



本藥限由醫師使用

警語：Quinolone 類藥品可能與肢體障礙及潛在不可逆嚴重不良反應之發生相關，包括肌腱炎、肌腱斷裂、周邊神經炎及中樞神經系統作用 [見警語 / 注意事項 (5.1)]。

1. 性狀

1.1 有效成分及含量：太捷信® 靜脈輸注液 (奈諾沙星) 為一即可供靜脈輸注的無菌等張溶液。每一包裝注射液為 250 毫升，內含蘋果酸奈諾沙星 692.6 毫克，相當於奈諾沙星 500 毫克。

1.2 賦形劑：氯化鈉、氫氧化鈉及注射用水。

1.3 劑型：靜脈輸注液

1.4 藥品外觀：黃綠色至黃色澄清液體

2. 適應症：治療對 nemonoxacin 有感受性的致病菌所引起之成人社區型肺炎。

3. 用法及用量

3.1 用法用量：劑量：成人一次 250 毫升 (0.5 克奈諾沙星)，一日 1 次。服用方法：靜脈緩慢滴注，滴注時間不少於 90 分鐘。

治療時間：治療時間應根據症狀的嚴重程度或臨床反應決定。建議的治療時間是連續使用 7 至 14 天。

3.2 配製方式：無須配製。

3.3 特殊族群用法用量：老年人：無需調整用藥劑量。兒童和青少年：本藥品用於兒童和青少年的療效和安全性尚未確定。

肝功能不全：本藥品用於肝功能不全病人的療效和安全性尚未確定。腎功能不全：中度至重度腎功能不全病人及末期腎臟疾病 (ESRD) 病人不建議使用本藥品。輕度腎功能不全病人 (肌酐清除率 [CLCr] 60-90 mL/min) 不須調整用藥劑量。

4. 禁忌：◎已知對本藥品的任何成分、或其他喹諾酮類 (Quinolone) 過敏的病人 ◎懷孕或哺乳中婦女 ◎兒童或青少年。

5. 警語及注意事項

5.1 警語 / 注意事項：過去使用過 quinolone 或 fluoroquinolone 類藥品曾發生嚴重不良反應的病人，應避免使用本藥。

根據報導，使用其他含氟喹諾酮類藥物 (fluoroquinolone) 偶有用藥後發生以下嚴重的不良事件：肌腱炎及肌腱斷裂、重症肌無力的惡化、偽膜性腸炎、嚴重過敏反應、光敏反應 / 光毒性、嚴重水皰反應、中樞神經系統作用、周邊神經病變、肝毒性、血糖異常。這些嚴重的不良事件多見於其他含氟喹諾酮類藥物 (fluoroquinolone)。

本藥品為新型的無氟喹諾酮類藥物 (non-fluorinated quinolone)，截至 2018 年 10 月，在全球 nemonoxacin 的臨床試驗中，已有 1640 名受試者接受了口服或注射劑型 nemonoxacin 的治療，並有未發現上述嚴重的不良事件。雖然如此，但仍建議在本藥品的使用中對上述嚴重的不良事件予以關注，並進行觀察。

肌腱炎及肌腱斷裂：肌腱炎及肌腱斷裂 (好發於阿基里斯腱)，有時為雙側，可能在開始使用 quinolone 類藥品的 48 小時內很快發生，也可能甚至在停藥數個月後才發生。老年人、腎功能不良、曾進行器官移植或同時併用皮質類固醇的病人會增加肌腱炎及肌腱斷裂的風險，故使用本藥應避免併用皮質類固醇。服用本藥品後尚未發現肌腱炎或肌腱斷裂，但也應密切觀察，當出現肌腱炎的初期徵兆 (如疼痛腫脹、發炎)，應停用本藥並考慮使用替代藥物。受到影響的肢體應加以適當的治療 (如加以固定)。倘出現肌腱病變的徵兆應避免使用皮質類固醇。重症肌無力的惡化：根據報導，含氟喹諾酮類藥物 (fluoroquinolone) 具有阻斷神經肌肉傳導作用，可能會使具有重症肌無力的病人肌肉無力的情形更加惡化。服用本藥品後尚未發現重症肌無力的惡化案例，但也應進行嚴密觀察，且應避免已知重症肌無力的病人使用本藥品。**偽膜性腸炎：**根據報導，使用廣效性抗生素中偶有用藥後發生偽膜性腸炎案例。服用本藥品後尚未發現，但也應密切觀察，若病人出現嚴重的腹瀉時，須考慮是否與此相關。如果懷疑或確認發生偽膜性腸炎，必須停用本藥品，並立即對病人進行適當的治療。**嚴重過敏反應：**根據報導，使用其他含氟喹諾酮類藥物 (fluoroquinolone) 偶有用藥後發生嚴重，甚至致命的過敏反應 (如，導致過敏性休克的血管性水腫)，有時在初次給藥後就會發生。服用本藥品後尚未發現，但也應密切觀察，若發生嚴重過敏反應，病人應立即停止治療，並聯繫醫師或急診室醫師進行適當的緊急醫療處置。**光敏反應 / 光毒性：**根據報導，使用其他含氟喹諾酮類藥物 (fluoroquinolone) 可導致少見的日光或紫外光暴露後中度至重度的光敏反應 / 光毒性反應，可能表現為暴露於光照部位的過度的日晒反應 (例如，曬傷、紅斑、滲出、水泡、大皰、水腫)。服用本藥品後尚未發現，但也應密切觀察，並應當避免過度暴露于上述光源，若發生光敏反應或皮膚損傷時應停用本藥品。**嚴重水皰反應：**根據報導，使用其他含氟喹諾酮類藥物 (fluoroquinolone) 偶有用藥後出現嚴重的皮膚水皰反應，例如史蒂文斯強生症候群 (Stevens-Johnson syndrome) 或毒性表皮溶解症。服用本藥品後尚未發現，但也應密切觀察，當病人出現皮膚及 / 或黏膜反應時，建議病人須馬上告知醫師，再決定是否繼續用藥。**中樞神經系統作用：**(1) 精神相關不良反應：Quinolone 類藥品可能增加精神相關不良反應，包括中毒性精神病、精神病反應進展至自殺意念 / 想法、幻覺或妄想；憂鬱或自殘行為如企圖自殺或完成自殺；焦慮、躁動或緊張；精神混亂、膽妄、失去方向感或注意力無法集中；失眠或做惡夢；記憶力受損。這些反應可能發生在第一次投藥後。服用本藥品後尚未發現，但也應密切觀察，建議使用本藥之病人倘出現前述不良反應，應立即告知醫療人員，停用此藥並開始適當的治療。(2) 中樞神經系統不良反應：Quinolone 類藥品可能與增加癲癇 (痙攣) 風險、增加顱內壓 (假性腦腫瘤)、頭暈和顫抖有關。此類藥物已知會誘發癲癇或降低癲癇閾值。曾有癲癇重積狀態的通報案例。應小心使用於癲癇病人及已知或疑似患有可能會誘發癲癇或降低癲癇閾值之中樞神經疾病 (如嚴重腦動脈硬化、有痙攣病史、腦部血流減少、腦部結構改變或中風)，或具其他可能會誘發癲癇或降低癲癇閾值的危險因子 (如藥物、腎功能不全) 的病人。如發生癲癇應停用本藥並開始適當的治療。**周邊神經病變：**根據報導，使用其他含氟喹諾酮類藥物 (fluoroquinolone) 偶有用藥後發生周邊感覺神經病變及周邊感覺運動神經病變，其發作可能非常迅速。服用本藥品後尚未發現，但也應進行嚴密觀察，如果病人發生神經病變症狀，應停用本藥品，以避免發展出不可逆病症。**肝毒性：**根據報導，使用其他含氟喹諾酮類藥物 (fluoroquinolone) 偶有用藥後發生肝臟壞死案例，甚至產生致命的肝衰竭，這些案例主要發生在患有潛在嚴重疾病的病人身上，如敗血症。在整合性 II/III 期比較性研究中，ALT (GPT) 上升超過標準值 3 倍以上的受試者比例，在本藥品 500 mg 組有 1.9%，對照組 levofloxacin 則為 1.7%，AST (GOT) 上升超過標準值 3 倍以上的受試者比例，在本藥品 500 mg 組及對照組 levofloxacin 同為 1.2%。服用本藥品後尚未發現肝毒性，但也應密切觀察，如果病人出現肝臟疾病徵兆與症狀，如食欲不振、黃疸、尿液暗沈、腹部搔癢或易痛感，應建議病人停止治療並聯繫其醫師。建議適時監測肝功能。**血糖異常：**Quinolone 類藥品可能與血糖異常有關，包括有症狀的高血糖和低血糖，通常發生於同時使用口服降血糖藥物 (如 glyburide) 或胰島素之糖尿病病人，建議針對這些病人要小心監控血糖值。曾有嚴重低血糖導致昏迷或死亡的通報案例。服用本藥品後尚未發現症狀性高血糖或低血糖反應 (如血糖昏迷)，但如使用本藥之病人發生低血糖反應，應停用本藥並立即開始適當的治療。**QT 間隔延長：**共有 48 位健康成人受試者的 thorough QT study 的評估結果呈陽性，表示 nemonoxacin 有造成心電圖 QTc 延長的風險。Thorough QT study 觀察到本藥品在 500 mg 的治療劑量下引起的 QTc 延長平均值較對照藥 moxifloxacin 400 mg 為短；QTc 間隔平均最大變化量分別為 8.74 毫秒 (本藥品) 及 13.04 毫秒 (對照藥)。在本藥品臨床試驗中 QTcF 較基線值增加 30-60 msec 者，在 nemonoxacin 組有 18.3%，在 levofloxacin 組有 11.7%；QTcF 較基線值增加 ≥ 60 msec 者，在 nemonoxacin 組有 5.7%，在 levofloxacin 組有 6.7%。建議使用本藥品期間適時監測心電圖。本藥品應避免用於 QT 間隔延長的病人、未矯正的低鉀血症病人，及接受 class Ia (如：quinidine, procainamide) 或 class III (如：amiodarone，

sotalol) 抗心律不整藥物治療的病人。本藥品和可能延長 QT 間隔的藥物，如紅黴素、抗精神病藥和三環類抗憂鬱藥，合併用藥時可能存在累加效應，所以與這些藥物合用應慎重。本藥品在致心律不整的條件存在時應慎用，例如：嚴重的心跳過慢或急性心肌缺血。女性及老年人可能比較容易受與 QT 間隔有關藥物的影響。QT 間隔延長可能會導致心室心律不整（包括 torsades de pointes）的發生。

6. 特殊族群注意事項

- 6.1 懷孕：**本藥品用於懷孕女性的安全性尚未確立，不能確保懷孕女性的用藥安全，所以懷孕或有可能懷孕的女性禁用。
- 6.2 哺乳：**本藥品用於哺乳中婦女的安全性尚未確立，不能確保哺乳中婦女的用藥安全，所以哺乳中婦女禁用。只有當對哺乳中婦女潛在益處大於潛在危險時才能將本藥品用於哺乳中婦女，但應暫停哺乳。
- 6.4 小兒：**本藥品用於兒童和青少年的療效和安全性尚未確定。
- 6.5 老年人：**在社區型肺炎病人的臨床試驗中，167 名接受本品治療的病人年齡 ≥ 65 歲，該人群與試驗中 <65 歲成年病人人群相比藥物的安全性和有效性無明顯差異，但並不能排除某些老年病人的敏感性可能會更高。老年病人可能對 QT 間期的藥物相關性作用更敏感。因此同時使用本品和某些可以導致 QT 間期延長的藥物（例如 IA 或 III 類抗心律不整藥物）或存在 torsade de pointes 危險因素（如已知 QT 間期延長、頑固性低血鉀）的病人使用本品時應謹慎。如果考慮肌酐清除率的差異，由於本品大部分是從腎臟排泄的，因此腎功能損害的病人發生藥物毒性反應的危險性較高。而老年病人腎功能減退的可能性較大，因此選擇劑量時應特別謹慎，而且需要同時監測腎功能。

7. 交互作用：體外試驗結果顯示，在臨床相關的濃度下 nemonoxacin 對於 CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 或 3A4 沒有明顯的抑制作用，此外，在臨床相關的濃度下 nemonoxacin 對於 CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 或 3A4 亦沒有明顯的誘導作用。尚未針對 nemonoxacin 對於 UGT2B7 之影響進行研究。體外試驗顯示 nemonoxacin 為 P-glycoprotein (P-gp) 的受質。**Probenecid：**12 位健康受試者在服用本藥品（單次口服 500mg）之前 1 小時和之後 12 小時及 24 小時口服 probenecid（單次口服 0.5g，共計 1.5g），會使 nemonoxacin 的腎臟清除率降低約 23.7%， AUC_{0-24h} 增加約 25.4%。本藥品與 probenecid 併用時應謹慎小心，並應針對病人進行密切觀察。**鋁鎂製劑：**12 位健康受試者同時服用本藥品（單次口服 500mg）和鋁鎂製劑（單次口服氫氧化鋁 0.918g 及氫氧化鎂 1.2g），會使 nemonoxacin 的暴露量顯著降低（ AUC_{0-24h} 降低約 81.1%， C_{max} 降低約 78.7%）；在服用本藥品前 4 小時先服用鋁鎂製劑，亦會使 nemonoxacin 的暴露量顯著降低（ AUC_{0-24h} 降低約 74.3%， C_{max} 降低約 80.5%）。但在服用本藥品之後 2 小時再服用鋁鎂製劑，nemonoxacin 的暴露量未發生明顯改變（ AUC_{0-24h} 降低約 8.9%）。本藥品若需合併使用制酸劑或其他“含有鋁及/或鎂離子之製劑”，則必須在服用本藥品之後至少兩小時才能給予。另外，sucralfate 也應在服用本藥品之後至少兩小時才能給予。**硫酸亞鐵：**12 位健康受試者同時服用本藥品（單次口服 500 mg）和硫酸亞鐵（單次口服 0.3g），會使 nemonoxacin 的暴露量顯著降低（ AUC_{0-24h} 降低約 63.9%， C_{max} 降低約 60.9%）。本藥品應避免與含鐵離子或亞鐵離子之製劑（例如硫酸亞鐵）合併使用，在評估風險效益後，若仍決定使用含鐵離子或亞鐵離子之製劑，則含鐵離子或亞鐵離子之製劑必須在服用本藥品之後至少兩小時才能給予。**碳酸鈣：**12 位健康受試者同時服用本藥品（單次口服 500 mg）和碳酸鈣（單次口服 1.5g），會使 nemonoxacin 的暴露量降低（ AUC_{0-24h} 降低約 18.8%， C_{max} 降低約 16.2%）。本藥品若需合併使用含鈣離子之製劑（例如碳酸鈣），因暴露量小幅降低，本藥品與碳酸鈣合併使用無需調整本藥品的劑量。另外，含鋅或其他金屬陽離子的綜合維他命則建議在服用本藥品之後至少兩小時才能給予。**Theophylline：**11 位健康受試者同時服用本藥品（每日口服 500 mg，連續 5 日）和 theophylline（第 1 及 5 天口服 theophylline 0.2 g，1 日 1 次；第 2、3 及 4 天口服 theophylline 0.2g，1 日 2 次）多劑給藥達穩定狀態時，nemonoxacin 的暴露量沒有顯著變化；theophylline 的暴露量小幅增加（ AUC_{0-12h} 增加約 16.7%， C_{max} 增加約 15.2%）。本藥品與 theophylline 合併使用時應謹慎，並且需針對 theophylline 的血中濃度進行嚴密監測及適度調整 theophylline 之使用劑量。**Warfarin：**16 位健康受試者連續服用本藥品（每日口服 500 mg，連續 8 日），於第 4 日同時服用本藥品和 Warfarin（單次口服 5 mg），受試者 R-warfarin 和 S-warfarin 的暴露量沒有因為服用本藥品而有明顯變化，且凝血酶原時間（prothrombin time）也沒有明顯變化。但根據報導，使用其他含氟喹諾酮類藥物（fluoroquinolone）可能會增強病人的 warfarin 抗凝血劑之作用，所以當本藥品和 warfarin 或它的衍生物同時給予時，應密切監測病人的凝血參數（PT、INR 或其他凝血檢查）。**Cimetidine：**11 位健康受試者同時服用本藥品（第 5 日單次口服 500 mg）和 cimetidine（每次口服 400 mg，1 日 3 次，連續 7 日），nemonoxacin 的暴露量沒有顯著變化。本藥品與 cimetidine 合併使用無需調整本藥品的劑量。**Non-steroidal anti-inflammatory drugs：**根據報導，non-steroidal anti-inflammatory drugs 和含氟喹諾酮類藥物（fluoroquinolone）合併使用，可能會增加 CNS stimulation 及 convulsive seizures 之風險。本藥品與 non-steroidal anti-inflammatory drugs 合併使用時，應注意是否有中樞神經系統相關之不良反應發生。**Antidiabetic agents：**根據報導，antidiabetic agents 和含氟喹諾酮類藥物（fluoroquinolone）合併使用時，有造成症狀性高血糖或低血糖反應（如血糖昏迷）之案例發生。本藥品與 antidiabetic agents 合併使用時，仍建議小心監測血糖，一旦出現症狀性高血糖或低血糖反應，應立即停用本藥品，並採取適當的治療措施。

8. 副作用 / 不良反應

8.1 臨床重要副作用 / 不良反應：Nemonoxacin 安全性資料建立於總計 1640 位受試者所組成的口服或注射劑型 nemonoxacin 安全資料集 (Safety Population)。至 2018 年 10 月 31 日為止，於社區型肺炎病人進行的三項臨床二期及兩項臨床三期研究的安全性報告總合成為【整合性 II/III 期比較性研究人群】，此部分內容包括了 1797 位受試者，其中 1207 位（67.2%）接受口服（675 例，37.6%）或注射劑型（532 例，29.6%）nemonoxacin 治療（口服及注射劑型的 500mg 分別占 520 及 465 例【28.9% 及 25.9%】），另外 520 位（28.9%）接受 500mg levofloxacin（對照藥）治療。右表為上述【整合性 II/III 期比較性研究人群】在使用 nemonoxacin 500mg 每日一次治療劑量下，發生率至少為 1% 的藥物相關不良事件（藥物不良反應）。在接受 nemonoxacin 500 mg 治療的社區型肺炎病人，下列不良反應發生比率較高：ALT (SGPT) 升高 5.7%，其次為輸液部位紅斑 4.7%、輸液部位癢癢 4.4%、AST (SGOT) 升高 3.9%。輸液部位不良反應發生率雖高，但均屬輕至中度、暫時性且可控制。肝酵素 (ALT/AST) 上升屬暫時性的反應，且無人符合藥物引發肝損傷 (DILI) 海氏法則 (Hy's Law) 的標準。

8.3 上市後經驗：右表列舉了奈諾沙星口服製劑獲得上市批准之後在使用中鑑別的常見不良反應（發生率 0.01% 至 0.03%）。由於這些反應是從數量不定的人群中自發報告的，有時無法可靠地評價這些事件的發生率，或建立藥物暴露與這些事件的因果關係。

9. 過量：關於過量使用本藥品的研究資料有限，健康成人受試者單次服用最大劑量 1.5g，及連續 10 日、每日服用最大劑量 1g，均未發現有明顯的不良反應。一旦本藥品服用過量時，應根據病人狀況採取適當支援措施。應進行心電圖監測，因為可能發生 QT 間隔延長。

發生頻率	常見 ($\geq 1\%$)
血液及淋巴系統疾病	嗜中性白血球減少症 1.0%
腸胃系統疾病	噁心 1.6%
全身性疾病及給藥部位各種反應	輸液部位紅斑 4.7%
	輸液部位癢癢 4.4%
	輸液部位疼痛 2.0%
	輸液部位腫脹 1.9%
各類檢查	ALT (SGPT) 升高 5.7%
	AST (SGOT) 升高 3.9%
	心電圖 QT 間期延長 2.1%
	白血球計數降低 2.0%
各類神經系統疾病	GGT 升高 1.6%
	頭暈 1.1%

上市後藥物不良反應報告（發生率 0.01% 至 0.03%）

系統 / 器官分類	不良反應
腸胃系統疾病	腹部不適、腹瀉、噁心
神經系統	頭暈、頭痛
皮膚及皮下組織類疾病	癢癢、皮疹

10. 藥理特性

10.1 作用機轉：Nemonoxacin 是一種無氟喹諾酮類 (non-fluorinated quinolone) 抗生素，在體外試驗中，nemonoxacin 顯示具有對抗許多種革蘭氏陰性菌和革蘭氏陽性菌的作用。Nemonoxacin 的作用是經由抑制 DNA 迴旋酶 (gyrase) 和與第四型拓撲異構酶 (topoisomerase IV)，抑制細菌 DNA 合成，進而抑制細菌生長。DNA 迴旋酶和拓撲異構酶都突變（雙重突變）的肺炎鏈球菌

(*Streptococcus pneumoniae*)，對大部分的含氟喹諾酮類抗生素 (fluoroquinolone) 都具有抗藥性。體外試驗顯示：nemonoxacin 能夠在治療肺炎鏈球菌的適當藥物濃度下，抑制這兩種酵素系統，而且 nemonoxacin 對於這些雙重突變細菌的體外最低抑菌濃度，仍然位於對於一般細菌有效的敏感濃度範圍內。

10.2 藥效藥理特性：抗藥性 / 含氟喹諾酮 (fluoroquinolone) 抗藥性的主要機制是因為 DNA 迴旋酶和 / 或第四型拓模異構酶的突變所造成。細菌對 nemonoxacin 產生抗藥性的方式，和對其他含氟喹諾酮類抗生素產生的方式相似，都是經由多重步驟的突變和輸出幫浦 (efflux) 所慢慢產生。自發性突變的頻率很低 (<10⁻¹⁰ 到 10⁻⁶)。但因本藥品作用位點與其他含氟喹諾酮類抗生素不同，對於 nemonoxacin 這一新型無氟喹諾酮類抗生素 (non-fluorinated quinolone)，目前有限資料尚未觀察到 nemonoxacin 與其他含氟喹諾酮類抗生素之間有交叉抗藥性產生。有關交叉抗藥性是否發生，仍需於臨床持續觀察。喹諾酮類抗生素的作用機制 (包括 nemonoxacin) 和大環內酯類 (macrolide) 抗生素、β 內酰胺 (beta-lactam) 類抗生素、含有胺基酸甘醣體 (aminoglycoside) 抗生素、或四環素類 (tetracycline) 抗生素都不一樣；因此，對這些類別抗生素具有抗藥性的微生物，可能對 nemonoxacin 和其他 Quinolone 抗生素具敏感性。Nemonoxacin 和上述各類型的抗生素之間，目前並不知道有任何交叉抗藥性。在體外試驗中，nemonoxacin 能夠對抗部分大環內酯類抗藥、青黴素抗藥之菌株。**抗菌範圍** / 在許多體外試驗或臨床感染病例分離出的菌株¹中，nemonoxacin 對於以下所列致病菌種顯示有抗菌活性 [見臨床試驗資料 (12)]。

革蘭氏陽性菌 肺炎鏈球菌 *Streptococcus pneumoniae* (包含青黴素敏感¹、中介及抗藥的肺炎鏈球菌) / 金黃色葡萄球菌 *Staphylococcus aureus* (包含甲氧西林敏感¹及抗藥的金黃色葡萄球菌)

革蘭氏陰性菌 流感嗜血桿菌 *Haemophilus influenzae*¹ / 副流感嗜血桿菌 *Haemophilus parainfluenzae*¹ / 肺炎克雷伯桿菌 *Klebsiella pneumoniae*¹ / 大腸桿菌 *Escherichia coli* / 卡他莫拉菌 *Moraxella catarrhalis*

非典型菌種² 肺炎微菌 *Mycoplasma pneumoniae*¹ / 肺炎衣菌 *Chlamydia pneumoniae*¹ / 嗜肺性退伍軍人桿菌 *Legionella pneumophila*¹

Nemonoxacin 體外試驗結果顯示，最低抑菌濃度 ≤ 0.5mg/L (對革蘭氏陽性需氧菌) 或 ≤ 2.0 mg/L (對革蘭氏陰性需氧菌)，就能對抗下列微生物的大部分菌種 (≥90%)；然而，目前還沒有適當且良好對照的臨床研究測試，可以證明使用 nemonoxacin 治療由這些微生物所引起臨床感染的安全性和有效性。

革蘭氏陽性需氧菌 化膿鏈球菌 *Streptococcus pyogenes*

革蘭氏陰性需氧菌 產酸克雷伯桿菌 *Klebsiella oxytoca*³

註：上述抗菌範圍未標註 1 者，為體外試驗結果。1. 對感受性分離菌種的臨床效果有臨床試驗數據佐證。2. 無台灣菌株抗菌範圍數據。目前僅由有限的美國或中國臨床分離菌株支持。3. 無台灣菌株數據。

敏感性試驗 / 奈諾沙星敏感性試驗結果判讀標準建議初步參照已制定的流行病學臨界值。

稀釋技術：利用定量方法決定抗微生物劑的最低抑菌濃度 (MIC)，以 MIC 來判斷細菌對抗微生物化合物的敏感性，MIC 需以標準方法測定。標準方法主要使用稀釋方法 (培養液或固態培養基) 或相等的方法，使用標準化的接種濃度與標準濃度的奈諾沙星粉末，MIC 值應根據以下標準判讀：

奈諾沙星的敏感性研究判斷標準*

菌屬	MIC (µg/mL)		
	S ^c	I	R
肺炎鏈球菌 <i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0.5 ^a	— ^b	— ^b
金黃色葡萄球菌 <i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 1	— ^b	— ^b

S = 敏感, I = 中等敏感性, R = 抗藥性
* 判讀標準按該藥的流行病學界值，並用非臨床研究及臨床研究的細菌敏感性結果結合細菌學療效相關性做驗證。
^a 該判讀標準僅適用於使用陽離子調整過，含 2% 至 5% 的 Muller-Hinton 肉湯的肉湯微量稀釋敏感性試驗。
^b 由於目前尚缺乏抗藥性菌株的相關資料，所以除了“敏感性”以外，無法定義其他任何結果，MIC 結果判讀為“不具敏感性”的菌株時，必須做進一步檢測。
^c 報告為“敏感性”表示，當抗微生物化合物在血液達到通常可達到的濃度時，病原菌應會被抑制。

10.3 臨床前安全性資料：Nemonoxacin 產生的毒性與目前核准上市的其他含氟喹諾酮類抗生素相似。安全性藥理體外試驗顯示 nemonoxacin 具延長 QTc 間隔的特性，體內試驗顯示高劑量下會抑制動物活動力及增加胃重量等中樞神經及腸胃道副作用，對於心血管及呼吸系統無顯著影響。重複劑量毒性試驗顯示 nemonoxacin 會造成猴子 QTc 延長及幼犬關節軟骨病變，這些副作用為 Quinolone 類抗生素已知的副作用，在停藥後具可恢復性。體外基因毒性試驗結果呈現陽性但體內試驗結果為陰性。動物試驗結果顯示 nemonoxacin 與其他含氟喹諾酮類抗生素不同，不具光毒性及全身主動過敏反應。

致癌、致突變：Nemonoxacin 未進行致癌性研究。在體外的細菌回復突變試驗、中國倉鼠卵巢細胞染色體變異試驗及小鼠淋巴瘤 L5178Y 細胞 TK+/ 基因的致突變等研究結果皆為陽性。這些結果與其他含氟喹諾酮類抗生素一致。在小鼠體內微核試驗和大鼠體內非程序化 DNA 合成試驗中，試驗結果均為陰性。

光毒性：在小鼠纖維母細胞體外試驗及 CrloSKH1-hr hairless 小鼠 10 天口服重複劑量試驗中，nemonoxacin 光照後未顯現光毒性。

心電圖：在狗體內心電圖監測的安全性藥理試驗中，50 mg/kg nemonoxacin 對心電圖 QT (QTc) 間隔無顯著影響。猴子 28 天毒性試驗中，口服 300 mg/kg nemonoxacin，3 小時後 (第 5 和 26 天) 觀察到 QTc 延長和心跳速率降低，這些變化在隨後的 24 小時恢復正常。

生殖毒性：在大鼠及兔子胚胎生長發育研究中，胎體發育的 NOAEL 分別為 30 及 20 mg/kg/day；高劑量 nemonoxacin 會造成母體 / 胎兒體重降低和骨化發育延遲現象。大鼠生育力和早期胚胎發育研究顯示：1000 mg/kg nemonoxacin 對親代生育力和生殖參數及早期胚胎發育無顯著影響。600 mg/kg/day 口服劑量會造成胎仔出生後之存活率輕微降低，但子代斷奶後發育和生殖能力不受影響。懷孕分級為 C 級。

關節毒性：由過去資料顯示，Quinolone 類藥物會造成未成年動物的承重關節軟骨處病變。40 mg/kg/day nemonoxacin 在幼年犬亦觀察到此現象，但此病變在停藥 13 週後未再發現。Nemonoxacin 在幼年犬關節軟骨毒性的 NOAEL 為 20 mg/kg/day。

全身主動過敏試驗：天竺鼠經由腹腔注射 20 mg/kg nemonoxacin 共 5 次，給藥頻率為隔日一次。在末次注射後第 10 日經靜脈注射 2 倍致敏劑量，未出現過敏反應。

11. 藥物動力學特性

吸收：單次及多次口服或靜脈滴注給予奈諾沙星後，體內暴露量隨劑量增加而增加。每日服藥一次，給藥 3 至 5 天後可達穩態，消除相半衰期約 11 小時。通常在給藥後 1 至 2 小時血漿藥物濃度達 C_{max}。本藥品的絕對生體可用率約為接近 100%，表示口服奈諾沙星後可完全迅速吸收。進食高脂餐後口服奈諾沙星 500mg 將使健康受試者 T_{max} 時間延遲約 3.5 小時，AUC_{0-∞} 僅降低 24%，顯示進食後服用奈諾沙星，會減慢吸收速率和降低吸收程度。

分佈：體外試驗顯示，nemonoxacin 的血漿蛋白結合率約為 44 ~ 48%。奈諾沙星單次給藥劑量 500 mg 或 750 mg，平均分佈容積約為 200L，表示本藥品能廣泛分佈於身體各種組織中。

代謝：本藥品被代謝的比例很低。Nemonoxacin 會進行第 II 相生物轉化，並且在口服或靜脈滴注給藥後可於尿液中發現不到 2% 奈諾沙星葡萄糖醛酸結合物 (Nemonoxacin acyl-β-D-glucuronide)。

排泄：本藥品主要經由腎臟途徑排除。健康受試者單劑口服或靜脈滴注本藥品後，約有 70% 的劑量以原形藥物型式經尿液排出，且約 6% 的劑量以原形藥物型式經糞便排出，此外，少於 2% 的劑量以第 II 相代謝物型式經尿液排出。Nemonoxacin 的平均血漿清除半衰期約為 11 小時。平均口服清除率及腎臟清除率分別為 12 L/h 左右及 8 L/h 左右。

特殊族群：**兒童**：尚未針對兒童和青少年受試者進行藥物動力學研究。**年齡**：本藥品群體藥代動力學研究 (PPK) 結果顯示：年齡

在 40~60 歲間的受試者與 18~39 歲間受試者各 PK 參數差異無統計學意義；年齡在 60~82 歲間的病人 126 名（其中 70 歲及以上受試者 49 名，占該分析人群的 39%），與 18~39 歲病人相比，其分佈容積差異無統計學意義；雖然兩者間清除率、AUC 和 C_{max} 差異具統計學意義，但前者 AUC 均值增加約 20%， C_{max} 均值增加約 7.4%，均無臨床意義。因此老年病人（60~80 歲）應用本藥品時，無需根據病人年齡調整劑量。性別：與男性受試者相比，女性受試者清除率和 AUC 差異無統計學意義，但女性受試者 C_{max} 略高於男性受試者，但兩者間差異在 20% 內。因此本品無需根據病人性別調整劑量。肝功能不全：尚未針對肝功能不全病人進行藥物動力學研究。腎功能不全：本藥品在 II 期、III 期 CAP 病人中 PPK 研究結果顯示：輕度腎功能不全病人（肌酐清除率在 >60 mL/min）與腎功能正常病人相比，兩者間穩態 AUC 和 C_{max} 差異均有統計學意義，但 AUC 均值增加約 12%， C_{max} 增加約 8%，這些差異可能無臨床意義。因此，本品對輕度腎功能不全者（肌酐清除率在 >60 mL/min）不必調整劑量；而中度至重度腎功能不全病人及末期腎臟疾病（ESRD）病人不建議使用本藥品。

12. 臨床試驗資料

社區型肺炎：本藥品（口服或注射劑型）目前已完成五項在社區型肺炎病人身上進行的有效性及安全性的臨床研究，包括兩項臨床三期的關鍵性臨床研究（一項口服膠囊及一項靜脈輸液）及三項臨床二期的臨床研究（兩項口服膠囊及一項靜脈輸液）。兩項關鍵性臨床研究的主要療效假說皆為評估在主要分析群體中，nemonoxacin 500mg 在停藥後第 7~14 天的臨床有效率是否不劣於 levofloxacin 500mg（對照藥），兩項關鍵性臨床研究主要療效指標分析結果列於表一。無論是口服膠囊或靜脈輸液劑型，兩項關鍵性臨床三期研究的統計學分析結果顯示 nemonoxacin 500mg 治療社區型肺炎的臨床療效均為顯著不劣於 levofloxacin 500mg，顯示 nemonoxacin 每日給藥 1 次、療程 7~10 天（口服膠囊）治療輕度社區型肺炎，或療程 7~14 天（靜脈輸液）治療輕、中、重度社區型肺炎，均具有良好臨床療效，且與 levofloxacin 500mg 每日給藥 1 次相比臨床療效相當。

表一、兩項關鍵性臨床三期研究主要療效指標（主要分析群體^[1]停藥後第 7~14 天的臨床有效率）分析結果

	Nemonoxacin 500mg 組		Levofloxacin 500mg 組		率差 % (95% 信賴區間)
	n/N	%	n/N	%	
口服膠囊關鍵性臨床研究	300/328	91.5	143/160	89.4	2.1 (-3.6, 7.7)
靜脈輸液關鍵性臨床研究	322/397	81.1	161/200	80.5	0.6 (-6.4, 7.6) ^[2]

n：臨床治癒受試者總數。
N：（臨床治癒+臨床無效+臨床無法評估）受試者總例數。
%：100×臨床治癒受試者總數/（臨床治癒+臨床無效+臨床無法評估）病例數。
[1]：主要分析人群為各臨床試驗計畫書中所定義分析主要療效指標的人群。
[2]：由於本試驗為進行一次期中分析，故最終分析的型一誤差調整為 0.020，率差計算 96% 信賴區間。

按感染病原體種類分析，本藥品對青黴素敏感肺炎鏈球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、流感嗜血桿菌 (*Haemophilus influenzae*)、副流感嗜血桿菌 (*Haemophilus parainfluenzae*)、肺炎克雷伯菌 (*Klebsiella pneumoniae*)、大腸桿菌 (*Escherichia coli*)、綠膿桿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、鮑曼不動桿菌 (*Acinetobacter baumannii*)、卡他莫拉菌 (*Moraxella catarrhalis*) 等社區型肺炎常見致病菌具有良好的微生物學有效率 (83.3%~100.0%) 及痊癒率 (83.3%~100%)。另外，對於肺炎微漿菌 (*Mycoplasma pneumoniae*)、肺炎披衣菌 (*Chlamydia pneumoniae*) 及嗜肺性退伍軍人桿菌 (*Legionella pneumophila*) 等非典型病原體所引起的社區型肺炎，本藥品也有良好的臨床有效率 (92.8%~94.3%)。

表二、按感染病原體種類分析的臨床療效及微生物學療效（在主要分析人群^[1]中隨訪 4 時的療效）

	奈諾沙星 500 mg		左氧氟沙星 500 mg	
	n/N	%	n/N	%
微生物學有效率^[2]				
肺炎鏈球菌 (<i>Streptococcus pneumoniae</i>)	38/45	84.4	30/34	88.2
金黃色葡萄球菌 (<i>Staphylococcus aureus</i>)	27/30	90.0	10/12	83.3
流感嗜血桿菌 (<i>Haemophilus influenzae</i>)	40/46	87.0	17/20	85.0
副流感嗜血桿菌 (<i>Haemophilus parainfluenzae</i>)	32/36	88.9	13/16	81.3
肺炎克雷伯菌 (<i>Klebsiella pneumoniae</i>)	85/97	87.6	47/55	85.5
大腸桿菌 (<i>Escherichia coli</i>)	11/12	91.7	1/1	100.0
綠膿桿菌 (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	14/16	87.5	8/10	80.0
鮑曼不動桿菌 (<i>Acinetobacter baumannii</i>)	10/12	83.3	3/4	75.0
卡它莫拉菌 (<i>Moraxella catarrhalis</i>)	7/7	100.0	5/5	100.0
臨床有效率^[3]				
肺炎微漿菌 (<i>Mycoplasma pneumoniae</i>)	180/195	92.3	97/105	92.4
肺炎披衣菌 (<i>Chlamydia pneumoniae</i>)	43/46	93.5	26/28	92.9
嗜肺性退伍軍人桿菌 (<i>Legionella pneumophila</i>)	66/70	94.3	21/23	91.3

[1]：主要分析人群為各臨床試驗計畫書中所定義分析主要療效指標的人群。
[2]：百分比計算分母為（微生物有效+微生物無效+微生物無法評估）受試者總例數。微生物學有效定義為微生物學評估為清除或假定清除；微生物學無效定義為微生物學評估為未清除、假定未清除、復發、定植、重複感染或新發感染。微生物學有效率=100×微生物學有效受試者例數/（微生物有效+微生物無效+微生物無法評估）受試者例數。
[3]：百分比計算分母為（臨床治癒+臨床無效+臨床無法評估）受試者總例數。臨床有效率=100×臨床治癒受試者總數/（臨床治癒+臨床無效+臨床無法評估）病例數。

13. 包裝及儲存

13.1 包裝：250 毫升塑膠軟袋，紙盒裝。

13.2 效期：如外包装所示

13.3 儲存條件：儲存於室溫 30°C 以下，輸注袋在使用前應保存在原包裝容器中。請將藥品置於兒童觸及不到的地方。