

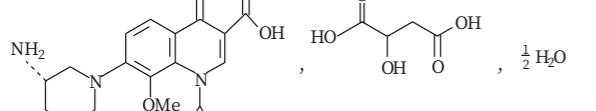
核准日期：2016年09月12日

修改日期：2019年06月11日

苹果酸奈诺沙星胶囊说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】
通用名称：苹果酸奈诺沙星胶囊
商品名称：太捷信®
英文名称：Nemonoxacin Malate Capsules
汉语拼音：Pingguosuan Nainuoshaxing Jiaonang
【成份】 本品主要成份为苹果酸奈诺沙星，其化学名称为：7-[(3S,5S)-3-氨基-5-甲基-哌啶-1-基]-1-环丙基-8-甲氧-4-氧-1,4-二氧-咪啉-3-羧酸苹果酸盐水合物。
化学结构式：



分子式：C₂₀H₂₃N₃O₇·½H₂O

分子量：514.53

本品其他成份为：微晶纤维素及硬脂酸镁

【性状】 本品内容物为类白色至淡黄绿色颗粒或粉末。

【适应症】 为减少耐药菌的产生，保证奈诺沙星及其他抗菌药物的有效性，本品只用于治疗已证明或高度怀疑由敏感细菌引起的感染。在选择或修改抗菌药物治疗方案时，应考虑细菌培养和药敏试验的结果。如果没有这些试验的数据做参考，则应根据当地流行病学和病原菌敏感性进行经验性治疗。

在治疗前应进行细菌培养和药敏试验以分离并鉴定感染病原菌，确定其对本品的敏感性。在获得以上检验结果之前可以先使用本品进行治疗，得到检验结果之后再选择适当的治疗方法。

与此类中的其他药物相同，使用本品进行治疗时，在治疗期间应定期进行细菌培养和药敏试验以掌握病原菌是否对抗菌药物持续敏感，并在细菌出现耐药性后能够及时发现。

本品适用于治疗对奈诺沙星敏感的由肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、流感嗜血杆菌、副流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌、肺炎克雷伯菌以及肺炎支原体、肺炎衣原体和嗜肺军团菌所致的轻、中度成人（≥18岁）社区获得性肺炎。

【规格】 0.25g（以C₂₀H₂₃N₃O₇计）
【用法用量】 本品用于上述感染性疾病（详见适应症）的治疗，通用的用法用量如下所示，但必须结合疾病严重程度由临床医生最终确定。

1. 剂量和给药方法
（1）**肾功能正常患者中的剂量** 口服，成人一次0.5 g（2粒），一日1次。疗程为连续服用7至10天，也可根据病情需要适当延长。（2）**肾功能不全患者中的剂量调整** 对于肌酐清除率>50 mL/min患者没有必要进行剂量调整。中、重度肾功能减退者的用药尚无研究资料。（3）**肝功能不全患者中的剂量调整** 本品未单独进行肝功能不全患者的药代动力学研究，但本品经肾脏的代谢量很少。（4）**老年患者** 年龄在60～70岁的老年人无需调整用药剂量（参见【药代动力学】部分）。

2. 给药说明
（1）**与整合剂的药物相互作用：抗酸剂、铝、金属阳离子、含钙补充剂** 含镁抗酸剂、铝、金属阳离子如铁离子制剂不宜与本品同服。宜在本品服用2小时后再服用此类药物。含钙补充剂与本品并用时没有必要进行剂量调整。（2）**食物与奈诺沙星口服制剂** 本品的服用可以不受进食的影响，但仍建议空腹、在至少进食前1小时或进食后2小时服用本品。（3）**接受本品的患者的水摄入量** 已有喹诺酮类药物引起结晶尿、管型尿的报告。虽然本品的临床试验中未发现相应的病例，但仍建议接受本品治疗的患者应补充足够的水分，以防止可能形成高浓度浓缩尿。

【不良反应】

1. 临床试验 由于临床试验在不同的条件下完成，在临床试验中观察到的一种药物的不良反应率不能直接和其他药物在临床试验中的不良反应率相比较，且未必反映在实际应用中的不良反应。

（1）**奈诺沙星口服制剂的全球临床试验** 截止2013年9月30日，奈诺沙星口服制剂已经在美国、中国（包括大陆和台湾）、南非等国家和地区完成了十五项临床试验，包括十一项在健康受试者中、二项在社区获得性肺炎患者，以及一项在糖尿病足感染患者的临床试验。三项社区获得性肺炎的临床试验中，二项为探索性临床治疗性研究（II期临床试验），一项为确证性临床治疗研究（III期临床试验）。这十五项研究的不良反应情况概述如下：

口服本品的370名健康受试者中，79%为华人，7%为黑人，4%为白人。不良反应的总发生率为21.1%（78/370）。

口服本品的708名患者中（包括670名社区获得性肺炎和38名糖尿病足感染），74%为华人，17%为黑人，8%为白人。不良反应的总发生率在奈诺沙星500mg及奈诺沙星750mg各为22.9%（119/519）及27.0%（51/189）。

口服本品的临床试验中，发生率≥1%的接受奈诺沙星受试者中的不良反应情况详见下表。

发生率≥1%的接受奈诺沙星受试者中的不良反应		
系统 / 器官分类	不良反应%	
	健康受试者 (N=370)	患者 (N=708)
胃肠道系统疾病	恶心3.8%	<p>恶心3.1%</p> <p>腹泻1.6%</p> <p>呕吐1.4%</p> <p>腹部不适1.0%</p>
各类神经系统疾病	头痛1.6%	<p>头晕1.8%</p> <p>头痛1.3%</p>
血液及淋巴系统疾病		中性粒细胞减少症2.5%
皮肤及皮下组织类疾病	<p>瘙痒3.5%</p> <p>皮疹2.4%</p> <p>面部潮红1.6%</p> <p>红斑1.4%</p>	
各类检查	<p>白细胞计数降低3.5%</p> <p>心电图QT间期异常3.2%</p> <p>尿白细胞阳性2.4%</p> <p>丙氨酸氨基转移酶升高2.4%</p> <p>血胆红素升高1.9%</p> <p>血肌酐磷酸酶升高1.6%</p> <p>心电图QT间期延长1.6%</p>	<p>丙氨酸氨基转移酶升高3.2%</p> <p>白细胞计数降低1.6%</p> <p>天门冬氨酸氨基转移酶升高1.6%</p> <p>γ-谷氨酰转移酶升高1.0%</p> <p>心电图QT间期延长1.0%</p>

（2）**适应症为社区获得性肺炎的奈诺沙星口服制剂的全球临床试验** 奈诺沙星口服制剂在中国（包括大陆及台湾）和南非已经完成的适应症为社区获得性肺炎的两项II期和一项III期临床试验，包括670名患者（519名为奈诺沙星500mg，151名为奈诺沙星

750mg）。这三项研究的不良反应情况概述如下：

口服本品的670名中，78%为华人，16%为黑人，6%为白人。不良反应的总发生率在奈诺沙星500mg及奈诺沙星750mg各为22.9%（119/519）及29.8%（45/151）。发生率≥1%的社区获得性肺炎患者中的不良反应，详见下表。

发生率≥1%的社区获得性肺炎患者中的不良反应		
系统 / 器官分类	不良反应%	
	奈诺沙星500mg (N=519)	奈诺沙星750mg (N=151)
胃肠道系统疾病	<p>恶心2.5%</p> <p>腹泻1.3%</p> <p>呕吐1.2%</p> <p>腹部不适1.0%</p>	<p>恶心6.0%</p> <p>呕吐2.6%</p> <p>腹泻1.3%</p> <p>腹部不适1.3%</p> <p>上腹痛1.3%</p>
各类神经系统疾病	<p>头晕1.9%</p> <p>头痛1.0%</p>	<p>头晕2.0%</p> <p>头痛1.3%</p>
血液及淋巴系统疾病	中性粒细胞减少症1.9%	中性粒细胞减少症5.3%
肝胆系统疾病		肝功能异常2.6%
各类检查	<p>丙氨酸氨基转移酶升高4.4%</p> <p>白细胞计数降低2.1%</p> <p>血小板增多2.1%</p> <p>天门冬氨酸氨基转移酶升高1.9%</p> <p>γ-谷氨酰转移酶升高1.3%</p>	<p>白细胞计数降低4.0%</p> <p>血小板增多2.6%</p> <p>嗜中性粒细胞计数降低2.0%</p> <p>嗜中性粒细胞百分比降低1.3%</p>

（3）**适应症为社区获得性肺炎的奈诺沙星口服制剂的中国临床试验**

奈诺沙星口服制剂在中国（包括大陆和台湾）已经完成的适应症为社区获得性肺炎的一项II期和一项III期临床试验，包括477名患者（418名为奈诺沙星500mg，59名为奈诺沙星750mg）。这三项研究的不良反应情况概述如下：

口服本品的477名中，均为华人。不良反应的总发生率在奈诺沙星500mg及奈诺沙星750mg各为22.0%（92/418）及35.6%（21/59）。发生率>1%的社区获得性肺炎患者中的不良反应，详见下表。

发生率≥1%的社区获得性肺炎患者中的不良反应		
系统 / 器官分类	不良反应%	
	奈诺沙星500mg (N=418)	奈诺沙星750mg (N=59)
胃肠道系统疾病	<p>恶心2.9%</p> <p>呕吐1.4%</p> <p>腹部不适1.2%</p>	<p>恶心10.2%</p> <p>呕吐6.8%</p> <p>腹部不适3.4%</p> <p>腹泻1.7%</p> <p>上腹痛1.7%</p> <p>腹痛1.7%</p>
各类神经系统疾病	头晕1.4%	<p>头痛1.7%</p> <p>嗜睡1.7%</p> <p>头晕1.7%</p>
皮肤及皮下组织类疾病		<p>多汗1.7%</p> <p>全身的瘙痒1.7%</p>
肝胆系统疾病		肝功能异常5.1%
各种颅内脊髓及结缔组织疾病		肌肉抽搐1.7%
呼吸系、胸及纵膈疾病		<p>白细胞计数降低10.2%</p> <p>嗜中性粒细胞计数降低5.1%</p> <p>嗜中性粒细胞百分比降低3.4%</p> <p>心电图QT间期延长3.4%</p> <p>天门冬氨酸氨基转移酶升高1.7%</p> <p>γ-谷氨酰转移酶升高1.7%</p> <p>嗜酸性粒细胞百分比升高1.7%</p> <p>淋巴细胞百分比升高1.7%</p> <p>尿蛋白存在1.7%</p>
各类检查		

2. 上市后监测 目前尚缺乏相关数据。

【禁忌】 对喹诺酮类药物过敏者、妊娠及哺乳期妇女、18岁以下患者禁用。

【注意事项】
1. 警告 已有文献报道，近年来临床不良反应报告频现，包括严重的不良反应。安全审查发现，无论是口服还是注射喹诺酮类都与可致残的包括肌腱、肌肉、关节、神经和中枢神经系统的不良反应有关。这些不良反应可能发生于氟喹诺酮类药物暴露后数小时至数周，且有可能是永久性的。

已有文献报道，氟喹诺酮类药物全身用药时致残性和潜在的永久性严重不良反应可同时发生，这些不良反应包括肌腱炎、肌腱断裂、中枢神经系统相关反应、重症肌无力恶化、外周神经系统病变、QT间期延长、尖端扭转型室速及光毒性。这些不良反应可发生在用药后几小时内至几周内，且几种不良反应可能会同时发生。

已有文献报道，在所有年龄组中，使用其他含氟喹诺酮类药物可导致肌腱炎和肌腱断裂的风险增加。在通常60岁以上的老年患者、接受糖皮质激素治疗的患者和接受移植肾、心脏移植或肺移植的患者中，这个风险进一步增加。

已有文献报道，使用其他含氟喹诺酮类药物，可能使重症肌无力患者的肌无力恶化。本品为无氟喹诺酮类药物，尚未发现重症肌无力恶化，但也应严密观察，且应避免已知重症肌无力史的患者使用本品。

本品为无氟喹诺酮类药物，目前已有的安全性评价数据尚未发现包括但不限于肌腱炎或肌腱断裂、中枢神经系统相关反应、重症肌无力恶化、外周神经系统病变、尖端扭转型室速及光毒性等这些不良反应，但也应在使用过程中进行严密观察。如果患者服用后一旦出現任何严重不良反应及相关症状，如肌腱、关节、肌肉疼痛，针样刺痛或刺痛感，混乱和幻觉，应及时告诉医务人员。医务人员应立即对出现严重不良反应的患者停药，并选择非氟喹诺酮类抗菌药进行后续治疗。

患者和医务人员积极上报相关药物不良反应，并随时关注药品监管机构不断更新的确诺酮类药物的安全问题。

2. 严重或重要的不良事件 根据文献报道，喹诺酮类药物使用中偶有用药后发生以下严重或重要的不良事件：肌腱炎和肌腱断裂、重症肌无力恶化、严重过敏反应、光敏反应/光毒性、肝毒性、中枢神经系统毒性、外周神经系统变、伪膜性结肠炎、QT间期延长、血糖紊乱。这些严重或重要的不良事件多见于含氟喹诺酮类药物。

本品为无氟喹诺酮类药物，截至2013年9月底，在全球奈诺沙星的临床试验中，已有1034名患者接受了口服本品的治疗，未发现上述严重或重要的不良事件。虽然如此，但仍建议在本品的使用中对上述严重或重要的不良事件予以关注，并进行观察。

(1) 肌腱炎和肌腱断裂 服用本品后未发现肌腱炎或肌腱断裂。在所有年龄组中，使用其他含氟喹诺酮类药物可导致肌腱炎和肌腱断裂的风险增加。在通常60岁以上的老年患者、接受糖皮质激素治疗的患者和接受移植肾、心脏移植或肺移植的患者中，这个风险进一步增加。如果患者出现疼痛、水肿、炎症或肌腱断裂应停用本品，一发现有肌腱炎或肌腱断裂的症状应立即建议患者休息，并联系他们的医生考虑换用非喹诺酮类药物治疗。（2）**重症肌无力恶化** 服用本品后未发现重症肌无力恶化。根据报道，使用其他含氟喹诺酮类药

物偶有用药后发生重症肌无力恶化。本品尚未发现，但也应进行严密观察，且应避免已知重症肌无力史的患者使用本品。（3）**严重过敏反应** 服用本品后发生过敏反应等严重过敏反应。根据报道，使用其他含氟喹诺酮类药物偶有用药后发生休克等严重过敏反应。本品尚未发现，但也应密切观察。若发生严重过敏，应立即停用本品，并根据临床具体情况而采取以下药物或方法治疗：肾上腺素及其他抢救措施，包括吸氧、静脉输液、抗组织胺药、皮质类固醇等。（4）**肝毒性** 服用本品后未发现肝毒性。根据报道，使用其他含氟喹诺酮类药物偶有用药后发生肝毒性。本品尚未发现，但也应密切观察，若患者出现肝炎的体征和症状，应当立即咨询医生。（5）**中枢神经系统影响** 服用本品后未发现中枢神经系统毒性。根据报道，使用其他含氟喹诺酮类药物偶有用药后发生惊厥、中毒性精神病、颅内压升高和中枢神经系统刺激症状。上述反应可能会在第一次用药后出现。本品尚未发现，但也应密切观察，若患者出现上述症状，应立即停用本品，并采取适当的治疗措施。且本品应慎用于有中枢神经系统疾病及癫痫病史的患者。（6）**伪膜性结肠炎** 服用本品后未发现伪膜性结肠炎。根据报道，使用其他含氟喹诺酮类药物进行治疗的患者可能会引起伪膜性结肠炎等伴有血便的重症结肠炎。本品尚未发现伪膜性结肠炎，但也应密切观察。如果患者在接受本品治疗时出现严重腹泻，需要考虑为这个诊断，在这种情况下下须立即采取足够的治疗措施。（7）**外周神经病变** 服用本品后未发现外周神经病变。根据报道，使用其他含氟喹诺酮类药物进行治疗的患者罕有出现感觉神经或感觉运动神经轴突的多神经元病变。本品尚未发现，但也应进行严密观察。如果患者出现神经元病变的症状如疼痛、烧灼感、麻刺感、麻木或/或无力或其他感觉混乱如轻触觉、痛觉、温度觉、位置觉和振动觉异常时，应当立即咨询医生。（8）**QT间期延长** 在奈诺沙星临床试验中，48名健康受试者的全面QT/QTc临床研究的结果显示：奈诺沙星500 mg/750 mg引起的QTc延长平均值均较莫西沙星400 mg为短；奈诺沙星在500 mg的治疗剂量下，QTc间期平均最大变化量为8.74毫秒，而莫西沙星则为13.04毫秒。整合性II/III期研究人群的安全性资料显示：奈诺沙星在500 mg的治疗剂量下，对于QTc延长的安全性在实际临床意义上与左氧氟沙星500 mg相仿。 根据文献报道，某些含氟喹诺酮类药物可能使心电图的QT间期延长，少数患者会出现心律失常。上市后监测期间自发报告接受含氟喹诺酮类药物治疗的患者出现尖端扭转型室速的患者罕见。已知QT间期延长的患者、未纠正的QT间期延长的患者、奎尼丁、普鲁卡因酸）和III类（胺碘酮、索他洛尔）抗心律失常药物的患者应避免使用本品。老年患者更易引起药物相关的QT间期的影响。本品和可能延长QT间期的药物，如红霉素、抗精神病药和三环类抗抑郁药，合并用药时可能产生累加效应，所以与这些药物合用应慎重。本品在致心律失常的条件存在时应慎用，例如：严重的心动过缓或急性心肌梗塞。（9）**血糖紊乱** 服用本品后未发现血糖紊乱如症状性高血糖和低血糖反应。根据报道，其他含氟喹诺酮类药物曾有关于血糖紊乱如症状性高血糖或低血糖的报道，这种情况多发生于同时口服降糖药（如优降糖/格列本脲）或使用胰岛素的糖尿病患者。对于此类患者，建议应密切监测其血糖变化情况。如果患者在接受本品治疗时出现症状性高血糖或低血糖反应，应立即停用本品，并采取适当的治疗措施。（10）**光敏反应/光毒性** 服用本品后未发现光敏反应或光毒性。根据报道，使用其他含氟喹诺酮类药物可导致少见的光敏或紫外光暴露后中度至重度的光敏感性/光毒性反应，可能表现为暴露于光照部位（典型者包括面部、颈部V区、前臂伸侧、手背）的过度的日晒反应（例如，晒伤、红斑、渗出、水泡、大疱、水肿）。本品尚未发现，但也应密切观察，并应当避免过度暴露于上述光源，若发生光敏反应或皮肤损伤时应停用本品。（11）**耐药菌的产生** 在尚未确诊或高度怀疑细菌感染的情况下开奈诺沙星处方并不会为患者带来益处，并可增加产生耐药菌的风险。

【孕妇及哺乳期妇女用药】
1. 妊娠 怀孕用药分级C。大鼠口服剂量高达1000 mg/kg/天时，本品没有致畸作用，这一剂量相当于相对体表面积相同时人类最大推荐剂量的17倍。但可以使胎体重量轻和低分化发育延迟。兔口服剂量达80 mg/kg/天时，未观察到本品具有致畸作用，这一剂量相当于相对体表面积相同时人类最大推荐剂量的2.7倍。但此剂量使胎仔体重降低和骨化发育延迟。上述现象与母体体重和摄食量降低有关。 本品对妊娠妇女还未进行足够的设有良好对照的试验，不能确保妊娠期妇女的用药安全。所以妊娠或有可能妊娠的妇女禁用。只有当对胎儿的潜在益处大于潜在危险时才能将本品用于妊娠妇女。**2. 哺乳期妇女** 本品对哺乳妇女还未进行足够的设有良好对照的试验，不能确保哺乳期妇女的用药安全（包括婴幼儿的安全），所以哺乳期妇女禁用。只有当对哺乳期妇女潜在益处大于潜在危险时才能将本品用于哺乳期妇女，但应暂停哺乳。

【儿童用药】 对儿童的安全性尚未确立，但本品用于幼年犬时，可导致一过性关节软骨病变，故禁用于小于18岁的患者。

【老年用药】 在三项社区获得性肺炎患者的临床试验中，106名接受本品治疗的患者（15.8%）年龄≥60岁，这些患者和年龄较小患者药物的安全性和有效性无明显差异，但并不能排除某些老年患者的敏感性可能会更高。

老年患者可能对QT间期的药物相关性作用更敏感。因此同时使用本品和某些可能会导致QT间期延长的药物（例如IA或III类抗心律失常药）或存在尖端扭转型室速的危险因素（如已知QT间期延长、顽固性低血压）的患者使用本品时应谨慎。

如果考虑肌酐清除率的差异，由于本品大部分是从肾脏排泄的，因此肾功能损害的患者发生药物毒性反应的危险性较高。而老年患者肾功能减退的可能性较大，因此选择剂量时应特别谨慎，而且需要同时监测肾功能。

【药物相互作用】

1. 整合剂：抗酸剂、硫酸铝、金属阳离子、含钙补充剂 本品与二价阳离子的整合作用相似于其他含氟喹诺酮类药物，同时使用本品和抗酸剂如镁铝制剂、金属阳离子如铁制剂会影响本品的胃肠道吸收，导致全身药物浓度显著低于预期浓度。宜在服用本品2小时后再服用此类药物。

本品和含钙补充剂并用时，会轻微影响本品的胃肠道吸收，但这种变化可能不具临床意义。故含钙补充剂与本品并用时没有必要进行剂量调整。

2. 华法林 一项在16名健康受试者中进行的临床试验显示本品对R-和S-华法林的血药峰浓度、AUC和其他药代动力学参数没有明显作用，凝血指标药效学参数PT_{max}、AUC₀₋₂₄和AUC_{0-48PT}也没有明显变化。本品对华法林的药代动力学和药效学均无明显影响。

3. 抗糖尿病药物 奈诺沙星的临床试验显示有52名患者合并服用本品与抗糖尿病药(胰岛素、西他列汀、吡格列酮、阿卡波糖、格列吡嗪、格列美脲、格列齐、格列齐特、马来酸罗格列酮片、瑞格列奈、盐酸二甲双胍)，因此有发生血糖变化相关的不良反应。文献报道联合应用喹诺酮类药物和抗糖尿病药物的患者可能出现血糖紊乱如高血糖和低血糖。没有，同时应用这些药物时应观察血糖水平。

4. 非甾体类抗炎药物 奈诺沙星的临床试验中有86名患者合并服用本品与非甾体类抗炎药物，没有人发生CNS刺激和抽搐发作相关的不良反应。但本品与非甾体类抗炎药物建议不共用。

5. 茶碱 一项在12名健康受试者中进行的临床试验显示本品对茶碱的药代动力学有轻微的影响，茶碱在稳态时的血药浓度和血浆暴露量有轻微的升高（大于10%，小于20%）。无论是单剂和多剂给药，茶碱对本品的药代动力学影响不大，本品的血药浓度和血浆暴露量均无明显变化。因此，与本品同时使用时，应观察茶碱水平并对茶碱剂量进行适当调整。

6. 环孢霉素 根据报道，其他含氟喹诺酮类药物与环孢霉素同时使用时，患者的环孢霉素血药水平升高。本品尚未进行相关研究，因此本品与环孢霉素药物建议不共用。

7. 丙磺舒和西咪替丁 一项在健康受试者中进行的临床试验显示丙磺舒或西咪替丁对本品的吸收速率及吸收程度没有明显作用。与单独用药时相比，本品与丙磺舒或西咪替丁联合用药时，本品的AUC升高约26%或9%，CL_R降低约23%或13%。虽然这一差异具有统计学显著性，但本品与丙磺舒或西咪替丁联合用药时无需调整剂量。

8. 与实验室或诊断检查的相互作用 根据报道，使用含氟喹诺酮类药物时，用市售试剂盒进行尿筛查阿片制剂可能会产生假阳性结果，有必要采用更特异的方法确定阿片阳性结果。本品尚未进行相关研究，但仍建议予以关注。

【药物过量】 过量使用奈诺沙星的研究资料有限，健康成人受试者单次服用本品最大剂量1.5g及连续10日、每日服用最大剂量1g的研究均未发现有明显的不良反应。

文献报道，喹诺酮类药物过量时可出现以下症状：恶心、呕吐、小腹痛、胃灼热、腹泻、口渴、头痛、蹒跚、头晕、头痛、全身倦怠、麻木感、发冷、发热、锥体外系症状、兴奋、幻觉、恶汗、抽搐、胸闷、颅内压升高（头痛、呕吐、视神经乳头水肿）、内障、代谢性中毒、血糖增高、GOT/GPT/ALP增高、白细胞减少、嗜酸性粒细胞增加、血小板减少、溶血性贫血、血尿、软骨/关节障碍、白内障、视力障碍、色觉异常及复视。

如果发生过量用药需要进行急救时，应采取下述方式：洗胃、活性炭吸附药、泻药或其他缓泻剂（仅在服用口服制剂时），观察并给予水、电介质支持疗法。

其他急救措施及解毒药尚包括：●**输液**（加保肝药物）：代谢性酸中毒给予碳酸氢钠注射液，尿酸化给予碳酸氢钠注射液，以增加本品由肾脏的排泄。●**强制利尿**：给予呋喃苯氨酸注射液。●**对症治疗**：抽搐时应反复给予安定静脉注射液。

【临床试验】
1. 奈诺沙星口服制剂的全球临床试验 截止2013年9月30日，奈诺沙星口服制剂已经在美国、中国（包括大陆和台湾）及南非等国家和地区完成了十五项临床试验，包括十一项在健康受试者中、三项在社区获得性肺炎患者，以及一项在糖尿病足感染患者的临床试验。三项社区获得性肺炎的临床试验中，二项为探索性临床治疗性研究（II期临床试验），一项为确证性临床治疗研究（III期临床试验）。这十五项研究的整体情况概述如下：

口服本品的370名健康受试者中，79%为华人，7%为黑人，4%为白人。不良反应的总发生率为21.1%（78/370）。口服本品的708名患者中（包括670名社区获得性肺炎和38名糖尿病足感染），74%为华人，17%为黑人，8%为白人。不良反应的总发生率在奈诺沙星500mg及奈诺沙星750mg各为22.9%（119/519）及27.0%（51/189）。口服本品的临床试验中，发生率≥1%的接受奈诺沙星受试者中的不良反应情况详见下表。

38名糖尿病足感染患者参加了一项多中心、开放、单组的双II期临床试验，评价了口服奈诺沙星750 mg、每日一次，连续给药7～28天的疗效。治疗期间、治疗后当天及治疗后10～14天进行临床和微生物学疗效评价。根据试验中所用的主要有效性参数判断，治疗后10～14天奈诺沙星的临床治愈率为95.7%。奈诺沙星750 mg对由金黄色葡萄球菌、无乳链球菌、化脓性链球菌和肺炎链球菌引起的糖尿病足感染的细菌清除率分别为93.3%（14/15）、100%（4/4）和75%（3/4）。本试验中，共4名患者感染甲氧西

林耐药金黄色葡萄球菌（MRSA），其中2名患者为感染喹诺酮类药的MRSA，4名患者在治疗后均达到临床治愈。奈诺沙星可以有效治疗由金黄色葡萄球菌（包含甲氧西林敏感及耐药）等需氧革兰菌引起的糖尿病足感染。

在三项重要的临床试验中对诊断为社区获得性肺炎的成年病人进行了评价：

（1）**探索性临床治疗性研究（II期临床试验）**

192名患者参加了第一项多中心、随机、双盲、平行对照II期临床试验，比较了口服奈诺沙星500 mg、奈诺沙星750 mg或左氧氟沙星500 mg、每日一次，连续给药7～10天的疗效。治疗期间、治疗后1～2天及治疗后7～14天进行临床、微生物学和综合疗效评价。根据本试验中所用的主要有效性参数判断，治疗后7～14天奈诺沙星500 mg组的临床治愈率为93.3%，对照组为88.5%，统计学比较率差（奈诺沙星500 mg组减去左氧氟沙星组）的95% CI为 [-5.9%，15.6%]。

（2）**探索性临床治疗性研究（II期临床试验）**

265名患者参加了第二项多中心、随机、双盲、平行对照II期临床试验，比较了口服奈诺沙星500 mg、奈诺沙星750 mg或左氧氟沙星500 mg、每日一次，连续给药7天的疗效。治疗期间、治疗后1～2天及治疗后14～21天进行临床和微生物学疗效评价。根据本试验补充分析中所用的主要有效性参数判断，治疗后14～21天奈诺沙星500 mg组的临床治愈率为87.0%，对照组为91.1%，统计学比较率差（奈诺沙星500 mg组减去左氧氟沙星组）的95% CI为 [-13.9%，5.7%]。

（3）**确证性临床治疗研究（III期临床试验）**

532名患者入选第三项多中心、随机、双盲、平行对照III期临床试验，比较了口服奈诺沙星500 mg或左氧氟沙星500 mg、每日一次，连续给药7～10天的疗效。治疗期间、治疗后1～2天及治疗后7～14天进行临床、微生物学和综合疗效评价。根据本试验中所用的主要有效性参数判断，治疗后7～14天奈诺沙星500 mg组的临床治愈率为94.3%，对照组为93.5%，统计学比较率差（奈诺沙星组减去左氧氟沙星组）的95% CI为 [-3.8%，5.5%]。

三项临床试验显示，口服奈诺沙星500 mg、每日一次，连续给药7～10天治疗社区获得性肺炎具有良好的临床疗效。与对照组相比，其具有与之相似的临床疗效。统计学分析显示奈诺沙星500mg治疗社区获得性肺炎的临床疗效不劣于左氧氟沙星。

2. **适应症为社区获得性肺炎的奈诺沙星口服制剂的中国临床试验**

截止2013年9月30日，奈诺沙星口服制剂在中国（包括大陆及台湾）和南非已经完成了适应症为社区获得性肺炎的两项II期和一项III期临床试验。本品在南非和台湾地区主要进行了苹果酸奈诺沙星与对照药左氧氟沙星比较治疗成人受试者社区获得性肺炎（CAP）的安全性和疗效的随机、双盲、对照、多中心临床研究（方案编号：TG-873870-02），该研究为探索性临床治疗性研究（II期临床试验）。本品在中国（包括大陆和台湾）共完成了I、II、III期多项临床试验，执行同一个研究计划和方案。

本品在中国（包括大陆和台湾）的核心研究为评价口服苹果酸奈诺沙星对比左氧氟沙星治疗成人社区获得性肺炎患者的有效性和安全性的多中心、随机、双盲双模拟、平行对照III期临床研究（方案编号：TG-873870-C-4），该研究为确证性临床治疗研究（III期临床试验）。此核心研究在中国（包括大陆及台湾）共53个研究中心进行，主要研究情况如下：

试验组（奈诺沙星500 mg）与对照组（左氧氟沙星500 mg）比例为2:1，计划试验组360名，对照组180名，实际入选532名患者。

有效性：

在mITT人群中，随访4时试验组和对照组的临床治愈的患者分别为300名（94.3%）和143名（93.5%）；临床无效的患者分别为18名（5.7%）和10名（6.5%）；无法评价的患者分别为10和7名。临床治愈率的差值（试验组－对照组）为0.9%，差值的95% CI为（-3.8%，5.5%），临床治愈率差值的95% CI的下限值大于-10%，认为奈诺沙星胶囊治疗CAP的疗效不劣于左氧氟沙星片。

在b-mITT人群中，随访4时试验组微生物学有效105名（92.1%），无效9名（7.9%），无法评价3名；对照组微生物学有效55名（91.7%），无效5名（8.3%），无法评价2名。微生物学有效率间的差值为0.4%，其95% CI为（-8.1%，9.0%）。采用Logistic回归模型对试验组及对照组的微生物学有效率间的差异进行检验，OR值为1.061，其95% CI为（0.339，3.319），p＝0.919，显示奈诺沙星及左氧氟沙星的微生物学有效率在两组间无统计学显著差异。

因此，结合研究目的，该研究的主要疗效评价结果显示试验组的临床治愈率（94.3%）略高于对照组（93.5%），率差为0.9%，率差的95% CI为（-3.8%，5.5%），临床治愈率差值的95% CI的下限值大于-10%，显示奈诺沙星胶囊治疗CAP的疗效不劣于左氧氟沙星片。

适应症为社区获得性肺炎的两项II期和一项III期临床试验中，奈诺沙星500 mg对由肺炎支原体、肺炎衣原体和嗜肺军团菌引起的非典型性肺炎的临床治愈率分别为92.8%、95.7%和90.5%，奈诺沙星500 mg的细菌清除率如下表所示：

社区获得性肺炎临床试验的细菌清除率		
病原体	存在病原体人数	细菌清除率
肺炎链球菌（包含青霉素敏感、中介及耐药）	23	95.6%
金黄色葡萄球菌（包含甲氧西林敏感及耐药）	21	95.8%
流感嗜血杆菌	20	90.0%
副流感嗜血杆菌	23	91.3%
肺炎克雷伯菌	42	92.9%
铜绿假单胞菌	7	85.7%
卡他莫拉菌	2	100%

此外，三项社区获得性肺炎研究中，奈诺沙星组共5名患者感染甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌（MRSA），除1名患者因方案违背提前退出试验而判为治疗无效之外，其他感染MRSA的4名患者均达到临床治愈。奈诺沙星组共4名患者感染青霉素耐药及青霉素中介的肺炎链球菌，4名患者均达到临床治愈。

安全性：

确证性临床治疗性研究（III期临床试验）中，可进行安全性评价的患者共527名，其中试验组有356名，对照组171名。试验组及对照组不良事件（AE）的发生率分别为33.1%及33.3%，AE发生率在两组间的差异无统计学显著性（p>0.999）。经研究者判断与药物相关的AE（不良反应），试验组及对照组的发生率分别为19.4%及17.5%，不良反应发生率在两组间的差异无统计学显著性(p＝0.636)。在试验组，常见的（≥1.0%）临床不良反应有恶心（3.1%）、呕吐（1.7%）、头晕（1.7%）、及腹部不适（1.4%）；在对照组有皮疹（2.3%）、呕吐（2.3%）、恶心（1.8%）、腹泻（1.2%）、及头痛（1.2%）。

在试验组，常见的（≥1.0%）实验室不良反应有丙氨酸氨基转移酶升高（5.1%）、白细胞计数降低（2.3%）、天门冬氨酸氨基转移酶升高（1.7%）、及γ-谷氨酰转移酶升高（1.7%）；在对照组有丙氨酸氨基转移酶升高（4.1%）、白细胞计数降低（2.9%）、天门冬氨酸氨基转移酶升高（1.8%）、血总胆红素升高（1.8%）、及γ-谷氨酰转移酶升高（1.2%）。

研究中未发生重度的且与药物相关的AE，严重程度为中度且与药物相关的AE在两组大多散在单例发生（除了在试验组出现中度的恶心0.8%、呕吐0.8%、和头晕0.6%之外；但轻度的恶心1.8%和呕吐2.3%在对照组也较为常见）。

本研究共6名患者发生6例次严重不良事件（SAE），仅1名患者的SAE与研究药物可能有关，其他均与研究药物可能无关或肯定无关。研究中共8名患者发生了14例次导致研究终止的AE，其中仅3名5例次判断为与研究药物可能有关，其他均为可能无关。而研究中发生的重要AE正是这3名5例次与药物相关的导致研究终止的AE，分别为：试验组血总胆红素升高及结合胆红素升高1名、试验组恶心及呕吐1名，及对照组皮疹1名。

本研究中发生的AE多数症状轻微，患者可耐受，未影响研究治疗进程。研究中没有患者死亡。

结论 在上述III期确证性研究和其他两项多中心、随机、双盲、平行对照II期探索性研究中，口服本品治疗由细菌和非典型病原体引起的社区获得性肺炎具有良好的临床疗效和微生物学疗效。不良反应少而且轻微，并呈一过性。该药可用于社区获得性肺炎的治疗。

【**药理学**】

1. **药理作用** 奈诺沙星是一种无氟喹诺酮类抗菌药，其抗菌作用机制为抑制细菌DNA复制、转录、修复和重组所需的DNA回旋酶（gyrase）和第四型拓扑异构酶（topoisomerase IV）。

喹诺酮类产生性由DNA旋转酶或拓扑异构酶IV的特定区域，也称为喹诺酮类耐药性决定区（QRDRs）的突变，或者体外排系统（efflux）改变产生。本品为无氟喹诺酮类抗菌药，有别于其它含氟喹诺酮类抗菌药，其作用位点与含氟喹诺酮类抗菌药不同，因此未观察到本品与其它含氟喹诺酮类抗菌药之间有交叉耐药性产生。在体外试验中，本品能够对抗含氟喹诺酮类耐药之菌株。体外条件下由于自发变异而产生的对本品耐药的菌株较少（范围：10⁶～10¹⁰）。

（1）**体外和体内（临床感染）抗菌活性：**奈诺沙星为一广谱抗菌药。体外抗菌作用研究显示：对需氧革兰阳性菌及需氧革兰阴性

菌均具有良好抗菌作用。本品对需氧革兰阳性球菌具有强大抗菌作用，包括对金黄色葡萄球菌的甲氧西林敏感株（MSSA）、甲氧西林耐药株（MRSA）、肺炎链球菌的青霉素敏感株（PSSP）、青霉素中介株（PISP）和青霉素耐药株（PRSP）、其他喹诺酮类不敏感株、化脓性链球菌、无乳链球菌等均具有高度抗菌活性。对粪肠球菌亦有良好抗菌作用，但对屎肠球菌的抗菌作用差。上述细菌中本品对MRSA、PRSP、粪肠球菌的作用优于其他含氟喹诺酮类抗菌药。本品对需氧革兰阴性杆菌中的流感嗜血杆菌、副流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌亦具高度抗菌活性，但对淋病奈瑟菌的作用略差。对肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、产气肠杆菌等大多数肠杆菌科细菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、嗜麦芽窄食单胞菌亦具良好抗菌作用，本品抗菌活性与环丙沙星、左氧氟沙星相仿或略低。对艰难梭菌抗菌活性高，对脆弱拟杆菌、消化链球菌亦具良好抗菌作用。对肺炎支原体、嗜肺军团菌均具有高度抗菌生物活性。对结核分枝杆菌抗菌作用较差。

（2）在体外和体内（临床感染）中显示本品对下列病原体具有抗菌作用：

革兰阳性菌

肺炎链球菌 *Streptococcus pneumoniae*（包括青霉素中度敏感及耐药菌株）

金黄色葡萄球菌 *Staphylococcus aureus*（包括甲氧西林耐药菌株）

革兰阴性菌

流感嗜血杆菌 *Haemophilus influenzae*

副流感嗜血杆菌 *Haemophilus parainfluenzae*

肺炎克雷伯菌 *Klebsiella pneumoniae*

卡他莫拉菌 *Moraxella catarrhalis*

铜绿假单胞菌 *Pseudomonas aeruginosa*

非典型病原体

肺炎支原体 *Mycoplasma pneumoniae*

肺炎衣原体 *Chlamydia pneumoniae*

嗜肺军团菌 *Legionella pneumophila*

（3）**奈诺沙星的药敏研究判断标准**

稀释法：使用定量方法以确定本品的最低抑菌浓度（MIC），以MIC来判断病原体对本品的敏感性临界值。MIC必须使用标准步骤检测，建议检测法适用于肉汤稀释法。依据目前的研究数据，通过药代动力学/药效学理论初步设定敏感性临界值，并用非临床研究及临床研究之细菌药敏结果结合临床及细菌学疗效相关性做验证，建议的本品药敏研究判断标准如下：

菌属	MIC（μg/mL）		
	S ^d	I	R
肺炎链球菌	≤1 ^a	c	c
金黄色葡萄球菌	≤1	c	c
流感嗜血杆菌	≤1 ^b	c	c
副流感嗜血杆菌	≤1 ^b	c	c
肠杆菌科细菌	≤2	c	c

S=敏感，I=中间，R=耐药

a.该解读标准仅适用于使用阳离子调整过，含2%至5%的Muller-Hinton肉汤的肉汤微量稀释敏感性试验。

b.该解读标准仅适用于使用嗜血杆菌研究培养基（HTM）的流感嗜血杆菌和副流感嗜血杆菌进行肉汤微量稀释敏感性试验。

c.由于目前尚缺乏耐药性菌株的相关资料，所以除了“敏感性”以外，无法定义其他任何结果，MIC结果判读为“不具有敏感性”的菌株时，必须做进一步检测。

d.报告为“敏感性”表示，当抗微生物化合物在血液达到通常可达到的浓度时，病原体应会被抑制。

2. 毒理研究

本品的毒性有许多目前市售的含氟喹诺酮类药物相当，包括体外遗传毒性、对中枢神经和胃肠道系统的轻度作用；同样，本品未见体内遗传毒性。与其它含氟喹诺酮类药物不同，本品未见光毒性、全身主动过敏性反应、显著肝毒性或严重CNS毒性的证据。本品可产生轻度的一过性肾毒性和轻度的心脏毒性。

（1）**遗传毒性** 在Ames试验、中国仓鼠卵巢细胞染色体畸变试验及小鼠淋巴瘤L5178Y细胞基因突变试验中，本品均显示为阳性结果。这些结果与其它含氟喹诺酮类药物一致。在小鼠骨髓试验和大鼠体内程序外DNA合成试验中，本品均显示为阴性结果。

（2）**生殖毒性** 大鼠生育力和早期胚胎发育研究显示：1000 mg/kg 奈诺沙星对亲代大鼠生育力和生殖参数及早期胚胎发育未见影响。在大鼠及兔胚胎生长发育研究中，胎体发育的NOAEL分别为30及20 mg/kg/day；高剂量奈诺沙星会造成母体/胎仔体重降低和骨化发育延迟现象。围产期毒性研究显示，600 mg/kg/day 经口给药剂量会造成胎仔出生后的存活率轻微降低，但子代离乳后发育和生殖能力未见受影响。

（3）**光毒性** 小鼠纤维母细胞及裸小鼠10天重复经口给药试验中，奈诺沙星光照射后未见光毒性。

（4）**心电图** 在大鼠体内心电图模型试验中，50 mg/kg 奈诺沙星对QT（QTc）期间未见影响。猴28天重复给药毒性试验中，经口给予300 mg/kg 奈诺沙星3小时后观察到QTc延长和心率降低，这些变化在随后的24小时恢复正常。

（5）**关节毒性** 众所周知，喹诺酮类药物可造成未成年动物的承重关节软骨处病变。40 mg/kg/day 奈诺沙星在幼年犬亦观察到此现象，但此病变在停药13周后再未发现。奈诺沙星在幼年犬的NOAEL为20 mg/kg/days。

【**药代动力学**】

测定单次经口给予本品后以及达稳态后奈诺沙星在健康成人受试者（年龄19～34岁）的药代动力学参数，表示为Mean±SD，总结于下表

健康受试者空腹口服本品后的药代动力学参数（Mean±SD）							
单次给药							
给药方案（例数）	C _{max} （μg/mL）	T _{max} （h）	AUC _{0-7h} （μg·h/mL）	V _d （L）	CL _{CR} （L/h）	t _{1/2} （h）	CL _R （L/h）
250 mg（n=12）	3.24 ± 0.67	1.0	21.4 ± 3.4	183.97 ± 55.92	11.88 ± 1.81	10.7 ± 2.7	8.46 ± 1.89
500 mg（n=11）	5.91 ± 1.35	1.0	42.2 ± 5.8	222.26 ± 70.58	11.98 ± 1.57	12.8 ± 3.7	8.32 ± 1.64
750 mg（n=12）	8.53 ± 1.74	1.5	66.3 ± 7.9	180.86 ± 61.20	11.41 ± 1.25	11.0 ± 3.6	7.62 ± 1.08
多次给药							
给药方案（例数）	C _{max,ss} （μg/mL）	C _{24h,ss} （μg/mL）	T _{max,ss} （h）	AUC _{0-24h} （μg·h/mL）	V _{d,ss} （L）	CL _{CR,ss} （L/h）	CL _{R,ss} （L/h）
500 mg q24h*10天（n=12）	7.02 ± 1.77	0.37 ± 0.10	1.0	46.9 ± 12.2	107.64 ± 41.38	11.32 ± 2.84	5.69 ± 2.44
750 mg q24h*10天（n=12）	9.13 ± 1.55	0.55 ± 0.19	1.0	65.8 ± 9.1	113.27 ± 25.07	11.64 ± 1.86	7.57 ± 1.14
注：单次给药，C _{max} ：血药峰浓度；T _{max} ：血药浓度达峰时间（中位数）；AUC _{0-7h} ：服药后0～72h之间药时曲线下面积；V _d ：表观分布容积；CL _{CR} ：总清除率；t _{1/2} ：末端半衰期；CL _R ：肾清除率；注：多次给药，C _{max,ss} ：稳态时血药峰浓度；C _{24h,ss} ：稳态时24h血药浓度；T _{max,ss} ：血药浓度达峰时间（中位数）；AUC _{0-24h} ：稳态时服药后0～24h间药时曲线下面积；V _{d,ss} ：稳态时表观分布容积；CL _{CR,ss} ：稳态时总清除率；CL _{R,ss} ：稳态时肾清除率。							

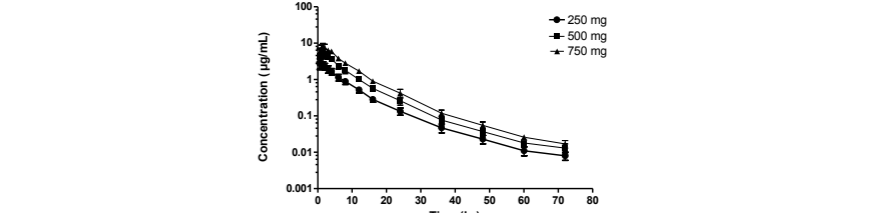
社区获得性肺炎患者口服奈诺沙星500 mg，每日一次，连续给药后的药代动力学参数见下表。

社区获得性肺炎患者口服奈诺沙星500 mg，每日一次连续给药后的药代动力学参数（Mean±SD）						
不同患者群体	C _{max,ss} （μg/mL）	T _{max} （h）	AUC _{0-24h} （μg·h/mL）	V _{d,ss} （L）	CL _{CR,ss} （L/h）	
总体CAP患者（n=125）						
不同性别比较	男（n=77）	4.17 ± 0.95	2.47 ± 1.12	44.4 ± 10.1	256.8 ± 68.4	12.1 ± 2.2
	女（n=48）	5.05 ± 1.16	2.19 ± 0.90	50.3 ± 11.8	234.7 ± 74.7	10.7 ± 2.0
不同年龄比较	年轻人（n=70）（年龄18～<40岁）	4.63 ± 1.12	2.12 ± 0.69	45.3 ± 8.7	231.7 ± 67.9	10.0 ± 2.1
	老年人（n=15）（年龄≥60～≤70岁）	4.36 ± 0.82	2.28 ± 0.66	48.3 ± 9.8	277.5 ± 74.2	9.0 ± 2.1
不同肾功能情况比较	肾功能正常者（n=86）（CL _{Cr} ≥90 mL/min）	4.35 ± 1.07	2.35 ± 1.04	44.3 ± 10.3	255.3 ± 74.4	10.2 ± 2.1
	肾功能轻度减退（n=39）（CL _{Cr} >50～<90 mL/min）	4.85 ± 1.13	2.39 ± 1.09	51.9 ± 11.2	232.8 ± 62.5	8.4 ± 1.7
空腹和进餐比较	空腹	4.95 ± 1.07	1.94 ± 0.92	47.0 ± 11.7	236.2 ± 72.8	9.8 ± 2.3
	进餐	4.26 ± 1.06	2.60 ± 1.05	46.5 ± 10.9	225.1 ± 70.1	9.6 ± 2.0
注：给药方案：苹果酸奈诺沙星胶囊500 mg每日1次，疗程7-10日；C _{max,ss} ：稳态时血药峰浓度；T _{max} ：血药浓度达峰时间；AUC _{0-24h} ：稳态时服药后0～24h间药时曲线下面积；V _{d,ss} ：稳态时表观分布容积；CL _{CR,ss} ：稳态时总清除率。						

1. **吸收** 口服本品后吸收迅速完全，通常在给药后1～2小时血浆药物浓度达峰。本品的绝对生物利用度约为106%，表明本品口服后完全吸收。

健康志愿者单次口服给药250 mg～750 mg剂量范围内呈线性药代动力学特征，可以预测其药代动力学变化情况。每日空腹服药一次，剂量为500 mg或750 mg，3天后达稳态。经口每日服药一次，一次500 mg或750 mg，多次给药后血浆峰浓度的Mean±SD分别为7.02±1.77 μg/mL或9.13±1.55 μg/mL，血药谷浓度为0.37±0.10 μg/mL或0.55±0.19 μg/mL，连续给药10天后体内积蓄小（平均积蓄因子<10%）。

进餐后服用口服奈诺沙星500 mg将使健康志愿者达峰时间延迟约3小时，AUC_{0-∞}仅降低了18%。患者群体药代动力学（PPK）结果显示，进普通餐者和空腹给药者的C_{max}、T_{max}和AUC_{0-24h}值间差异较小。因此，服用本品与进食与否无关。



健康受试者单次空腹口服本品后平均血药浓度图

2. **分布** 奈诺沙星单次口服给药，剂量为500 mg或750 mg，其平均分布容积为200 L左右，这表示本品可以广泛分布于身体各种组织中。

离体情况下，应用平衡透析法，测得所研究的健康志愿者在奈诺沙星的血浆蛋白结合率约16%。

3. **代谢** 本品在人体血浆和尿液中的立体化学结构稳定，在体内尚未检测到I相代谢产物，不被P450酶等代谢。人体对本品的代谢量很低，它主要以原形从尿中排出。口服给药后，约70%的药物在72小时内以原形形式从尿中排出，约6%的药物在72小时内由粪便排出。不到2%的药物以葡萄糖醛酸的结合物的形式由尿中排出，这是在人类仅有的代谢产物。

4. **排泄** 本品主要经肾脏排泄。单次口服给药后72小时内约占给药量的70%的原形药物自尿中排出，约6%的原形药物自粪便排出。单次口服本品后其血浆未端半衰期11小时左右。平均口服清除率及肾脏清除率分别为12 L/h左右及8 L/h左右。

5. **老年人** 如果考虑受试者肌酐清除率的差异，那么青年受试者（年龄18～<40岁）和老年受试者（年龄≥60～≤70岁）本品的药代动力学没有显著差别。本品未单独进行年龄大于70岁老年人的药代动力学研究，但在II期、III期临床试验中群体药代动力学（PPK）研究结果显示，健康老年受试者口服500 mg每日一次，疗程7～10日的给药方案用于社区获得性肺炎成人患者时，与年轻人（年龄18～<40岁）相比，老年人（年龄≥60～≤70岁）的V_{d,ss}增大4倍，两者的C_{max,ss}、T_{max}和AUC_{0-24h}参数相近。因此不需要单独根据健康老年受试者（年龄≥60～≤70岁）的年龄来调整本品的用药剂量。

6. **儿童** 本品在18岁以下患者的药代动力学资料。

7. **性别** 如果考虑受试者肌酐清除率的差异，那么男性和女性受试者本品药代动力学参数的影响较小。本品在II期、III期的群体药代动力学（PPK）研究结果显示，与男性患者（77名）相比，本品在女性患者（48名）中的C_{max,ss}和AUC_{0-24h}分别增加20.9%和13.3%；口服总清除率减少11.1%。其他药代动力学参数则无差异。受试者性别对药物的吸收没有影响。不需要单独根据性别来调整本品的用药剂量。

8. **种族** 尚无本品在白种人患者的药代动力学资料。

9. **肾脏损害** 对于肾功能损伤的患者（肌酐清除率<50 mL/min），本品尚未单独进行肾功能损伤患者的药代动力学研究。本品在II期、III期患者的群体药代动力学（PPK）研究结果显示，与肾功能正常患者相比，肾功能轻度减退患者药物口服清除率（CL_{CR,ss}）略减缓（为前者的82.6%），C_{max,ss}和AUC_{0-24h}分别增加了11.5%和17.2%。此两者药代动力学参数的变化也可能受到两组间老年患者所占比例不同（28.2%和3.6%）所致。因此轻度肾功能减退者对药代动力学参数影响较小。

10. **肝酶损害** 未对肝功能损伤患者的药代动力学进行研究。由于本品的代谢量很少，且无肝酶诱导（CYP 1A2、2B6、2C8、2C9、2C19与3A4）或抑制（CYP 1A2、2A6、2B6、2C8、2C19、2D6、2E1与3A4）作用。本品在健康受试者中药代动力学结果显示，体内II相代谢少且比例低。因此肝功能损伤可能不会影响本品的药代动力学。

11. **药物相互作用** 对本品和茶碱、华法林、丙磺舒、西咪替丁、铝以及抗酸剂的药代动力学之间的相互作用进行了研究（参见【药物相互作用】）。

【贮藏】 密封保存。请将药品置于儿童触及不到的地方。

【包装】 铝塑包装，6粒×1板/盒；10粒×1板/盒。

【有效期】 36个月

【执行标准】 YBH00952016

【批准文号】 国药准字 H20160006



持有人：浙江医药股份有限公司新昌制药厂

持有人地址：浙江省新昌县城关镇环城东路59号

生产企业：浙江医药股份有限公司新昌制药厂

生产地址：浙江省新昌县城关镇新昌大道98号

网址：www.zmc-china.com 邮编：312500

电话：0575-86026388 传真：0575-86026388