica. • Dermatomicose relacionada à <i>Candida</i>. O BrCAST/EUCAST-AFST considera o fluconazol uma profilaxia apropriada para: • Pacientes neutropênicos, particularmente se colonizados por <i>C. tropicalis</i>. • Receptores de transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas (TCTH). • Receptores de transplante de fígado de alto risco.
Dose	Os pontos de corte do BrCAST/EUCAST aplicam-se à administração oral e intravenosa de fluconazol nas doses de 400 a 800 mg por dia. Tipicamente, deve-se utilizar uma dose de ataque de 800 mg no primeiro dia, seguida de 400 mg; no entanto, em casos de infecções graves, índice de massa corporal (IMC) elevado ou infecções por <i>C. glabrata</i>, a dose pode ser aumentada para 800 mg diários (ou 12 mg/kg).

9. Exceções observadas para comitês nacionais individuais

Nenhuma

Referências

1. Pfaff G, Zimmermann T, Lach P, Yeates R, Simon G, Wildfeuer A. Pharmacokinetics and tolerance of fluconazole suppositories in healthy volunteers. *Arzneimittelforschung*. 1993;43(3):391-5.
2. DeMuria D, Forrest A, Rich J, Scavone JM, Cohen LG, Kazanjian PH. Pharmacokinetics and bioavailability of fluconazole in patients with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993;37(10):2187-92.
3. Rodriguez-Tudela JL, Almirante B, Rodriguez-Pardo D, Laguna F, Donnelly JP, Mouton JW, et al. Correlation of the MIC and dose/MIC ratio of fluconazole to the therapeutic response of patients with mucosal candidiasis and candidemia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(10):3599-604.
4. Sinnollareddy MG, Roberts JA, Lipman J, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, et al. Pharmacokinetic variability and exposures of fluconazole, anidulafungin, and caspofungin in intensive care unit patients: Data from multinational Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit (DALI) patients Study. *Crit Care*. 2015;19(1):33.
5. Buijk SL, Gyssens IC, Mouton JW, Verbrugh HA, Touw DJ, Bruining HA. Pharmacokinetics of sequential intravenous and enteral fluconazole in critically ill surgical patients with invasive mycoses and compromised gastro-intestinal function. *Intensive Care Med*. 2001;27(1):115-21.
6. Sobue S, Tan K, Layton G, Eve M, Sanderson JB. Pharmacokinetics of fosfluconazole and fluconazole following multiple intravenous administration of fosfluconazole in healthy male volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;58(1):20-5.
7. Arredondo G, Calvo R, Marcos F, Martinez-Jorda R, Suarez E. Protein binding of itraconazole and fluconazole in patients with cancer. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1995;33(8):449-52.
8. Andes D, van Ogtrop M. Characterization and quantitation of the pharmacodynamics of fluconazole in a neutropenic murine disseminated candidiasis infection model. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43(9):2116-20.
9. Lepak AJ, Zhao M, Berkow EL, Lockhart SR, Andes DR. Pharmacodynamic optimization for treatment of invasive *Candida auris* infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(8).
10. Louie A, Drusano GL, Banerjee P, Liu QF, Liu W, Kaw P, et al. Pharmacodynamics of fluconazole in a murine model of systemic candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42(5):1105-9.
11. Pfaller MA, Andes D, Diekema DJ, Espinel-Ingroff A, Sheehan D, CLSI Subcommittee for Antifungal Susceptibility Testing. Wild-type MIC distributions, epidemiological cutoff values and species-specific clinical breakpoints for fluconazole and *Candida*: time for harmonization of CLSI and EUCAST broth microdilution methods. *Drug Resist Updat*. 2010;13(6):180-95.
12. Sudan A, Livermore J, Howard SJ, Al-Nakeeb Z, Sharp A, Goodwin J, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluconazole for cryptococcal meningitis: implications for antifungal therapy and in vitro susceptibility breakpoints. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(6):2793-800.
13. Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing (AFST) of the ESCMID European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). EUCAST definitive document EDef 7.1: method for the determination of broth dilution MICs of antifungal agents for fermentative yeasts. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14(4):398-405.