



Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Analysis to Optimize Dosing Regimens of Cefepime

Monchana NAWAKITRANGSAN¹, Sutep JARURATANASIRIKUL^{1*},
Athiphat BANJONGJIT¹, Wibul WONGPOOWARAK² & Masetoh SAMAENG¹

¹ Department of Medicine, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University,
Hat Yai, Songkhla, Thailand

² Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmaceutical Sciences,
Prince of Songkla University, Hat Yai, Songkhla, Thailand

SUMMARY. The pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) index that best predicts the activity of antibiotics is the time during which the plasma concentration remains above the minimum inhibitory concentration ($T_{>MIC}$) of the microorganism. The aims of this study were to: (i) demonstrate the population PK, and (ii) assess the efficacy of recommended dosing in achieving the probability of target attainment (PTA) and the cumulative fraction of response (CFR) of cefepime. The study was conducted in 18 healthy volunteers. The volume of distribution and total clearance of cefepime were 14.25 ± 1.35 L and 5.49 ± 1.20 L/h, respectively. The PTAs ($\geq 90\%$) for a target of 60% $T_{>MIC}$ with a MIC of 4 mg/L were observed and the predicted CFRs for achieving a target of 60% $T_{>MIC}$ for *E. coli* and *S. aureus* were $\geq 90\%$. In conclusion, all dosing regimens could provide good coverage for pathogens with a MIC of 4 mg/L and had a high probability of achieving optimal impact against *E. coli* and *S. aureus*.

RESUMEN. El índice farmacocinético / farmacodinámico (PK / PD) que mejor predice la actividad de los antibióticos es el tiempo durante el cual la concentración plasmática permanece por encima de la concentración mínima inhibitoria ($T_{>MIC}$) del microorganismo. Los objetivos de este estudio fueron: (i) demostrar la PK de la población, y (ii) evaluar la eficacia de la dosis recomendada para lograr la probabilidad de alcanzar el objetivo (PTA) y la fracción de respuesta acumulada (CFR) de cefepima. El estudio se realizó en 18 voluntarios sanos. El volumen de distribución y el aclaramiento total de cefepima fueron 14.25 ± 1.35 L y 5.49 ± 1.20 L / h, respectivamente. Se observaron las PTA ($\geq 90\%$) para un objetivo de 60% $T_{>MIC}$ con una MIC de 4 mg/ L y las CFR predichas para alcanzar un objetivo de 60% $T_{>MIC}$ para *E. coli* y *S. aureus* fueron $\geq 90\%$. En conclusión, todos los regímenes de dosificación podrían proporcionar una buena cobertura para los patógenos con una CIM de 4 mg / L y tenían una alta probabilidad de lograr un impacto óptimo contra *E. coli* y *S. aureus*.

KEY WORDS: cefepime, Monte Carlo simulation, pharmacodynamics, population pharmacokinetics.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: jasutep@medicine.psu.ac.th