

采福適注射劑

ZYVOX Injection 2mg/ml

衛署葯輸字第 023186 號

本藥限由醫師使用

采福適膜衣錠

ZYVOX Tablets 600mg

衛署葯輸字第 023181 號

本藥須由醫師處方使用

采福適口服懸浮劑

ZYVOX Oral Suspension 100mg/5ml

衛署葯輸字第 023180 號

本藥須由醫師處方使用

爲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 僅可用於治療或預防被證實或強烈懷疑由細菌引起的感染。

簡介

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

Linezolid 的實驗式爲 $C_{16}H_{19}FN_3O_4$ 。它的分子量是 337.35。

ZYVOX 靜脈注射劑是一即可供靜脈輸注的無菌等張溶液。每公撮含 2 公絲的 linezolid。賦形劑爲檸檬酸鈉、檸檬酸和葡萄糖,溶於水溶液中以供靜脈投與。鈉離子 (Na^+) 含量爲 0.38mg/ml (300 公撮袋子含 5mEq; 200 公撮袋子含 3.3mEq; 100 公撮袋子含 1.7mEq)。

ZYVOX 錠劑供口服投與,600 公絲的 linezolid,是一膜衣壓製錠。賦形劑爲玉米澱粉、微晶纖維素、羥丙基纖維素、甘醇酸澱粉鈉、硬脂酸鎂、羥丙基纖維素、聚乙二醇、二氧化鈦和棕櫚蠟 (carnauba wax)。600 公絲錠的鈉離子 (Na^+) 含量爲 2.92mg (每錠所含的鈉離子均爲 0.1mEq)。

ZYVOX 口服懸浮劑爲一橘子口味的顆粒/粉末,供調配成懸浮液後口服投與。調配後,每 5 公撮含 100 公絲的 linezolid。賦形劑爲蔗糖、檸檬酸、微晶纖維素、羧甲基纖維素鈉 (carboxymethylcellulose sodium)、阿斯巴甜、三仙膠 (xanthan gum)、甘露醇 mannitol、苯甲酸鈉、膠狀二氧化矽、氯化鈉和香料。(參閱【注意事項】:患者須知)。鈉離子 (Na^+) 含量爲每 5 公撮含 8.25mg (每 5 公撮含 0.4mEq)。

【臨床藥理學】

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一。每 12 小時口服 600 公絲劑量後,達穩定狀態時, linezolid 的血漿濃度如表一所示。

表一:成人的 linezolid 平均(標準差)藥動學參數

Linezolid	C_{max} $\mu g/ml$	C_{min} $\mu g/ml$	T_{max} Hrs	AUC* $\mu g.h/ml$	$T_{1/2}$ hrs	CL ml/min
400mg 錠劑 單一劑量* 每 12 小時	8.10 (1.83) 11.00 (4.37)	— 3.08 (2.25)	1.52 (1.01) 1.12 (0.47)	55.10 (25.00) 73.40 (33.50)	5.20 (1.50) 4.69 (1.70)	146 (67) 110 (49)
600mg 錠劑 單一劑量 每 12 小時	12.70 (3.96) 21.20 (5.78)	— 6.15 (2.94)	1.28 (0.66) 1.03 (0.62)	91.40 (39.30) 138.00 (42.10)	4.26 (1.65) 5.40 (2.06)	127 (48) 80 (29)
600mg 靜脈注射* 單一劑量 每 12 小時	12.90 (1.60) 5.10 (2.52)	— 3.68 (2.36)	0.50 (0.10) 0.51 (0.03)	80.20 (33.30) 89.70 (31.00)	4.40 (2.40) 4.80 (1.70)	138 (39) 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 $AUC=AUC_{0-\infty}$; $AUC=DUC_{0-4}$

+由 375mg 劑量標準化而得的數據

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

吸收:Linezolid 口服後吸收快速及完全。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。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零至無限大之曲線下總面積 (AUC_{0-∞}) 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 在主要代謝途徑為 morpholine 環的氧化,這產生兩個非活性,環打開的羧酸 (carboxylic acid) 代謝物: aminoethoxyacetic acid 代謝物 (A) 和 hydroxyethyl glycine 代謝物 (B)。代謝物 B 的形成主要是經由體外一種一需酵素催化的化學氧化機制。在大鼠的研究顯示, Linezolid 不是細胞色素 P450 (CYP) 的誘導劑,而且體外試驗並未偵測到 Linezolid 會被人體的細胞色素 P450 代謝, Linezolid 亦不會抑制具臨床重要性的人體 CYP isoforms (1A2,2C9,2C19,2D6,2E1,3A4) 的活性。

排泄:非腎臟廓清率大約占 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。腎臟廓清率低 (平均 40 公撮/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小,並不影響排除半衰期。

特殊族群

老年人:老年患者 (65 歲或以上) 的藥動學沒有顯著的改變,因此老年患者不要調整劑量。

小兒:曾對出生至 17 歲的小兒科患者 (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 歲的小兒科患者中調查 Linezolid 靜脈注射單一劑量後的藥動學。

小兒科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二。

小兒科患者不管年紀為何, Linezolid 的血中濃度最高值 (C_{max}) 和分佈體積 (V_s) 都相似; 然而 Linezolid 的廓清率會隨著年齡的增加而改變。除了年紀未滿一週早產新生兒之外, 年紀最小的一組 (超過 1 週至 11 歲) 廓清率最快, 所以單一劑量全身暴露 (AUC) 比成人低, 半衰期也比較短。當小兒科患者逐漸長大, Linezolid 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了。各小兒科年齡組的 Linezolid 廓清率和全身暴露 (AUC) 的個別差異都比成人小。

在從出生至 11 歲的小兒科患者中, 每 8 小時投與一次 (q8h) 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 AUC 值成比例。因此 11 歲以下小兒科患者的劑量應該是 10mg/kg q8h; 12 歲或年紀更大小兒科患者, 劑量應該是 600mg q12h (參閱【用法用量】)。

表二: 小兒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 _s L/kg	AUC ^a μg·h/ml	t _{1/2} hrs	CL ml/min/kg
新生兒患者					
早產**	12.7 (30%)	0.81 (24%)	108 (47%)	5.6 (46%)	2.0 (52%)
<1 週 (N=9) ⁺	{ 9.6, 22.2 }	{ 0.43, 1.05 }	{ 41, 191 }	{ 2.4, 9.8 }	{ 0.9, 4.0 }
足月產***	11.5 (24%)	0.78 (20%)	55 (47%)	3.0 (55%)	3.8 (55%)
<1 週 (N=10) ⁺	{ 8.0, 18.3 }	{ 0.45, 0.96 }	{ 19, 103 }	{ 1.3, 6.1 }	{ 1.5, 8.8 }
足月產***					
≥1 週至 ≤28 天 (N=10) ⁺	12.9 (28%)	0.66 (29%)	34 (21%)	1.5 (17%)	5.1 (22%)
	{ 7.7, 21.6 }	{ 0.35, 1.06 }	{ 23, 50 }	{ 1.2, 1.9 }	{ 3.3, 7.2 }
嬰兒患者					
>28 天至 ≤3 個月 (N=12) ⁺	11.0 (27%)	0.79 (26%)	33 (26%)	1.8 (28%)	5.4 (32%)
	{ 7.2, 18.0 }	{ 0.42, 1.08 }	{ 17, 48 }	{ 1.2, 2.8 }	{ 3.5, 9.9 }

小兒科患者					
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 〕
青少年受試者與患者					
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 〕

* 單一劑量的 AUC=AUC_{0-∞}

** 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_d=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 公絲的劑量後,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,於是女性患者在接受藥物治療時,並不預期血中濃度會大量增加超過可耐受的程度。因此,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患者, Linezolid 原形藥物的藥動學並不會改變; 然而,在腎功能不全的患者,二個主要的 Linezolid 代謝物可能有蓄積的現象,蓄積的量隨腎功能不全的嚴重度增加(參閱表三)。這二個 Linezolid 代謝物在嚴重腎功能不全患者蓄積所造成的臨床影響尚未確立。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患者不建議要調整劑量。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,腎功能不全患者使用 Linezolid 時,須衡量這些代謝物蓄積所造成的潛在危險性。Linezolid 和二個代謝物可藉由透析方法排除。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後開始進行為期三小時的透析時,約有 30% 的劑量被排出,因此 Linezolid 應在血液透析後才投與。

表三: 在各種嚴重程度的腎功能不全患者(n=7)中,口服投與單一劑量 600mg Linezolid 後, Linezolid 和代謝物 A 和 B 平均(標準差) AUC 和排除半衰期

參數	健康受試者 CL _{CR} >80 ml/min	中度腎功能受損 30<CL _{CR} <80 ml/min	重度腎功能受損 10<CL _{CR} <30 ml/min	依賴血液透析者	
				未透析時*	透析時
Linezolid					
AUC _{0-∞} , μg·h/ml	110 (22)	128 (53)	127 (66)	141 (4.5)	83 (23)
t _{1/2} , 小時	6.4 (2.2)	6.1 (1.7)	7.1 (3.7)	8.4 (2.7)	7.0 (1.8)
代謝物 A					
AUC ₀₋₄₈ , μg·h/ml	7.6 (1.9)	11.7 (4.3)	56.5 (30.6)	185 (124)	68.8 (23.9)
t _{1/2} , 小時	6.3 (2.1)	6.6 (2.3)	9.0 (4.6)	NA	NA
代謝物 B					
AUC ₀₋₄₈ , μg·h/ml	30.5 (6.2)	51.1 (38.5)	203 (92)	467 (102)	239 (44)
t _{1/2} , 小時	6.6 (2.7)	9.9 (7.4)	11.0 (3.9)	NA	NA

* 兩次透析之間

NA=不適用

肝功能不全: 輕度至中度肝功能不全(Child-Pugh class A 或 B)患者(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患者,並不建議要調整劑量。嚴重肝功能不全患者的 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 (CYP) 的誘導劑。並未偵測到 Linezolid 會被人細胞色素 P450 代謝, Linezolid 亦不會抑制具臨床重要性的人體 CYP isoforms (1A2,2C9,2D6,2E1,3A4) 的活性。因此,預期 Linezolid 不產生與 CYP450 誘導相關的藥物交互作用。(S)-warfarin 主要是由 CYP2C9 代謝, Linezolid 與 (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 與併用時, Linezolid 或 aztreonam 的藥動學均不會改變。

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

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每抑制劑。因此, Linezolid 與腎上腺素激性 (adrenergic) 和血清素激性 (serotonergic) 藥物之間可能會交互作用。

腎上腺素激性 (adrenergic) 藥物：正常成年人同時接受 Linezolid 及劑量高於 100mg 的酪胺 (tyramine) 時會產生明顯的血壓上升反應。因此,接受 Linezolid 治療的患者應避免大量食用含高酪胺的食物或飲料 (參閱【注意事項】: 患者須知)。

當健康、血壓正常的受試者接受 Linezolid 時,會增高 pseudoephedrine HCl (PSE) 或 phenylpropanolamine HCl (PPA) 的血壓上升的反應,這增高是可逆性的 (參閱【注意事項】: 患者須知)。類似的試驗並未在高血壓患者身上進行。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 600mg,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 PS 的治療方式會使血壓升高。最高的血壓升出現在使用第二個 PPA 或 PS 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 32mmHg (範圍: 20-52 mmHg) 及 38mmHg (範圍: 18-79 mmHg)。

血清素激性 (serotonergic) 藥物: 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,並沒有出現血清素徵候群 (serotonin syndrome) (混亂、譫妄、心神不定、震顫、臉紅、發汗和過高熱)。尚未研究與其血清素回收抑制劑 (serotonin re-uptake inhibitor) 之間的影响。

【微生物學】

Linezolid 是一新一類人工合成的抗生素,屬於 oxazolidinone 類,它的臨床用途主要是治療需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 藉由一種和其他抗生素不同的作用機制來抑制細菌蛋白質的合成。因此,Linezolid 和其他抗生素之間不可能發生交叉抗藥性 (crossresistance)。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。此複合體是細菌轉譯 (translation) 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) 大多數的菌種而言,Linezolid 是殺菌劑 (bactericidal)。

在臨床試驗中,有六名感染屎腸球菌 (E. faecium) 的患者 (4 人每 12 小時接受 200mg Linezolid,此劑量比建議的劑量低; 2 人每 12 小時接受 600 mg Linezolid) 對 Linezolid 產生抗藥性。在項人道治療計劃中,有八名感染 E. faecium 的患者和一名感染糞腸球菌 (E. faecalis) 的患者對 Linezolid 產生抗藥性。這些患者不是有人工器官 (prosthetic) 裝置未移除,不然就是有未引流的膿腫。體外試驗中產生 Linezolid 抗藥性的頻率為 1×10^{-11} 。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 E. faecium 對 Linezolid 產生了抗藥性。另一篇報告指出,對 vancomycin 及 Linezolid 有抗藥性的 E. faecium 在醫院內散佈。還有一篇報告指出,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 (第 576 位置上以胸腺嘧啶 (thymine) 取代鳥嘌呤 (guanine)) 有關。醫院遭遇對抗藥性的細菌時,必須注意感染控制政策。鏈球菌屬 Streptococcus spp(包括肺炎鏈球菌 S. pneumoniae) 尚未發現對 Linezolid 產生抗藥性。

體外試驗已研究 Linezolid 與 vancomycin,gentamicin, rifampin, imipenem-cilastatin, aztreonam, ampicillin 或 streptomycin 之間的加成作用 (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),如【適應症】部份所述。

需氧性和兼性 (Aerobic and facultative) 革蘭氏陽性菌

Enterococcus faecium (僅限於對 vancomycin 有抗藥性的菌株)

金黃色葡萄球菌 Staphylococcus aureus (包括對 methicillin 有抗藥性的菌株)。

缺乳鏈球菌 Streptococcus agalactiae

肺炎鏈球菌 Streptococcus pneumoniae (僅限於對 penicillin 有感受性的菌株)

化膿性鏈球菌 *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。下列微生物至少有 90% 顯示體外試驗的最小抑菌濃度 (minimum inhibitory concentration ; MIC) 低於或等於 Linezolid 的感受性臨界點 (susceptible breakpoint)。然而, Linezolid 用於治療這些微生物所造成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。

需氧性和兼性革蘭氏陽性菌

糞腸球菌 *Enterococcus faecalis* (包括對 vancomycin 有抗藥性的菌株)

尿腸球菌 *Enterococcus faecium* (對 vancomycin 有感受性的菌株)

表皮葡萄球菌 *Staphylococcus epidermidis* (包括對 methicillin 有抗藥性的菌株)

溶血葡萄球菌 *Staphylococcus haemolyticus*

肺炎鏈球菌 *Streptococcus pneumoniae* (對 penicillin 有抗藥性的菌株)

草綠色鏈球菌 Viridans group streptococci

需氧性和兼性革蘭氏陰性菌

多殺性巴氏桿菌 *Pasteurella multocida*

感受性 (Susceptibility) 試驗方法

注意：採取稀釋法的感受性試驗必須使用 Linezolid 感受性粉末。

當有結果時,應將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,報告內容應描述醫院和社區中病原菌的感受性情形。這些報告將有助於醫師選用最有效的抗生素。

稀釋法：決定最小抑菌濃度 (minimum inhibitory concentrations ; MICs) 的定量方法。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一標準化的程度。標準化的程度是根據稀釋方法 (培養液或瓊脂) 或採用相當的標準化接種濃度和標準化濃度的 Linezolid 粉末。最小抑菌濃度的數值應依表四的標準判讀。

擴散法：此種測量抑制圈直徑定量方法可再現地評估細菌對於抗生素的感受性。此標準化的程序須使用標準化的接種濃度。此方法乃使用浸入 30 μg Linezolid 的平碟 (disk) 測試細菌對於 Linezolid 的感受性。這平碟擴散法的判讀標準如表四所述。

表四：Linezolid 的感受性判讀標準

病原體	感受性判讀標準					
	最小抑菌濃度 (MIC 單位： μg/ml)			平碟擴散 (抑制圈直徑單位： mm)		
	感受性	中度感受性	抗藥性	感受性	中度感受性	抗藥性
Enterococcus 屬	≤ 2	4	≥ 8	≥ 23	21-22	≤ 20
Staphylococcus 屬 ^a	≤ 4	--	--	≥ 21	--	--
Streptococcus pneumoniae ^a	≤ 2 ^b	--	--	≥ 21 ^c	--	--
Streptococcus pneumoniae 除外的 Streptococcus 屬 ^a	≤ 2 ^b	--	--	≥ 21 ^c	--	--

a：除了感受性 (susceptible) 這一分類外,現在並沒有任何關於具抗藥性菌株的任何資料,所以無法定義其他分類的標準。菌株易受影響的試驗 (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。

b：關於 Streptococcus pneumoniae 和 Streptococcus pneumoniae 除外的 Streptococcus 屬的判讀標準僅限於採用下述微量稀釋法時適用。此微量稀釋法須使用含 2 至 5% 已溶解的馬血並經陽離子調整的 Mueller-Hinton 培養液,直接接種菌落懸浮液,培養在有空氣、溫度 35°C 的環境下 20 至 24 小時。

c：這測量抑制圈直徑的判讀標準僅限於採用含 5% 去纖維的羊血之 Mueller-Hinton 瓊脂,並直接接種菌落懸浮液,培養在有 5% CO₂、溫度 35°C 的環境下 20 至 24 小時才適用。

感受性 (susceptible) 指病原菌可能在抗生素通常可達到的血中濃度下被抑制。中度 (intermediate) 感受性指測試結果應被視為不確定,

如果此種微生物對其他臨床可用的藥物沒有完全的感受性時,應重做感受性試驗。這一類意指在藥品可達到生理性高濃度或高劑量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) 指病原菌在抗生素通常可達到的血中濃度下不會被抑制；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品質管制微生物以控制測試過程中的技術。標準的 Linezolid 粉末必須能提供表五中所列的數值範圍。注

意：品質管制微生物是一些具有抗藥性機制和基因表現等內在生物特性的特殊菌株；這些用於微生物品質管制的特殊菌不具有臨床重要性。

表五：感受性試驗結果確效試驗中, 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 (MIC 單位: $\mu\text{g/ml}$)	平碟擴散 (抑制圈直徑單位: mm)
Enterococcus faecalis ATCC 29212	1-4	不適用
Staphylococcus aureus ATCC 29213	1-4	不適用
Staphylococcus aureus ATCC25923	不適用	25-31
Streptococcus pneumoniae ATCC 49619 ^d	0.50-2 ^e	25-34 ^f

d：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。

e：關於 Streptococcus pneumoniae 的品質管制範圍僅限於採用以下培養液的微量稀釋法時才適用。此微量稀釋法須使用含 2 至 5% 已溶解的馬血並經陽離子調整的 Mueller-Hinton 培養液,直接接種菌落懸浮液,培養在有空氣、溫度 35°C 的環境下 20 至 24 小時。

f：此品質管制抑制圈直徑的範圍僅適用於採用含 5% 去纖維的羊血之 Mueller-Hinton 瓊脂,並直接接種菌落懸浮液,培養在有 5% CO₂、溫度 35°C 的環境下 20 至 24 小時的情形。

【適應症】

治療由下列感受性菌株感染的患者

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。

複雜性皮膚組織感染,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組織感染,由 Staphylococcus aureus (僅限於對 methicillin 有感受性和對 methicillin 有抗藥性的菌株) 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。

【禁忌】

對 Linezolid 或產品中其他成份過敏者禁用 ZYVOX。

【警語】

接受 Linezolid 的患者曾有發生骨髓抑制(包括貧血、白血球減少、全部血球減少和血小板減少)的報告。以知道後果的案例來說,停止使用 Linezolid 以後,受影響的血液參數會回升到治療之前的水平。接受 Linezolid 的患者應每週監測全血球計數,特別是接受 Linezolid 治療超過兩週者、先前有骨髓抑制者、同時併用會造成骨髓抑制之藥物者、或已接受先前或同時抗生素治療的患者。對於發生骨髓抑制或骨髓抑制惡化的患者,應考慮停止 Linezolid 治療。

在成年及年輕的狗和大鼠身上造成的骨髓抑制,會降低脾臟與肝臟的骨髓外造血,以及胸腺、淋巴結、脾臟淋巴樣細胞缺乏(參閱【動物藥理學】)。

幾乎所有的抗菌劑,包括 ZYVOX,均有報告會造成偽膜性結腸炎(pseudomembranous colitis),症狀可由輕度至具生命危險。因此患者在接受任何抗菌劑治療後出現腹瀉的症狀時,應謹慎考量是否是此病症。

使用抗菌劑治療時會改變結腸中正常的微生物和造成梭菌屬(clostridia)的過度生長。研究顯示,艱難梭菌(Clostridium difficile)所產生的毒素是造成抗生素相關的結腸炎的主因。

偽膜性結腸炎的診斷一經確立之後,應該開始使用合適的治療方式。輕度的偽膜性結腸炎通常停藥後即有改善。中度至重度患者,應考量給與液體、電解質,蛋白質補充劑和投與臨床上能有效對抗 Clostridium difficile 的抗菌劑。

【注意事項】

一般注意事項

使用 ZYVOX 曾有引起乳酸性酸中毒的報告,所報導的案例,患者發生多次噁心嘔吐。當患者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,應該立即接受醫療評估。

使用抗生素會促使非感受性細菌過度生長。治療過程中如果出現重複感染 (superinfection) 時,應該採取適當的措施。

尚未有 ZYVOX 使用在高血壓未控制、嗜鉻細胞瘤 (pheochromocytoma)、輕癌徵狀 (carcinoid syndrome) 或未經治療的甲狀腺機能亢進患者身上的研究。

尚未有對照試驗評估使用 ZYVOX 製劑超過 28 天安全性和有效性。

沒有被證實或強烈懷疑的細菌感染或預防性適應症,便開出 ZYVOX 處方對患者並無裨益,也會增加產生抗藥性細菌的危險。

患者須知

應告知患者：

- ZYVOX 可與食物或空腹時服用。
- 如果患者有高血壓的病史,應告知醫師。
- 服用 ZYVOX 時,應該避免食用大量高酪胺 (tyramine) 食物或飲料。每餐所攝取的 tyramine 含量應低於 100mg。高 tyramine 含量的食物包括藉由老化、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 (每盎司含 0-15mg tyramine); 發酵或風乾的肉類 (每盎司含 0.1-8mg tyramine); 酸泡菜 (每 8 盎司含 8mg tyramine); 醬油 (每一茶匙含 5mg tyramine); tap beer (每 12 盎司含 4mg tyramine); 紅酒 (每 8 盎司含 0-6mg tyramine)。如果儲存的時間過久或不正確的冷藏,任何高蛋白食物中的 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 公撮 100mg/5ml 的 ZYVOX 口服懸浮劑含 20mg 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。應勸告患者,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,應該告訴患者,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) 立即性治療的有效性降低,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。

藥物交互作用 (參閱【臨床藥理學】: 藥物交互作用)

單胺氧化酶抑制作用: Linezolid 為一可逆性,不具選擇性的單胺氧化酶抑制劑。因此, Linezolid 與腎上腺素激性 (adrenergic) 和血清素激性 (serotonergic) 藥物之間會有交互作用的可能性。

腎上腺素激性 (adrenergic) 藥物: 一些接受 ZYVOX 的人,會可逆性增加間接作用的交感神經興奮劑、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。腎上腺素激性藥物如 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。

血清素激性 (serotonergic) 藥物: 在第一、二或三期的臨床試驗中,併用 Linezolid 和血清素激性藥物時,並未產生血清素徵候群 (serotonin syndrome)。因為併用 Linezolid 和血清素激性藥物的經驗有限,當患者採取此合併療法時,醫師應該注意出現血清素徵候群的徵象和症狀 (如過高熱和認知功能障礙) 的可能性。

藥物-實驗室檢驗交互作用

並未有藥物-實驗室檢驗的交互作用。

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功能。當給與 Linezolid 的劑量 $\geq 50\text{mg/kg/day}$ 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及取向異常的粒腺體,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發育階段時給與 Linezolid,到成熟時生殖力會輕微的降低 (第 7 至 36 天大時給與 Linezolid 50mg/kg/day ; 第 37 至 55 天大給與 Linezolid 100mg/kg/day ; 此暴露量比 3 個月至 11 歲小兒科患者的平均 AUC 大 1.7 倍)。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。

懷孕

致畸性。懷孕用藥級數 C:

小鼠或大鼠接受是人體 6.5 倍 (小鼠) 的 Linezolid 劑量 (根據 AUC 計算) 時,並有致畸性; 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,才會觀察到胚胎及胎兒的毒性 (臨床徵兆和體重增加減少)。使用 Linezolid 450mg/kg/day 的劑量 (根據 AUC 計算,相當於人體劑量的 6.5 倍) 會增加著床後胚胎的死亡,包括總 litter loss,胎兒體重減輕和增加肋軟骨溶解的發生率。

在大鼠,使用 15 和 50mg/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、降低胸骨骨的骨化 (此現象常與胎兒體重減輕有關)。使用 50mg/kg/day 劑量時,母體會產生體重增加減少的輕微毒性。

當雌大鼠在懷孕及授乳期間投與 Linezolid 50mg/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,新生鼠長大至有生育能力並進行交配時,發現著床失敗率增加,造成生殖能力降低。

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。

小兒科使用

從充分且良好對照的成人臨床試驗、小兒科患者的藥動學資料、以及對出生到 11 歲小兒科患者所做的革蘭氏陽性菌感染對照研究得到的證據,證明 ZYVOX 用於小兒科患者治療下列感染症的安全性和有效性 (參閱【適應症】與【臨床研究】):

- 醫院感染肺炎
 - 複雜性皮膚和皮膚組織感染
 - 社區感染的肺炎 (對 8 個月至 12 歲小兒科患者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 至 17 歲小兒科患者所做的對照研究已確立 ZYVOX 用小兒科患者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 pyogenes* 引起的非複雜性皮膚和皮膚組織感染
- Linezolid 的 C_{max} 和分佈體積 (V_{ss}) 不管年紀為何都相似; 然而 Linezolid 的廓清率隨著年紀的增長而改變。除了未滿一週的早產新生兒之外,年紀最小的一組 (超過 1 週至 11 歲) 廓清率最快,所以單一劑量全身暴露 (AUC) 比成人低,半衰期也比較短當小兒科患者逐漸長大, Linezolid 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了。和小兒科年齡組的 Linezolid 廓清率和全身暴露 (AUC) 的個別差異都比成人大。

在出生至 11 歲的小兒科患者中,每 8 小時投與一次(q8h)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 相似。因此 11 歲以下小兒科患者的劑量應該是 10mg/kg q8h ; 12 歲或年紀更大的小兒科患者,劑量應該是 600mg/kg q8h 。

對於年紀未滿 7 天的早產新生兒 (孕齡小於 34 週) 的劑量建議,係以從 9 名早產新生兒得到藥動學資料為依據。比起許多足月產新生兒或年紀比較大的嬰兒,大部分早產新生兒的全身 Linezolid 廓清率值比較低,而 AUC 值比較大。因此,早產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,可以考慮給與 10mg/kg q8h 的劑量。

所有的新生兒患者都應該接受 10mg/kg q8h 治療 7 天 (參閱【臨床藥理學】: 特殊族群-小兒和【用法用量】)。

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 (MIC 為 4 μ g/ml) 的小兒科患者有 5 人 (83%) 在臨床上痊癒。然而與成人相比,小兒科患者 Linezolid 的廓清率和全身暴露量 (AUC) 在受試者之間差異比較大。對於臨床治療反應不佳的小兒科患者,特別是病原菌 MIC 為 4 μ g/ml 的患者,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潛在疾病問題 (參閱【臨床藥理學】: 特殊族群-小兒和【用法用量】)。

老年人使用

在第三期的對照臨床試驗中有 2046 名患者接受 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%) 。這些老年患者和較年輕患者比較時,安全性及有效性整體上並無差異。

【動物藥理學】

在年輕和成年的大鼠及狗, Linezolid 毒性的目標器官類似。動物試驗中觀察到與劑量和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,這些可能會促成所觀察到的作用。這些作用是在與某些人類受試者相同的暴露量時被觀察到的。雖然一些試驗,在在復原階段時,此症狀的回復並不完全,但是基本上此造血及淋巴樣的影響是可逆的。

【不良反應】

成人患者

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。在這些臨床試驗中,85% 與 ZYVOX 相關的不良反應為輕度至中度。表六所示為這些臨床試驗中,至少有 2% 患者發生之不良反應率。接受 ZYVOX 治療後最常見的不良反應為腹瀉 (在各試驗中的發生率: 2.8% 至 11.0%), 頭痛 (在各試驗中的發生率: 0.5% 至 11.3%) 和噁心 (在各試驗中的發生率: 3.4% 至 9.6%) 。

其他在第二期及第三期臨床試驗中所報告的不良反應包括口腔念珠菌病 (moniliasis)、陰道念珠菌病、高血壓、消化不良、局部腹部疼痛、搔癢和舌頭變色。

表七所示為這些臨床試驗中,至少有 1% 接受 ZYVOX 治療的成人患者發生之藥物相關不良反應發生率。

表六: 在 ZYVOX 的對照臨床試驗中, $\geq 2\%$ 成人患者報告之不良反應發生率

不良反應	ZYVOX (n=2046)	對照組* (n=2046)
腹瀉	8.3	6.3
頭痛	6.5	5.5
噁心	6.2	4.6
嘔吐	3.7	2.0
失眠	2.5	1.7
便秘	2.2	2.1
皮疹	2.0	2.2
頭昏	2.0	1.9
發燒	1.6	2.1

* 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; clarithromycin 250mg 每 12 小時一次、口服; 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。

表七：對照臨床試驗中，>1% 接受 ZYVOX 治療的成人患者發生之藥物相關不良反應發生率

不良反應	非複雜性皮膚和皮膚組織感染		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)
發生一次藥物相關不良反應的患者百分比	25.4	19.6	20.4	14.3
因藥物相關不良反應而停藥的患者百分比*	3.5	2.4	2.1	1.7
腹瀉	5.3	4.8	4.0	2.7
噁心	3.5	3.5	3.3	1.8
頭痛	2.7	2.2	1.9	1.0
味覺改變	1.8	2.0	0.9	0.2
陰道念珠菌病	1.6	1.3	1.0	0.4
黴菌感染	1.5	0.2	0.1	<0.1
肝功能不正常	0.4	0	1.3	0.5
嘔吐	0.9	0.4	1.2	0.4
舌頭變色	1.1	0	0.2	0
頭昏	1.1	1.5	0.4	0.3
口腔念珠菌病	0.4	0	1.1	0.4

* 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。

* 接受 ZYVOX 治療的患者中，因產生藥物相關不良反應以致停藥的最常見原因是噁心、頭痛、腹瀉和嘔吐。

小兒科患者

已在 215 名年紀從出生到 11 歲的小兒科患者，以及 248 名 5 歲至 17 歲的小兒科患者（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。這些患者被選入二個第三期對照臨床試驗中，接受 ZYVOX 治療達 28 天。在這些臨床試驗中，分別有 83% 及 99% 與 ZYVOX 相關的不良反應為輕度至中度。在遭受革蘭氏陽性菌感染的住院小兒科患者（出生到 11 歲）研究中，患者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，因為這個患者群有嚴重的潛在疾病，所以無法確立因果關係。表八所示為這些臨床試驗中，小兒科患者不良反應發生率至少 2% 者。

表九所示為這些第三期對照臨床試驗中，至少 1% 接受任一治療的小兒科患者（而且超過一名患者）報告之藥物相關不良反應發生率。

表八：對照臨床試驗中，≥2% 接受 ZYVOX 治療的小兒科患者報告之藥物相關不良反應發生率

反應	非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)
發燒	2.9	3.6	14.1	14.1
腹瀉	7.8	8.0	10.8	12.1
嘔吐	2.9	6.4	9.4	9.1
敗血症	0	0	8.0	7.1
皮疹	1.6	1.2	7.0	15.2
頭痛	6.5	1.0	0.9	0
貧血	0	0	5.6	7.1
血小板減少	0	0	4.7	2.0
上呼吸道感染	3.7	5.2	4.2	1.0
噁心	3.7	3.2	1.9	0
呼吸困難	0	0	3.3	1.0
注射或血管導管插入部位反應	0	0	3.3	5.1
外傷	3.3	4.8	2.8	2.0
咽炎	2.9	1.6	0.5	1.0
痙攣	0	0	2.8	2.0
低鉀血症	0	0	2.8	3.0
肺炎	0	0	2.8	2.0
血小板減少	0	0	2.8	2.0
咳嗽	2.4	4.0	0.9	0
泛發性腹痛	2.4	2.8	0.9	2.0
局部腹痛	2.4	2.8	0.5	1.0
窒息	0	0	2.3	2.0
腸胃出血	0	0	2.3	1.0
全身性水腫	0	0	2.3	1.0
稀糞	1.6	0.8	2.3	3.0
局部疼痛	2.0	1.6	0.9	0
皮膚障礙	2.0	0	0.9	1.0

* 5-11 歲的患者接受 ZYVOX 10mg/kg 每 12 小時一次、口服；或 ceftriaxone 15mg/kg 每 12 小時一次、口服；12 歲以上的患者接受 ZYVOX 600mg/kg 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 歲的患者接受 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。

表九：對照組臨床試驗中，>1% 任一治療組小兒科患者報告藥物相關不良反應發生率

反應	非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)
發生≥1次藥物相關不良反應的患者百分比	19.2	14.1	18.8	34.3
因藥物相關不良反應而停藥的患者百分比 [†]	1.6	2.4	0.9	6.1
腹瀉	5.7	5.2	3.8	6.1
噁心	3.3	2.0	1.4	0
頭痛	2.4	0.8	0	0
稀糞	1.2	0.8	1.9	0
血小板減少	0	0	1.9	0
嘔吐	1.2	2.4	1.9	1.0
泛發性腹痛	1.6	1.2	0	0
局部腹痛	1.6	1.2	0	0
貧血	0	0	1.4	1.0
嗜伊紅血球增多	0.4	0.4	1.4	0
皮疹	0.1	1.2	1.4	7.1
眩暈	1.2	0.4	0	0
口腔念珠菌病	0	0	0.9	4.0
發燒	0	0	0.5	3.0
非給藥部位瘙癢	0.4	0	0	2.0
過敏性	0	0	0	10.1 ^{††}

* 5-11 歲的患者接受 ZYVOX10mg/kg 每 12 小時一次、口服；或 ceftriaxone 15mg/kg 每 12 小時一次、口服；12 歲以上的患者接受 ZYVOX600mg/kg 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 歲的患者接受 ZYVOX10mg/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。

^{††} 這些告屬於「紅人徵候群」，被編寫成過敏性。

實驗室檢測值改變

當使用劑量到達每 12 小時一次 600mg，治療期長達 28 天時，ZYVOX 會造成血小板減少症。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）的患者百分比在為 2.4%（各試驗中的範圍：0.3 至 10.0%），而對照組為 1.5%（各試驗中的範圍：0.4 至 7.0%）。在一個以出生至 11 歲的住院小兒科患者為對象的研究中，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）的患者百分比在為 12.9%，而 vancomycin 組為 13.4%。在一個以 5-17 歲的門診小兒科患者為對象的研究中，ZYVOX 組發生顯著血小板數目減少的患者百分比在為 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，大部份患者的小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患者並未產生其他相關的不良反應。在 ZYVOX 的人道療法計劃中，發生血小板減少症的患者曾發生出血的事件；linezolid 在此事件所扮演的角色尚未被確立（參閱【警語】）。

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。

表十、十一、十二和表十三所列為至少出現一次顯著異常的血液學或血清化學數值之成年和小兒科患者百分比。

表十：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患者百分比

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 ($\times 10^9/\text{mm}^3$)	0.7	0.8	3.0	1.8
嗜中性白血球數目 WBC ($\times 10^9/\text{mm}^3$)	0.2	0.6	2.2	1.3
嗜中性白血球數目 Neutrophils ($\times 10^9/\text{mm}^3$)	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。

表十一：在 ZYVOX 對照臨床試驗中,至少出現一次顯著異常的*血清化學檢驗值之成人患者百分比

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。

表十二：在 ZYVOX 對照臨床試驗中,至少出現一次顯著異常的*血液學檢驗值之小兒科患者百分比

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
血紅素 Hemoglobin (g/dl)	0.0	0.0	15.7	12.4
血小板數目 Platelet count (x10 ³ /mm ³)	0.0	0.4	12.9	13.4
嗜中性白血球數目 WBC (x10 ³ /mm ³)	0.8	0.8	12.4	10.3
嗜中性白血球數目 Neutrophils (x10 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 歲的患者接受 ZYVOX10mg/kg 每 12 小時一次、口服; 或 ceftriaxone 15mg/kg 每 12 小時一次、口服; 12 歲以上的患者接受 ZYVOX600mg/kg 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 歲的患者接受 ZYVOX10mg/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。

表十三：在 ZYVOX 對照臨床試驗中,至少出現一次顯著異常的*血清化學檢驗值之小兒科患者百分比

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 倍還高者)。

+ 5-11 歲的患者接受 ZYVOX10mg/kg 每 12 小時一次、口服; 或 ceftriaxone 15mg/kg 每 12 小時一次、口服; 12 歲以上的患者接受 ZYVOX600mg/kg 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 歲的患者接受 ZYVOX10mg/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。

上市後的經驗

ZYVOX 上市使用後曾有引起骨髓抑制 (包括貧血、白血球減少、全部血球減少、及血小板減少) 的報告 (參閱警語)。接受 ZYVOX 治療的患者曾有發生神經病變 (周邊神經、視神經) 的報告。使用 ZYVOX 曾有引起乳酸性酸中毒之報告 (參閱注意事項)。雖然這些事件主要發生在治療期比最大建議治療期 28 天還久的患者,治療期較短的患者也有發生此類事件之報告。因為這些事件的嚴重性、通報頻率、可能與 ZYVOX 有關、或合併這些因素,故選擇將其納入。因為主動通報者族群大小不明,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。

【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。尚未有關使用腹膜透析或血液灌流清除 linezolid 的資料。動物試驗中,大鼠接受 300mg/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。

【用法用量】

表十四所列為治療感染時,ZYVOX 製劑的建議使用劑量。

表十四：ZYVOX 的劑量使用標準

感染*	劑量和使用途徑		建議治療期（連續的天數）
	小兒科患者（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			
醫院內感染的肺炎	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
Vancomycin 抗藥性 Enterococcus faecium 感染,包括併發菌血症的病例			
非複雜性皮膚和皮膚組織的感染	<5 歲: 10mg/kg 靜脈注射或口服 ⁺⁺ ,每 8 小時一次 5-11 歲: 10mg/kg 靜脈注射或口服 ⁺⁺ ,每 12 小時一次	成年: 400mg 口服 ⁺⁺ ,每 12 小時一次 青少年: 600mg 口服 ⁺⁺ ,每 12 小時一次	

* 由特定之病原菌所引起（參閱【適應症】）

⁺ 新生兒 < 7 天大多數出生未滿 7 天的早產兒（孕婦 < 34 週）比許多足月產新生兒和年紀較大嬰兒具有更低的 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 10mg/kg q8h 治療 7 天（參閱【臨床藥理學】: 特殊族群-小兒）。

⁺⁺ 口服時,可用 ZYVOX 錠劑或口服懸浮劑

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

有限的臨床經驗顯示,6 名遭受革蘭氏陽性病原菌感染而接受 ZYVOX 治療 (MIC 為 4 µg/ml) 的小兒患者有 5 人 (83%) 在臨床上痊癒。然而與成人相比,小兒科患者 linezolid 的廓清率和全身暴露量 (AUC) 在受試者之間差異比較大。對於臨床治療反應不佳的小兒科患者,特別是病原菌的 MIC 為 4 µg/ml 的患者,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潛在醫療問題（參閱【臨床藥理學】: 特殊族群-小兒和【注意事項】: 小兒科使用）。

在對照臨床試驗中,對於各種感染,試驗計畫中所定義的治療期間為 7 至 28 天。治療期間的長短應由主治醫師根據感染的部位和嚴重程度及患者的臨床反應來決定。當患者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。穩固的擠壓袋子以檢查是否有細微的漏洞。如果發生漏洞,應該丟棄,因為可能已經不是無菌包裝。

授與 ZYVOX 靜脈注射時,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生理上的不相容性: 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。

口服懸浮劑的調配

ZYVOX 口服懸浮劑為一供調配用的顆粒/粉末。輕敲瓶子使粉末鬆散開。總共加入 123 公撮的蒸餾水,分二次加入。在加入第一半的蒸餾水後,劇烈的搖動使所有的粉末沾濕。之後再加入另一半的蒸餾水,劇烈的搖動以產生均勻的懸浮液。調配後,每 5 公撮的懸浮液含 100mg

的 linezolid。在使用前,以上下顛倒瓶子 3 至 5 次的方式輕輕的混合。此時不可用搖動的方式。調配後的懸浮液儲存於室溫。應於調配後的 21 天內使用。

【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 公撮袋裝 (含 200mg linezolid)

200 公撮袋裝 (含 400mg linezolid)

300 公撮袋裝 (含 600mg linezolid)

錠劑 (本藥須由醫師處方使用)

600mg (白色、膠囊形狀之膜方錠,表面印有“ZYVOX 600mg”)

100 錠 HDPE 瓶裝

20 錠 HDPE 瓶裝

30 錠 單一劑量包裝

口服懸浮劑 (本藥須由醫師處方使用)

ZYVOX 口服懸浮劑為一白色或略帶灰色、橘子口味的乾燥顆粒/粉末。依指示調配時,每瓶含 150 公撮的懸浮液,其每 5 公撮有 100mg 的 linezolid。

ZYVOX 口服懸浮劑的包裝如下:

100mg/5ml 的 240ml 之玻璃瓶裝

【ZYVOX 製劑的儲存】

儲存於 25°C,允許之儲存溫度範圍為 15-30°C,應避光。瓶口應緊閉以避免潮濕。輸注袋在使用前,建議應保存在鋁箔外包装內。輸注袋應預防結冰。

【臨床研究】

成人

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患者被選為一隨機、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。患者可以同時併用 aztreonam 或 aminoglycoside。79 名患者被隨機分配至高劑量 linezolid 組,66 名患者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) 分析的患者,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) 分析之患者的治癒率 (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遺失或未確定的受試者。雖然按照 0.05 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 分析之成人患者在 Test-of Cure 診察時的治癒率

感染來源	治癒率	
	ZYVOX600mg 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。

醫院感染的肺炎

經由臨床上和放射線學證實之成年醫院內肺炎患者被選為一隨機、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 治療的患者和 193 名接受 vancomycin 治療的患者進入本試驗。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 治療的患者和 83 名接受 vancomycin 治療的患者符合修正型意圖治療 (modified intent-to-treat, MITT) 分析,這些患者在開始治療前,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% 。表十六為微生物學上可評估的受試者中,依病原菌之治癒率。

表十六：微生物學上可評估的醫院內肺炎成人患者在 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)
Meticillin-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被選為一隨機、多試驗中心、雙盲、雙類比 (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 600mg、每 12 小時一次,之後改為 ZYVOX 口服錠劑 600mg、每 12 小時一次；另一組先接受 wxacillin 2g 靜脈注射、每 6 小時一次,之後改為口服 dicloxacillin 500mg、每 6 小時一次。如果臨床上需要,可以併用 aztreonam。400 名接受 linezolid 治療的患者和 419 名接受 oxacillin 治療患者進入本試驗。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。臨床上可評估的患者的治癒率,在接受 linezolid 治療者為 90% ,而在接受 oxacillin 治療者為 85% 。修正型意圖治療 (MITT) 分析包含 316 名接受 linezolid 治療的患者和 313 名接受 oxacillin 治療的患者,這些患者符合進入本試驗的所有規定。依 MITT 分析而得到治癒率在接受 linezolid 治療者為 86% ,而接受 oxacillin 治療者為 82% 。表十七列出微生物學上可評估的受試者中,依病原菌之治癒率。

表十七：微生物學上可評估的成年複雜性皮膚和皮膚組織感染患者在 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)
Meticillin-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)

一個別的研究提供 linezolid 用於治療 Meticillin-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 感染的成年住院患者為受試者。

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患者的治癒率,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）的成年糖尿病患者被選為一隨機（二比一的比例）、多試驗中心、開放性臨床試驗受試者。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 mg 靜脈注射或口服、每 12 小時一次；另一組接受 ampicillin/sulbactam 1.5g 至 3g 靜脈注射或 amoxicillin/clavulanate 500mg 至 875mg 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 500mg 至 2g 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 1g 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,任一治療組的患者也可接受 aztreonam 1g 至 2g 靜脈注射、每 8 至 12 小時一次。所有患者都有資格接受適當的輔助治療（例如清瘡及解除負荷【off-loading】），和一治療糖尿病足感染時需要的一樣,結果大多數患者接受了這些治療。這個意圖治療（ITT）研究群體包含 241 名接受 linezolid 治療的患者和 120 名接受對照品治療的患者。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。這個 ITT 群體的治癒率,在接受 linezolid 治療者為 68.5%（165/241）,而在接受對照品治療者為 64%（77/120）,結果遺失或未確定的受試者被視為治療失敗。臨床上可評估的患者（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 治療的患者和 60 名接受對照品治療的患者為對象,這些患者的感染部位或血液分離出革蘭氏陽性病原菌,其潛在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。表十八列出微生物學上可評估的受試者,依病原菌之治癒率。

表十八：微生物學上可評估的成年糖尿病性足部感染患者在 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)
Meticillin-抗藥性 S.aureus	12/17 (71)	2/3 (67)
Streptococcus agalactide	25/29 (86)	9/16 (56)

小兒科患者

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 ZYVOX 用於小兒科患者治療醫院內肺炎、複雜性皮膚及皮膚組織感染、導管相關菌血症、不知來源的菌血症、和其他由革蘭氏陽性病原菌所造成的感染,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至 11 年歲小兒科患者被選為一隨機、開放性對照試驗受試者。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 感染的患者被歸在第三組,接受 ZYVOX 10mg/kg 靜脈注射及/或口服、每 8 小時一次。所有的患者都接受總共 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 名患者隨機接受 linezolid 治療,102 名患者隨機接受 vancomycin 治療。接受 linezolid 治療者有 117 人（57%）是臨床上可評估的；而接受 vancomycin 治療者有 55 人（54%）是臨床上可評估的。這個 ITT 群體的治癒率,在接受 linezolid 治療者為 81%,而在接受 vancomycin 治療者為 83%（治療差異的 95% 信賴區間：-13% ,8%）。臨床上可評估的患者治癒率,在接受 linezolid 治療者為 91%,而在隨機接受 vancomycin 治療者為 91%（95% CI：-11% ,11%）。修正意圖治療（MITT）患者包括基線時從感染部位或血液分離出革蘭氏陽性病原菌的 ITT 患者。MITT 患者的治癒率在隨機接受 linezolid 治療者為 80%,而隨機接受 vancomycin 治療者為 90%（95% CI：-23% ,3%）。表十九為 ITT、MITT、及臨床上可評估的受試者中之治癒率。表二十列出微生物學上可評估的受試者中,依病原菌之治癒率。

表十九：意圖治療、修正型意圖治療、及臨床上可評估的受試者在治癒試驗診察時，依病原菌之治癒率

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)
來源不確定的 菌血症	22/29 (76)	11/16 (69)	8/12 (67)	7/8 (88)	14/17 (82)	7/9 (78)
導管相關菌血症	30/41 (73)	8/12 (67)	25/35 (71)	7/10 (70)	21/25 (84)	7/9 (78)
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)
醫院內的肺炎	13/18 (72)	11/12 (92)	5/6 (83)	4/4 (100)	7/7 (100)	5/5 (100)
其他感染	24/26 (92)	8/9 (89)	11/12 (92)	4/4 (100)	19/19 (95)	4/4 (100)

* MITT = 基線時分離出革蘭氏陽性病原菌的 ITT 患者

表二十：微生物學上可評估的小兒科革蘭氏陽性病原菌感染症患者，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 <i>Enterococcus faecium</i>	1/1 (100)	0/0 (-)
<i>Staphylococcus aureus</i>	36/38 (95)	23/24 (96)
Meticillin-抗藥性 <i>S.aureus</i>	16/17 (94)	9/9 (100)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2/2 (100)	1/2 (50)

製造廠：

Injection

Manufactured for : Pharmacia & Upjohn Company

7000 Portage Road, Kalamazoo Michigan 49001 U.S.A

by : Fresenius Kabi Norge AS

(P) Svinesundsveien 80, 1789 Berg I Ostfold, Halden, Norway

(O) P.O. Box 430, 1753 Halden Norway

Tablet and Oral Suspension

Manufactured by : Pharmacia & Upjohn Caribe Inc.

Highway No.2, KM 60.0 Arcibo Puerto Rico

國外許可證持有者：Pharmacia & Upjohn Company

7000 Portage Road, Kalamazoo Michigan 49001 U.S.A

藥商：輝瑞大藥廠股份有限公司

台北縣淡水鎮中正東路二段 177 號

Revised September 2003