M110224

久裕企業股份有限公司　函

公司地址：新北市中和區中正路 880 號 14 樓之 5
聯絡電話：02-82277999 分機 2201
聯 絡 人：顏嘉瑱

受文者：醫院/診所/藥局
發文日期：中華民國 110 年 04 月 29 日
發文字號：字第 11004035 號
速別：普通件
密等及解密條件或保密期限：
附件：新包裝照片/仿單變更處/新版仿單/衛生福利部核准公文

Zyvx

主旨：本公司經銷藥品 Zyvox Injection(采福適注射劑，衛署藥輸字第 023186 號)-包裝及仿單變更通知

說明：

一、本公司為輝瑞大藥廠股份有限公司之經銷商。

二、輝瑞大藥廠藥品 Zyvox Injection(采福適注射劑，衛署藥輸字第 023186 號)，自批號 20D06U03 起包裝上藥商地址變更為台北市信義區松仁路 100 號 42-43 樓(詳見照片)

三、仿單內容更新，變更內容詳見附件標示處(新仿單版本為 USPI 201807-2)

四、此次變更係依衛生福利部核准發文字號:衛授食字第 1096018416 號，是項藥品之成分、健保代碼及健保售價均無改變，敬請惠予繼續使用，不勝感激！

順頌 商祺

正本：醫院/診所/藥局
副本：

久裕企業股份有限公司
負 責 人：傅 輝 東

~新包裝照片~

Pfizer

采福適注射劑

ZYVOX Injection

衛署藥輸字第 023186 號
本藥限由醫師使用

為了減少形成抗藥性細菌，維持 ZYVOX 製劑及其他抗菌劑的有效性，ZYVOX 僅應用於治療或預防被證實或強烈懷疑由細菌引起的感染。ZYVOX 製劑使用超過 28 天的安全性和有效性，尚未在有對照組的臨床試驗中評估過。

1. 適應症

治療由下列感受性菌株感染的病人

Vancomycin 抗藥性的 *Enterococcus faecium* 感染，包括併發菌血症的病例。

醫院感染的肺炎，由 *Staphylococcus aureus*(對 methicillin 有感受性和對 methicillin 有抗藥性的菌株)或 *Streptococcus pneumoniae*(對 penicillin 有感受性的菌株)所引起。

複雜性皮膚和皮膚構造感染，包括糖尿病足感染，無併發骨髓炎，由 *Staphylococcus aureus*(對 methicillin 有感受性和對 methicillin 有抗藥性的菌株)、*Streptococcus pyogenes* 或 *Streptococcus agalactiae* 所引起。

非複雜性皮膚和皮膚構造感染，由 *Staphylococcus aureus*(僅限於對 methicillin 有感受性的菌株)或 *Streptococcus pyogenes* 所引起。

社區感染的肺炎，由 *Streptococcus pneumoniae*(僅限於對 penicillin 有感受性的菌株)，包括併發菌血症的病例，或 *Staphylococcus aureus*(僅限於對 methicillin 有感受性的菌株)所引起。

說　明：為減少抗藥性菌種的形成，維持 ZYVOX 及其他抗菌藥物的有效性，ZYVOX 僅可用於治療或預防被證實或強烈懷疑是由感受性細菌所引起的感染。得到培養及感受性試驗的結果後，應根據結果選擇或調整抗菌治療。若無此種資料，則可根據當地的流行病學及感受性型態的經驗開始治療。本藥不適用於格蘭氏陰性菌感染的治療。若確定或懷疑同時感染格蘭氏陰性菌，立即開始特定的格蘭氏陰性菌治療是非常重要的(參閱**警語及注意事項**)。

2. 用法用量

表一所列為治療感染時，ZYVOX 製劑的建議使用劑量。

表一：ZYVOX 的劑量使用標準

感　染*	劑量、使用途徑和頻率		建議治療期(連續的天數)
	兒童病人†(從出生至 11 歲)	成人及青少年(12 歲以上)	
複雜性皮膚和皮膚組織的感染	10mg/kg 靜脈注射或口服‡ 每 8 小時一次	600mg 靜脈注射或口服‡ 每 12 小時一次	10 至 14
社區感染的肺炎，包括併發菌血症的病例			
院內感染的肺炎			
Vancomycin 抗藥性 *Enterococcus faecium* 感染，包括併發菌血症的病例	10mg/kg 靜脈注射或口服‡ 每 8 小時一次	600mg 靜脈注射或口服‡ 每 12 小時一次	14 至 28
非複雜性皮膚和皮膚組織的感染	未滿 5 歲：10mg/kg 口服‡，每 8 小時一次 5-11 歲：10mg/kg 口服‡，每 12 小時一次	成人：400mg 口服‡，每 12 小時一次 青少年：600mg 口服‡，每 12 小時一次	10 至 14

* 由特定之病原菌所引起(參閱**適應症(1)**)

† 新生兒出生未滿 7 天：大多數出生未滿 7 天的早產兒(孕齡未滿 34 週)比許多足月產新生兒和年紀較大的嬰兒具有更低的 linezolid 廓清率值和更大的 AUC 值，因此這些新生兒的起始劑量應該是 10mg/kg q12h。對於臨床治療反應不佳的新生兒，可考慮給與 10 mg/kg q8h 的劑量。所有的新生兒病人都接受 10 mg/kg q8h 治療 7 天(參閱**臨床藥理學(12.3)**：特定族群使用—兒童使用(8.4))。

‡ 口服時，可用 ZYVOX 錠劑或口服懸浮劑

因 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)感染的成人病人應使用 ZYVOX 600mg，每 12 小時一次予以治療。

在對照臨床試驗中，對於各種感染，試驗計劃書中所定義的治療期間為 7 至 28 天。治療時間的長短應由主治醫師根據感染的部位和嚴重程度及病人的臨床反應來決定。

當病人由靜脈注射改為口服時，並不需要調整劑量。當臨床上需要時，可由醫師決定將靜脈注射改為 ZYVOX 錠劑或口服懸浮劑。

靜脈投與

ZYVOX 靜脈注射劑的包裝為單次使用、即可使用的輸注袋(見**包裝**)。藥物在投與之前應用眼睛檢查是否有微粒存在。用力的擠壓袋子以檢查是否有細微的漏洞。如果發現漏洞，應該丟棄，因為無菌狀態可能已經受損。

投與 ZYVOX 靜脈注射劑時，輸注時間應為 30 至 120 分鐘。**不得使用此靜脈輸注袋作一系列的聯結**。添加物不得注入此輸注液中。當使用 ZYVOX 靜脈注射劑必須同時併用其他藥物時，應該根據每一個藥品的建議劑量和投與途徑分開投與。在模擬 Y-site 投與時，發現 ZYVOX 靜脈注射劑與下列藥品併用會產生物理上的不相容性：amphotericin B、chlorpromazine HCl、diazepam、pentamidine isothionate、erythromycin lactobionate、phenytoin sodium 和 trimethoprim-sulfamethoxazole。此外，當 ZYVOX 靜脈注射劑與 ceftriaxone sodium 併用時會導致化學上的不相容性。

如果使用相同的輸注管線連續輸注一些不同藥品時，在輸注 ZYVOX 靜脈注射劑之前及之後，應該用一與 ZYVOX 靜脈注射劑及其他經由此管線輸注之藥品相容的輸注液沖洗管線(參閱**相容的靜脈輸注液**)。

相容的靜脈輸注液

5% Dextrose Injection, USP
0.9% Sodium Chloride Injection, USP
Lactated Ringer's Injection, USP

在使用前，輸注袋應保存在鋁箔包裝內。儲存於室溫。預防結冰。ZYVOX 靜脈注射劑可能會呈現黃色，顏色會隨時間而加深，但對藥效並無不良的影響。

3. 劑型與劑量

ZYVOX 靜脈注射劑依下列規格提供：100 毫升袋裝（含 200mg linezolid)、200 毫升袋裝（含 400mg linezolid)和 300 毫升袋裝（含 600mg linezolid)。ZYVOX 靜脈注射劑的包裝為單次使用、即可使用、有彈性的塑膠輸注袋，以一層鋁箔包裹著。輸注袋和輸注口不含乳膠(latex)。

4. 禁忌

4.1 過敏

對 linezolid 或產品中其他成分過敏者禁用 ZYVOX。

4.2 單胺氧化酶抑制劑

Linezolid 不可用於正在使用任何會抑制單胺氧化酶 A 或 B 之藥物(如 phenelzine、isocarboxazid)或已停用任何此類藥物但未超過兩週的病人。

5. 警語及注意事項

5.1 骨髓抑制

接受 linezolid 的病人曾有發生骨髓抑制(包括貧血、白血球減少、全系列血球減少和血小板減少)的報告。就已知案例而言，當停用 linezolid 後，受影響的血液參數會回升到治療前的數值。接受 linezolid 的病人應每週監測全血球計數，特別是接受 linezolid 治療超過兩週者、已有骨髓抑制狀況者、同時併用會造成骨髓抑制之藥物者、或先前已接受或同時接受抗生素治療的慢性感染病人。對於發生骨髓抑制或骨髓抑制狀態惡化的病人，應考慮停止 linezolid 治療。

5.2 週邊神經病變及視神經病變

ZYVOX 治療之病人曾有週邊神經及視神經病變被報導過，這些病人接受治療的療程都比最大建議療程 28 天更久。病人接受長期治療超出最大建議療程，若發生視神經病變者，會逐漸失去視力，部份接受 ZYVOX 少於 28 天治療之病人，曾有視力模糊的報告。兒童病人也有週邊神經病變與視神經病變的報告。

若病人有視力受損的症狀出現者，如視力改變、視覺色彩改變、視力模糊或視野缺損等，建議應立即作視力評估。若病人長期使用（≧3 個月）ZYVOX，應監測其視力功能且不論接受 ZYVOX 治療期長短，所有病人都應回報最近的視力症狀。若有週邊或視覺神經病變發生，ZYVOX 續用與否應權衡其可能的危險性。

5.3 血清素症候症狀

併用 ZYVOX 及血清素類製劑，包括抗憂鬱劑（如選擇性血清素回收抑制劑）曾有相關的血清素症狀的自發性報告，包括死亡病例。

除非臨床情況適合，且能仔細監測病人的血清素徵象或症狀，或者類抗精神病藥物惡性（類 NMS）反應，否則 linezolid 不應該投予類症症狀，或服用下列藥物的病人：血清素再吸收抑制劑、三環抗憂鬱劑、血清素 5-HT1 受體促效劑（triptans）、meperidine、bupropion、buspirone(參閱**藥物交互作用(7)**和**臨床藥理學(12.3)**)。

當在臨床上適合併用 ZYVOX 及血清素類製劑時，應密切觀察病人有無血清素症候群的徵候與症狀，例如認知功能障礙、過高熱、反射過度、協調不能。有些病例服用血清素抗抑鬱劑或 buspirone 的病人可能需要 linezolid 緊急治療。如果無法取得 linezolid

的替代藥物，且使用 linezolid 的可能效益大於血清素症狀或類 NMS 反應的風險，則應立即停用血清素抗抑鬱劑，並投予 linezolid。須監測病人 2 週（服用 fluoxetine 的病人需 5 週），或直到投予最後一劑 linezolid 後 24 小時為止，以先發生者為準。血清素症候群或類 NMS 反應的症狀，包括高燒、僵直、肌陣攣、自律神經失調、精神狀態變化（包括極度躁動(惡化為譫妄和昏迷)），也應監測病人抗憂鬱劑的停藥症狀（關於停藥症狀的描述，請見特定藥物之仿單）。

5.4 針對導管相關之血流感染病人（含導管裝置部位感染者）之一項研究性試驗所出現的死亡率失衡現象(Mortality Imbalance)

一項針對血管內導管相關感染之重症病人的開放性試驗中發現，接受 linezolid 治療者相對於接受 vancomycin/dicloacillin/oxacillin 治療者有死亡率失衡的現象[78/363（21.5%）比 58/363（16.0%）；勝率 1.426，95%信賴區間 0.970，2.098]。雖然因果關係尚未建立，這種失衡現象主要發生於接受 linezolid 治療之病人其基準值測得格蘭氏陰性病原菌或混合格蘭氏陰性及陽性病原菌或未測得任何病原菌者，但在僅有格蘭氏陽性菌感染的病人中並未觀察到此死亡率失衡現象。

Linezolid 尚未核准也不應用於治療導管相關血流感染或導管裝置部位感染之病人。

Linezolid 對於格蘭氏陰性病原菌並無臨床活性，故不能用於治療格蘭氏陰性菌感染。若確定或懷疑同時感染格蘭氏陰性菌，立即開始特定的格蘭氏陰性菌治療是非常重要的(參閱**適應症(1)**)。

5.5 Clostridium difficile 相關之腹瀉

幾乎所有的抗菌劑，包括 ZYVOX，均有報告會引起 *Clostridium difficile* 相關之腹瀉（CDAD），其症狀可由輕度腹瀉。使用抗菌劑治療會改變結腸內的正常菌叢而導致 *Clostridium difficile* 的過度生長。

Clostridium difficile 所產生的毒素 A 和 B 會造成 CDAD。產生超毒素(hypertoxin)的 *Clostridium difficile* 菌株會導致升高致病率及死亡率，因為這些感染能對抗抗微生物劑的治療且可能需要進行結腸切除手術。所有使用抗生素後出現腹瀉的病人均應考慮發生 CDAD 的可能性。

由於曾有報告顯示 CDAD 會在使用抗菌劑超過兩個月以外才發生，仔細評估病人的疾病史是必要的。

一旦懷疑或確定是 CDAD，正在使用中的抗生素若非針對 *Clostridium difficile*，則可能需要停止。若有臨床上的需要，應給予適度的液體及電解質處置、蛋白質補充、針

對 *Clostridium difficile* 的抗生素治療和手術的評估。

5.6 可能發生會導致血壓升高的交互作用

除非能夠針對病人監視可能出現的血壓升高現象，否則 linezolid 不可用於患有未獲控制之高血壓、嗜鉻細胞瘤、甲狀腺毒症的病人，以及(或)正在使用下列各類藥物的病人：直接與間接作用性擬交感神經作用劑(如 pseudoephedrine)、血管升壓劑(如 epinephrine、norepinephrine)、多巴胺類藥物(如 dopamine、dobutamine)（參閱**藥物交互作用(7)**和**臨床藥理學(12.3)**）。

5.7 乳酸酸中毒

使用 ZYVOX 曾有引起乳酸性酸中毒的報告，所報導的案例，病人發生多次噁心嘔吐。當病人發生復發性噁心嘔吐、無法解釋的酸中毒、或接受 ZYVOX 期間重碳酸鹽濃度低時，應立即接受醫療評估。

5.8 痙攣

曾有病人接受 linezolid 治療時發生痙攣的報告。在其中一些報告病例中，病人有痙攣病史和痙攣危險因子之情形。

5.9 低血糖

在上市後的使用經驗中，曾有正在接受胰島素或口服降血糖藥物治療的糖尿病病人於使用 linezolid（一種可逆性、不具選擇性的 MAO 抑制劑）治療時發生症狀性低血糖的病例報告。有些 MAO 抑制劑也曾使正在接受胰島素或口服降血糖藥物治療的糖尿病病人發生低血糖事件。雖然 linezolid 與低血糖之間的因果關係尚未確立，仍應提醒糖尿病病人，在使用 linezolid 治療時可能會發生低血糖反應。如果發生低血糖反應，可能必須降低胰島素或口服降血糖藥物的劑量，或是停用口服降血糖藥物、胰島素或 linezolid。

5.10 引發抗藥性細菌

在沒有被證實或強烈懷疑的細菌感染之狀況下或基於預防性目的，使使用 ZYVOX，對病人並無裨益，也會增加出現抗藥性細菌的危險。

6. 不良反應

6.1 臨床試驗經驗

由於各項臨床試驗的條件差異很大，因此一藥物的臨床試驗不良反應率無法直接與另一藥物的臨床試驗不良反應率比較，也未必能反映臨床實務的情況。

成人病人

ZYVOX 製劑的安全性已在 2046 名接受 ZYVOX 治療期間達 28 天的 7 個第三期對照

臨床試驗中接受評估。

在非複雜性皮膚和皮膚組織感染（uSSSIs）治療的病人中，25.4%接受 ZYVOX 治療的病人與 19.6%的對照組病人至少經歷一次藥物相關不良反應。在其他適應症方面，20.4%接受 ZYVOX 治療的病人與 14.3%的對照組病人至少經歷一次藥物相關不良反應。

表二所示為這些臨床試驗中，於成人發生率至少大於 1%，所有因果關係的、治療後出現的不良反應發生率。

表二：對照臨床試驗中，接受 ZYVOX 治療的成人病人中，其發生率大於 1%之治療後出現的不良反應

不良反應	非複雜性皮膚和皮膚組織的感染		其他適應症	
	ZYVOX 400mg 每12小時一次、口服 (n=548)	Clarithromycin 250mg 每12小時一次、口服 (n=537)	ZYVOX 600mg 每12小時一次 (n=1498)	其他對照品* (n=1464)
頭痛	8.8	8.4	5.7	4.4
腹瀉	8.2	6.1	8.3	6.4
噁心	5.1	4.5	6.6	4.6
嘔吐	2.0	1.5	4.3	2.3
暈眩	2.6	3.0	1.8	1.5
皮疹	1.1	1.1	2.3	2.6
貧血	0.4	0	2.1	1.4
味覺改變	1.8	2.0	1.0	0.3
陰道念珠菌病	1.8	1.3	1.1	0.5
口腔念珠菌病	0.5	0	1.7	1.0
肝功能檢測異常	0.4	0.2	1.6	0.8
黴菌感染	1.5	0.2	0.3	0.2
舌頭變色	1.3	0	0.3	0

肩部腹痛	1.3	0.6	1.2	0.8
泛發性腹痛 (Generalized abdominal pain)	0.9	0.4	1.2	1.0

*對照組包括 cefpodoxime proxetil 200mg 每 12 小時一次、口服；ceftriaxone 1g 每 12 小時一次、靜脈注射；dicloxacillin 500mg 每 6 小時一次、口服；oxacillin 2g 每 6 小時一次、靜脈注射；vancomycin 1g 每 12 小時一次、靜脈注射。

治療 uSSSIs 的病人中，接受 ZYVOX 治療的病人與對照組病人中分別有 3.5%和 2.4%由於藥物相關不良反應而停止治療。在其他適應症方面，接受 ZYVOX 治療的病人與對照組病人中分別有 2.1%和 1.7%由於藥物相關不良反應而停止治療。導致停止治療的最常見藥物相關不良反應為噁心、頭痛、腹瀉、嘔吐。

兒童病人

已在 215 名年紀從出生到 11 歲的兒童病人，以及 248 名 5 歲至 17 歲的兒童病人(這 248 人中，5 歲至 11 歲 146 人，12 歲至 17 歲 102 人)中評估 ZYVOX 製劑的安全性。這些病人被選入二個第三期對照臨床試驗中，接受 ZYVOX 治療達 28 天。在遭受革蘭氏陽性菌感染的住院兒童病人(出生到 11 歲)研究中，病人以二比一的比例隨機接受 linezolid 或 vancomycin 治療，死亡率為 linezolid 治療組 6.0%(13/215)，vancomycin 治療組 3.0%(3/101)。然而，因為這個病人群有嚴重的原有疾病，所以無法確立死亡結果與藥物治療之因果關係。

治療 uSSSIs 的兒童病人中，接受 ZYVOX 治療的病人與對照組病人中分別有 19.2%和 14.1%至少經歷一次藥物相關不良反應。在其他適應症方面，接受 ZYVOX 治療的病人與對照組病人中分別有 18.8%和 34.3%至少經歷一次藥物相關不良反應。

表三所示為第三期對照臨床試驗中，在接受任一治療的兒童病人，其發生率大於 1%(且超過一名病人)，所有因果關係之治療後出現的不良反應。

表三：對照臨床試驗中，接受任一治療的兒童病人，其發生率大於 1%之治療後出現的不良反應

不良反應	複雜性皮膚和皮膚組織的感染*		其他適應症†	
	ZYVOX (n=248)	Cefadroxil (n=251)	ZYVOX (n=215)	Vancomycin (n=101)

腹瀉	7.8	8.0	10.8	12.1
嘔吐	2.9	6.4	9.4	9.1
頭痛	6.5	4.0	0.9	0
貧血	0	0	5.6	7.1
血小板減少症	0	0	4.7	2.0
噁心	3.7	3.2	1.9	0
迷發性腹痛	2.4	2.8	0.9	2.0
局部腹痛	2.4	2.8	0.5	1.0
稀便	1.6	0.8	2.3	3.0
嗜伊紅血球增多	0.4	0.8	1.9	1.0
非給藥部位紅腫	0.8	0.4	1.4	2.0
眩暈	1.2	0.4	0	0

* 5-11 歲病人接受 ZYVOX 10mg/kg 每 12 小時一次，口服，或 cefadroxil 15mg/kg 每 12 小時一次，口服；12 歲以上病人接受 ZYVOX 600mg 每 12 小時一次，口服，或 cefadroxil 500mg 每 12 小時一次，口服。

† 年紀從出生到 11 歲的病人接受 ZYVOX 10mg/kg 每 8 小時一次，靜脈注射，或根據年齡及腎臟廓清率接受 vancomycin 10-15mg/kg 每 6-24 小時一次，靜脈注射。

治療 uSSSIs 的兒童病人中，接受 ZYVOX 治療的病人與對照組病人分別有 1.6%和 2.4%至少經歷一次藥物相關不良反應。在其他適應症方面，接受 ZYVOX 治療的病人與對照組病人中分別有 0.9%和 6.1%由於藥物相關不良反應而停止治療。

實驗室檢測值異常

當使用劑量到達每 12 小時一次 600 毫克，治療期長達 28 天時，ZYVOX 曾造成血小板減少症。在第三期對照臨床試驗中，ZYVOX 組發生顯著血小板數目減少(定義為比正常下限值和/或基線之 75%還低者)的病人百分比在為 2.4%(各試驗中的發生率範圍：0.3%至 10.0%)，而對照組為 1.5%(各試驗中的發生率範圍：0.4%至 7.0%)。在一個以出生至 11 歲的住院兒童病人為對象的研究中，ZYVOX 組發生顯著血小板數目減少(定義為比正常下限值和/或基線之 75%還低者)的病人百分比在為 12.9%，而 vancomycin 組為 13.4%。在一個以 5-17 歲的門診兒童病人為對象的研究中，ZYVOX 組發生顯著血小板數目減少的病人百分比在為 0%，而 cefadroxil 組為 0.4%。ZYVOX 所造成血小板減少症與治療期間的長短有關(一般是大於 2 週的治療)。在停止治療後，大部份病人的血小板數目會在追蹤期間回復到正常範圍和/或基線。在第三期對照臨床試驗中，發生血小板減少症的病人並未產生其他相關的不良反應。在一 ZYVOX

的人道藥法計劃中，發生血小板減少症的病人曾發生出血的事件；linezolid 在此事件所扮演的角色尚未被確立(參閱**警語及注意事項(5.1)**)。

不管是否與藥品有關，其他實驗室檢測數值改變在 ZYVOX 組和對照組之間並沒有顯著的差異。這些實驗室檢測數值改變不具臨床重要性，不會導致需要停藥，而且是可逆的。表四、五、六和表七所列為至少出現一次顯著異常的血液學或血清生化檢驗值之成年和兒童病人百分比。

表四：在 ZYVOX 對照臨床試驗中，至少出現一次顯著異常的*血液學檢驗值之成人病人百分比

實驗室檢測	非複雜性皮膚和皮膚組織的感染		其他適應症	
	ZYVOX 400mg 每12小時一次	Clarithromycin 250mg 每12小時一次	ZYVOX 600mg 每12小時一次	其他對照品†
血紅素 Hemoglobin (g/dL)	0.9	0.0	7.1	6.6
血小板數目 Platelet count(x 10^3/mm^3)	0.7	0.8	3.0	1.8
白血球數目 WBC(x 10^3/ mm^3)	0.2	0.6	2.2	1.3
嗜中性白血球數目 Neutrophils(x 10^3/mm^3)	0.0	0.2	1.1	1.2

* 基線數值正常時，比正常下限值之 75%還低者(比較嗜中性白血球數目時，則取比 50%還低者)；
基線數值不正常時，比正常下限值和基線數值之 75%還低者(比較嗜中性白血球數目時，則取比 50%還低者)

† 對照組包括 cefpodoxime proxetil 200mg 每 12 小時一次，口服；ceftriaxone 1g 每 12 小時一次，靜脈注射；dicloxacillin 500mg 每 6 小時一次，口服；oxacillin 2g 每 6 小時一次，靜脈注射；vancomycin 1g 每 12 小時一次，靜脈注射。

表五：在 ZYVOX 對照臨床試驗中，至少出現一次顯著異常的*血清生化檢驗值之成人病人百分比

實驗室檢測	非複雜性皮膚和皮膚組織的感染		其他適應症	
	ZYVOX 400mg 每12小時一次	Clarithromycin 250mg 每12小時一次	ZYVOX 600mg 每12小時一次	其他對照品†
AST(U/L)	1.7	1.3	5.0	6.8
ALT(U/L)	1.7	1.7	9.6	9.3
乳酸脫氫酶 (LDH)(U/L)	0.2	0.2	1.8	1.5
鹼性磷酸酶 (Alkaline phosphatase)(U/L)	0.2	0.2	3.5	3.1
脂酶 (Lipase)(U/L)	2.8	2.6	4.3	4.2
澱粉酶 (Amylase)(U/L)	0.2	0.2	2.4	2.0
總膽紅素 (Total bilirubin)(mg/dL)	0.2	0.0	0.9	1.1
尿素氮 (BUN)(mg/dL)	0.2	0.0	2.1	1.5
肌酸酐 (Creatinine)(mg/dL)	0.2	0.0	0.2	0.6

* 基線數值正常時，比正常上限值之 2 倍還高者；
基線數值不正常時，比正常上限值之 2 倍和基線數值之 2 倍還高者。

† 對照組包括 cefpodoxime proxetil 200mg 每 12 小時一次，口服；ceftriaxone 1g 每 12 小時一次，靜脈注射；dicloxacillin 500mg 每 6 小時一次，口服；oxacillin 2g 每 6 小時一次，靜脈注射；vancomycin 1g 每 12 小時一次，靜脈注射。

表六：在 ZYVOX 對照臨床試驗中，至少出現一次顯著異常的*血液學檢驗值之兒童病人百分比

實驗室檢測	非複雜性皮膚和皮膚組織感染†		其他適應症‡	
	ZYVOX	Cefadroxil	ZYVOX	Vancomycin
血紅素(Hemoglobin)(g/dL)	0.0	0.0	15.7	12.4
血小板數目(Platelet count)(x 10^3/mm^3)	0.0	0.4	12.9	13.4
白血球數目(WBC)(x 10^3/ mm^3)	0.8	0.8	12.4	10.3
嗜中性白血球數目(Neutrophils)(x 10^3/mm^3)	1.2	0.8	5.9	4.3

* 基線數值正常時，比正常下限值之 75%還低者(比較嗜中性白血球數目時，則取比 50%還低者)；
基線數值不正常時，比正常下限值之 75% (比較嗜中性白血球數目時，則取比 50%還低者)和基線數值之 75%還低者 (如果基線數值低於正常下限值，比較嗜中性白血球數目時，則取比 50%還低者；比較血紅素時，則取比 90%還低者)

† 5-11 歲病人接受 ZYVOX 10mg/kg 每 12 小時一次，口服，或 cefadroxil 15mg/kg 每 12 小時一次，口服；12 歲以上病人接受 ZYVOX 600mg 每 12 小時一次，口服，或 cefadroxil 500mg 每 12 小時一次，口服。

‡ 年紀從出生到 11 歲的病人接受 ZYVOX 10mg/kg 每 8 小時一次，靜脈注射，或根據年齡及腎臟廓清率接受 vancomycin 10-15mg/kg 每 6-24 小時一次，靜脈注射。

表七：在 ZYVOX 對照臨床試驗中，至少出現一次顯著異常的*血清生化檢驗值之兒童病人百分比

實驗室檢測	非複雜性皮膚和皮膚組織的感染†		其他適應症‡	
	ZYVOX	Cefadroxil	ZYVOX	Vancomycin
ALT(U/L)	0.0	0.0	10.1	12.5
脂酶 Lipase (U/L)	0.4	1.2	—	—
澱粉酶 Amylase(U/L)	—	—	0.6	1.3
總膽紅素 Total bilirubin (mg/dL)	—	—	6.3	5.2
肌酸酐 Creatinine(mg/dL)	0.4	0.0	2.4	1.0

* 基線數值正常時，比正常上限值之 2 倍還高者；
基線數值不正常時，比正常上限值之 2 倍和基線數值之 2 倍還高者(比較總膽紅素時，則取比 1.5

倍選高者)。

- 5-11 歲病人接受 ZYVOX 10mg/kg 每 12 小時一次，口服，或 cefadroxil 15mg/kg 每 12 小時一次、口服。12 歲以上病人接受 ZYVOX 600mg 每 12 小時一次、口服，或 cefadroxil 500mg 每 12 小時一次、口服。
- 年紀從出生到 11 歲的病人接受 ZYVOX 10mg/kg 每 8 小時一次，靜脈注射/口服，或根據年齡及腎臟廓清率接受 vancomycin 10-15mg/kg 每 6-24 小時一次，靜脈注射。

6.2 上市後的經驗

以下是 ZYVOX 核准上市後出現的不良反應。因為主動通報者的族群大小不明，所以無法正確估算這些反應的發生頻率或確定它們與藥物暴露的因果關係：

- 骨髓抑制(包括貧血、白血球減少、全部血球減少、及血小板減少)(參閱**警語及注意事項(5.1)**)；含鐵血球芽細胞貧血(sideroblastic anemia)。
- 周邊神經病變及視神經病變，有時會逐漸失去視力 (參閱**警語及注意事項(5.2)**)。
- 乳酸性酸中毒 (參閱**警語及注意事項(5.7)**)。雖然這些事件主要發生在治療期比最大建議治療期 28 天還久的病人，治療期較短的病人也有發生此類事件之報告。
- 病人併用血清素類製劑，包括抗憂鬱劑(如選擇性血清素回收抑制劑)及 ZYVOX 曾有相關的血清素症狀的報告(參閱**警語及注意事項(5.3)**)。
- 痙攣 (參閱**警語及注意事項(5.8)**)。
- 過敏反應、血管性水腫及大泡性皮膚異常包含嚴重型皮膚藥物過敏反應(例如毒性表皮溶解症及 Steven-Johnson 症候群之皮膚異常)。
- 曾有在使用 linezolid 時發生牙齒表面變色及舌頭變色的報告。在已知出現這種現象的病人中，經過專業的牙科清潔(人工洗牙)之後，牙齒變色的現象可以處理。
- 低血糖，包括症狀性低血糖(參閱**警語及注意事項(5.9)**)。

7. 藥物交互作用

7.1 單胺氧化酶抑制劑

Linezolid 為一可逆性，不具選擇性的單胺氧化酶抑制劑 (參閱**禁忌(4.2)**，**臨床藥理學(12.3)**)。

7.2 腎上腺素類與血清素類藥物

linezolid 與腎上腺素類(adrenergic)和血清素類(serotonergic)藥物之間會有交互作用的可能性(參閱**警語及注意事項(5.3; 5.6)**，**臨床藥理學(12.3)**)。

8. 特定族群使用

8.1 懷孕致畸性 - 懷孕用藥類別 C：

小鼠、大鼠或兔子接受是人體暴露量 6.5 倍(小鼠)、等於(大鼠)或 0.06 倍(兔子)的 linezolid 劑量(根據 AUC 計算)時，並沒有致畸性；然而曾觀察到胚胎及胎兒的毒性(參閱**非致畸性影響**)。尚無充分且有良好對照，以孕婦為試驗對象的試驗，僅有在益處大於對胎兒的危險時，孕婦才可以接受 ZYVOX 的治療。

非致畸性影響

在小鼠，僅有在使用的劑量會造成母體毒性時(出現臨床徵狀和體重增加之趨勢減少)，才會觀察到對胚胎及胎兒的毒性。使用 450mg/kg/day 的劑量(根據 AUC 計算，相當於人體暴露量的 6.5 倍)會增加著床後胚胎的死亡，其中包括總**窩鼠數減少**，胎兒體重減輕和增加肋骨之軟骨融合的發生率。

在大鼠，使用 15 和 50 mg/kg/day 劑量(根據 AUC 計算，相當於人體暴露量的 0.22 倍)時，會觀察到輕微的胎兒毒性。這些影響包括胎兒體重減輕、降低胸骨的骨化程度(此現象常與胎兒體重減輕有關)。使用 50 mg/kg/day 劑量時，母體會產生體重增加趨勢減少的輕微毒性。

在兔子，劑量為 15 mg/kg/day (根據 AUC 計算，相當於人體暴露量的 0.06 倍)時，胎兒體重減輕只在有母體毒性(有臨床徵候、體重增加趨勢及食物消耗量減少等現象)時發生。

當雌大鼠在懷孕及授乳期間投與 linezolid 50 mg/kg/day 劑量(根據 AUC 計算，相當於人體暴露量)時，在產後 1 至 4 天，新生鼠的存活率會降低。當新生鼠長大至有生育能力並進行交配時，發現有著床失敗率增加的現象。

8.3 授乳

Linezolid 和它的代謝物會分泌至授乳大鼠的乳汁中，乳汁中的藥品濃度與母體血漿中的濃度相同。尚不知道 linezolid 是否會分泌至人的乳汁中。因為許多藥會分泌至乳汁中，因此授乳婦女在接受 ZYVOX 時應小心。

8.4 兒童使用

從充分且有良好對照的成人臨床試驗、兒童病人的藥動學資料、以及對出生到 11 歲兒童病人所做的革蘭氏陽性菌感染對照研究得到的證據，足以證明 ZYVOX 用於兒童病人治療下列感染症有其安全性和有效性(參閱**適應症(1)**，**臨床藥理學(12.3)**與**臨床研究(14)**)：

- 院內感染肺炎
- 複雜性皮膚和皮膚組織感染

- 社區感染型肺炎(對 8 個月至 12 歲兒童病人所做的非對照研究得到的證據也加以證實)
- 對 vancomycin 有抗藥性的 *Enterococcus faecium* 感染

對 5 到 17 歲兒童病人所做的對照研究已確立 ZYVOX 用於兒童病人治療下列感染症的安全性和有效性(參閱**臨床研究**)：

- 由 *Staphylococcus aureus*(僅限於對 methicillin 有感受性的菌株)或 *Streptococcus pyrogenes* 引起的非複雜性皮膚和皮膚組織感染

藉由腦室腹腔分流術得到兒童病人給予單次和多次劑量之 Linezolid 後之藥物動力學資訊，顯示其於後腦脊髓液中濃度是多變而不恆定的，無法達到或維持 Linezolid 之治療濃度之效果。因此，在經驗式治療之藥物選擇中並不建議將 Linezolid 用於中樞神經系統感染之兒童病人。

從出生到 17 歲兒童病人中其 linezolid 藥物動力學已評估過。在一般情況下，以體重為基礎的 linezolid 清除率隨著兒童病人年齡上升而逐漸降低。
然而，在早產（孕齡小於 34 週）新生兒小於 7 天齡，其 linezolid 清除率通常比在足月新生兒小於 7 天齡還低。因此，早產兒小於 7 天齡時可能需要每 12 小時 10 毫克/公斤的替代給藥方案[**用法用量（2）**和**臨床藥理學（12.3）**]。

有限的臨床經驗顯示，6 名受到革蘭氏陽性菌感染而接受 ZYVOX 治療(最小抑制濃度 MIC 為 4μg/mL)的兒童病人有 5 人(83%)在臨床上痊癒。然而與成人相比，兒童病人 linezolid 的廓清率和全身暴露量(AUC)在受試者之間的差異比較大。對於臨床治療反應不佳的兒童病人，特別是病原菌 MIC 為 4μg/mL 的病人，評估臨床反應時應考慮全身暴露量較低、感染的部位及嚴重程度和原有疾病等問題(參閱**臨床藥理學(12.3)**和**用法用量(2)**)。

8.5 老年人使用

在第三期的對照臨床試驗中有 2046 名病人接受 ZYVOX 的治療，其中 65 歲或以上者有 589 人(29%)，75 歲或以上者有 253 人(12%)。這些老年病人和較年輕的病人比較時，在安全性及有效性整體上並無差異，其他已發表的臨床經驗也未發現老年人和年輕病人之間的治療反應具有差異，但未能排除有些具有較高的敏感性之老年病人。

10. 過量

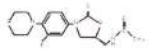
過量時，建議採取支持性療法，並維持腎小球的過濾功能。血液透析可以促使 linezolid 加速排出。第一期臨床試驗中，投與 linezolid 三小時後開始進行為期三小時的透析時，約有 30%的劑量會被排出。尚未有有關使用腹膜透析或血液灌注移除 linezolid

的資料。動物試驗中，大鼠接受 3000mg/kg/day 的劑量時，出現急性中毒的臨床症狀為活動降低和運動失調；狗接受 2000mg/kg/day 的劑量時，出現急性中毒的臨床症狀為嘔吐和震顫。

11. 簡介

ZYVOX 靜脈注射劑內含 linezolid，linezolid 是一種經合成、屬於 oxazolidinone 類的抗菌劑。Linezolid 的化學名為
(S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-(4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]-acetamide。

Linezolid 的實驗式為 $C_{16}H_{20}FN_3O_4$。它的分子量是 337.35，其化學結構式如下：



ZYVOX 靜脈注射劑是一即可供靜脈輸注的無菌等張溶液。每毫升含 2 毫克的 linezolid，賦形劑為檸檬酸鈉、檸檬酸和葡萄糖，溶於水性溶劑中以供靜脈投與，鹽酸、氫氧化鈉(調整 PH 值)。鈉離子(Na^+)含量為 0.38mg/mL (300 毫升袋子含 5mEq；200 毫升袋子含 3.3mEq；100 毫升袋子含 1.7mEq)。

12. 臨床藥理學

12.1 作用機轉

Linezolid 是一種抗生素(參閱**微生物學**)(12.4)。

12.2 藥效學

在一項隨機分組、以陽性對照藥物及安慰劑進行對照，並採交叉設計的完整 QT 研究中，對 40 位健康受試者投予單劑 ZYVOX 600 毫克(1 小時 IV 輸注)、單劑 ZYVOX 1200 毫克(1 小時 IV 輸注)、安慰劑、以及口服單劑陽性對照藥物。在 600 毫克及 1200 毫克的 ZYVOX 劑量下，達尖峰血中濃度時或在任何其它時間點中，皆未發現任何明顯的 QTc 間期(QTc interval)影響。

12.3 藥動學

成人單次和多次口服及靜脈注射 linezolid 後的平均藥動學參數摘錄於表八。每 12 小時口服 600 毫克劑量後達穩定狀態時，linezolid 的血漿濃度如圖一所示。

表八：成人的 Linezolid 平均(標準差)藥動學參數

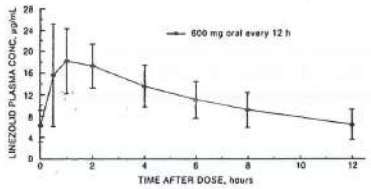
Linezolid 的劑量	Cmax μg/mL	Cmin μg/mL	Tmax Hrs	AUC* μg・h/mL	$t_{1/2}$ hrs	CL mL/min
600mg 錠劑						
單一劑量	12.70 (3.96)	---	1.28 (0.66)	91.40 (39.30)	4.26 (1.65)	127 (48)
每 12 小時	21.20 (5.78)	6.15 (2.94)	1.03 (0.62)	138.00 (42.10)	5.40 (2.06)	80 (29)
600mg 靜脈注射‡						
單一劑量	12.90 (1.60)	---	0.50 (0.10)	80.20 (33.30)	4.40 (2.40)	138 (39)
每 12 小時	15.10 (2.52)	3.68 (2.36)	0.51 (0.03)	89.70 (31.00)	4.80 (1.70)	123 (40)
600mg 口服懸浮劑						
單一劑量	11.00 (2.76)	---	0.97 (0.88)	80.80 (35.10)	4.60 (1.71)	141 (45)

* 單一劑量的 $AUC=AUC_{0-\infty}$；多劑量 $AUC=AUC_{0-\tau}$

‡ 由 625mg 劑量標準化而得的數據；靜脈注射的劑量是以 0.5 小時輸注。

C_{max}=血中濃度最高值；C_{min}=血中濃度最低值；T_{max}=達到血中濃度最高值的時間

AUC=血中濃度對時間之曲線下的面積；$t_{1/2}$=排除半衰期；CL=全身廓清率。



圖一：成人每 12 小時口服 600 毫克的劑量後，在穩定狀態時，linezolid 的血漿濃度(平均值±標準差，n=16)

吸　收：Linezolid 口服後吸收完全。服藥後大約一至二小時可達到最高血漿濃度，其

絕對生體可用率大約為 100%。因此 linezolid 可以口服或靜脈投與，無須調整劑量。

Linezolid 投與時不必考慮用餐時間的影響。當 linezolid 與高脂肪食物併用時，達到最高血漿濃度的時間會延後 1.5 小時至 2.2 小時，而且血中濃度最高值會降低約 17%。然而這二種情況的時間由零至無限大之曲線下濃度總面積($AUC_{0-\infty}$)相似。

分　佈：動物及人體的藥動學研究顯示 linezolid 容易分佈至高血液灌輸的組織。Linezolid 的蛋白質結合率大約為 31%，此結合率與藥品的濃度高低無關。在健康的成人自願受試者，linezolid 在穩定狀態時的分佈體積平均為 40 至 50 公升。　從數目有限，參與第一期臨床試驗的受試者在多次投與 linezolid 後，測出 linezolid 在不同體液中的濃度。Linezolid 在唾液與血漿中的濃度比率為 1.2 比 1，在汗液與血漿中的濃度比率為 0.55 比 1。

代　謝：Linezolid 的主要代謝途徑為 morpholine 環的氧化，這產生兩個非活性，環型結構打開的羧酸(carboxylic acid)代謝物：aminoethoxyacetic acid 代謝物(A)和 hydroxyethyl glycine 代謝物(B)。推推測，代謝物 A 的形成是經由酵素途徑形成的，而代謝物 B 的形成主要是經由體外一種不需酵素催化的化學氧化機制。體外試驗證明 linezolid 很少被代謝，可能是經由人體細胞色素 P450 代謝催化的。然而，linezolid 的代謝途徑尚未完全明瞭。

排　泄：非腎臟廓清率大約占 linezolid 全身廓清率的 65%。在穩定狀態時，大約有 30% 的劑量以 linezolid 形態出現在尿液中，而有 40%的劑量以代謝物 B 及 10%的劑量以代謝物 A 形態出現在尿液中。腎臟的平均廓清率為 40 毫升/分鐘，暗示有腎小管再吸收的現象。實際上並未有 linezolid 出現在糞便中，然而有 6%及 3%的劑量分別以代謝物 B 及代謝物 A 出現在糞便中。

增加 linezolid 的劑量時，觀察到廓清率有小幅度的非線性現象。這可能是由於在較高濃度時，linezolid 腎臟和非腎臟廓清率較低。然而這廓清率的差異很小，並不影響其排除半衰期。

特殊族群

老年病人：老年病人(65 歲或以上)的藥動學沒有顯著的改變，因此老年病人不需要調整劑量。

兒童病人：曾對出生至 17 歲的兒童病人(包括早產和足月產嬰兒)，12 歲至 17 歲的健康青少年，以及 1 週到 12 歲的兒童病人中調查 linezolid 靜脈注射單一劑量後的藥動

學。兒童族群及健康成人受試者靜脈注射單一劑量後，linezolid 藥動學參數摘錄於表九。

兒童病人不管年紀為何，linezolid 的血中濃度最高值(C_{max})和分佈體積(V_{ss})都相似；然而 linezolid 的血漿廓清率會隨著年齡的增加而改變。除了年紀未滿一週的早產新生兒之外，年紀最小的一組(小於 1 週至 11 歲)其基於體重的廓清率最快，所以單一劑量全身暴露量(AUC)比成人低，半衰期也比較短。當兒童病人族群之年齡增加時，linezolid 根據體重的廓清率便隨之降低，到青春期，平均廓清率的數值就接近成人族群了。各小兒科年齡組的 linezolid 廓清率和全身暴露量(AUC)的個別差異都比成人大。

在從出生至 11 歲的兒童病人中，每 8 小時投與一次得到的平均每日 AUC 值，與在青少年及成人中，每 12 小時投與一次得到的 AUC 值相似。因此 11 歲以下兒童病人的劑量應該是每 8 小時服用 10mg/kg；12 歲或年紀更大的兒童病人，劑量應該是每 12 小時服用 600 mg(參閱**用法用量**)。

表九：兒童與成人靜脈注射單一劑量10mg/kg或600mg linezolid之後，linezolid的藥動學參數(平均：(%CV)；[最小值，最大值])

年齡層	C_{max} μg/mL	V_{ss} L/kg	AUC* μg・h/mL	$t_{1/2}$ hrs	CL mL/min/kg
新生兒病人					
早產** <1週(N=9)†	12.7 (30%) [9.6, 22.2]	0.81 (24%) [0.43, 1.05]	108 (47%) [41, 191]	5.6 (46%) [2.4, 9.8]	2.0 (52%) [0.9, 4.0]
足月產*** <1週(N=10)†	11.5 (24%) [8.0, 18.3]	0.78 (20%) [0.45, 0.96]	55 (47%) [19, 103]	3.0 (55%) [1.3, 6.1]	3.8 (55%) [1.5, 8.8]
足月產*** ≧1週至≦28天 (N=10)†	12.9 (28%) [7.7, 21.6]	0.66 (29%) [0.35, 1.06]	34 (21%) [23, 50]	1.5 (17%) [1.2, 1.9]	5.1 (22%) [3.3, 7.2]
嬰兒病人					
>28天至≦3個月 (N=12)†	11.0 (27%) [7.2, 18.0]	0.79 (26%) [0.42, 1.08]	33 (26%) [17, 48]	1.8 (28%) [1.2, 2.8]	5.4 (32%) [3.5, 9.9]
兒童病人					
3個月至11歲† (N=59)	15.1 (30%) [6.8, 36.7]	0.69 (28%) [0.31, 1.50]	58 (54%) [19, 153]	2.9 (53%) [0.9, 8.0]	3.8 (53%) [1.0, 8.5]
青少年受試者與病人					
12歲至17歲‡ (N=36)	16.7 (24%) [9.9, 28.9]	0.61 (15%) [0.44, 0.79]	95 (44%) [32, 178]	4.1 (46%) [1.3, 8.1]	2.1 (53%) [0.9, 5.2]
成人受試者§ (N=29)	12.5 (21%) [8.2, 19.3]	0.65 (16%) [0.45, 0.84]	91 (33%) [53, 155]	4.9 (35%) [1.8, 8.3]	1.7 (34%) [0.9, 3.3]

* $AUC=AUC_{0-\infty}$。

** 這組數據中，「早產」被定義為孕齡<34 週(注意：只有一名入選的早產兒年齡介於 1 週至 28 天之間)。

*** 在這組數據中，「足月產」被定義為孕齡≧34 週。

† 10mg/kg 之劑量。

‡ 600mg 或 10mg/kg 直到最高劑量 600mg。

§ 劑量標準化至 600mg。

C_{max}=血中濃度最高值；V_{ss}=分佈體積；AUC=血中濃度對時間之曲線下的面積；$t_{1/2}$=排除半衰期；CL=以體重標準化之全身廓清率。

性別：女性 linezolid 的分佈體積比男性稍低。血漿濃度女性比男性高，部份原因可能是由於體重的差異。投與 600 毫克的劑量後，女性的平均口服廓清率比男性大約低 38%；然而關於排除速率常數或半衰期，並無顯著的性別差異。因此，於是女性病人在接受藥物治療時，並不預期血中濃度會大量增加超過可耐受的程度。所以，不同性別者並不需要調整劑量。

腎功能不全：對於不同程度腎功能不全的病人，linezolid 原形藥物的藥動學並不會改變；然而，在腎功能不全的病人，二個主要的 linezolid 代謝物有蓄積的現象，蓄積的量隨腎功能不全的嚴重度增加而增加(參閱表十)。對末期腎病並接受血液透析治療的病人，進行 linezolid 與其兩項代謝物的藥物動力學試驗。末期腎病病人試驗中，14 名病人接受每 12 小時 linezolid 600 mg，共 14.5 天的治療(參閱表十一)。因為不管腎功能如何，均可達到相近的 linezolid 的血漿濃度，所以對於腎功能不全的病人不建議要調整劑量。然而，因為缺乏關於這些主要代謝物蓄積所代表的臨床意義的資訊，腎功能不全病人使用 linezolid 時，須衡量這些代謝物蓄積時所造成的潛在危險性。Linezolid 和二個代謝物可藉由血液透析方法排除。尚未有有關腹膜透析對 linezolid 藥動學之影響的資料。投與 linezolid 三小時後開始進行為期三小時的血液透析時，約有 30%的劑量會被排出，因此 linezolid 應在血液透析後才投與。

表十：在各種嚴重程度的腎功能不全病人中，口服投與單一劑量600mg linezolid後，Linezolid和代謝物A和B的平均(標準差)AUC和排除半衰期

參　數	健康受試者 CL_{CR} > 80 mL/min	中度腎功能不全 30<CL_{CR} <80 mL/min	重度腎功能不全 10<CL_{CR} <30 mL/min
Linezolid			
$AUC_{0-\infty}$ μg h/mL	110(22)	128(53)	127(66)
$t_{1/2}$, 小時	6.4(2.2)	6.1(1.7)	7.1(3.7)
代謝物A			
AUC_{0-48}, μg h/mL	7.6(1.9)	11.7(4.3)	56.5(30.6)
$t_{1/2}$, 小時	6.3(2.1)	6.6(2.3)	9.0(4.6)
代謝物B[1]			
AUC_{0-48}, μg h/mL	30.5(6.2)	51.1(38.5)	203(92)
$t_{1/2}$, 小時	6.6(2.7)	9.9(7.4)	11.0(3.9)

[1] 代謝物 B 是 Linezolid 的主要代謝物。

表十一：在末期腎病的受試者中，接受每 12 小時 linezolid 600 mg，共 14.5 天的治療後，Linezolid 和代謝物 A 和 B 的平均(標準差)AUC 和排除半衰期

參數	末期腎病受試者[1]
LINEZOLID	
AUC_{0-12}, μeg h/mL (最後一劑藥物後)	181 (52.3)
$t_{1/2}$, 小時 (最後一劑藥物後)	8.3 (2.4)
代謝物 A	
AUC_{0-12}, μeg -h/mL (最後一劑藥物後)	153 (40.6)
$t_{1/2}$, h-小時 (最後一劑藥物後)	15.9 (8.5)
代謝物 B[2]	
AUC_{0-12}, μeg h/mL (最後一劑藥物後)	356 (99.7)
$t_{1/2}$, 小時 (最後一劑藥物後)	34.8 (23.1)

[1] 兩次透析之間。

[2] 代謝物 B 為 linezolid 的主要代謝物。

肝功能不全：輕度至中度肝功能不全(Child-Pugh class A 或 B)病人(n=7)的 linezolid 藥動學並不會改變。根據現有的資料，對於輕度至中度肝功能不全病人，並不建議要調整劑量。嚴重肝功能不全病人的 linezolid 藥動學尚未被評估。

藥物交互作用

藉由細胞色素 P450 代謝的藥物

在大鼠，linezolid 不是細胞色素 P450 (CYP450)的誘導劑。此外，linezolid 不會抑制具臨床重要性的人體 CYP isoforms (如 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4)的活性。(S)-warfarin 主要是由 CYP2C9 代謝，linezolid 與(S)-warfarin 併用時，並不會明顯改變(S)-warfarin 的藥動學特性。藉由 CYP2C9 代謝的藥物如 warfarin 和 phenytoin，與 linezolid 併用時並不需要調整劑量。

抗生素

Aztreonam：當 aztreonam 與 linezolid 共併用時，linezolid 或 aztreonam 的藥動學均不會改變。

Gentamicin：當 gentamicin 與 linezolid 共併用時，linezolid 或 gentamicin 的藥動學均不會改變。

抗氧化劑

對健康的自願受試者，進行 linezolid 與抗氧化劑維生素 C 與維生素 E 之間，藥物交互作用的可能性試驗。受試者在第 1 天口服 linezolid 600 mg，接著在第 8 天口服另一劑 linezolid 600 mg。在第 2-9 天，投與受試者維生素 C (1000 mg/day)或維生素 E (800 IU/day)。Linezolid 的 AUC0-∞，併用維生素 C 時增加 2.3%，併用維生素 E 時增加 10.9%。併用維生素 C 或維生素 E 時，不建議調整 linezolid 的劑量。

強效 CYP3A4 誘發劑

Rifampin：曾針對 16 位健康成年男性志願者進行的一項研究，每天投予兩次 linezolid 600 毫克共 5 劑，合併或未合併 rifampin 600 毫克每天投予一次連續 8 天，藉以評估 rifampin 對 linezolid 之藥物動力學的影響。併用 rifampin 和 linezolid 會使 linezolid 的 Cmax 降低 21% [90% CI, 15%-27%]，AUC 降低 32% [90% CI, 27%-37%]。此交互作用的臨床意義尚不明確。目前尚未完全明瞭此交互作用的發生機制，可能與誘導肝臟酵素(如細胞色素 P450)有關。其他肝臟酵素強誘導劑（如 carbamazepine、phenytoin、phenobarbital)可能引起幅度類似或較小的 linezolid 暴露量降低。

單胺氧化酶(Monoamine Oxidase)抑制劑

Linezolid 為一可逆性，不具選擇性的單胺氧化酶抑制劑。因此，linezolid 與腎上腺素類(adrenergic)和血清素類(serotonergic)藥物之間可能會交互作用。

腎上腺素類(adrenergic)藥物

一些接受 ZYVOX 的人，會可逆性地增加經間接作用而發生效果的交感神經興奮劑、昇壓劑或多巴胺藥物的血壓上升作用。常用的藥物如 phenylpropanolamine 和 pseudoephedrine 已經被特別的研究。腎上腺素類藥物如 dopamine 或 epinephrine 的起始劑量應該降低，並且調整至能產生所要反應的劑量。

Tyramine：正常成年人同時接受 linezolid 及劑量高於 100 毫克的酪胺(tyramine)時會產生明顯的血壓上升反應。因此，接受 linezolid 治療的病人應避免大量食用含高酪胺的食物或飲料(參閱 **病人資訊(16)**)。

Pseudoephedrine HCl 或 phenylpropanolamine HCl：當健康、血壓正常的受試者接受 linezolid 時，會加強 pseudoephedrine HCl (PSE)或 phenylpropanolamine HCl (PPA) 的升壓上反應，這血壓的增高是可逆性的(參閱**警語及注意事項(5.6)，藥物交互作用(7)**)。類似的試驗並未在高血壓病人身上進行。以血壓正常者為受試者的交互作用試驗中，測量安慰劑、單獨使用 PPA 或 PSE、單獨使用 linezolid、以及在 linezolid 達穩定狀態時(每 12 小時服用 600 毫克，使用三天) 併用二個劑量的 PPA(25mg)或 PSE (60mg)(隔四小時服用)等情況時對血壓和心跳速率的影響。任何一種治療方式都不會影響心跳速率。Linezolid 併用 PPA 或 PSE 的治療方式會使血壓升高。最高的血壓出現在使用第二個 PPA 或 PSE 劑量後的 2 至 3 小時，並於出現最高的血壓後 2 至 3 小時回到基底值。關於 PPA 的研究結果如下：平均(和範圍)最高收縮壓(單位：mmHg)：安慰劑組= 121(103 至 158)；單獨使用 linezolid 組= 120(107 至 135)，單獨使用 PPA = 125(106 至 139)；PPA 併用 linezolid 組= 147(129 至 176)。PSE 的研究結果和 PPA 的研究結果相似。linezolid 與 pseudoephedrine 或 phenylpropanolamine 併用後，與基底值比較時，平均最大收縮壓增加的數值分別為 32 mmHg (範圍：20-52 mmHg)及 38 mmHg (範圍：18-79 mmHg)。

血清素類(serotonergic)藥物

Dextromethorphan：曾以健康受試者評估 linezolid 與 dextromethorphan 之間的交互作用。受試者單獨服用 dextromethorphan (每次投與 20mg，投與二次，之間間隔 4 小時)或併用 dextromethorphan 與 linezolid。健康受試者同時併用 dextromethorphan 與 linezolid 時，並沒有出現血清素症候群(serotonin syndrome)(混亂、躁妄、心神不定、震顫、臉紅、發汗和過高熱)。

12.4 微生物學

作用機轉

Linezolid 是一種人工合成的抗生素，屬於 oxazolidinone 類。它的臨床用途主要是治療嗜氧性革蘭氏陽性菌所造成的感染。體外試驗亦顯示 linezolid 對一些革蘭氏陰性菌和厭氧菌有作用。Linezolid 會與細菌 50S 核糖小體(subunit)上的 23S 核糖 RNA 結合，並阻止功能性的 70S 起始複合體的形成，此複合體是細菌繁殖過程中必要的物質。時間-殺死(time-kill)的研究結果顯示，對腸球菌屬(enterococci)和葡萄球菌屬(staphylococci)而言，linezolid 是抑菌劑(bacteriostatic)。對鏈球菌屬(streptococci)大多數的分離菌株而言，linezolid 是殺菌劑(bactericidal)。

抗藥性機轉

體外試驗顯示，23S rRNA 的單點突變(point mutation)與 linezolid 的抗藥性有關。有報告指出，在臨床使用 linezolid 期間，vancomycin 抗藥性 *Enterococcus faecium* 對 linezolid 產生了抗藥性。有報告指出，在臨床使用 linezolid 期間，methicillin 抗藥性金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)對 linezolid 產生了抗藥性。這些細菌對 linezolid 的抗藥性都與細菌 23S rRNA 的單點突變(在 2576 位置上以胸腺嘧啶[thymine]取代鳥嘌呤[guanine])有關。由於編碼 23S rRNA 或核糖體蛋白(L3 和 L4)的染色體基因出現突變而對 oxazolidinone 類藥物具有抗藥性的微生物，通常對 linezolid 具有交叉抗藥性。此外，甲基轉移酶也會媒介葡萄球菌的 linezolid 抗藥性。此抗藥性由位於質體內的 *cfr* (chloramphenicol-florfenicol)基因媒介。質體能在葡萄球菌之間傳遞。

與其他抗微生物藥物的交互作用

體外試驗已研究發現 linezolid 與 vancomycin, gentamicin, rifampin, imipenem-cilastatin, aztreonam, ampicillin 或 streptomycin 之間有加成作用 (additivity)或無關性(indifference)。

在體外試驗或臨床上的感染，linezolid 能有效的對抗下列微生物的分離菌株(isolates)(參閱**適應症(1)**)。

革蘭氏陽性菌

Enterococcus faecium (僅限於對 vancomycin 有抗藥性的分離菌株)
Staphylococcus aureus (包括對 methicillin 有抗藥性的分離菌株)
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes

下列所述有體外試驗的資料可參考，但其實際的臨床重要性尚不清楚。超過 90%的下列細菌顯示的體外最小抑菌濃度(MIC)低於或等於~~表十二中所示~~類似屬微生物的

linezolid 感受性臨界點(linezolid-susceptible breakpoint)。Linezolid 用於治療這些細菌所造成之臨床感染的安全性和有效性，尚未經由適當的及有良好對照組的臨床試驗證實。

革蘭氏陽性菌
Enterococcus faecalis (包括對 vancomycin 有抗藥性的分離菌株)
Enterococcus faecium (對 vancomycin 有感受性的分離菌株)
Staphylococcus epidermidis(包括對 methicillin 有抗藥性的分離菌株)
Staphylococcus haemolyticus
Viridans group streptococci

革蘭氏陰性菌
Pasteurella multocida

~~藥~~敏感性(Susceptibility)試驗~~方法~~

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。

~~當有結果時，臨床微生物學實驗室應將當地醫院及執業場所所用抗生素產品的體外試驗的感受性試驗結果以定期報告的方式提供給醫師參考。報告內容應描述院內感染菌種和社區型感染病原菌的感受性情形。這些報告將有助於醫師選用抗生素產品以進行治療。~~

—

~~**稀釋法**：定量方法係用於決定最小抑菌濃度(minimum inhibitory concentrations；MICs)此最小抑菌濃度可用於評估細菌對於抗生素的感受性。決定最小抑菌濃度時須採取標準方法（培養液和/或瓊脂）。最小抑菌濃度的數值應依表十二的標準判讀。~~

~~**擴散法**：此種定量方法係測量抑制圈的直徑，可再現地評估細菌對於抗生素的感受性。抑制圈的大小可評估細菌對於抗生素的感受性，可用標準測量方法測量其大小。此方法乃使用浸入 30μg linezolid 的紙錠(disk)測試細菌對於 linezolid 的感受性。紙錠擴散法的判讀標準如表十二所述。~~

~~表十二：Linezolid 的感受性判讀標準~~

~~病原體~~	~~最小抑菌濃度 (MIC 單位：μg/mL)~~			~~紙錠擴散 (抑制圈直徑單位：mm)~~		
	~~S~~	~~I~~	~~R~~	~~S~~	~~I~~	~~R~~
~~*Enterococcus* 屬~~	~~≦2~~	~~4~~	~~≧8~~	~~≧23~~	~~21-22~~	~~≦20~~
~~*Staphylococcus* 屬~~[a]	~~≦4~~	~~—~~	~~≧8~~	~~≧21~~	~~—~~	~~≦20~~
~~*Streptococcus pneumoniae*~~[b]	~~≦2~~	~~—~~	~~—~~	~~≧21~~	~~—~~	~~—~~
~~*Streptococcus pneumoniae* 除外的 *Streptococcus* 屬~~[b]	~~≦2~~	~~—~~	~~—~~	~~≧21~~	~~—~~	~~—~~

~~S=感受性，I=中度感受性，R=抗藥性~~

~~a：以紙錠擴散法對葡萄球菌屬的種進行測試時，應將培養皿舉向光源，利用穿透的光線進行判讀。其上沒有任何明顯、可以肉眼直接觀察到之細菌生長跡象的區域，即應視為抑菌圈邊緣。請忽略抑菌圈邊緣，必須使用放大鏡才能觀察到的細微菌落。抑菌圈內若有任何可辨識的細菌生長跡象，即代表存在抗藥性。以紙錠擴散法獲得的抗藥性結果，應以 MIC 法進行確認。~~

~~b：除了感受性(susceptible)這一分類外，現在並沒有任何關於具抗藥性分離菌株的任何資料，所以無法定義其他分類的標準。分離菌株的試驗(yielding test)結果如果暗示為非感受性(nonsusceptible)這一分類時，應重新測試；倘若結果確認為非感受性，則應將此分離菌株(isolate)送至鑑定實驗室進一步測試。~~

~~感受性(Susceptible)的檢驗報告是指當感染部位的抗生素濃度達到通常可達到的濃度時，使用此抗生素可能可以抑制病原的生長。中度(Intermediate) 感受性指測試結果應被視為不確定，如果此種細菌對其他臨床可用的藥物沒有完全的感受性時，應重做本藥品之感受性試驗。這一類意指在藥品可對於達到生理性高濃度的身體部位之感染或使用高劑量的藥品時可能具有臨床應用性。這一類亦提供一個緩衝區，以避免因小的、未經控制的技術因素造成判定上的偏差。抗藥性(Resistant)報告是指即使當感染部位的抗生素濃度已達到通常可達到的濃度下，仍無法有效抑制病原菌生長；此時須採用其他的治療方式。~~

~~品質管制~~

~~標準化的感受性試驗步驟須使用實驗室管制以監控並確保檢測所使用的用品和試劑之準確度和精確度，以及個人操作測試的技術。標準的 linezolid 粉末必須能提供表十三中所列的最小抑菌濃度(MIC)數值範圍。對於使用 30-mcg linezolid 的紙錠擴散法，應達到表十三的標準。~~

~~表十三：linezolid 之可接受的品質管制範圍~~

~~品質管制菌種~~	~~可接受的品質管制範圍~~	
	~~最小抑菌濃度範圍 (MIC 單位：μg/mL)~~	~~紙錠擴散法抑制圈直徑範圍 (mm)~~
~~*Enterococcus faecalis* ATCC 29212~~	~~1-4~~	~~不適用~~
~~*Staphylococcus aureus* ATCC 29213~~	~~1-4~~	~~不適用~~
~~*Staphylococcus aureus* ATCC 25923~~	~~不適用~~	~~25-32~~
~~*Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619~~[a]	~~0.25-2~~	~~25-34~~

~~a：當測試 *Streptococcus pneumoniae* 除外的 *Streptococcus* 屬時，此菌種可用於感受性試驗結果的確效試驗。~~

13. 非臨床毒物學

甲、致癌性、致突變性及對生殖功能的傷害

雖然尚未進行動物終身的研究以評估 linezolid 的致癌能力，但是根據一綜合試驗包括致突變性分析法(Ames 細菌隔代遺傳及 CHO 細胞突變)、體外 unscheduled DNA synthesis(UDS)分析法、人體淋巴球的體外染色體異常(chromosome aberration)分析法和體內小鼠小核(micronucleus)測試法，linezolid 並不會有致突變性或使染色體斷裂(clastogenic)。

Linezolid 不會影響成年雌性大鼠的生殖力或生育功能。當給與 linezolid 的劑量≧50mg/kg/day 時(暴露量大約等於或大於人體暴露量，此乃根據 AUC 來作比較)，成年雄性大鼠會可逆性地降低生殖力或生育功能，這種作用是經由改變精子生成造成的，被影響的精細胞含有形成異常及取向(orientation)異常的粒線體，不能存活。生殖力降低可能導致副睪上皮細胞肥大(epithelial cell hypertrophy)及增生。在狗身上並未見到類似的副睪改變。

幼年雄性大鼠在性器官期發育給與 linezolid(第 7 至 36 天大時給與 linezolid 50mg/kg/day；第 37 至 55 天大時給與 linezolid 100mg/kg/day；此暴露量比 3 個月至 11 歲兒童病人的平均 AUC 大 1.7 倍)，到成熟時生殖力會輕微的降低。自胎兒仍在子宮內直到新生兒期早期的暴露(妊娠第 6 天直到產後 5 天)，新生兒暴露(產後 5 至 21 天)或幼年期暴露(產後 22 至 35 天)等短期治療並未觀察到生殖力降低的現象。在產後 22 至 35 天接受治療的大鼠身上觀察到可逆性的精子活動力降低，精子的形態也有改變。

乙、動物毒理學和/或藥理學

在年輕和成年的大鼠及狗，linezolid 毒性的標靶器官類似。動物試驗中觀察到與劑量和使用時間相關的骨髓抑制作用，此經由產生骨髓細胞結構減少(hypocellularity)，造血功能降低，脾臟與肝臟的骨髓外造血功能降低，及循環系統中紅血球、白血球、血小板數目減少的現象證實。胸腺、淋巴結、脾臟發生類淋巴細胞缺乏，這種現象通常會伴隨厭食、體重減輕、體重增加減少，而這些因素可能與所觀察到的現象之成因亦有關。

在接受口服 linezolid 達 6 個月的大鼠中，觀察到接受 80 mg/kg/day 的雄大鼠出現不可逆的輕微至輕度坐骨神經軸突退化之現象，在三個月期中屍體檢驗時也觀察到一隻接受此劑量的雄大鼠出現輕微的坐骨神經退化之現象。在雌大鼠未觀察到類似的變化。進行敏感的灌流固定之組織形態學評估，調查視神經退化的證據，給藥六個月之後，二隻雄大鼠顯然有輕微至中度視神經退化，但因該結果是急性的而且分佈不對稱，故其與藥物的直接關係並不確定。觀察到的神經退化在顯微鏡下與老化大鼠的自發性單側視神經退化一致，而且可能是一般背景變化加劇之結果。

這些作用是在與某些人類受試者接受相當的暴露量時被觀察到的，雖然一些試驗中，在復原階段時，此症狀的回復並不完全，但是基本上此造血及淋巴樣系統所發生的影響是可逆的。

14. 臨床研究

14.1 成人

院內感染的肺炎

經由臨床上和放射線學證實之成年院內肺炎病人被選為一隨機、多試驗中心、雙盲臨床試驗的受試者。受試者接受 7 至 21 天的治療。其中一組接受 ZYVOX 靜脈注射劑 600mg，每 12 小時一次；另一組接受 vancomycin 1g 靜脈注射，每 12 小時一次，二組同時併用 aztreonam (1 至 2g 靜脈注射，每 8 小時一次)，如果臨床上需要，可以繼續併用。203 名接受 linezolid 治療的病人和 193 名接受 vancomycin 治療的病人進入本試驗，接受 linezolid 治療者有 122 人(60%)是臨床上可評估的；而接受 vancomycin 治療者有 103 人(53%)是臨床上可評估的。臨床上可評估的受試者中，接受 linezolid 治療者之治癒率為 57%，而接受 vancomycin 治療者之治癒率為 60%。臨床上可評估的受試者中，因呼吸器造成的肺炎之治癒率在接受 linezolid 治療者為 47%，而接受 vancomycin 治療者為 40%。94 名接受 linezolid 治療的病人和 83 名接受 vancomycin 治療的病人符合修正型意圖治療(modified intent-to-treat，MITT)分析，這些病人在開

始治療前，已經分離出病原菌。依 MITT 分析而得的治癒率在接受 linezolid 治療者為 57%，而接受 vancomycin 治療者為 46%。表十二四為微生物學上可評估的受試者中，依病原菌之治癒率。

表十二四：微生物學上可評估的院內肺炎成人病人在 Test-of-Cure 診察時的治癒率

病　原　體	治　　癒　　率	
	ZYVOX n/N (%)	Vancomycin n/N (%)
Staphylococcus aureus	23/38 (61)	14/23 (61)
Methicillin-抗藥性 *S. aureus*	13/22 (59)	7/10 (70)
Streptococcus pneumoniae	9/9 (100)	9/10 (90)

複雜性皮膚和皮膚組織感染

經由臨床上證實之成年複雜性皮膚和皮膚組織感染病人被選為一隨機、多試驗中心、雙盲、double-dummy 臨床試驗的受試者。本試驗比較試驗藥品在先給與靜脈注射劑後，再給與口服藥品的情形，整個治療時間為 10 至 21 天。其中一組先接受 ZYVOX 靜脈注射劑 600 毫克，每 12 小時一次，之後改為 ZYVOX 口服錠劑 600mg，每 12 小時一次；另一組先接受 oxacillin 2 克靜脈注射，每 6 小時一次，之後改為口服 dicloxacillin 500 毫克、每 6 小時一次。如果臨床上需要，可以併用 aztreonam。400 名接受 linezolid 治療的病人和 419 名接受 oxacillin 治療的病人進入本試驗。接受 linezolid 治療者有 245 人(61%)是臨床上可評估的；而接受 oxacillin 治療者有 242 人(58%)是臨床上可評估的。臨床上可評估的病人的治癒率，接受 linezolid 者為 90%，而接受 oxacillin 者為 85%。修正型意圖治療(MITT)分析包含 316 名接受 linezolid 治療的病人和 313 名接受 oxacillin 治療的病人，這些病人符合進入本試驗的所有規定。依 MITT 分析而得的治癒率在接受 linezolid 治療者為 86%，而接受 oxacillin 治療者為 82%。表十三五列出微生物學上可評估的受試者中，依病原菌之治癒率。

表十三五：微生物學上可評估的成年複雜性皮膚和皮膚組織感染病人在 Test-of-Cure 診察時的治癒率

病　原　體	治　　癒　　率	
	ZYVOX n/N (%)	Oxacillin/Dicloxacillin n/N (%)
Staphylococcus aureus	73/83(88)	72/84(86)
Methicillin-抗藥性 *S. aureus*	2/3(67)	0/0(-)
Streptococcus agalactidae	6/6(100)	3/6(50)
Streptococcus pyogenes	18/26(69)	21/28(75)

另一個個別的研究提供 linezolid 用於治療 methicillin-抗藥性 *Staphylococcus aureus* (MRSA)感染的經驗。這是一個隨機開放性試驗，以證實或疑似 MRSA 感染的成年住院病人為受試者。

其中一組先接受 ZYVOX 靜脈注射劑 600mg、每 12 小時一次，之後改為 ZYVOX 口服錠劑 600mg、每 12 小時一次；另一組接受 vancomycin 1g 靜脈注射、每 12 小時一次。二組治療時間均為 7 至 28 天，如果臨床上需要，可以併用 aztreonam 或 gentamicin。微生物學上可評估的 MRSA 皮膚和皮膚組織感染病人的治癒率，接受 linezolid 治療者為 26/33(79%)，而接受 vancomycin 治療者為 24/33(73%)。

糖尿病足感染

經由臨床上證實罹患複雜性皮膚和皮膚組織感染(糖尿病足感染)的成年糖尿病病人被選為一隨機(二比一的比例)、多試驗中心、開放性臨床試驗的受試者。本試驗比較試驗藥品由靜脈注射或口服給與的情形，整個治療時間為 14 至 28 天。其中一組接受 ZYVOX 600 毫克靜脈注射或口服、每 12 小時一次；另一組接受 ampicillin/sulbactam 1.5 克至 3 克靜脈注射或 amoxicillin/clavulanate 500 毫克至 875 毫克口服，每 8 至 12 小時一次。在 ampicillin/sulbactam 未上市的國家，靜脈注射治療使用 amoxicillin/clavulanate 500 毫克至 2 克靜脈注射，每 6 小時一次。若從足部感染分離出 MRSA，對照組也可用 vancomycin 1 克靜脈注射，每 12 小時一次。若從感染部位分離出革蘭氏陰性菌，任一治療組的病人也可接受 aztreonam 1 克至 2 克靜脈注射，每 8 至 12 小時一次。所有的病人都有資格接受適當的輔助治療(例如清瘡及解除負荷[off-loading])，和一般治療糖尿病足感染時需要的一樣，結果大多數病人接受了這些治療。這個意圖治療(ITT)研究群體包含 241 名接受 linezolid 治療的病人和 120 名接受對照品治療的病人。接受 linezolid 治療者有 212 人(86%)是臨床上可評估的；而接受對照品治療者有 105 人(85%)是臨床上可評估的。此 ITT 群體的治癒率在接受 linezolid 治療者為 68.5%(165/241)，而接受對照品治療者為 64%(77/120)，結果有疏漏或未確定的受試者被視為治療失敗。臨床上可評估的病人(排除結果遺失或未確定的受試者)的治癒率，在接受 linezolid 治療者為 83%(159/192)，而在接受對照品治療者為 73%(74/101)。一項關鍵事後分析(post-hoc analysis)以 121 名接受 linezolid 治療的病人和 60 名接受對照品治療的病人為對象，這些病人的感染部位或血液分離出革蘭氏陽性病原菌，而併發骨髓炎的證據比整個研究群體少，並且未接受被禁止的抗菌劑。據分析，治癒率在接受 linezolid 治療

者為 71%(86/121)，而在接受對照品治療者為 63%(38/60)。上述分析皆未以輔助治療的使用加以校正。表十四六列出微生物學上可評估的受試者中，依病原菌之治癒率。

表十四六：微生物學上可評估的成年糖尿病性足部感染病人在 Test-of-Cure 診察時的治癒率

病　原　體	治　　癒　　率	
	ZYVOX n/N (%)	對照品 n/N (%)
Staphylococcus aureus	49/63 (78)	20/29 (69)
Methicillin-抗藥性 *S. aureus*	12/17 (71)	2/3 (67)
Streptococcus agalactidae	25/29 (86)	9/16 (56)

Vancomycin-抗藥性腸球菌(enterococcal)感染

證實或疑似由 vancomycin-抗藥性腸球菌感染的成人病人被選為一隨機、多試驗中心、雙盲臨床試驗的受試者，該試驗比較高劑量 ZYVOX (600mg 每 12 小時一次，靜脈注射或口服)和低劑量 ZYVOX (200mg 每 12 小時一次，靜脈注射或口服)治療 7 至 28 天的情形。病人可以同時併用 aztreonam 或 aminoglycoside。79 名病人被隨機分配至高劑量 linezolid 組，66 名病人被隨機分配至低劑量 linezolid 組。在基線經證實是 vancomycin-抗藥性腸球菌感染且符合意圖治療 (ITT)分析的病人，在高劑量組有 65 人，在低劑量組有 52 人。

在基線經證實是 vancomycin-抗藥性 enterococcal 感染且符合 intent-to-treat (ITT)分析之病人的治癒率(cure rate)如表十五七所列，該表是根據感染來源列出，這些治癒率並不包括結果資料有疏漏或未確定的受試者。雖然按照 0.05 的水準並無統計學上顯著的差異，但是高劑量組的治癒率比低劑量組的治癒率高。

表十五七：在基線經證實是由 vancomycin-抗藥性腸球菌感染且符合 ITT 分析之成人病人在 Test-of-Cure 診察時的治癒率

感　染　來　源	治　　癒　　率	
	ZYVOX 600mg 每 12 小時一次 n/N (%)	ZYVOX 200mg 每 12 小時一次 n/N (%)
任何部位	39/58 (67)	24/46 (52)
任何部位且併發相關的菌血症	10/17 (59)	4/14 (29)
不知來源的菌血症	5/10 (50)	2/7 (29)
皮膚和皮膚組織	9/13 (69)	5/5 (100)
泌尿道	12/19 (63)	12/20 (60)
肺炎	2/3 (67)	0/1 (0)
其他*	11/13 (85)	5/13 (39)

* 感染來源如：肝膿瘍、膽道敗血症、壞死的膽囊、結腸周圍膿瘍、胰臟炎和導管相關的感染。

14.2 兒童病人

革蘭氏陽性菌造成的感染

一項安全性和有效性研究提供了兒童病人以 ZYVOX 治療院內肺炎、複雜性皮膚及皮膚組織感染和其他由革蘭氏陽性病原菌造成的感染，包括對 methicillin 有抗藥性的 *Staphylococcus aureus*、對 methicillin 有感受性的 *Staphylococcus aureus*、對 vancomycin 有抗藥性 *Enterococcus faecium*。證實或疑似有革蘭氏陽性菌時的感染一的出生到 11 歲兒童病人被選為一隨機、開放性對照試驗的受試者。其中一組接受 ZYVOX 10mg/kg 靜脈注射，每 12 小時一次，隨後接受 ZYVOX 口服懸浮劑 10mg/kg，每 8 小時一次；另一組接受 vancomycin 10 至 15mg/kg 靜脈注射，每 6 至 24 小時一次，視年齡與腎臟廓清率而定。證實有 VRE 感染的病人被歸在第三組，接受 ZYVOX 10mg/kg 靜脈注射及/或口服，每 8 小時一次。所有的病人都接受總共 10 至 28 天的治療，如果臨床上需要，可以併用對抗革蘭氏陰性菌的抗生素。這個意圖治療(ITT)研究群體有 206 名病人隨機接受 linezolid 治療，102 名病人隨機接受 vancomycin 治療。表十六八為 ITT、MITT、及臨床上可評估的受試者中之治癒率。於研究完成後，又納入一個年齡介於 4 天至 16 歲，13 名病人的開放性延伸試驗 VRE 組。

表十七九列出微生物學上可評估的受試者中（包括由延伸試驗中，以微生物學評估具 vancomycin 抗藥性之腸球菌的病人），依病原菌之治癒率。

表十六八：意圖治療、修正型意圖治療、及臨床上可評估的兒童病人在治癒試驗診察時之治癒率（針對整體族群，以及依特定基準診斷區分）

群體	ITT		MITT*		臨床上可評估的	
	ZYVOX n/N (%)	Vancomycin n/N (%)	ZYVOX n/N (%)	Vancomycin n/N (%)	ZYVOX n/N (%)	Vancomycin n/N (%)

任何診斷	150/186 (81)	69/83 (83)	86/108 (80)	44/49 (90)	106/117 (91)	49/54 (91)
複雜性皮膚與皮膚組織感染	61/72 (85)	31/34 (91)	37/43 (86)	22/23 (96)	46/49 (94)	26/27 (96)
院內的肺炎	13/18 (72)	11/12 (92)	5/6 (83)	4/4 (100)	7/7 (100)	5/5 (100)

* MITT = 基線時分離出革蘭氏陽性病原菌的 ITT 病人。

表十七~~九~~：微生物學上可評估的革蘭氏陽性病原菌感染症之兒童病人在治癒試驗診察時的治癒率

病 原 體	治 癒 率	
	ZYVOX n/N (%)	Vancomycin n/N (%)
Vancomycin-抗藥性 *Enterococcus faecium*	6/8 (75)*	0/0 (-)
Staphylococcus aureus	36/38 (95)	23/24 (96)
Methicillin-抗藥性 *S. aureus*	16/17 (94)	9/9 (100)
Streptococcus pyogenes	2/2 (100)	1/2 (50)

*包括開放性延伸試驗中所收錄的 7 個病人資料。

15. 包裝注射劑 (本藥限由醫師使用)

ZYVOX 靜脈注射劑的包裝為單次使用、即可使用、有彈性的塑膠輸注袋，以一層鋁箔包裹著。輸注袋和輸注口不含乳膠(latex)。輸注袋有以下不同大小的包裝：

100 毫升袋裝 (含 200mg linezolid)

200 毫升袋裝 (含 400mg linezolid)

300 毫升袋裝 (含 600mg linezolid)

ZYVOX 製劑的儲存

儲存於 25℃以下應避光，輸注袋在使用前，建議應保存在鋁箔外包裝內，輸注袋應預防結冰。

16. 病人資訊

應勸告病人，抗菌劑(包括 ZYVOX)只可用來治療細菌感染，它們對病毒感染無效(如感冒)。當處方 ZYVOX 治療細菌感染時，應該告訴病人，雖然在治療早期就會覺得比較好了，仍應完全遵照指示服藥。漏服劑量或不完成整個療程會導致(1)立即性療

效會降低，以及(2)細菌產生抗藥性的可能性增加，將來 ZYVOX 或其他抗菌劑對其會無效。

應告知病人：

- ZYVOX 可與食物或空腹時服用。
- 如果病人有高血壓的病史，應告知醫師。
- 服用 ZYVOX 時，應該避免食用含大量酪胺(tyramine)的食物或飲料。高 tyramine 含量的食物包括藉由久存、發酵、醃漬或煙燻以增加味道的方法所產生的變性蛋白質；例如：陳年乳酪；發酵或風乾的肉類；酸泡菜；醬油；桶裝啤酒；及紅酒。如果儲存的時間過久或不正確的冷藏，任何高蛋白質食物中的 tyramine 含量可能會增加。
- 如果服用含有 pseudoephedrine HCl 或 phenylpropanolamine HCl 的藥品如感冒藥或去鼻塞的藥物時，應該告訴醫師。
- 如果服用血清素回收(serotonin re-uptake)抑制劑或其他抗憂鬱劑時，應該告訴醫師。
- 苯酮尿症(Phenylketonurics)：每 5 毫升 100mg/5mL 的 ZYVOX 口服懸浮劑含 20 毫克的苯丙胺酸(phenylalanine)。其他 ZYVOX 製劑不含苯丙胺酸。詢問您的醫師及藥師。
- 如果視力改變，應告知醫師。
- 如果病人有痙攣的病史，應告知醫師。
  腹瀉是使用抗生素的一個常見問題，通常在抗生素停用後會消失。有時候在開始抗生素治療後，病人會發生水便且帶血（伴有或沒有胃痙攣及發燒），甚至在服用抗生素最後一個劑量後兩三個月時出現。若發生此種現象，應立即告知醫師。
- 告知病人，特別是以 linezolid 治療時可能發生低血糖反應（如發汗及震顫）及低血糖測量值之糖尿病病人。要是發生這類反應，病人應聯繫醫生或其他醫護專業人員以獲得妥善治療。

製造廠：

Fresenius Kabi Norge AS

Svinesundsveien 80, Halden, NO-1788, Norway

二級包裝廠(貼標、仿單置入作業):

久裕企業股份有限公司

桃園市桃園區大林里興邦路 43 巷 2 之 1 號 4 樓，3 樓 B 區、1 樓 A 區

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~~新北市淡水區中正東路二段 177 號~~

版本: USPI ~~201803-2~~201807-2

采福適注射劑

ZYVOX Injection

衛署藥輸字第 023186 號
本藥限由醫師使用

為了減少形成抗藥性細菌，維持 ZYVOX 製劑及其他抗菌劑的有效性，ZYVOX 僅應用於治療或預防被證實或強烈懷疑由細菌引起的感染。ZYVOX 製劑使用超過 28 天的安全性和有效性，尚未在有對照組的臨床試驗中評估過。

1. 適應症

治療由下列感受性菌株感染的病人

Vancomycin 抗藥性的 *Enterococcus faecium* 感染，包括併發菌血症的病例。

醫院感染的肺炎，由 *Staphylococcus aureus*(對 methicillin 有感受性和對 methicillin 有抗藥性的菌株)或 *Streptococcus pneumoniae*(對 penicillin 有感受性的菌株)所引起。

複雜性皮膚和皮膚構造感染，包括糖尿病足感染，無併發骨髓炎，由 *Staphylococcus aureus*(對 methicillin 有感受性和對 methicillin 有抗藥性的菌株)、*Streptococcus pyogenes* 或 *Streptococcus agalactiae* 所引起。

非複雜性皮膚和皮膚構造感染，由 *Staphylococcus aureus*(僅限於對 methicillin 有感受性的菌株)或 *Streptococcus pyogenes* 所引起。

社區感染的肺炎，由 *Streptococcus pneumoniae*(僅限於對 penicillin 有感受性的菌株)，包括併發菌血症的病例，或 *Staphylococcus aureus*(僅限於對 methicillin 有感受性的菌株)所引起。

說　明：為減少抗藥性菌種的形成，維持 ZYVOX 及其他抗菌藥物的有效性，ZYVOX 僅可用於治療或預防被證實或強烈懷疑是由感受性細菌所引起的感染。得到培養及感受性試驗的結果後，應根據結果選擇或調整抗菌治療。若無此種資料，則可根據當地的流行病學及感受性型態的經驗開始治療。本藥不適用於格蘭氏陰性菌感染的治療。若確定或懷疑同時感染格蘭氏陰性菌，立即開始特定的格蘭氏陰性菌治療是非常重要的(參閱**警語及注意事項**)。

2. 用法用量

表一所列為治療感染時，ZYVOX 製劑的建議使用劑量。

表一：ZYVOX 的劑量使用標準

感　染*	劑量、使用途徑和頻率		建議治療期(連續的天數)
	兒童病人†(從出生至 11 歲)	成人及青少年(12 歲以上)	
複雜性皮膚和皮膚組織的感染	10mg/kg 靜脈注射或口服‡ 每 8 小時一次	600mg 靜脈注射或口服‡ 每 12 小時一次	10 至 14
社區感染的肺炎，包括併發菌血症的病例			
院內感染的肺炎			
Vancomycin 抗藥性 *Enterococcus faecium* 感染，包括併發菌血症的病例	10mg/kg 靜脈注射或口服‡ 每 8 小時一次	600mg 靜脈注射或口服‡ 每 12 小時一次	14 至 28
非複雜性皮膚和皮膚組織的感染	未滿 5 歲：10mg/kg 口服‡，每 8 小時一次 5-11 歲：10mg/kg 口服‡，每 12 小時一次	成人：400mg 口服‡，每 12 小時一次 青少年：600mg 口服‡，每 12 小時一次	10 至 14

* 由特定之病原菌所引起(參閱**適應症(1)**)

† 新生兒出生未滿 7 天：大多數出生未滿 7 天的早產兒(孕齡未滿 34 週)比許多足月產新生兒和年紀較大的嬰兒具有更低的 linezolid 廓清率值和更大的 AUC 值。因此這些新生兒的起始劑量應該是 10mg/kg q12h。對於臨床治療反應不佳的新生兒，可考慮給與 10 mg/kg q8h 的劑量。所有的新生兒病人都該接受 10 mg/kg q8h 治療 7 天(參閱**臨床藥理學(12.3)**：特定族群使用—兒童使用(8.4))。

‡ 口服時，可用 ZYVOX 錠劑或口服懸浮劑

因 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)感染的成人病人應使用 ZYVOX 600mg，每 12 小時一次予以治療。

在對照臨床試驗中，對於各種感染，試驗計劃書中所定義的治療期間為 7 至 28 天。治療時間的長短應由主治醫師根據感染的部位和嚴重程度及病人的臨床反應來決定。

當病人由靜脈注射改為口服時，並不需要調整劑量。當臨床上需要時，可由醫師決定將靜脈注射改為 ZYVOX 錠劑或口服懸浮劑。

靜脈投與

ZYVOX 靜脈注射劑的包裝為單次使用、即可使用的輸注袋(見**包裝**)。藥物在投與之前應用眼睛檢查是否有微粒存在。用力的擠壓袋子以檢查是否有細微的漏洞。如果發現漏洞，應該丟棄，因為無菌狀態可能已經受損。

投與 ZYVOX 靜脈注射劑時，輸注時間應為 30 至 120 分鐘。**不得使用此靜脈輸注袋作一系列的聯結**。添加物不得注入此輸注液中。當使用 ZYVOX 靜脈注射劑必須同時併用其他藥物時，應該根據每一個藥品的建議劑量和投與途徑分開投與。在模擬 Y-site 投與時，發現 ZYVOX 靜脈注射劑與下列藥品併用會產生物理上的不相容性：amphotericin B、chlorpromazine HCl、diazepam、pentamidine isothionate、erythromycin lactobionate、phenytoin sodium 和 trimethoprim-sulfamethoxazole。此外，當 ZYVOX 靜脈注射劑與 ceftriaxone sodium 併用時會導致化學上的不相容性。

如果使用相同的輸注管線連續輸注一些不同藥品時，在輸注 ZYVOX 靜脈注射劑之前及之後，應該用一與 ZYVOX 靜脈注射劑及其他經由此管線輸注之藥品相容的輸注液沖洗管線(參閱**相容的靜脈輸注液**)。

相容的靜脈輸注液

5% Dextrose Injection, USP
0.9% Sodium Chloride Injection, USP
Lactated Ringer`s Injection, USP

在使用前，輸注袋應保存在鋁箔包裝內，儲存於室溫。預防結冰。ZYVOX 靜脈注射劑可能會呈現黃色，顏色會隨時間而加深，但對藥效並無不良的影響。

3. 劑型與劑量

ZYVOX 靜脈注射劑依下列規格提供：100 毫升袋裝 (含 200mg linezolid)、200 毫升袋裝 (含 400mg linezolid)和 300 毫升袋裝 (含 600mg linezolid)。ZYVOX 靜脈注射劑的包裝為單次使用、即可使用、有彈性的塑膠輸注袋，以一層鋁箔包裹著。輸注袋和輸注口不含乳膠(latex)。

4. 禁忌

4.1 過敏

對 linezolid 或產品中其他成分過敏者禁用 ZYVOX。

4.2 單胺氧化酶抑制劑

Linezolid 不可用於正在使用任何會抑制單胺氧化酶 A 或 B 之藥物(如 phenelzine、isocarboxazid)或已停用任何此類藥物但未超過兩週的病人。

5. 警語及注意事項

5.1 骨髓抑制

接受 linezolid 的病人曾有發生骨髓抑制(包括貧血、白血球減少、全系列血球減少和血小板減少)的報告。就已知案例而言，當停用 linezolid 後，受影響的血液參數會回升到治療前的數值。接受 linezolid 的病人應每週監測全血球計數，特別是接受 linezolid 治療超過兩週者、已有骨髓抑制狀況者、同時併用會造成骨髓抑制之藥物者、或先前已接受或同時接受抗生素治療的侵性感染病人。對於發生骨髓抑制或骨髓抑制狀態惡化的病人，應考慮停止 linezolid 治療。

5.2 週邊神經病變及視神經病變

ZYVOX 治療之病人曾有週邊神經及視神經病變被報導過，這些病人接受治療的療程都比最大建議療程 28 天更久。病人接受長期治療超出最大建議療程，若發生視神經病變者，會逐漸失去視力，部份接受 ZYVOX 少於 28 天治療之病人，曾有視力模糊的報告。兒童病人也有週邊神經病變與視神經病變的報告。

若病人有視力受損的症狀出現者，如視力改變、視覺色彩改變、視力模糊或視野缺損等，建議應立即作視力評估。若病人長期使用 (≧3 個月) ZYVOX，應監測其視力功能且不論接受 ZYVOX 治療期長短，所有病人都應回報最近的視力症狀。若有週邊或視覺神經病變發生，ZYVOX 續用與否應權衡其可能的危險性。

5.3 血清素症候症狀

併用 ZYVOX 及血清素類製劑，包括抗憂鬱劑 (如選擇性血清素回收抑制劑) 曾有相關的血清素症狀的自發性報告，包括死亡病例。

除非臨床情況適合，且能仔細監測病人的血清素徵象或症狀，或者類抗精神病藥物惡性 (類 NMS) 反應，否則 linezolid 不應該投予類癌症狀，或服用下列藥物的病人：血清素再吸收抑制劑、三環抗憂鬱劑、血清素 5-HT1 受體促效劑 (triptans)、meperidine、bupropion、buspirone(參閱**藥物交互作用(7)**和**臨床藥理學(12.3)**)。

當在臨床上適合併用 ZYVOX 及血清素類製劑時，應密切觀察病人有無血清素症候群的徵候與症狀，例如認知功能障礙、過高熱、反射過度、協調不能。有些病例服用血清素抗抑鬱劑或 buspirone 的病人可能需要 linezolid 緊急治療，如果無法取得 linezolid

的替代藥物，且使用 linezolid 的可能效益大於血清素症狀或類 NMS 反應的風險，則應立即停用血清素抗抑鬱劑，並投予 linezolid，須監測病人 2 週（服用 fluoxetine 的病人需 5 週），或直到投予最後一劑 linezolid 後 24 小時為止，以先發生者為準。血清素症候群或類 NMS 反應的症狀，包括高燒、僵直、肌陣攣、自律神經失調、精神狀態變化（包括極度躁動(急化為譫妄和昏迷)），也應監測病人抗憂鬱劑的停藥症狀（關於停藥症狀的描述，請見特定藥物之仿單）。

5.4 針對導管相關之血流感染病人（含導管裝置部位感染者）之一項研究性試驗所出現的死亡率失衡現象(Mortality Imbalance)

一項針對血管內導管相關感染之重症病人的開放性試驗中發現，接受 linezolid 治療者相對於接受 vancomycin/dicloacillin/oxacillin 治療者有死亡率失衡的現象[78/363（21.5%）比 58/363（16.0%）；勝率 1.426，95%信賴區間 0.970，2.098]。雖然因果關係尚未建立，這種失衡現象主要發生於接受 linezolid 治療之病人其基準值測得格蘭氏陰性病原菌或混合格蘭氏陰性及陽性病原菌或未測得任何病原菌者，但在僅有格蘭氏陽性菌感染的病人中並未觀察到此死亡率失衡現象。

Linezolid 尚未核准也不應用於治療導管相關血流感染或導管裝置部位感染之病人。

Linezolid 對於格蘭氏陰性病原菌並無臨床活性，故不能用於治療格蘭氏陰性菌感染。若確定或懷疑同時感染格蘭氏陰性菌，立即開始特定的格蘭氏陰性菌治療是非常重要的(參閱**適應症(1)**)。

5.5 Clostridium difficile 相關之腹瀉

幾乎所有的抗菌劑，包括 ZYVOX，均有報告曾引起 *Clostridium difficile* 相關之腹瀉（CDAD），其症狀可由輕度腹瀉、使用抗菌劑治療會改變結腸內的正常菌叢而導致 *Clostridium difficile* 的過度生長。

Clostridium difficile 所產生的毒素 A 和 B 會造成 CDAD。產生超毒素(hypertoxin)的 *Clostridium difficile* 菌株會導致并高致病率及死亡率，因為這些感染能對抗抗微生物劑的治療且可能需要進行結腸切除手術。所有使用抗生素後出現腹瀉的病人均應考慮發生 CDAD 的可能性。

由於曾有報告顯示 CDAD 會在使用抗菌劑超過兩個月以外才發生，仔細評估病人的疾病史是必要的。

一旦懷疑或確定是 CDAD，正在使用中的抗生素若非針對 *Clostridium difficile*，則可能需要停止。若有臨床上的需要，應給予適度的液體及電解質處置、蛋白質補充、針

對 *Clostridium difficile* 的抗生素治療和手術的評估。

5.6 可能發生會導致血壓升高的交互作用

除非能夠針對病人監視可能出現的血壓升高現象，否則 linezolid 不可用於患有未獲控制之高血壓、嗜鉻細胞瘤、甲狀腺毒症的病人，以及(或)正在使用下列各類藥物的病人：直接與間接作用性擬交感神經作用劑(如 pseudoephedrine)、血管升壓劑(如 epinephrine、norepinephrine)、多巴胺類藥物(如 dopamine、dobutamine)（參閱**藥物交互作用(7)**和**臨床藥理學(12.3)**）。

5.7 乳酸酸中毒

使用 ZYVOX 曾有引起乳酸性酸中毒的報告，所報導的案例，病人發生多次噁心嘔吐，當病人發生復發性噁心嘔吐、無法解釋的酸中毒、或接受 ZYVOX 期間重碳酸鹽濃度低時，應立即接受醫療評估。

5.8 痙攣

曾有病人接受 linezolid 治療時發生痙攣的報告。在其中一些報告病例中，病人有痙攣病史和痙攣危險因子之情形。

5.9 低血糖

在上市後的使用經驗中，曾有正在接受胰島素或口服降血糖藥物治療的糖尿病病人於使用 linezolid（一種可逆性、不具選擇性的 MAO 抑制劑）治療時發生症狀性低血糖的病例報告。有些 MAO 抑制劑也曾使正在接受胰島素或口服降血糖藥物治療的糖尿病病人發生低血糖事件。雖然 linezolid 與低血糖之間的因果關係尚未確立，仍應提醒糖尿病病人，在使用 linezolid 治療時可能會發生低血糖反應。如果發生低血糖反應，可能必須降低胰島素或口服降血糖藥物的劑量，或是停用口服降血糖藥物、胰島素或 linezolid。

5.10 引發抗藥性細菌

在沒有被證實或強烈懷疑的細菌感染之狀況下或基於預防性目的，便使用 ZYVOX，對病人並無裨益，也會增加出現抗藥性細菌的危險。

6. 不良反應

6.1 臨床試驗經驗

由於各項臨床試驗的條件差異很大，因此一藥物的臨床試驗不良反應率無法直接與另一藥物的臨床試驗不良反應率比較，也未必能反映臨床實務的情況。

成人病人

ZYVOX 製劑的安全性已在 2046 名接受 ZYVOX 治療期間達 28 天的 7 個第三期對照

臨床試驗中接受評估。

在非複雜性皮膚和皮膚組織感染（uSSSIs）治療的病人中，25.4%接受 ZYVOX 治療的病人與 19.6%的對照組病人至少經歷一次藥物相關不良反應。在其他適應症方面，20.4%接受 ZYVOX 治療的病人與 14.3%的對照組病人至少經歷一次藥物相關不良反應。

表二所示為這些臨床試驗中，於成人發生率至少大於 1%，所有因果關係的、治療後出現的不良反應發生率。

表二：對照臨床試驗中，接受 ZYVOX 治療的成人病人中，其發生率大於 1%之治療後出現的不良反應

不良反應	非複雜性皮膚和皮膚組織的感染		其他適應症	
	ZYVOX 400mg 每12小時一次，口服 (n=548)	Clarithromycin 250mg 每12小時一次、口服 (n=537)	ZYVOX 600mg 每12小時一次 (n=1498)	其他對照品* (n=1464)
頭痛	8.8	8.4	5.7	4.4
腹瀉	8.2	6.1	8.3	6.4
噁心	5.1	4.5	6.6	4.6
嘔吐	2.0	1.5	4.3	2.3
暈眩	2.6	3.0	1.8	1.5
皮疹	1.1	1.1	2.3	2.6
貧血	0.4	0	2.1	1.4
味覺改變	1.8	2.0	1.0	0.3
陰道念珠菌病	1.8	1.3	1.1	0.5
口腔念珠菌病	0.5	0	1.7	1.0
肝功能檢測異常	0.4	0.2	1.6	0.8
黴菌感染	1.5	0.2	0.3	0.2
舌頭變色	1.3	0	0.3	0

局部腹痛	1.3	0.6	1.2	0.8
泛發性腹痛 (Generalized abdominal pain)	0.9	0.4	1.2	1.0

*對照組包括 cefpodoxime proxetil 200mg 每 12 小時一次、口服；ceftriaxone 1g 每 12 小時一次、靜脈注射；dicloxacillin 500mg 每 6 小時一次、口服；oxacillin 2g 每 6 小時一次、靜脈注射；vancomycin 1g 每 12 小時一次、靜脈注射。

治療 uSSSIs 的病人中，接受 ZYVOX 治療的病人與對照組病人中分別有 3.5%和 2.4%由於藥物相關不良反應而停止治療。在其他適應症方面，接受 ZYVOX 治療的病人與對照組病人中分別有 2.1%和 1.7%由於藥物相關不良反應而停止治療。導致停止治療的最常見藥物相關不良反應為噁心、頭痛、腹瀉、嘔吐。

兒童病人

已在 215 名年紀從出生到 11 歲的兒童病人，以及 248 名 5 歲至 17 歲的兒童病人(這 248 人中，5 歲至 11 歲 146 人，12 歲至 17 歲 102 人)中評估 ZYVOX 製劑的安全性。這些病人被選入二個第三期對照臨床試驗中，接受 ZYVOX 治療達 28 天。在遭受革蘭氏陽性菌感染的住院兒童病人(出生到 11 歲)研究中，病人以二比一的比例隨機接受 linezolid 或 vancomycin 治療，死亡率為 linezolid 治療組 6.0%(13/215)，vancomycin 治療組 3.0%(3/101)。然而，因為這個病人群有最重的原有疾病，所以無法確立死亡結果與藥物治療之因果關係。

治療 uSSSIs 的兒童病人中，接受 ZYVOX 治療的病人與對照組病人中分別有 19.2%和 14.1%至少經歷一次藥物相關不良反應。在其他適應症方面，接受 ZYVOX 治療的病人與對照組病人中分別有 18.8%和 34.3%至少經歷一次藥物相關不良反應。

表三所示為第三期對照臨床試驗中，在接受任一治療的兒童病人，其發生率大於 1%(且超過一名病人)，所有因果關係之治療後出現的不良反應。

表三：對照臨床試驗中，接受任一治療的兒童病人，其發生率大於 1%之治療後出現的不良反應

不良反應	複雜性皮膚和皮膚組織的感染*		其他適應症†	
	ZYVOX (n=248)	Cefadroxil (n=251)	ZYVOX (n=215)	Vancomycin (n=101)

腹瀉	7.8	8.0	10.8	12.1
嘔吐	2.9	6.4	9.4	9.1
頭痛	6.5	4.0	0.9	0
貧血	0	0	5.6	7.1
血小板減少症	0	0	4.7	2.0
噁心	3.7	3.2	1.9	0
迷發性腹痛	2.4	2.8	0.9	2.0
局部腹痛	2.4	2.8	0.5	1.0
稀便	1.6	0.8	2.3	3.0
嗜伊紅血球增多	0.4	0.8	1.9	1.0
非給藥部位接藥	0.8	0.4	1.4	2.0
眩暈	1.2	0.4	0	0

* 5-11 歲病人接受 ZYVOX 10mg/kg 每 12 小時一次、口服、或 cefadroxil 15mg/kg 每 12 小時一次、口服；12 歲以上病人接受 ZYVOX 600mg 每 12 小時一次、口服、或 cefadroxil 500mg 每 12 小時一次、口服。

† 年紀從出生到 11 歲的病人接受 ZYVOX 10mg/kg 每 8 小時一次、靜脈注射、或根據年齡及腎臟廓清率接受 vancomycin 10-15mg/kg 每 6-24 小時一次、靜脈注射。

治療 uSSSIs 的兒童病人中，接受 ZYVOX 治療的病人與對照組病人分別有 1.6%和 2.4%至少經歷一次藥物相關不良反應。在其他適應症方面，接受 ZYVOX 治療的病人與對照組病人中分別有 0.9%和 6.1%由於藥物相關不良反應而停止治療。

實驗室檢測值異常

當使用劑量到達每 12 小時一次 600 毫克，治療期長達 28 天時，ZYVOX 曾造成血小板減少症。在第三期對照臨床試驗中，ZYVOX 組發生顯著血小板數目減少(定義為比正常下限值和/或基線之 75%還低者)的病人百分比在為 2.4%(各試驗中的發生率範圍：0.3%至 10.0%)，而對照組為 1.5%(各試驗中的發生率範圍：0.4%至 7.0%)。在一個以出生至 11 歲的住院兒童病人為對象的研究中，ZYVOX 組發生顯著血小板數目減少(定義為比正常下限值和/或基線之 75%還低者)的病人百分比在為 12.9%，而 vancomycin 組為 13.4%。在一個以 5-17 歲的門診兒童病人為對象的研究中，ZYVOX 組發生顯著血小板數目減少的病人百分比在為 0%，而 cefadroxil 組為 0.4%。ZYVOX 所造成血小板減少症與治療期間的長短有關(一般是大於 2 週的治療)。在停止治療後，大部份病人的血小板數目會在追蹤期間回復到正常範圍和/或基線。在第三期對照臨床試驗中，發生血小板減少症的病人並未產生其他相關的不良反應。在一 ZYVOX

的人道療法計劃中，發生血小板減少症的病人曾發生出血的事件；linezolid 在此事件所扮演的角色尚未被確立(參閱**警語及注意事項(5.1)**)。

不管是否與藥品有關，其他實驗室檢測數值改變在 ZYVOX 組和對照組之間並沒有顯著的差異；這些實驗室檢測數值改變不具臨床重要性，不會導致需要停藥，而且是可逆的。表四、五、六和表七所列為至少出現一次顯著異常的血液學或血清生化檢驗值之成年和兒童病人百分比。

表四：在 ZYVOX 對照臨床試驗中，至少出現一次顯著異常的*血液學檢驗值之成人病人百分比

實驗室檢測	非複雜性皮膚和皮膚組織的感染		其他適應症	
	ZYVOX 400mg 每12小時一次	Clarithromycin 250mg 每12小時一次	ZYVOX 600mg 每12小時一次	其他對照品†
血紅素 Hemoglobin (g/dL)	0.9	0.0	7.1	6.6
血小板數目 Platelet count(x 10^3/mm^3)	0.7	0.8	3.0	1.8
白血球數目 WBC(x 10^3/ mm^3)	0.2	0.6	2.2	1.3
嗜中性白血球數目 Neutrophils(x 10^3/mm^3)	0.0	0.2	1.1	1.2

* 基線數值正常時，比正常下限值之 75%還低者(比較嗜中性白血球數目時，則取比 50%還低者)；
基線數值不正常時，比正常下限值和基線數值之 75%還低者(比較嗜中性白血球數目時，則取比 50%還低者)

† 對照組包括 cefpodoxime proxetil 200mg 每 12 小時一次、口服；ceftriaxone 1g 每 12 小時一次、靜脈注射；dicloxacillin 500mg 每 6 小時一次、口服；oxacillin 2g 每 6 小時一次、靜脈注射；vancomycin 1g 每 12 小時一次、靜脈注射。

表五：在 ZYVOX 對照臨床試驗中，至少出現一次顯著異常的*血清生化檢驗值之成人病人百分比

實驗室檢測	非複雜性皮膚和皮膚組織的感染		其他適應症	
	ZYVOX 400mg 每12小時一次	Clarithromycin 250mg 每12小時一次	ZYVOX 600mg 每12小時一次	其他對照品†
AST(U/L)	1.7	1.3	5.0	6.8
ALT(U/L)	1.7	1.7	9.6	9.3
乳酸脫氫酶 (LDH)(U/L)	0.2	0.2	1.8	1.5
鹼性磷酸酶 (Alkaline phosphatase)(U/L)	0.2	0.2	3.5	3.1
脂酶 (Lipase)(U/L)	2.8	2.6	4.3	4.2
澱粉酶 (Amylase)(U/L)	0.2	0.2	2.4	2.0
總膽紅素 (Total bilirubin) (mg/dL)	0.2	0.0	0.9	1.1
尿素氮 (BUN)(mg/dL)	0.2	0.0	2.1	1.5
肌酸酐 (Creatinine)(mg/dL)	0.2	0.0	0.2	0.6

* 基線數值正常時，比正常上限值之 2 倍還高者；
基線數值不正常時，比正常上限值之 2 倍和基線數值之 2 倍還高者。

† 對照組包括 cefpodoxime proxetil 200mg 每 12 小時一次、口服；ceftriaxone 1g 每 12 小時一次、靜脈注射；dicloxacillin 500mg 每 6 小時一次、口服；oxacillin 2g 每 6 小時一次、靜脈注射；vancomycin 1g 每 12 小時一次、靜脈注射。

表六：在 ZYVOX 對照臨床試驗中，至少出現一次顯著異常的*血液學檢驗值之兒童病人百分比

實驗室檢測	非複雜性皮膚和皮膚組織感染†		其他適應症‡	
	ZYVOX	Cefadroxil	ZYVOX	Vancomycin
血紅素(Hemoglobin)(g/dL)	0.0	0.0	15.7	12.4
血小板數目(Platelet count)(x 10^3/mm^3)	0.0	0.4	12.9	13.4
白血球數目(WBC)(x 10^3/ mm^3)	0.8	0.8	12.4	10.3
嗜中性白血球數目(Neutrophils)(x 10^3/mm^3)	1.2	0.8	5.9	4.3

* 基線數值正常時，比正常下限值之 75%還低者(比較嗜中性白血球數目時，則取比 50%還低者)；
基線數值不正常時，比正常下限值之 75% (比較嗜中性白血球數目時，則取比 50%還低者)和基線數值之 75%還低者 (如果基線數值低於正常下限值，比較嗜中性白血球數目時，則取比 50%還低者；比較血紅素時，則取比 90%還低者)

† 5-11 歲病人接受 ZYVOX 10mg/kg 每 12 小時一次、口服、或 cefadroxil 15mg/kg 每 12 小時一次、口服；12 歲以上病人接受 ZYVOX 600mg 每 12 小時一次、口服、或 cefadroxil 500mg 每 12 小時一次、口服。

‡ 年紀從出生到 11 歲的病人接受 ZYVOX 10mg/kg 每 8 小時一次、靜脈注射、或根據年齡及腎臟廓清率接受 vancomycin 10-15mg/kg 每 6-24 小時一次、靜脈注射。

表七：在 ZYVOX 對照臨床試驗中，至少出現一次顯著異常的*血清生化檢驗值之兒童病人百分比

實驗室檢測	非複雜性皮膚和皮膚組織的感染†		其他適應症‡	
	ZYVOX	Cefadroxil	ZYVOX	Vancomycin
ALT(U/L)	0.0	0.0	10.1	12.5
脂酶 Lipase (U/L)	0.4	1.2	—	—
澱粉酶 Amylase(U/L)	—	—	0.6	1.3
總膽紅素 Total bilirubin (mg/dL)	—	—	6.3	5.2
肌酸酐 Creatinine(mg/dL)	0.4	0.0	2.4	1.0

* 基線數值正常時，比正常上限值之 2 倍還高者；
基線數值不正常時，比正常上限值之 2 倍和基線數值之 2 倍還高者(比較總膽紅素時，則取比 1.5

個選高者)

- 5-11 歲病人接受 ZYVOX 10mg/kg 每 12 小時一次、口服，或 cefadroxil 15mg/kg 每 12 小時一次、口服。12 歲以上病人接受 ZYVOX 600mg 每 12 小時一次、口服，或 cefadroxil 500mg 每 12 小時一次、口服。
- 年紀從出生到 11 歲的病人接受 ZYVOX 10mg/kg 每 8 小時一次、靜脈注射/口服，或根據年齡及腎臟廓清率接受 vancomycin 10-15mg/kg 每 6-24 小時一次、靜脈注射。

6.2 上市後的經驗

以下是 ZYVOX 核准上市後出現的不良反應。因為主動通報者的族群大小不明，所以無法正確估算這些反應的發生頻率或確定它們與藥物暴露的因果關係：

- 骨髓抑制(包括貧血、白血球減少、全部血球減少、及血小板減少)(參閱**警語及注意事項(5.1)**)；含鐵血球芽細胞貧血(sideroblastic anemia)。
- 周邊神經病變及視神經病變，有時會逐漸失去視力 (參閱**警語及注意事項(5.2)**)。
- 乳酸性酸中毒 (參閱**警語及注意事項(5.7)**)。雖然這些事件主要發生在治療期比最大建議治療期 28 天還久的病人，治療期較短的病人也有發生此類事件之報告。
- 病人併用血清素類製劑，包括抗憂鬱劑（如選擇性血清素回收抑制劑）及 ZYVOX 曾有相關的血清素症狀的報告(參閱**警語及注意事項(5.3)**)。
- 癡攣 (參閱**警語及注意事項(5.8)**)。
- 過敏反應、血管性水腫及大泡性皮膚異常包含嚴重型皮膚藥物過敏反應(例如毒性表皮溶解症及 Steven-Johnson 症候群之皮膚異常)。
- 曾有在使用 linezolid 時發生牙齒表面變色及舌頭變色的報告。在已知出現這種現象的病人中，經過專業的牙科清潔(人工洗牙)之後，牙齒變色的現象可以處理。
- 低血糖，包括症狀性低血糖(參閱**警語及注意事項(5.9)**)。

7. 藥物交互作用

7.1 單胺氧化酶抑制劑

Linezolid 為一可逆性，不具選擇性的單胺氧化酶抑制劑 (參閱**禁忌(4.2)**，**臨床藥理學(12.3)**)。

7.2 腎上腺素類與血清素類藥物

linezolid 與腎上腺素類(adrenergic)和血清素類(serotonergic)藥物之間會有交互作用的可能性(參閱**警語及注意事項(5.3; 5.6)**，**臨床藥理學(12.3)**)。

8. 特定族群使用

8.1 懷孕致畸性 - 懷孕用藥類別 C：

小鼠、大鼠或兔子接受是人體暴露量 6.5 倍(小鼠)、等於(大鼠)或 0.06 倍(兔子)的 linezolid 劑量(根據 AUC 計算)時，並沒有致畸性；然而曾觀察到胚胎及胎兒的毒性(參閱**非致畸性影響**)。尚無充分且有良好對照，以孕婦為試驗對象的試驗。僅有在益處大於對胎兒的危險時，孕婦才可以接受 ZYVOX 的治療。

非致畸性影響

在小鼠，僅有在使用的劑量會造成母體毒性時(出現臨床徵狀和體重增加之趨勢減少)，才會觀察到對胚胎及胎兒的毒性。使用 450mg/kg/day 的劑量(根據 AUC 計算，相當於人體暴露量的 6.5 倍)會增加著床後胚胎的死亡，其中包括總窩鼠數減少。胎兒體重減輕和增加肋骨之軟骨融合的發生率。

在大鼠，使用 15 和 50 mg/kg/day 劑量(根據 AUC 計算，相當於人體暴露量的 0.22 倍)時，會觀察到輕微的胎兒毒性。這些影響包括胎兒體重減輕、降低胸骨的骨化程度(此現象常與胎兒體重減輕有關)。使用 50 mg/kg/day 劑量時，母體會產生體重增加趨勢減少的輕微毒性。

在兔子，劑量為 15 mg/kg/day (根據 AUC 計算，相當於人體暴露量的 0.06 倍)時，胎兒體重減輕只在有母體毒性(有臨床徵候、體重增加趨勢及食物消耗量減少等現象)時發生。

當將大鼠在懷孕及授乳期間投與 linezolid 50 mg/kg/day 劑量(根據 AUC 計算，相當於人體暴露量)時，在產後 1 至 4 天，新生鼠的存活率會降低。當新生鼠長大至有生育能力並進行交配時，發現有著床失敗率增加的現象。

8.3 授乳

Linezolid 和它的代謝物會分泌至授乳大鼠的乳汁中。乳汁中的藥品濃度與母體血漿中的濃度相同。尚不知道 linezolid 是否會分泌至人的乳汁中。因為許多藥會分泌至乳汁中，因此授乳婦女在接受 ZYVOX 時應小心。

8.4 兒童使用

從充分且有良好對照的成人臨床試驗、兒童病人的藥動學資料、以及對出生到 11 歲兒童病人所做的革蘭氏陽性菌感染對照研究得到的證據，足以證明 ZYVOX 用於兒童病人治療下列感染症有其安全性和有效性(參閱**適應症(1)**，**臨床藥理學(12.3)**與**臨床研究(14)**)：

- 院內感染肺炎
- 複雜性皮膚和皮膚組織感染

- 社區感染型肺炎(對 8 個月至 12 歲兒童病人所做的非對照研究得到的證據也加以證實)
- 對 vancomycin 有抗藥性的 *Enterococcus faecium* 感染

對 5 到 17 歲兒童病人所做的對照研究已確立 ZYVOX 用於兒童病人治療下列感染症的安全性和有效性(參閱**臨床研究**)：

- 由 *Staphylococcus aureus*(僅限於對 methicillin 有感受性的菌株)或 *Streptococcus pyrogenes* 引起的非複雜性皮膚和皮膚組織感染

藉由腦室腹腔分流術得到兒童病人給予單次和多次劑量之 Linezolid 後之藥物動力學資訊，顯示其於後腦脊髓液中濃度是多變而不恆定的，無法達到或維持 Linezolid 之治療濃度之效果。因此，在經驗式治療之藥物選擇中並不建議將 Linezolid 用於中樞神經系統感染之兒童病人。

從出生到 17 歲兒童病人中其 linezolid 藥物動力學已評估過。在一般情況下，以體重為基礎的 linezolid 清除率隨著兒童病人年齡上升而逐漸降低。
然而，在早產（孕齡小於 34 週）新生兒小於 7 天齡，其 linezolid 清除率通常比在足月新生兒小於 7 天齡還低。因此，早產兒小於 7 天齡時可能需要每 12 小時 10 毫克/公斤的替代給藥方案[**用法用量（2）**和**臨床藥理學（12.3）**]。

有限的臨床經驗顯示，6 名受到革蘭氏陽性菌感染而接受 ZYVOX 治療(最小抑制濃度 MIC 為 4μg/mL)的兒童病人有 5 人(83%)在臨床上痊癒。然而與成人相比，兒童病人 linezolid 的廓清率和全身暴露量(AUC)在受試者之間的差異比較大。對於臨床治療反應不佳的兒童病人，特別是病原菌 MIC 為 4μg/mL 的病人，評估臨床反應時應考慮全身暴露量較低、感染的部位及嚴重程度和原有疾病等問題(參閱**臨床藥理學(12.3)**和**用法用量(2)**)。

8.5 老年人使用

在第三期的對照臨床試驗中有 2046 名病人接受 ZYVOX 的治療，其中 65 歲或以上者有 589 人(29%)，75 歲或以上者有 253 人(12%)。這些老年病人和較年輕的病人比較時，在安全性及有效性整體上並無差異，其他已發表的臨床經驗也未發現老年人和年輕病人之間的治療反應具有差異，但未能排除有些具有較高的敏感性之老年病人。

10. 過量

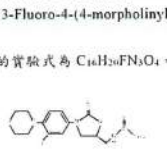
過量時，建議採取支持性療法，並維持腎小球的過濾功能。血液透析可以促使 linezolid 加速排出。第一期臨床試驗中，投與 linezolid 三小時後開始進行為期三小時的透析時，約有 30%的劑量會被排出。尚未有有關使用腹膜透析或血液灌注移除 linezolid

的資料。動物試驗中，大鼠接受 3000mg/kg/day 的劑量時，出現急性中毒的臨床症狀為活動降低和運動失調；狗接受 2000mg/kg/day 的劑量時，出現急性中毒的臨床症狀為嘔吐和衰弱。

11. 簡介

ZYVOX 靜脈注射劑內含 linezolid，linezolid 是一種經合成、屬於 oxazolidinone 類的抗菌劑。Linezolid 的化學名為
(S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-(4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]-acetamide。

Linezolid 的實驗式為 $C_{16}H_{20}FN_3O_4$，它的分子量是 337.35，其化學結構式如下：



ZYVOX 靜脈注射劑是一即可供靜脈輸注的無菌等張溶液。每毫升含 2 毫克的 linezolid。賦形劑為檸檬酸鈉、檸檬酸和葡萄糖，溶於水性溶劑中以供靜脈投與，鹽酸、氫氧化鈉(調整 PH 值)。鈉離子(Na^+)含量為 0.38mg/mL (300 毫升袋子含 5mEq；200 毫升袋子含 3.3mEq；100 毫升袋子含 1.7mEq)。

12. 臨床藥理學

12.1 作用機轉

Linezolid 是一種抗生素(參閱**微生物學**)(12.4)。

12.2 藥效學

在一項隨機分組、以陽性對照藥物及安慰劑進行對照、並採交叉設計的完整 QT 研究中，對 40 位健康受試者投予單劑 ZYVOX 600 毫克(1 小時 IV 輸注)、單劑 ZYVOX 1200 毫克(1 小時 IV 輸注)、安慰劑、以及口服單劑陽性對照藥物。在 600 毫克及 1200 毫克的 ZYVOX 劑量下，達尖峰血中濃度時或在任何其它時間點中，皆未發現任何明顯的 QTc 間期(QTc interval)影響。

12.3 藥動學

成人單次和多次口服及靜脈注射 linezolid 後的平均藥動學參數摘錄於表八。每 12 小時口服 600 毫克劑量後達穩定狀態時，linezolid 的血漿濃度如圖一所示。

表八：成人的 Linezolid 平均(標準差)藥動學參數

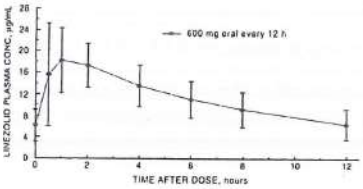
Linezolid 的劑量	Cmax μg/mL	Cmin μg/mL	Tmax Hrs	AUC* μg・h/mL	$t_{1/2}$ hrs	CL mL/min
600mg 錠劑						
單一劑量	12.70 (3.96)	---	1.28 (0.66)	91.40 (39.30)	4.26 (1.65)	127 (48)
每 12 小時	21.20 (5.78)	6.15 (2.94)	1.03 (0.62)	138.00 (42.10)	5.40 (2.06)	80 (29)
600mg 靜脈注射‡						
單一劑量	12.90 (1.60)	---	0.50 (0.10)	80.20 (33.30)	4.40 (2.40)	138 (39)
每 12 小時	15.10 (2.52)	3.68 (2.36)	0.51 (0.03)	89.70 (31.00)	4.80 (1.70)	123 (40)
600mg 口服懸浮劑						
單一劑量	11.00 (2.76)	---	0.97 (0.88)	80.80 (35.10)	4.60 (1.71)	141 (45)

* 單一劑量的 $AUC=AUC_{0-\infty}$；多劑量 $AUC=AUC_{0-\tau}$

‡ 由 625mg 劑量標準化而得的數據；靜脈注射的劑量是以 0.5 小時輸注。

C_{max}=血中濃度最高值；C_{min}=血中濃度最低值；T_{max}=達到血中濃度最高值的時間

AUC=血中濃度對時間之曲線下的面積；$t_{1/2}$=排除半衰期；CL=全身廓清率。



圖一：成人每 12 小時口服 600 毫克的劑量後，在穩定狀態時，linezolid 的血漿濃度(平均值±標準差，n=16)

吸　收：Linezolid 口服後吸收完全。服藥後大約一至二小時可達到最高血漿濃度，其

絕對生體可用率大約為 100%。因此 linezolid 可以口服或靜脈投與，無須調整劑量。

Linezolid 投與時不必考慮用餐時間的影響。當 linezolid 與高脂肪食物併用時，達到最高血漿濃度的時間會延後 1.5 小時至 2.2 小時，而且血中濃度最高值會降低約 17%。然而這二種情況的時間由零至無限大之曲線下濃度總面積($AUC_{0-\infty}$)相似。

分　佈：動物及人體的藥動學研究顯示 linezolid 容易分佈至高血液灌輸的組織。Linezolid 的蛋白質結合率大約為 31%，此結合率與藥品的濃度高低無關。在健康的成人自願受試者，linezolid 在穩定狀態時的分佈體積平均為 40 至 50 公升。　從數目有限，參與第一期臨床試驗的受試者在多次投與 linezolid 後，測出 linezolid 在不同體液中的濃度。Linezolid 在唾液與血漿中的濃度比率為 1.2 比 1，在汗液與血漿中的濃度比率為 0.55 比 1。

代　謝：Linezolid 的主要代謝途徑為 morpholine 環的氧化，這產生兩個非活性，環型結構打開的羧酸(carboxylic acid)代謝物：aminoethoxyacetic acid 代謝物(A)和 hydroxyethyl glycine 代謝物(B)。據推測，代謝物 A 的形成是經由酵素途徑形成的，而代謝物 B 的形成主要是經由體外一種不需酵素催化的化學氧化機制。體外試驗證明 linezolid 很少被代謝，可能是經由人體細胞色素 P450 代謝催化的。然而，linezolid 的代謝途徑尚未完全明瞭。

排　泄：非腎臟廓清率大約占 linezolid 全身廓清率的 65%。在穩定狀態時，大約有 30%的劑量以 linezolid 形態出現在尿液中，而有 40%的劑量以代謝物 B 及 10%的劑量以代謝物 A 形態出現在尿液中。腎臟的平均廓清率為 40 毫升/分鐘，暗示有腎小管再吸收的現象。實際上並未有 linezolid 出現在糞便中，然而有 6%及 3%的劑量分別以代謝物 B 及代謝物 A 出現在糞便中。

增加 linezolid 的劑量時，觀察到廓清率有小幅度的非線性現象，這可能是由於在較高濃度時，linezolid 腎臟和非腎臟廓清率較低，然而這廓清率的差異很小，並不影響其排除半衰期。

特殊族群

老年病人：老年病人(65 歲或以上)的藥動學沒有顯著的改變，因此老年病人不需要調整劑量。

兒童病人：曾對出生至 17 歲的兒童病人(包括早產和足月產嬰兒)，12 歲至 17 歲的健康青少年，以及 1 週到 12 歲的兒童病人中調查 linezolid 靜脈注射單一劑量後的藥動

學。兒童族群及健康成人受試者靜脈注射單一劑量後，linezolid 藥動學參數摘錄於表九。

兒童病人不管年紀為何，linezolid 的血中濃度最高值(C_{max})和分佈體積(V_{ss})都相似；然而 linezolid 的血漿廓清率會隨著年齡的增加而改變。除了年紀未滿一週的早產新生兒之外，年紀最小的一組(小於 1 週至 11 歲)其基於體重的廓清率最快，所以單一劑量全身暴露量(AUC)比成人低，半衰期也比較短。當兒童病人族群之年齡增加時，linezolid 根據體重的廓清率便隨之降低，到青春期，平均廓清率的數值就接近成人族群了。各小兒科年齡組的 linezolid 廓清率和全身暴露量(AUC)的個別差異都比成人大。

在從出生至 11 歲的兒童病人中，每 8 小時投與一次得到的平均每日 AUC 值，與在青少年及成人中，每 12 小時投與一次得到的 AUC 值相似。因此 11 歲以下兒童病人的劑量應該是每 8 小時服用 10mg/kg；12 歲或年紀更大的兒童病人，劑量應該是每 12 小時服用 600 mg(參閱**用法用量**)。

表九：兒童與成人靜脈注射單一劑量10mg/kg或600mg linezolid之後，linezolid的藥動學參數(平均：(%CV)；[最小值，最大值])

年齡層	C_{max} μg/mL	V_{ss} L/kg	AUC* μg・h/mL	$t_{1/2}$ hrs	CL mL/min/kg
新生兒病人					
早產** <1週(N=9)†	12.7 (30%) [9.6, 22.2]	0.81 (24%) [0.43, 1.05]	108 (47%) [41, 191]	5.6 (46%) [2.4, 9.8]	2.0 (52%) [0.9, 4.0]
足月產*** <1週(N=10)†	11.5 (24%) [8.0, 18.3]	0.78 (20%) [0.45, 0.96]	55 (47%) [19, 103]	3.0 (55%) [1.3, 6.1]	3.8 (55%) [1.5, 8.8]
足月產*** ≥1週至≤28天 (N=10)†	12.9 (28%) [7.7, 21.6]	0.66 (29%) [0.35, 1.06]	34 (21%) [23, 50]	1.5 (17%) [1.2, 1.9]	5.1 (22%) [3.3, 7.2]
嬰兒病人					
>28天至≤3個月 (N=12)†	11.0 (27%) [7.2, 18.0]	0.79 (26%) [0.42, 1.08]	33 (26%) [17, 48]	1.8 (28%) [1.2, 2.8]	5.4 (32%) [3.5, 9.9]
兒童病人					
3個月至11歲† (N=59)	15.1 (30%) [6.8, 36.7]	0.69 (28%) [0.31, 1.50]	58 (54%) [19, 153]	2.9 (53%) [0.9, 8.0]	3.8 (53%) [1.0, 8.5]
12歲至17歲‡ (N=36)	16.7 (24%) [9.9, 28.9]	0.61 (15%) [0.44, 0.79]	95 (44%) [32, 178]	4.1 (46%) [1.3, 8.1]	2.1 (53%) [0.9, 5.2]
成人受試者§ (N=29)	12.5 (21%) [8.2, 19.3]	0.65 (16%) [0.45, 0.84]	91 (33%) [53, 155]	4.9 (35%) [1.8, 8.3]	1.7 (34%) [0.9, 3.3]

* $AUC=AUC_{0-\infty}$。

** 這組數據中，「早產」被定義為孕齡<34 週(注意：只有一名入選的早產兒年齡介於 1 週至 28 天之間)。

*** 在這組數據中，「足月產」被定義為孕齡≧34 週。

† 10mg/kg 之劑量。

‡ 600mg 或 10mg/kg 直到最高劑量 600mg。

§ 劑量標準化至 600mg。

C_{max}=血中濃度最高值；V_{ss}=分佈體積；AUC=血中濃度對時間之曲線下的面積；$t_{1/2}$=排除半衰期；CL=以體重標準化之全身廓清率。

性別：女性 linezolid 的分佈體積比男性稍低。血漿濃度女性比男性高，部份原因可能是由於體重的差異。投與 600 毫克的劑量後，女性的平均口服廓清率比男性大約低 38%；然而關於排除速率常數或半衰期，並無顯著的性別差異。因此，於是女性病人在接受藥物治療時，並不預期血中濃度會大量增加超過可耐受的程度。所以，不同性別者並不需要調整劑量。

腎功能不全：對於不同程度腎功能不全的病人，linezolid 原形藥物的藥動學並不會改變；然而，在腎功能不全的病人，二個主要的 linezolid 代謝物有蓄積的現象。蓄積的量隨腎功能不全的嚴重度增加而增加(參閱表十)。對末期腎病並接受血液透析治療的病人，進行 linezolid 與其兩項代謝物的藥物動力學試驗。末期腎病病人試驗中，14 名病人接受每 12 小時 linezolid 600 mg，共 14.5 天的治療(參閱表十一)。因為不管腎功能如何，均可達到相近的 linezolid 的血漿濃度，所以對於腎功能不全的病人不建議要調整劑量。然而，因為缺乏關於這些主要代謝物蓄積所代表的臨床意義的資訊，腎功能不全病人使用 linezolid 時，須衡量這些代謝物蓄積時所造成的潛在危險性。Linezolid 和二個代謝物可藉由血液透析方法排除。尚未有有關腹膜透析對 linezolid 藥動學之影響的資料。投與 linezolid 三小時後開始進行為期三小時的血液透析時，約有 30%的劑量會被排出，因此 linezolid 應在血液透析後才投與。

表十：在各種嚴重程度的腎功能不全病人中，口服投與單一劑量600mg linezolid後，Linezolid和代謝物A和B的平均(標準差)AUC和排除半衰期

參　數	健康受試者 CL_{CR} > 80 mL/min	中度腎功能不全 30<CL_{CR} <80 mL/min	重度腎功能不全 10<CL_{CR} <30 mL/min
Linezolid			
$AUC_{0-\infty}$ μg h/mL	110(22)	128(53)	127(66)
$t_{1/2}$, 小時	6.4(2.2)	6.1(1.7)	7.1(3.7)
代謝物A			
AUC_{0-48} μg h/mL	7.6(1.9)	11.7(4.3)	56.5(30.6)
$t_{1/2}$, 小時	6.3(2.1)	6.6(2.3)	9.0(4.6)
代謝物B[1]			
AUC_{0-48} μg h/mL	30.5(6.2)	51.1(38.5)	203(92)
$t_{1/2}$, 小時	6.6(2.7)	9.9(7.4)	11.0(3.9)

[1] 代謝物 B 是 Linezolid 的主要代謝物。

表十一：在末期腎病的受試者中，接受每 12 小時 linezolid 600 mg，共 14.5 天的治療後，Linezolid 和代謝物 A 和 B 的平均(標準差)AUC 和排除半衰期

參數	末期腎病受試者[1]
LINEZOLID	
AUC_{0-12}, μg h/mL (最後一劑藥物後)	181 (52.3)
$t_{1/2}$, 小時 (最後一劑藥物後)	8.3 (2.4)
代謝物 A	
AUC_{0-12}, μg h/mL (最後一劑藥物後)	153 (40.6)
$t_{1/2}$, 小時 (最後一劑藥物後)	15.9 (8.5)
代謝物 B[2]	
AUC_{0-12}, μg h/mL (最後一劑藥物後)	356 (99.7)
$t_{1/2}$, 小時 (最後一劑藥物後)	34.8 (23.1)

[1] 兩次透析之間。

[2] 代謝物 B 為 linezolid 的主要代謝物。

肝功能不全：輕度至中度肝功能不全(Child-Pugh class A 或 B)病人(n=7)的 linezolid 藥動學並不會改變。根據現有的資料，對於輕度至中度肝功能不全病人，並不建議要調

整劑量。嚴重肝功能不全病人的 linezolid 藥動學尚未被評估。

藥物交互作用

藉由細胞色素 P450 代謝的藥物

在大鼠，linezolid 不是細胞色素 P450 (CYP450)的誘導劑。此外，linezolid 不會抑制具臨床重要性的人體 CYP isoforms (如 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4)的活性。(S)-warfarin 主要是由 CYP2C9 代謝，linezolid 與(S)-warfarin 併用時，並不會明顯改變(S)-warfarin 的藥動學特性。藉由 CYP2C9 代謝的藥物如 warfarin 和 phenytoin，與 linezolid 併用時並不需要調整劑量。

抗生素

Aztreonam：當 aztreonam 與 linezolid 併用時，linezolid 或 aztreonam 的藥動學均不會改變。

Gentamicin：當 gentamicin 與 linezolid 併用時，linezolid 或 gentamicin 的藥動學均不會改變。

抗氧化劑

對健康的自願受試者，進行 linezolid 與抗氧化劑維生素 C 與維生素 E 之間，藥物交互作用的可能性試驗。受試者在第 1 天口服 linezolid 600 mg，接著在第 8 天口服另一劑 linezolid 600 mg。在第 2-9 天，投與受試者維生素 C (1000 mg/day)或維生素 E (800 IU/day)。Linezolid 的 $AUC_{0-\infty}$，併用維生素 C 時增加 2.3%，併用維生素 E 時增加 10.9%。併用維生素 C 或維生素 E 時，不建議調整 linezolid 的劑量。

強效 CYP3A4 誘發劑

Rifampin：曾針對 16 位健康成年男性志願者進行的一項研究，每天投予兩次 linezolid 600 毫克共 5 劑，合併或未合併 rifampin 600 毫克每天投予一次連續 8 天，藉以評估 rifampin 對 linezolid 之藥物動力學的影響。併用 rifampin 和 linezolid 會使 linezolid 的 Cmax 降低 21% [90% CI, 15%-27%]，AUC 降低 32% [90% CI, 27%-37%]。此交互作用的臨床意義尚不明確，目前尚未完全明瞭此交互作用的發生機制，可能與誘導肝臟酵素(如細胞色素 P450)有關。其他肝臟酵素強誘導劑(如 carbamazepine、phenytoin、phenobarbital)可能引起幅度類似或較小的 linezolid 暴露量降低。

單胺氧化酶(Monoamine Oxidase)抑制劑

Linezolid 為一可逆性，不具選擇性的單胺氧化酶抑制劑。因此，linezolid 與腎上腺素類(adrenergic)和血清素類(serotonergic)藥物之間可能會交互作用：

腎上腺素類(adrenergic)藥物

一些接受 ZYVOX 的人，會可逆性地增加經間接作用而發生效果的交感神經興奮劑、耳壓劑或多巴胺藥物的血壓上升作用。常用的藥物如 phenylpropanolamine 和 pseudoephedrine 已經被特別的研究。腎上腺素類藥物如 dopamine 或 epinephrine 的起始劑量應該降低，並且調整至能產生所要反應的劑量。

Tyramine：正常成年人同時接受 linezolid 及劑量高於 100 毫克的酪胺(tyramine)時會產生明顯的血壓上升反應。因此，接受 linezolid 治療的病人應避免大量食用含高酪胺的食物或飲料(參閱 **病人資訊(16)**)。

Pseudoephedrine HCl 或 phenylpropanolamine HCl：當健康、血壓正常的受試者接受 linezolid 時，會加強 pseudoephedrine HCl (PSE)或 phenylpropanolamine HCl (PPA) 的升壓上反應，這血壓的增高是可逆性的(參閱**警語及注意事項(5.6)**，**藥物交互作用(7)**)。類似的試驗並未在高血壓病人身上進行。以血壓正常者為受試者的交互作用試驗中，測量安慰劑、單獨使用 PPA 或 PSE、單獨使用 linezolid、以及在 linezolid 達穩定狀態時(每 12 小時服用 600 毫克，使用三天) 併用二個劑量的 PPA(25mg)或 PSE (60mg)(隔四小時服用)等情況時對血壓和心跳速率的影響。任何一種治療方式都不會影響心跳速率。Linezolid 併用 PPA 或 PSE 的治療方式會使血壓升高，最高的血壓出現在使用第二個 PPA 或 PSE 劑量後的 2 至 3 小時，並於出現最高的血壓後 2 至 3 小時回到基底值。關於 PPA 的研究結果如下：平均(和範圍)最高收縮壓(單位：mmHg)：安慰劑組= 121(103 至 158)；單獨使用 linezolid 組= 120(107 至 135)，單獨使用 PPA = 125(106 至 139)；PPA 併用 linezolid 組= 147(129 至 176)。PSE 的研究結果和 PPA 的研究結果相似。linezolid 與 pseudoephedrine 或 phenylpropanolamine 併用後，與基底值比較時，平均最大收縮壓增加的數值分別為 32 mmHg (範圍：20-52 mmHg)及 38 mmHg (範圍：18-79 mmHg)。

血清素類(serotonergic)藥物

Dextromethorphan：曾以健康受試者評估 linezolid 與 dextromethorphan 之間的交互作用。受試者單獨服用 dextromethorphan (每次投與 20mg，投與二次，之間間隔 4 小時)或併用 dextromethorphan 與 linezolid。健康受試者同時併用 dextromethorphan 與 linezolid 時，並沒有出現血清素症候群(serotonin syndrome)(混亂、躁妄、心神不定、震顫、臉紅、發汗和過高熱)。

12.4 微生物學

作用機制

Linezolid 是一種人工合成的抗生素，屬於 oxazolidinone 類，它的臨床用途主要是治療嗜氧性革蘭氏陽性菌所造成的感染。體外試驗亦顯示 linezolid 對一些革蘭氏陰性菌和厭氧菌有作用。Linezolid 會與細菌 50S 核糖小體(subunit)上的 23S 核糖 RNA 結合，並

阻止功能性的 70S 起始複合體的形成。此複合體是細菌繁殖過程中必要的物質。時間-殺死(time-kill)的研究結果顯示，對腸球菌屬(enterococci)和葡萄球菌屬(staphylococci)而言，linezolid 是抑菌劑(bacteriostatic)。對鏈球菌屬(streptococci)大多數的分離菌株而言，linezolid 是殺菌劑(bactericidal)。

抗藥性

體外試驗顯示，23S rRNA 的單點突變(point mutation)與 linezolid 的抗藥性有關。有報告指出，在臨床使用 linezolid 期間，vancomycin 抗藥性 *Enterococcus faecium* 對 linezolid 產生了抗藥性。有報告指出，在臨床使用 linezolid 期間，methicillin 抗藥性金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)對 linezolid 產生了抗藥性。這些細菌對 linezolid 的抗藥性都與細菌 23S rRNA 的單點突變(在 2576 位置上以胸腺嘧啶[thymine]取代鳥嘌呤[guanine])有關。由於編碼 23S rRNA 或核糖體蛋白(L3 和 L4)的染色體基因出現突變而對 oxazolidinone 類藥物具有抗藥性的微生物，通常對 linezolid 具有交叉抗藥性。此外，甲基轉移酶也會媒介葡萄球菌的 linezolid 抗藥性。此抗藥性由位於質體內的 *cfr* (chloramphenicol-florfenicol)基因媒介，質體能在葡萄球菌之間傳遞。

與其他抗微生物藥物的交互作用

體外試驗已研究發現 linezolid 與 vancomycin, gentamicin, rifampin, imipenem-cilastatin, aztreonam, ampicillin 或 streptomycin 之間有加成作用 (additivity) 或無關性 (indifference)。

在體外試驗或臨床上的感染，linezolid 能有效的對抗下列微生物的分離菌株(isolates)(參閱**適應症(1)**)。

革蘭氏陽性菌

Enterococcus faecium (僅限於對 vancomycin 有抗藥性的分離菌株)
Staphylococcus aureus (包括對 methicillin 有抗藥性的分離菌株)
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes

下列所述有體外試驗的資料可參考，但其實際的臨床重要性尚不清楚。超過 90%的下列細菌顯示的體外最小抑菌濃度(MIC)低於或等於類似屬微生物的 linezolid 感受性臨界點(linezolid-susceptible breakpoint)。Linezolid 用於治療這些細菌所造成之臨床感染的安全性和有效性，尚未經由適當的及有良好對照組的臨床試驗證實。

革蘭氏陽性菌

Enterococcus faecalis (包括對 vancomycin 有抗藥性的分離菌株)

Enterococcus faecium (對 vancomycin 有感受性的分離菌株)

Staphylococcus epidermidis(包括對 methicillin 有抗藥性的分離菌株)

Staphylococcus haemolyticus

Viridans group streptococci

革蘭氏陰性菌

Pasteurella multocida

敏感性(Susceptibility)試驗

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。

13. 非臨床毒物學

甲、致癌性、致突變性及對生殖功能的傷害

雖然尚未進行動物終身的研究以評估 linezolid 的致癌能力，但是根據一綜合試驗包括致突變性分析法(Ames 細菌隔代遺傳及 CHO 細胞突變)、體外 unscheduled DNA synthesis(UDS)分析法、人體淋巴球的體外染色體異常(chromosome aberration)分析法和體內小鼠小核(micronucleus)測試法，linezolid 並不會有致突變性或使染色體斷裂(clastogenic)。

Linezolid 不會影響成年雌性大鼠的生殖力或生育功能。當給與 linezolid 的劑量≧50mg/kg/day 時(暴露量大約等於或大於人體暴露量，此乃根據 AUC 來作比較)，成年雄性大鼠會可逆性地降低生殖力或生育功能，這種作用是經由改變精子生成造成的，被影響的精細胞含有形成異常及取向(orientation)異常的粗線體，不能存活。生殖力降低可能導致副睪上皮細胞肥大(epithelial cell hypertrophy)及增生。在約身上並未見到類似的副睪改變。

幼年雄性大鼠在性器官期發育給與 linezolid(第 7 至 36 天大時給與 linezolid 50mg/kg/day；第 37 至 55 天大時給與 linezolid 100mg/kg/day；此暴露量比 3 個月至 11 歲兒童病人的平均 AUC 大 1.7 倍)，到成熟時生殖力會輕微的降低。自胎兒仍在子宮內直到新生兒期早期的暴露(妊娠第 6 天直到產後 5 天)，新生兒暴露(產後 5 至 21 天)或幼年期暴露(產後 22 至 35 天)等短期治療並未觀察到生殖力降低的現象。在產後 22 至 35 天接受治療的大鼠身上觀察到可逆性的精子活動力降低，精子的形態也有改變。

乙、動物毒理學和/或藥理學

在年輕和成年的大鼠及狗，linezolid 毒性的標靶器官類似。動物試驗中觀察到與劑量和使用時間相關的骨髓抑制作用，此經由產生骨髓細胞結構減少(hypocellularity)，造血功能降低，脾臟與肝臟的骨髓外造血功能降低，及循環系統中紅血球、白血球、血小板數目減少的現象證實。胸腺、淋巴結、脾臟發生類淋巴細胞缺乏，這種現象通常會伴隨厭食、體重減輕、體重增加減少，而這些因素可能與所觀察到的現象之成因亦有關。

在接受口服 linezolid 達 6 個月的大鼠中，觀察到接受 80 mg/kg/day 的雄大鼠出現不可逆的輕微至輕度坐骨神經軸突退化之現象。在三個月期中屍體檢驗時也觀察到一隻接受此劑量的雄大鼠出現輕微的坐骨神經退化之現象。在雌大鼠未觀察到類似的變化。進行敏感的灌流固定之組織形態學評估，調查視神經退化的證據，給藥六個月之後，二隻雄大鼠顯然有輕微至中度視神經退化，但因該結果是急性的而且分佈不對稱，故其與藥物的直接關係並不確定。觀察到的神經退化在顯微鏡下與老化大鼠的自發性單側視神經退化一致，而且可能是一般背景變化加劇之結果。

這些作用是在與某些人類受試者接受相當的暴露量時被觀察到的。雖然一些試驗中，在復原階段時，此症狀的回復並不完全，但是基本上此造血及淋巴樣系統所發生的影響是可逆的。

14. 臨床研究

14.1 成人

院內感染的肺炎

經由臨床上和放射線學證實之成年院內肺炎病人被選為一隨機、多試驗中心、雙盲臨床試驗的受試者。受試者接受 7 至 21 天的治療。其中一組接受 ZYVOX 靜脈注射劑 600mg、每 12 小時一次；另一組接受 vancomycin 1g 靜脈注射、每 12 小時一次。二組同時併用 aztreonam (1 至 2g 靜脈注射，每 8 小時一次)，如果臨床上需要，可以繼續併用。203 名接受 linezolid 治療的病人和 193 名接受 vancomycin 治療的病人進入本試驗。接受 linezolid 治療者有 122 人(60%)是臨床上可評估的；而接受 vancomycin 治療者有 103 人(53%)是臨床上可評估的。臨床上可評估的受試者中，接受 linezolid 治療者之治癒率為 57%，而接受 vancomycin 治療者之治癒率為 60%。臨床上可評估的受試者中，因呼吸器造成的肺炎之治癒率在接受 linezolid 治療者為 47%，而接受 vancomycin 治療者為 40%。94 名接受 linezolid 治療的病人和 83 名接受 vancomycin 治療的病人符合修正型意圖治療(modified intent-to-treat，MITT)分析，這些病人在開

始治療前，已經分離出病原菌。依 MITT 分析而得的治癒率在接受 linezolid 治療者為 57%，而接受 vancomycin 治療者為 46%。表十二為微生物學上可評估的受試者中，依病原菌之治癒率。

表十二：微生物學上可評估的院內肺炎成人病人在 Test-of-Cure 診察時的治癒率

病原體	治癒率	
	ZYVOX n/N (%)	Vancomycin n/N (%)
Staphylococcus aureus	23/38 (61)	14/23 (61)
Methicillin-抗藥性 *S. aureus*	13/22 (59)	7/10 (70)
Streptococcus pneumoniae	9/9 (100)	9/10 (90)

複雜性皮膚和皮膚組織感染

經由臨床上證實之成年複雜性皮膚和皮膚組織感染病人被選為一隨機、多試驗中心、雙盲、double-dummy 臨床試驗的受試者。本試驗比較試驗藥品在先給與靜脈注射劑後，再給與口服藥品的情形，整個治療時間為 10 至 21 天。其中一組先接受 ZYVOX 靜脈注射劑 600 毫克、每 12 小時一次，之後改為 ZYVOX 口服錠劑 600mg、每 12 小時一次；另一組先接受 oxacillin 2 克靜脈注射、每 6 小時一次，之後改為口服 dicloxacillin 500 毫克、每 6 小時一次。如果臨床上需要，可以併用 aztreonam。400 名接受 linezolid 治療的病人和 419 名接受 oxacillin 治療的病人進入本試驗。接受 linezolid 治療者有 245 人(61%)是臨床上可評估的；而接受 oxacillin 治療者有 242 人(58%)是臨床上可評估的。臨床上可評估的病人的治癒率，接受 linezolid 者為 90%，而接受 oxacillin 者為 85%。修正型意圖治療(MITT)分析包含 316 名接受 linezolid 治療的病人和 313 名接受 oxacillin 治療的病人，這些病人符合進入本試驗的所有規定。依 MITT 分析而得的治癒率在接受 linezolid 治療者為 86%，而接受 oxacillin 治療者為 82%。表十三列出微生物學上可評估的受試者中，依病原菌之治癒率。

表十三：微生物學上可評估的成年複雜性皮膚和皮膚組織感染病人在 Test-of-Cure 診察時的治癒率

病原體	治癒率	
	ZYVOX n/N (%)	Oxacillin/Dicloxacillin n/N (%)
Staphylococcus aureus	73/83(88)	72/84(86)
Methicillin-抗藥性 *S. aureus*	2/3(67)	0/0(-)
Streptococcus agalactiae	6/6(100)	3/6(50)
Streptococcus pyogenes	18/26(69)	21/28(75)

另一個個別的研究提供 linezolid 用於治療 methicillin-抗藥性 *Staphylococcus aureus* (MRSA)感染的經驗。這是一個隨機開放性試驗，以證實或疑似 MRSA 感染的成年住院病人為受試者。

其中一組先接受 ZYVOX 靜脈注射劑 600mg、每 12 小時一次，之後改為 ZYVOX 口服錠劑 600mg、每 12 小時一次；另一組接受 vancomycin 1g 靜脈注射、每 12 小時一次。二組治療時間均為 7 至 28 天，如果臨床上需要，可以併用 aztreonam 或 gentamicin。微生物學上可評估的 MRSA 皮膚和皮膚組織感染病人的治癒率，接受 linezolid 治療者為 26/33(79%)，而接受 vancomycin 治療者為 24/33(73%)。

糖尿病足感染

經由臨床上證實罹患複雜性皮膚和皮膚組織感染(糖尿病足感染)的成年糖尿病病人被選為一隨機(二比一的比例)、多試驗中心、開放性臨床試驗的受試者。本試驗比較試驗藥品由靜脈注射或口服給與的情形，整個治療時間為 14 至 28 天。其中一組接受 ZYVOX 600 毫克靜脈注射或口服、每 12 小時一次；另一組接受 ampicillin/sulbactam 1.5 克至 3 克靜脈注射或 amoxicillin/clavulanate 500 毫克至 875 毫克口服、每 8 至 12 小時一次。在 ampicillin/sulbactam 未上市的國家，靜脈注射治療使用 amoxicillin/clavulanate 500 毫克至 2 克靜脈注射、每 6 小時一次。若從足部感染分離出 MRSA，對照組也可用 vancomycin 1 克靜脈注射、每 12 小時一次。若從感染部位分離出革蘭氏陰性菌，任一治療組的病人也可接受 aztreonam 1 克至 2 克靜脈注射、每 8 至 12 小時一次。所有的病人都有資格接受適當的輔助治療(例如清瘡及解除負荷[off-loading])，和一般治療糖尿病足感染時需要的一樣。結果大多數病人接受了這些治療。這個意圖治療(ITT)研究群體包含 241 名接受 linezolid 治療的病人和 120 名接受對照品治療的病人。接受 linezolid 治療者有 212 人(86%)是臨床上可評估的；而接受對照品治療者有 105 人(85%)是臨床上可評估的。此 ITT 群體的治癒率在接受 linezolid 治療者為 68.5%(165/241)，而接受對照品治療者為 64%(77/120)。結果有疏漏或未確定的受試者被視為治療失敗。臨床上可評估的病人(排除結果遺失或未確定的受試者)的治癒率，在接受 linezolid 治療者為 83%(159/192)，而在接受對照品治療者為 73%(74/101)。一項關鍵事後分析(post-hoc analysis)以 121 名接受 linezolid 治療的病人和 60 名接受對照品治療的病人為對象，這些病人的感染部位或血液分離出革蘭氏陽性病原菌，而併發骨髓炎的證據比整個研究群體少，並且未接受被禁止的抗菌劑。據分析，治癒率在接受 linezolid 治療

者為 71%(86/121)，而在接受對照品治療者為 63%(38/60)。上述分析皆未以輔助治療的使用加以校正。表十四列出微生物學上可評估的受試者中，依病原菌之治癒率。

表十四：微生物學上可評估的成年糖尿病性足部感染病人在 Test-of-Cure 診察時的治癒率

病原體	治癒率	
	ZYVOX n/N (%)	對照品 n/N (%)
Staphylococcus aureus	49/63 (78)	20/29 (69)
Methicillin-抗藥性 *S. aureus*	12/17 (71)	2/3 (67)
Streptococcus agalactiae	25/29 (86)	9/16 (56)

Vancomycin-抗藥性腸球菌(enterococcal)感染

證實或疑似由 vancomycin-抗藥性腸球菌感染的成人病人被選為一隨機、多試驗中心、雙盲臨床試驗的受試者，該試驗比較高劑量 ZYVOX (600mg 每 12 小時一次，靜脈注射或口服)和低劑量 ZYVOX (200mg 每 12 小時一次，靜脈注射或口服)治療 7 至 28 天的情形。病人可以同時併用 aztreonam 或 aminoglycoside。79 名病人被隨機分配至高劑量 linezolid 組，66 名病人被隨機分配至低劑量 linezolid 組。在基線經證實是 vancomycin-抗藥性腸球菌感染且符合意圖治療 (ITT)分析的病人，在高劑量組有 65 人，在低劑量組有 52 人。

在基線經證實是 vancomycin-抗藥性 enterococcal 感染且符合 intent-to-treat (ITT)分析之病人的治癒率(cure rate)如表十五所列，該表是根據感染來源列出，這些治癒率並不包括結果資料有疏漏或未確定的受試者。雖然按照 0.05 的水準並無統計學上顯著的差異，但是高劑量組的治癒率比低劑量組的治癒率高。

表十五：在基線經證實是由 vancomycin-抗藥性腸球菌感染且符合 ITT 分析之成人病人在 Test-of-Cure 診察時的治癒率

感染來源	治癒率	
	ZYVOX 600mg 每 12 小時一次 n/N (%)	ZYVOX 200mg 每 12 小時一次 n/N (%)
任何部位	39/58 (67)	24/46 (52)
任何部位且併發相關的菌血症	10/17 (59)	4/14 (29)
不知來源的菌血症	5/10 (50)	2/7 (29)
皮膚和皮膚組織	9/13 (69)	5/5 (100)
泌尿道	12/19 (63)	12/20 (60)
肺炎	2/3 (67)	0/1 (0)
其他*	11/13 (85)	5/13 (39)

* 感染來源如：肝膿瘍、膽道敗血症、壞死的膽囊、結腸周圍膿瘍、胰臟炎和導管相關的感染。

14.2 兒童病人

革蘭氏陽性菌造成的感染

一項安全性和有效性研究提供了兒童病人以 ZYVOX 治療院內肺炎、複雜性皮膚及皮膚組織感染和其他由革蘭氏陽性病原菌造成的感染，包括對 methicillin 有抗藥性的 *Staphylococcus aureus*、對 methicillin 有感受性的 *Staphylococcus aureus*、對 vancomycin 有抗藥性 *Enterococcus faecium*：證實或疑似有革蘭氏陽性菌感染的出生到 11 歲兒童病人被選為一隨機、開放性對照試驗的受試者。其中一組接受 ZYVOX 10mg/kg 靜脈注射、每 12 小時一次，隨後接受 ZYVOX 口服懸浮劑 10mg/kg、每 8 小時一次；另一組接受 vancomycin 10 至 15mg/kg 靜脈注射、每 6 至 24 小時一次，視年齡與腎臟廓清率而定。證實有 VRE 感染的病人被歸在第三組，接受 ZYVOX 10mg/kg 靜脈注射及/或口服、每 8 小時一次。所有的病人都接受總共 10 至 28 天的治療，如果臨床上需要，可以併用對抗革蘭氏陰性菌的抗生素。這個意圖治療(ITT)研究群體有 206 名病人隨機接受 linezolid 治療，102 名病人隨機接受 vancomycin 治療。表十六為 ITT、MITT、及臨床上可評估的受試者中之治癒率。於研究完成後，又納入一個年齡介於 4 天至 16 歲，13 名病人的開放性延伸試驗 VRE 組。

表十七列出微生物學上可評估的受試者中（包括由延伸試驗中，以微生物學評估具 vancomycin 抗藥性之腸球菌的病人），依病原菌之治癒率。

表十六：意圖治療、修正型意圖治療、及臨床上可評估的兒童病人在治癒試驗診察時之治癒率（針對整體族群，以及依特定基準診斷區分）

群體	ITT		MITT*		臨床上可評估的	
	ZYVOX n/N (%)	Vancomycin n/N (%)	ZYVOX n/N (%)	Vancomycin n/N (%)	ZYVOX n/N (%)	Vancomycin n/N (%)
任何診斷	150/186 (81)	69/83 (83)	86/108 (80)	44/49 (90)	106/117 (91)	49/54 (91)
複雜性皮膚與皮膚組織感染	61/72 (85)	31/34 (91)	37/43 (86)	22/23 (96)	46/49 (94)	26/27 (96)
院內的肺炎	13/18 (72)	11/12 (92)	5/6 (83)	4/4 (100)	7/7 (100)	5/5 (100)

* MITT = 基線時分離出革蘭氏陽性病原菌的 ITT 病人。

表十七：微生物學上可評估的革蘭氏陽性病原菌感染症之兒童病人在治癒試驗診察時的治癒率

病原體	治癒率	
	ZYVOX n/N (%)	Vancomycin n/N (%)
Vancomycin-抗藥性 *Enterococcus faecium*	6/8 (75)*	0/0 (-)
Staphylococcus aureus	36/38 (95)	23/24 (96)
Methicillin-抗藥性 *S. aureus*	16/17 (94)	9/9 (100)
Streptococcus pyogenes	2/2 (100)	1/2 (50)

*包括開放性延伸試驗中所收錄的 7 個病人資料。

15. 包裝注射劑 (本藥限由醫師使用)

ZYVOX 靜脈注射劑的包裝為單次使用、即可使用、有彈性的塑膠輸注袋，以一層鋁箔包裹著。輸注袋和輸注口不含乳膠(latex)。輸注袋有以下不同大小的包裝：

100 毫升袋裝 (含 200mg linezolid)

200 毫升袋裝 (含 400mg linezolid)

300 毫升袋裝 (含 600mg linezolid)

ZYVOX 製劑的儲存

儲存於 25℃ 以下應避光。輸注袋在使用前，建議應保存在鋁箔外包裝內，輸注袋應預防結冰。

16. 病人資訊

應勸告病人，抗菌劑(包括 ZYVOX)只可用來治療細菌感染，它們對病毒感染無效(如感冒)。當處方 ZYVOX 治療細菌感染時，應該告訴病人，雖然在治療早期就會覺得比較好了，仍應完全遵照指示服藥。漏服劑量或不完成整個療程會導致(1)立即性療

效會降低，以及(2)細菌產生抗藥性的可能性增加，將來 ZYVOX 或其他抗菌劑對其會無效。

應告知病人：

- ZYVOX 可與食物或空腹時服用。
- 如果病人有高血壓的病史，應告知醫師。
- 服用 ZYVOX 時，應該避免食用含大量酪胺(tyramine)的食物或飲料，高 tyramine 含量的食物包括藉由久存、發酵、醃漬或煙燻以增加味道的方法所產生的變性蛋白質；例如：陳年乳酪；發酵或風乾的肉類；醃泡菜；醬油；桶裝啤酒；及紅酒。如果儲存的時間過久或不正確的冷藏，任何高蛋白質食物中的 tyramine 含量可能會增加。
- 如果服用含有 pseudoephedrine HCl 或 phenylpropanolamine HCl 的藥品如感冒藥或去鼻塞的藥物時，應該告訴醫師。
- 如果服用血清素回收(serotonin re-uptake)抑制劑或其他抗憂鬱劑時，應該告訴醫師。
- 苯酮尿症(Phenylketonurics)：每 5 毫升 100mg/5mL 的 ZYVOX 口服懸浮劑含 20 毫克的苯丙胺酸(phenylalanine)。其他 ZYVOX 製劑不含苯丙胺酸，詢問您的醫師及藥師。
- 如果視力改變，應告知醫師。
- 如果病人有痙攣的病史，應告知醫師。

  腹瀉是使用抗生素的一個常見問題，通常在抗生素停用後會消失。有時候在開始抗生素治療後，病人會發生水便且帶血（伴有或沒有胃痙攣及發燒），甚至在服用抗生素最後一個劑量後兩三個月時出現，若發生此種現象，應立即告知醫師。
- 告知病人，特別是以 linezolid 治療時可能發生低血糖反應（如發汗及震顫）及低血糖測量值之糖尿病病人。要是發生這類反應，病人應聯繫醫生或其他醫護專業人員以獲得妥善治療。

製造廠：

Fresenius Kabi Norge AS

Svinesundsveien 80, Halden, NO-1788, Norway

二級包裝廠(貼標、仿單置入作業)：

久裕企業股份有限公司

桃園市桃園區大林里興邦路 43 巷 2 之 1 號 4 樓、3 樓 B 區、1 樓 A 區

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

版本: USPI 201807-2

檔　　號：
保存年限：

正本

衛生福利部　函

機關地址：11558 台北市南港區忠孝東路六段488號
傳　　真：
聯絡人及電話：許寶文(02)2787-8237
電子郵件信箱：xav5611@fda.gov.tw

RECEIVED
DEC 23 2020
MEDICAL DIV.

110
台北市信義區松仁路100號42,43樓

受文者：輝瑞大藥廠股份有限公司

RECEIVED
DEC 30 2020
MEDICAL DIV.
(Typo corrected date)

發文日期：中華民國109年12月21日
發文字號：衛授食字第1096018416號
速別：普通件
密等及解密條件或保密期限：
附件：仿單核定本1份。

主旨：有關貴公司申請藥品許可證「采福適注射劑」(衛署藥輸字第023186號)仿單變更一案（案號：1086028105），本部同意，隨函檢還仿單核定本1份，請查照。

說明：

一、復貴公司108年9月11日108輝瑞法規字第192045號藥品變更登記申請書及108年11月20日108輝瑞法規字第192057號書函。

二、核准變更項目：

(一)仿單變更。

(二)原料藥製造廠廠名變更，變更為「Pfizer Asia Manufacturing Pte Ltd.」。

三、有關仿單規定如下：市售藥品得僅放置經審查核定之中文仿單。但如市售藥品同時放置中、外文仿單者，外文仿單內容須與核定本之中文仿單內容相符，廠商得依核定之中文仿單自行修正其外文仿單內容。

正本：輝瑞大藥廠股份有限公司
副本：

部長陳時中