衛署藥製字第 048347 號 G-9350

本藥限由醫師使用

菌滅康靜脈乾粉注射劑

Tisan for I.V. powder Injection

(Cefepime hydrochloride)

【成分】

Cefepime 鹽酸鹽注射劑為廣效性頭孢子類抗生素。Cefepime 製劑供靜脈注射用。

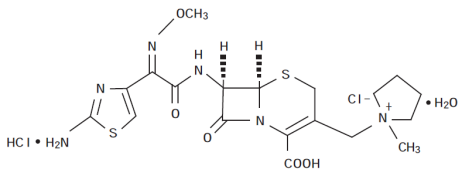
本藥為 cefepime 鹽酸鹽及 L-精胺酸之滅菌混合物。每公克之 cefepime 加入 725mg/g 左右之 L-精胺酸，使調配後溶液之酸鹼度在 4.0-6.0 之間。Cefepime 鹽酸鹽粉末是一種白色至淡黃色高度水溶性的粉末。本藥供應在相當於 500mg、1g 和 2g cefepime 的小瓶中(with excipient L-arginine 363mg, 725mg, 1450mg)。

物理化學資訊：

學名：Cefepime 鹽酸鹽

化學名：1-[[(6R,7R)-7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl) glyoxylamido]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0] oct-2-en-3-yl[methyl]-1-methylpyrrolidinium chloride，7^2-(Z)-(Omethyloxime)，monohydrochloride，monohydrate

結構式：



分子式：$C_{19}H_{25}ClN_6O_5S_2 \cdot HCl \cdot H_2O$

分子量：571.5

【適應症】

對 cefepime 具有感受性之細菌性感染症。

說明：

成人

Cefepime 適用於治療成人因感受性細菌引起之感染，如下列：

- 下呼吸道感染，包括肺炎及支氣管炎。
- 泌尿道感染，有或無其他併發症，包括腎盂腎炎。
- 皮膚及皮膚結構之感染。
- 腹腔內感染，包括腹膜炎及膽道感染。
- 婦科感染。
- 敗血症。
- 合併發燒之嗜中性白血球減少症之經驗治療。

小兒科

- 肺炎。
- 泌尿道感染，有或無其他併發症，包括腎盂腎炎。
- 皮膚及皮膚結構之感染。
- 腹腔內感染，包括腹膜炎及膽道感染。
- 敗血症。
- 合併發燒之嗜中性白血球減少症之經驗治療。
- 細菌性腦膜炎。

可能的話，應進行培養及感受性測試，以決定病原體對 cefepime 之感受性。在感受性試驗之結果尚未確定之前，可先用 cefepime 進行經驗療法。然而，一旦報告出來，應依其感受性之結果調整抗生素療法。

因為其殺菌範圍之廣效性，能有效對抗革蘭氏 - 陽性及革蘭氏 - 陰性細菌，在病原體鑑定出來之前，可先用 cefepime 進行單一療法。在病人處於需氧及厭氧性混合感染之危險下，尤其是細菌對 cefepime 之感受性不佳時，在病原體鑑定出來之前，建議與抗厭氧性藥物同時啟用。一旦報告出來，cefepime 與其他抗生素併用療法，是否應繼續，應依其感受性之結果調整抗生素療法。

【用法用量】

Cefepime 可用靜脈注射給藥。其劑量及給藥途徑，依病原體之感受性、感染之嚴重程度、腎功能及病人之總體狀況而定。

成年及小兒科患者體重>40 公斤

成年及小兒科患者體重>40 公斤，腎功能正常者，cefepime 劑量之調節依指導原則(表 1)而定。

表 1 成年及小兒科患者體重>40 公斤，腎功能正常者之給藥建議表*

感染之嚴重度	劑量及給藥途徑	給藥間隔
輕至中度泌尿道感染(UTI)	0.5-1 公克，IV	每 12 小時 1 次
輕至中度非泌尿道感染	1 公克，IV	每 12 小時 1 次
嚴重感染	2 公克，IV	每 12 小時 1 次
非常嚴重或有生命威脅之感染	2 公克，IV	每 8 小時 1 次

* 治療期間通常為 7-10 天；更嚴重之感染或許要治療更久。合併發燒之嗜中性白血球減少症，其經驗療法為 7 天，或直至嗜中性白血球減少症緩解。

小兒科患者且腎功能正常者(1 個月至 12 歲)

通常建議劑量：

肺炎、泌尿道感染及皮膚結構之感染：

病人年齡大於 2 個月且體重小(等)於 40 公斤；50mg/kg，每 12 小時 1 次，給藥 10 天。對嚴重感染者，給藥間隔可縮短為每 8 小時 1 次。

敗血症、細菌性腦膜炎及合併發燒之嗜中性白血球減少症之經驗療法：

病人年齡大於 2 個月且體重小(等)於 40 公斤；50mg/kg，每 8 小時 1 次，給藥 7-10 天。

年齡小於 2 個月之病人，使用 cefepime 之經驗相當有限。不過以年齡大於 2 個月患者之劑量(50mg/kg)，所得之藥物動力學資料微模型，推算出 30mg/kg，每 12 小時 1 次或每 8 小時 1 次，可考慮用於 1-2 個月大之患者。無論年齡大於 2 個月患者之劑量(50mg/kg) 或年齡 1-2 個月病人之劑量(30mg/kg)，均與成人使用之劑量(2gm)可相比較。這些患者使用 cefepime 時，應特別謹慎地監視。

對體重大於 40 公斤之小兒科患者，建議採用成人劑量(參閱表 1)。小兒科患者之劑量，不可超過成人建議之最大劑量(2gm, q8h)。

腎功能不全之患者

對腎功能不全者，cefepime 之劑量應調整，以彌補腎臟清除率之降低。輕度至中度腎功能不全者，cefepime 建議之初始劑量，可和腎功能正常者之劑量相同。腎功能不全者，cefepime 建議之成人維持劑量如表 2 所列。

當只有血清肌酸酐可資利用時，下列公式(Cockcroft 及 Gault 公式)可用來估計肌酸酐廓清率。血清肌酸酐相當於腎功能之穩定狀態：

男性：肌酸酐廓清率(mL/min) = [體重(kg) x (140-年齡)] / [72x 血清肌酸酐(mg/dL)]

女性：0.85 x 用公式計算出之男性值

表 2 腎功能不全成人患者之維持劑量表

肌酸酐清除率 (mL/min)	建議之維持劑量			
	(正常劑量，無須調整)			
>50	2g, q8h	2g, q12h	1g, q12h	0.5g, q12h
30-50	2g, q12h	2g, q24h	1g, q24h	0.5g, q24h
11-29	2g, q24h	1g, q24h	0.5g, q24h	0.5g, q24h
≦ 10	1g, q24h	0.5g, q24h	0.25g, q24h	0.25g, q24h
血液透析	0.5g, q24h	0.5g, q24h	0.5g, q24h	0.5g, q24h

* 藥物動力學模型顯示這類病人降低劑量有其必要。使用 cefepime 如同時進行血液透析時，劑量應依下列方式給藥：第一天治療 cefepime 之初始劑量 1g，其後每天 0.5g；在透析當天，在透析完畢後給藥。可能的話，每天給藥之時間宜固定。

透析患者

進行血液透析之患者，在 3 小時透析期間內，其體內之 cefepime 約有 68% 被移除。進行連續式移動式腹膜透析之患者，其 cefepime 須投予之劑量與腎功能正常者相同(如 0.5g、1g 或 2g，依感染之嚴重程度而定)，但給藥間隔為 48 小時。

腎功能不全之小兒科患者

因為小兒科患者其排除 cefepime 主靠尿路排除(參閱【藥物特性，藥動學】)，故此族群使用 cefepime 時，應考慮調整劑量。如上述表 2 所示，增加給藥間隔或降低劑量均可考慮採用。當只有血清肌酸酐可資利用時，下列公式可用來估計肌酸酐清除率。

肌酸酐清除率(mL/min/1.73m^2) = 0.55 x 身高(cm)/ 血清肌酸酐(mg/dL)

肝功能不全

肝功能不全之患者，無須調整劑量。

【禁忌症】《依文獻記載》

Cefepime 禁止用於先前對此配方之任何組成、頭孢子類抗生素、盤尼西林或其他β-內醯胺類抗生素有過敏反應之病人。

【警語與使用注意事項】《依文獻記載》

對腎功能不全之病人，如因腎功能不良(肌酸酐≦ 50mL/min)或其他會損及腎功能之狀況，cefepime 之劑量須調整，以補償腎排除率之降低。因腎功能不良或其他會損及腎功能之狀況，使用正常劑量時，會使患者血中抗生素之濃度升高及延長，故 cefepime 用於此類患者時，應降低其維持劑量。後續之劑量須依腎臟功能不良之程度、感染之嚴重程度，及病原體對其感受性強弱而定(參閱【用法用量，腎功能不全】及【藥物特性，藥動學】)。在上市後監視部分，下列嚴重不良反應曾被報告過：可逆性腦部病變(知覺方面之障礙，包括精神紊亂、幻覺、意識不清及昏迷)、肌陣攣、抽筋發作(包括非痙攣性癲癇)，及/或腎衰竭(參閱【不良反應，上市後之經驗】)。大多數案例發生於腎功能不全之患者，且其接受 cefepime 之劑量超過正常建議劑量。一般來說，神經毒性之症狀在 cefepime 停用之後，及/或血液透析之後會緩解，但仍有發生致命性結果之案例。

藥物級別之特殊警語與注意事項

Clostridium difficile 所引起的腹瀉(CDAD)在幾乎所有的抗菌劑治療中皆有通報案例，包括 cefepime。而嚴重程度可由輕微的腹瀉至致命的結腸炎。服用抗生素後而發生的腹瀉都必須考慮是否為 CDAD 的可能。詳細的病史紀錄是必要的，因為有報告顯示 CDAD 可以在服用抗菌劑兩個月後發生。若有疑似 CDAD 症狀或 CDAD 被證實，非針對 *C. difficile* 的抗生素可能需要停用。

Cefepime 如與腎毒性潛力之藥品併用時(如 aminoglycosides 及強效利尿劑)，應小心監測其腎臟功能。

產品特殊警語與注意事項

當病人曾經發生過敏症狀時，尤其是藥物，給予抗生素時應特別小心。就如同所有乙內醯胺類抗生素一樣，曾有嚴重且偶發致命性過敏反應的報告。如果對 cefepime 發生過敏反應時，應停用本藥並採取適當之治療措施。嚴重之過敏反應可能須用 epinephrine 及其他支持療法。

如同其他抗生素一樣，cefepime 可能會使無感受性之細菌過度生長，故治療期間可能發生重複感染(superinfection)，此時應採取適當之處置。

生殖力、懷孕及授乳

生殖力

在老鼠身上沒有發現生殖能力受損的情形。並未有使用 cefepime 對人類生殖力影響的資料。

懷孕

在小鼠、老鼠及兔子進行生殖力研究中，未發現其對胎兒有損害之證據；然而並未對懷孕婦女進行適當且有對照組之研究。因為動物生殖力研究，並無法用來推測人類之反應，因此懷孕期間僅有在確定需要之狀況下，方可使用本藥。

授乳

Cefepime 在人類乳汁中僅有極低濃度會排出，但哺乳中之婦女使用 cefepime 仍須小心。

老年患者使用

在超過 6400 位之成人參與臨床研究中，有 35%以上超過 65 歲，而超過 75 歲者有 16%。在臨床研究中，老年人族群使用正常成人建議劑量，除非有腎功能不全之狀況，否則臨床有效性及安全性與年輕族群相當。與年輕族群比較時，老人族群之排除半衰期會稍長、腎臟廓清率有稍低。如果腎臟功能受損則建議調整藥量(參閱【用法用量，腎功能不全】)。

已知 cefepime 絕大部分由腎臟排除，如病人之腎功能不全時，會增加此藥發生毒性反應之危險性。

因為老年人之腎功能通常較差，故應小心選擇劑量並監測其腎功能(參閱【警語與使用注意事項】及【藥物特性，腎功能不全】)。嚴重不良反應，包括可逆性腦部病變(知覺方面之障礙，包括精神紊亂、幻覺、意識不清及昏迷)、肌陣攣、抽筋發作(包括非痙攣性癲癇)，及/或腎衰竭(發生於腎功能不全使用正常劑量 cefepime 之老年病患)(參閱【警語與使用注意事項】及【不良反應，上市後之經驗】)。

駕駛/操作機械能力

Cefepime 對駕駛/操作機械能力之影響尚未進行研究。然而，可能會有意識狀態改變、頭暈、混亂或是產生幻覺的不良反應，這些不良反應可能會影響駕駛與操作機械的能力(請見【警語與使用注意事項】和【不良反應、上市後之經驗】和【過量】。

【與其他藥品的交互作用和其他形式的交互作用】《依文獻記載》

與抑菌性抗生素併用進行治療時，可能會干擾乙內醯胺類抗生素的作用。頭孢子類抗生素在銅還原試驗中，尿糖檢驗可能產生偽陽性反應(使用 Benedict 試液或 Fehling 試液或 Clinitest 錠劑)，但以酵素為主的尿糖試驗(葡萄糖氧化酶)不會產生偽陽性反應。因此，建議可使用酵素型葡萄糖氧化酶反應來進行尿糖試驗。

【不良反應】《依文獻記載》

下列對檢驗數據影響之不良反應，曾在頭孢子類抗生素使用過程中報告過：Stevens-Johnson 症候群、多形性紅斑、毒性表皮壞死、毒性腎臟病變、再生不良性貧血、溶血性貧血、出血及尿糖偽陽性反應。

臨床經驗

在臨床研究中(N=5598)，最常見之不良事件為腸胃症狀及過敏反應，列於表 3：

表 3 臨床研究中所通報之不良事件

	<0.05%	0.05-0.1%	>0.1-1%	>1%
過敏	過敏性反應		搔癢、蕁麻疹	皮疹(1.8%)
胃腸方面		腹痛、便祕、非特定性念珠菌病	噁心、嘔吐、鵝口瘡、大腸炎(包括偽膜性大腸炎)	腹瀉(1.2%)
中樞神經系統	癲癇	頭暈、感覺異常、味覺改變	頭痛	
其他		血管擴張、呼吸困難、生殖器官搔癢、發冷、靜脈注射處發炎(0.1%)	發燒、陰道炎、紅斑	靜脈注射部分局部反應(5.2%)包括靜脈炎(2.9%)

Cefepime 用於嬰兒和兒童的安全性概況與成人相似。

上市後之經驗

Cefepime 除了北美臨床研究所提之不良反應事件外，在世界各地上市後之經驗，亦有一些報告出來。

如同同類之其他藥物，腦部病變(知覺方面之障礙，包括精神紊亂、幻覺、意識不清及昏迷)、肌陣攣、抽筋發作(包括非痙攣性癲癇)，及/或腎衰竭，亦有報告提出。大多數案例發生於腎功能不全之患者，且其接受 cefepime 之劑量超過正常建議劑量(參閱【警語與使用注意事項】及【老年患者使用】)。

如同其他頭孢子類抗生素，過敏性反應包括過敏性休克、血管性水腫、暫時性之白血球減少症、嗜中性白血球減少症、顆粒性白血球減少症及血小板減少症，均有報告。

實驗室檢驗

在臨床研究期間，檢驗數值有些會發生暫時性異常。包括發生率 1% - 2%者(除特別註明項目外) 有：丙氨酸轉胺基酵素上升(3.6%)、天門冬氨酸轉胺基酵素上升(2.5%)、鹼性磷酸脂酵素、總膽紅素、貧血、嗜酸性白血球增多、凝血酵素原時間延長、部分血栓形成質時間延長(2.8%)及無溶血下發生 Coombs 試驗陽性反應(18.7%)。有 0.5 - 1 %之患者發生血尿素

氮及/或血清肌酸酐暫時上升、暫時性血小板減少症。亦發生暫時性之白血球減少症及嗜中性白血球減少症(<0.5%)。

【過量】《依文獻記載》

如果發生藥物過量之案例，特別是腎功能不全之患者，血液透析可有效移除體內之 cefepime，腹膜透析則無效。腎功能不全之患者，給予大劑量時，曾發生意外之藥物過量案例(參閱【用法用量】及【警語與使用注意事項】)。藥物過量之症狀包括腦部病變(知覺方面之障礙，包括精神紊亂、幻覺、意識不清及昏迷)、肌陣攣及抽筋發作(參閱【不良反應，上市後之經驗】)。

【藥物特性】《依文獻記載》

作用機轉

微生物學

Cefepime 為一殺菌劑，其作用為抑制細菌細胞壁之合成。其廣效性可有效對抗廣大範圍之革蘭氏 - 陽性及革蘭氏 - 陰性細菌，包括大多數對胺糖(甘)(aminoglycosides)或第三代頭孢子類抗生素有抗藥性之菌株。Cefepime 對大多數β-內醯胺酵素(β-lactamases)之水解，有高度之抵抗能力；對染色體編碼之β-內醯胺酵素的親和力很低；且其對革蘭氏陰性細菌之細胞有迅速穿透之能力。

在使用*大腸桿菌(Escherichia coli)*及*腸產氣桿菌(Enterbacter cloacae)*之研究中，cefepime 對盤尼西林結合蛋白 3 (penicillin binding protein 3, PBP 3)之親和力最高，其後為 PBP 2，接著為 PBP 1a 及 1b。其與 PBP 2 之親和力明顯高於其他注射方式給藥之頭孢子類抗生素。此可能加強其抗菌活性。

Cefepime 對 PBP 1a 及 1b 之中度親和力，亦可能對其整體抗菌活性有所貢獻。

Cefepime 由其殺菌時間分析(殺菌曲線)及最低殺菌濃度(MBC)測定，顯示出對大多數之細菌具有殺菌能力。Cefepime 對所有培養之革蘭氏 - 陽性及革蘭氏 - 陰性細菌進行測試時，有超過 80%之菌種，其最低殺菌濃度/最低抑菌濃度 (MBC/MIC) 之比值≦2。Cefepime 在體外研究中，與 aminoglycosides 具有協同作用，尤其用於對抗*綠膿桿菌(Pseudomonas aeruginosa)*菌種時。

Cefepime 已顯示對下列菌種之大多數菌株能有效：

革蘭氏 - 陽性需氧菌：

金黃色葡萄球菌(Staphylococcus aureus) (包括產生β-內醯胺酵素菌株)

表皮葡萄球菌(Staphylococcus epidermidis) (包括產生β-內醯胺酵素菌株)

其他葡萄球菌，包括 *S. hominis*、*S. saprophyticus*

化膿性鏈球菌(Streptococcus pyogenes) (A 族鏈球菌)

Streptococcus agalactiae (B 族鏈球菌)

肺炎鏈球菌(Streptococcus pneumoniae) (包括對 penicillin 有中度抗藥性之菌株，penicillin 對其之 MIC 為 0.1-1mcg/mL)

其他β-溶血性鏈球菌(C、G、F 族)，*牛鏈球菌(S. bovis)*(D 族)，*草綠色鏈球菌(Viridans streptococci)*

注意：大多數*腸球菌(enterococci)*菌株，(如*糞腸球菌(Enterococcus faecalis)*)及對 methicillin 有抗藥性之葡萄球菌，對大多數頭孢子類抗生素亦有抗藥性，包括 cefepime。

革蘭氏 - 陰性需氧菌：

醋酸鈣不動桿菌(Acinetobacter calcoaceticus) (亞種：anitratus、lwoffi)

親水性產氣單胞菌(Aeromonas hydrophila)

Capnocytophaga 屬

枸櫞酸桿菌屬(Citrobacter spp.)，包括 *C. diversus* 、*C. freundii*

空腸弧菌(Campylobacter jejuni)

腸產氣桿菌屬(Enterobacter spp.)，包括 *E. cloacae* 、*E. aerogenes* 、*E. sakazakii*

大腸桿菌(Escherichia coli)

伽氏陰道桿菌(Gardnerella vaginalis)

杜克氏嗜血桿菌(Haemophilus ducreyi)

流行性感冒嗜血桿菌(Haemophilus influenzae)(包括會產生β-內醯胺酵素之菌株)

副流行性感冒嗜血桿菌(Haemophilus parainfluenzae)

海芬氏菌(Hafnia alvei)

克雷伯氏菌屬(Klebsiella spp.)，包括 *K. pneumoniae*、*K. oxytoca*、*K. ozaenae*

退伍軍人桿菌屬(Legionella spp.)

摩根氏菌(Morganella morganii)

莫拉克菌屬(Moraxella catarrhalis) (Branhamella catarrhalis)(包括會產生β-內醯胺酵素之菌株)

淋病奈瑟氏菌(Neisseria gonorrhoeae)(包括會產生β-內醯胺酵素之菌株)

腦膜炎瑟氏菌(Neisseria meningitides)

Pantoea agglomerans (前稱 *Enterobacter agglomerans*)

變形桿菌屬(Proteus spp.)，包括 *P. mirabilis*、*P. vulgaris*

普羅威登斯菌屬(Providencia spp.)，包括 *P. rettgeri*、*P. stuartii*

假單胞菌屬(Pseudomonas spp.)，包括 *P. aeruginosa*、*P. putida*、*P. stutzeri*

沙門氏菌屬(Salmonella spp.)

沙雷氏菌屬(Serratia)，包括 *S. marcescens*、*S. liquefaciens*

志賀菌屬(Shigella spp.)

腸炎耶爾森氏菌(Yersinia enterocolitica)

注意：Cefepime 對 *Stenotrophomonas maltophilia*(前稱 *Xanthomonas maltophilia* 及 *Pseudomonas maltophilia*)之多種菌株無效。

厭氧菌：

類桿菌屬(Bacteroides spp.)

梭狀芽胞桿菌(Clostridium perfringens)

梭桿菌屬(Fusobacterium spp.)

動彎桿菌屬(Mobiluncus spp.)

消化鏈球菌屬(Peptostreptococcus spp.)

Prevotella melaninogenica (前稱 *Bacteroides melaninogenicus*)

范永氏球菌屬(Veillonella spp.)

注意：Cefepime 對 *Bacteroides fragilis* 及 *Clostridium difficile* 無效。

獲得性抗藥性的盛行率依地域性和時間而異。當地抗藥性資訊應該向當地的微生物學實驗室取得並且列入經驗療法的考量。

感受性試驗

擴散法技術

依實驗室報告，配合含有 cefepime 30mcg 標準化感受性紙盤之結果，且要符合臨床實驗標準國家委員會，依據下列標準來解釋：

微生物	環狀區域直徑(mm)		
	有感受性 (Susceptible, S)	中度抑制 (Intermediate, I)	有抗藥性 (Resistant, R)
除了*嗜血桿菌屬** 及*肺炎鏈球菌** 外之微生物	≧ 18	15-17	≦ 14
*嗜血桿菌屬**	≧ 26	-*	-*

* 注意：此分離出之菌種應使用專一性之測試方法，來檢測其感受性。*嗜血桿菌屬*分離菌株之環狀區域直徑< 26mm 者，應視為不確定，並進行進一步之評估。*肺炎鏈球菌*分離菌株應以 oxacillin 1μg 紙盤測試，oxacillin 環狀區域直徑≧ 20mm 者，可視為對 cefepime 有感受性。

報告為「有感受性(S)」表示血中通常可達到之藥物濃度，對病原體有抑制能力。報告為「中度抑制(I)」表示當使用高劑量時或感染侷限於組織或體液(間質液及尿液)，可形成局部之高濃渡時，對病原體有抑制能力。報告為「有抗藥性(R)」表示血中通常可達到之藥物濃度，對病原體並無抑制能力，應選擇其他療法。

對其他β-內醯胺類紙盤測試有抗藥性之菌株，應以 cefepime 紙盤測試，因 cefepime 在體外仍可有效對抗。Cefepime 紙盤不可用來測試其他頭孢子類抗生素之感受性。對照用之微生物，應採取標準化之品質管制措施。

稀釋法技術

使用標準化之稀釋方法或等效價稀釋液(如 E-test™)，所獲得之最小抑菌濃度(MIC)，應依下列標準解釋：

微生物	最小抑菌濃度(MIC) (mcg/mL)

	有感受性 (Susceptible, S)	中度抑制 (Intermediate, I)	有抗藥性 (Resistant, R)
除了*嗜血桿菌屬** 及*肺炎鏈球菌** 外之微生物	≦ 8	16	≦ 32
*嗜血桿菌屬**	≦ 2	-*	-*
*肺炎鏈球菌 **	≦ 0.5	1*	≧ 2

* 注意：此分離出之菌種應使用專一性之稀釋測試方法，來檢測其感受性。*嗜血桿菌*屬分離菌株之 MIC > 2mcg/mL 者，應視為不確定，並進行進一步之評估。如果*肺炎鏈球菌*菌株無法由腦膜炎病人再次發現，cefepime 對肺炎球菌之 MIC 呈現中度抑制作用時，對 cefepime 療法可能會有反應。

如同擴散法技術一樣，採用稀釋法技術，應採用實驗室對照用之微生物。

藥動學

對正常成年男性以 0.5、1 及 2 公克之 cefepime 靜脈滴注 30 分鐘或單劑量肌注後，藥物在血漿中之平均濃度，摘要如表 4。

表 4 正常成年男性 Cefepime 在血漿中之平均濃度(mcg/mL)

Cefepime 劑量	0.5 小時	1 小時	2 小時	4 小時	8 小時	12 小時
0.5 公克靜脈注射	38.2	21.6	11.6	5.0	1.4	0.2
1 公克靜脈注射	78.7	44.5	24.3	10.5	2.4	0.6
2 公克靜脈注射	163.1	85.8	44.8	19.2	3.9	1.1

吸收

肌注後，cefepime 可完全吸收。

分佈

Cefepime 在特定組織及體液中之濃度，列於表 5。

Cefepime 與血清蛋白結合率平均約為 16.4%，且不影響血清中之藥物濃度。

表 5 正常成年男性 cefepime 在各不同體液或組織中之平均濃度(mcg/mL)

組織或體液	劑量(靜脈注射)	給藥後平均抽樣時間(小時)	平均濃度
尿液	500mg	0-4	292
	1g	0-4	926
	2g	0-4	3120
膽汁	2g	9.4	17.8
膜膜液	2g	4.4	18.3
水泡液	2g	1.5	81.4
支氣管黏膜	2g	4.8	24.1
痰液	2g	4.0	7.4
前列腺	2g	1.0	31.5
盲腸	2g	5.7	5.2
膽囊	2g	8.9	11.9

代謝

Cefepime 代謝成氮 - 甲基咯啶(N-methylpyrrolidine)，隨即轉化成氮 - 氧化物(N-oxide)。由尿中所回收原型 cefepime 之量，約為投予劑量之 85%；尿中可發現高濃度原形之 cefepime。尿液中 N-methylpyrrolidine 少於投予劑量之 1%，N-oxide 有 6.8%，另有 2.5%則為 cefepime 之鏡像異構物。

排泄

Cefepime 之平均半衰期約為 2 小時，且在 250 毫克至 2 公克之劑量範圍之間都相同。健康志願者接受 2 公克靜脈輸注 8 小時，連續 9 天後，並無堆積之現象。Cefepime 之全身總清除率約為 120mL/min，而腎臟廓清率平均為 110mL/min，顯示 cefepime 幾乎僅經由腎臟機轉代謝，主經腎絲球體過濾來排除。

特殊族群

纖維性囊腫(cystic fibrosis)患者罹患急性肺炎時，以 cefepime 治療已顯示出有其臨床療效(n=24，平均年齡為 15 歲，年齡範圍為 5-47 歲)。此類患者使用抗生素治療有可能無法根除病菌。臨床上相關於 cefepime 藥物動力學之變化，在纖維性囊腫患者身上並沒有被觀察到。

腎功能不全

隨著患者腎功能不全之程度，排除半衰期亦隨之延長，其與全身清除率及肌酸酐廓清率間，呈線性關係。提供此類患者劑量調整之基準(參閱【用法用量，腎功能不全】)。對腎臟功能嚴重不良，進行血液透析之患者，此藥之半衰期平均為 13 小時；進行移動型腹膜透析之患者，此藥之半衰期平均為 19 小時。

肝功能不全

肝功能不全之患者，接受 1 公克單劑量後，cefepime 之藥物動力學並無變化。此類患者使用 cefepime 時，並無調整劑量之必要。

老年人

大於 65 歲之健康志願者，接受 cefepime 1 公克單劑量靜脈輸注後，與年輕者比較起來，其血中濃度與時間所組成之曲線下面積較高，而腎臟廓清率較低。如果老年人腎臟功能受損則建議調整劑量(參閱【用法用量】及【警語與使用注意事項，老年患者使用】)。

兒童及青少年

Cefepime 單劑量及多劑量之藥物動力學，以 2.1 個月至 11.2 歲之嬰兒及兒童進行評估，其以 50mg/kg 之劑量用靜脈輸注給藥；多劑量則以每 8 小時或 12 小時給藥一次，至少 48 小時。

在單劑量靜脈輸注後，全身清除率之平均值為 3.3mL/min/kg，分佈體積之平均值為 0.3L/kg。總排除半衰期平均值為 1.7 小時。由尿中所回收未變化 cefepime 之量，約為投予劑量之 60.4%；腎臟廓清率為 2.0mL/min/kg，腎臟為排除之主要途徑。

在多劑量靜脈輸注後，血漿中 cefepime 在穩定狀態之平均濃度，與初次劑量後之濃度類似；再重複給藥後，僅有輕微之堆積。

嬰兒及兒童之其他藥物動力學參數，無論其給藥之頻率(8 小時或 12 小時)，在初次劑量與多劑量間並無差異。在各年齡間或男女性間之藥物動力學，亦無差異。

Cefepime 在腦脊髓液(CSF)之濃度與血漿之相對關係如表 6。

表 6 Cefepime 在嬰兒及兒童血漿(PL)及 CSF 濃度及 CSF/PL 比之平均值(SD)*

抽樣時間 (小時)	人數	血漿濃度 (mcg/mL)	CSF 濃度 (mcg/mL)	CSF/PL 比
0.5	7	67.1(51.2)	5.7(7.3)	0.12(0.14)
1	4	44.1(7.8)	4.3(1.5)	0.10(0.04)
2	5	23.9(12.9)	3.6(2.0)	0.17(0.09)
4	5	11.7(15.7)	4.2(1.1)	0.87(0.56)
8	5	4.9(5.9)	3.3(2.8)	1.02(0.64)

* 患者年齡由 3.1 個月至 12.0 歲之間，平均年齡(SD)為 2.6(3.0)歲。懷疑是中樞神經系統感染之患者，以 cefepime 50mg/kg 靜脈輸注 5-20 分鐘，每 8 小時 1 次進行治療。血漿及腦脊髓液單次抽樣，係在特定患者於規定之抽樣時間收集，即 cefepime 治療後第 2 及第 3 天靜脈注射結束之後取樣。

其他

Cefepime 之藥物動力學在纖維性囊腫(cystic fibrosis)之患者，亦無臨床上有意義之變化。此類患者使用 cefepime 時，並無調整劑量之必要。

【臨床試驗資訊】《依文獻記載》

發燒嗤中性白血球減少症患者發燒嗜中性白血球減少症患者使用 cefepime 作為單一藥物治療的安全及功效已於兩個多中心，隨機分配，比較 cefepime 單一藥物治療(劑量為 2g IV q8h)和 ceftazidime 單一藥物治療(劑量為 2g IV q8h)的臨床試驗中評估。這些研究評估 317 位受試者。表 7 描述受試者族群的特徵。

表 7 合格受試者之人口統計資料(僅第一事件)

	Cefepime	Ceftazidime
總計	164	153
平均年齡(歲)	56.0 (範圍，18-82)	55.0 (範圍，16-84)
男性	86 (52%)	85 (56%)
女性	78 (48%)	68 (44%)

白血病	65 (40%)	52 (34%)
其它惡性血液疾病	43 (26%)	36 (24%)
固體型腫瘤 (Solid tumor)	54 (33%)	56 (37%)
絕對嗜中性白血球計數(ANC)之最低中位數(cells/μL)	20.0 (範圍，0–500)	20.0 (範圍，0–500)
嗜中性白血球減少症的平均持續天數(天)	6.0 (範圍，0–39)	6.0 (範圍，0–32)
靜脈內導管	97 (59%)	86 (56%)
預防性抗生素	62 (38%)	64 (42%)
骨髓移植	9 (5%)	7 (5%)
進入試驗之收縮壓< 90 mm Hg	7 (4%)	2 (1%)

ANC = 絕對嗜中性白血球計數；SBP = 收縮壓

表 8 描述臨床反應率。所有的療效測量顯示 cefepime 的治療效果和 ceftazidime 等同。

表 8 發燒嗜中性白血球減少症病患接受經驗療法之綜合反應率

	% 反應率	
結果測量	Cefepime (n=164)	Ceftazidime (n=153)
首次事件後不須修改治療方式便緩解，沒有新的發燒事件或感染，治療結束允許口服抗生素	51	55
首次事件後不須修改治療方式便緩解，沒有新的發燒事件或感染，治療後沒有使用口服抗生素	34	39
存活率，任何治療修改均允許	93	97
首次事件後不須修改治療方式便緩解，治療結束不允許口服抗生素	62	67
首次事件後不須修改治療方式便緩解，治療後沒有使用口服抗生素	46	51

沒有足夠的數據支持 cefepime 作為嚴重感染(包含最近實施骨髓移植手術、具有低血壓、潛在惡性血液疾病或嚴重嗜中性白血球減少症)高風險病患的單一藥物治療有明顯藥效。沒有任何有關敗血性休克病患的研究數據。

外科預防：適合之對象依隨機、公開標示、多中心方式進行臨床試驗，準備進行結腸直腸手術患者之年齡≧ 19 歲(平均 66 歲)，其在術前接受 cefepime 2 公克單劑量靜脈輸注後，再給予 metronidazole 500mg 單劑量靜脈輸注(N = 307)；與 ceftriaxone 2 公克單劑量靜脈輸注後，再給予 metronidazole 500mg 單劑量靜脈輸注(N = 308)；結果兩種給藥方式之療效相當。給藥時間範圍為開刀前 0-3 小時。兩治療組之臨床成功率(術後 6 週內未發生手術位置及腹腔內感染)均為 75%。(參閱【用法用量】)

【非臨床安全性】《依文獻記載》

致癌性、致突變性、繁殖力損害

動物實驗並未針對致癌性進行長期之評估。在體外及體內試驗中，已顯示其並無基因毒性。在老鼠研究中，未見其對繁殖力方面之損害。

【藥物特性】《依文獻記載》

非相容性

Cefepime 溶液與多數β-內醯胺抗生素一樣， 因為物理及化學上之不相容，不可加入 metronidazole、vancomycin、gentamicin、tobramycin sulfate 或 netilmicin sulfate 之溶液中。

無論如何，如果 cefepime 須與上述抗生素併用，仍可用分開給藥之方式來給藥。

架儲期

靜脈注射：Cefepime 在濃度 1-40mg/mL 間時，可與下列靜脈輸液相容：0.9%氯化鈉液、5%及 10%葡萄糖液、M/6 乳酸鈉注射劑、5%葡萄糖液及 0.9%氯化鈉液、乳酸林格爾及 5%葡萄糖液。

這些溶液在特定室溫(20-25℃(68-77°F))內可穩定達 24 小時或冷藏(2-8℃(36-46°F))中維持 7 天。

Cefepime 的添加物相容性和穩定性的訊息已摘錄於表 9。

表 9 Cefepime 添加物的穩定性

Cefepime 濃度	添加物與濃度	靜脈輸注溶液	維持穩定時間	
			RT/L	冷藏
40mg/mL	艾米康絲菌素(amikacin) 6mg/mL	NS 或 D5W	24 小時	7 天
40mg/mL	艾米康絲菌素(amikacin) 1mg/mL	D5W	8 小時	8 小時
40mg/mL	艾米康絲菌素(amikacin) 10mg/mL	D5W	2 小時	8 小時
40mg/mL	艾米康絲菌素(amikacin) 1mg/mL	NS	24 小時	48 小時
40mg/mL	艾米康絲菌素(amikacin) 10mg/mL	NS	8 小時	48 小時
4mg/mL	艾米康絲菌素(amikacin) 40mg/mL	NS	8 小時	8 小時
4-40mg/mL	克林達黴素(clindamycin) 0.25-6mg/mL	NS 或 D5W	24 小時	7 天
4mg/mL	肝素(heparin) 10-50units/mL	NS 或 D5W	24 小時	7 天
4mg/mL	氯化鉀 (potassium chloride) 10-40mEq/L	NS 或 D5W	24 小時	7 天
4mg/mL	茶鹼(theophylline) 0.8mg/mL	D5W	24 小時	7 天
1-4mg/mL	NA	靜脈營養液[a]	8 小時	3 天
0.125-0.25mg/mL	NA	腹膜透析液[b]	24 小時於 RT/L 或 37EC	7 天

[a] 4.25%的 Aminosyn^{R} II 於 25%含電解質和鈣質的葡萄糖中

[b] Inpersol^{R} 與 4.25%葡萄糖

NS 0.9%氯化鈉注射液

D5W 5%注射液

NA 不適用的

RT/L 室溫與燈光

注意：注射用藥物在注射之前，應目視有無微粒物質；若有任何微粒物質，即不可使用。

如同其他頭孢子類抗生素一樣；Cefepime 粉末及溶液在儲存時，可能顏色會稍微變深，然對其效價並無影響。

超過列印於產品包裝上的保存期限後不應繼續使用 cefepime。

溶液製備及給藥

Cefepime 粉末須依下表所示稀釋劑體積來調配，所用之稀釋劑列於下表之後。

製備 cefepime 溶液

	稀釋劑加入之體積(mL)	小瓶之大約體積(mL)	Cefepime 之大約濃度(mg/mL)
靜脈注射			
0.5g/小瓶	5	5.6	100
1g/小瓶	10	11.3	100
2g/小瓶	10	12.5	160

靜脈注射給藥(IV)：

當病人感染嚴重或威脅生命時，靜脈注射給藥是最佳給藥途徑，特別是休克存在時。

靜脈直接注射給藥時，cefepime 應用無菌注射用水、5%葡萄糖液，或 0.9%氯化鈉液，依上表稀釋劑之容積調配。調配好之溶液可直接靜脈注射(3-5 分鐘)或當患者正接受相容性之靜脈輸液時，注入輸液管線之中(參閱【藥物特性，非相容性】)。

【包裝】

500 毫克、1 公克、2 公克小瓶裝，100 支以下盒裝。

【儲存條件】

應避光儲存在 25℃下。

委託者：瑩碩生技醫藥股份有限公司
地　址：臺北市南京東路二段 206 號 8 樓之 3
製造廠：臺灣汎生製藥股份有限公司屏東農科分公司
地　址：屏東縣長治鄉德和村園東一街 10、12 號