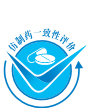


核准日期: 2019年01月15日
 修改日期: 2020年08月20日,2022年05月31日

来定®



利奈唑胺葡萄糖注射液说明书

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: 利奈唑胺葡萄糖注射液
英文名称: Linezolid and Glucose Injection
汉语拼音: Linaizuoan Putaotang Zhusheyue
【成份】
本品主要成份为利奈唑胺。
化学名称为: (S)-N-[[3-[3-氟-4-(4-吗啉基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺。
化学结构式:
分子式: C₁₆H₂₀FN₃O₄
分子量: 337.35
辅料为葡萄糖、枸橼酸、枸橼酸钠和注射用水。
【性状】 本品为无色至淡黄色的澄明液体。
【适应症】 本品用于治疗由特定微生物敏感株引起的下列感染:
院内获得性肺炎, 由**金黄色葡萄球菌**(甲氧西林敏感和耐药的菌株)或**肺炎链球菌**引起的院内获得性肺炎。
社区获得性肺炎, 由**肺炎链球菌**引起的社区获得性肺炎, 包括伴发的菌血症, 或由**金黄色葡萄球菌**(仅为甲氧西林敏感的菌株)引起的社区获得性肺炎。
复杂性皮肤和皮肤软组织感染, 包括未并发骨髓炎的糖尿病足部感染, 由**金黄色葡萄球菌**(甲氧西林敏感和耐药的菌株)、**化脓性链球菌**或**无乳链球菌**引起的复杂性皮肤和皮肤软组织感染。尚无利奈唑胺用于治疗褥疮的研究。
非复杂性皮肤和皮肤软组织感染, 由**金黄色葡萄球菌** (仅为甲氧西林敏感的菌株)或**化脓性链球菌**引起的非复杂性皮肤和皮肤软组织感染。

万古霉素耐药的屎肠球菌感染, 包括伴发的菌血症。
为减少耐药药的发生, 确保利奈唑胺及其他抗菌药物的疗效, 利奈唑胺仅应用于治疗已确诊或高度怀疑敏感菌所致感染, 如可获得细菌培养和药物敏感性结果, 应当考虑据此选择或调整抗菌治疗。如缺乏这些数据, 当地的流行病学资料 and 药物敏感性状况可能有助于经验性治疗的选择。
在对照临床研究中, 对于应用利奈唑胺制剂超过28天的安全性和有效性尚未进行评价。
利奈唑胺不适用于治疗革兰阴性菌感染。如确诊或疑诊合并革兰阴性菌感染, 立即开始针对性的抗革兰阴性菌治疗十分重要(见**【注意事项】**)。

【规格】 (1) 100ml: 利奈唑胺200mg与葡萄糖4.57g (按C₁₆H₂₀O₄计)
(2) 300ml: 利奈唑胺600mg与葡萄糖13.7g (按C₁₆H₂₀O₄计)
【用法用量】 本品治疗感染的推荐剂量见表1。

表1. 利奈唑胺推荐剂量			
感染 *	剂量、给药途径和频率		建议疗程 (连续治疗天数)
	儿童患者* (出生至11岁)	成人和青少年(12岁及以上)	
院内获得性肺炎	每8小时, 10mg/kg 静注或口服	每12小时, 600mg 静注或口服	10 - 14
社区获得性肺炎, 包括伴发的菌血症			
复杂性皮肤和皮肤软组织感染			
万古霉素耐药的屎肠球菌感染, 包括伴发的菌血症	每8小时, 10mg/kg 静注或口服	每12小时, 600mg 静注或口服	14 - 28
非复杂性皮肤和皮肤软组织感染	5岁以下, 每8小时, 10mg/kg口服 5-11岁, 12小时, 10mg/kg口服	成人, 每12小时口服400mg [†] 青少年, 每12小时口服600mg [†]	10 - 14

* 指由特定病原体引起的感染 (参见**【适应症】**)
[†] 未满 7 天的新生儿: 大多数出生未满 7 天的早产儿 (孕龄未满 34 孕周) 对利奈唑胺的系统清除率较足月儿和其他大婴儿小, 且 AUC 值更大。这些新生儿的初始剂量应为 10mg/kg 每 12 小时给药, 当临床效果不佳时, 应考虑剂量 10mg/kg 每 8 小时给药。所有出生 7 天或以上的新生儿应按 10mg/kg 每 8 小时的剂量给药 (参见**【药代动力学】**、**【儿童用药】**)。

□ 口服剂量指利奈唑胺片剂或利奈唑胺口服混悬剂。
MRSA感染的成年患者应采用利奈唑胺600mg每12小时一次进行治疗。
在有限的临床实验中, 6例儿童患者中的5例(83%), 利奈唑胺对其感染的革兰阳性病原体的最低抑菌浓度为4μg/ml, 经利奈唑胺治疗后临床痊愈。然而, 与成人相比, 儿童患者的利奈唑胺清除率和全身药物暴露量 (AUC) 的变化范围更宽。当儿童患者的临床疗效未达到最佳时, 尤其是对于利奈唑胺最低抑菌浓度为4μg/ml的病原体, 在做疗效评估时应考虑其较低的全身暴露药量, 感染部位及其严重程度以及其基础疾病(见**【药代动力学】**和**【儿童用药】**)。
在对照临床研究中, 研究方案所设定的治疗所有感染的疗程均为7至28天。总的疗程由医生根据感染部位和严重程度及病人对治疗的反应而制定。

当从静脉给药转换成口服给药时无需调整剂量。对起始治疗时应用利奈唑胺葡萄糖注射液的患者, 医生可根据临床症状, 予以利奈唑胺片剂或口服混悬液继续治疗。

静脉给药:
利奈唑胺葡萄糖注射液为单次使用的即用型输液袋, 静脉给药时, 应在使用前目测微颗粒物质。用力挤压输液袋以检查液体的澄清, 鉴于无菌状况可能受损者, 若发现有渗漏应丢弃输液。
利奈唑胺葡萄糖注射液应在30至120分钟内静脉输注完毕, **不能将此输液袋内药液在其它静脉给药通路中**, 不可在此溶液中加入其它药物。如果利奈唑胺葡萄糖注射液需与其它药物合并应用, 应根据每种药物的推荐剂量和给药途径分别应用。尤其应注意, 利奈唑胺葡萄糖注射液与下列药物通过Y型接口联合给药时, 可导致物理性质不配伍, 这些药物包括: 二性霉素B、盐酸氯丙嗪、安定、喷他咪异碱戊酸酯盐、红霉素乳酸酯盐、苯妥英钠和甲氧苄啶-磺胺甲氧异噁唑。此外, 利奈唑胺葡萄糖注射液与头孢曲松钠合用可致不稳定的化学性质不配伍。

如果同一静脉通路用于几个药物依次给药, 在应用利奈唑胺葡萄糖注射液及使用后, 应使用与利奈唑胺葡萄糖注射液和其它药物可配伍的溶液进行冲洗(见**【可配伍静脉注射液】**)。

可配伍的静脉注射液 5%葡萄糖注射液, USP 0.9%氯化钠注射液, USP 乳酸林格氏液, USP
在使用时方可拆除输液袋的外包装袋。在室温下贮藏, 避免冷冻, 利奈唑胺葡萄糖注射液可呈黄色, 且随着时间延长可加深, 但对药物含量没有不良影响。

【不良反应】 由于开展临床试验的条件各不相同, 在某种药物中的临床试验中观察到的不良反应率不能与另一种药物在临床试验中的不良反应率直接比较, 并且可能无法反映在临床实践中观察到的不良反应率。

成年患者
在疗程最长达28天的7个III期阳性药物对照临床研究中, 入选了2046例患者以评价利奈唑胺的安全性。
在治疗非复杂性皮肤和皮肤软组织感染(uSSSI) 的临床研究中, 25.4%的使用利奈唑胺的患者和19.6%的使用对照药物的患者至少出现一起与药物相关的不良事件。对于所有其它适应症, 20.4%的使用利奈唑胺的患者和14.3%的使用对照药物的患者至少出现一起与药物相关的不良事件。
在这些研究中, 按不良事件的严重程度统计, 85%的利奈唑胺不良事件为轻至中度。表2为发生率超过2%的不良事件。利奈唑胺最常见的不良事件为腹泻(不同研究中发生率为2.8%至11.0%), 头痛(不同研究中发生率为0.5%至11.3%)和恶心(不同研究中发生率为3.4%至9.6%)。

表 2. 利奈唑胺阳性药物对照的临床研究中, 成年患者中发生率≥2%的不良事件	利奈唑胺 (n=2046)	所有对照药* (n=2001)
腹泻	8.3	6.3
头痛	6.5	5.5
恶心	6.2	4.6
呕吐	3.7	2.0
失眠	2.5	1.7
便秘	2.2	2.1
皮疹	2.0	2.2
头晕	2.0	1.9
发热	1.6	2.1

* 对照药包括头孢泊肟200mg每12小时口服一次; 头孢曲松1g每12小时静注注射一次; 克拉霉素250mg每12小时口服一次; 双氯西林500mg每6小时口服一次; 苯唑西林2g每6小时静注注射一次; 万古霉素1g每12小时静注注射一次。
其它在I期和III期研究中报告的不良事件包括: 口腔念珠菌病、阴道念珠菌病、高血压、消化不良、局部腹痛、腹泻、舌褪色。表3为不同剂型利奈唑胺的阳性药物对照临床研究中, 成年患者中随治疗出现的发生率大于1%的具有任何因果关系的不良事件。

表3. 利奈唑胺阳性药物对照的临床研究中, 成年患者中治疗出现的发生率大于1%的不良反				
不良反应	非复杂性皮肤和皮肤软组织感染		所有其它适应症	
	利奈唑胺400mg口服 每12小时一次 (n=548)	克拉霉素250mg口服 每12小时一次 (n=537)	利奈唑胺600mg 每12小时一次 (n=1498)	所有其它对照药* (n=1464)
头痛	8.8	8.4	5.7	4.4
腹泻	8.2	6.1	8.3	6.4
恶心	5.1	4.5	6.6	4.6
呕吐	2.0	1.5	4.3	2.3
头晕	2.6	3.0	1.8	1.5
皮疹	1.1	1.1	2.3	2.6
贫血	0.4	0	2.1	1.4
味觉改变	1.8	2.0	1.0	0.3
阴道念珠菌病	1.8	1.3	1.1	0.5
口腔念珠菌病	0.5	0	1.7	1.0

续表3. 利奈唑胺阳性药物对照的临床研究中, 成年患者中治疗出现的发生率大于1%的不良反应				
不良反应	非复杂性皮肤和皮肤软组织感染		所有其它适应症	
	利奈唑胺400mg口服 每12小时一次 (n=548)	克拉霉素250mg口服 每12小时一次 (n=537)	利奈唑胺600mg 每12小时一次 (n=1498)	所有其它对照药* (n=1464)
肝功能检查异常	0.4	0.2	1.6	0.8
真菌感染	1.5	0.2	0.3	0.2
舌褪色	1.3	0	0.3	0
局部腹痛	1.3	0.6	1.2	0.8
广泛性腹痛	0.9	0.4	1.2	1.0

* 对照药包括头孢泊肟200mg 每12小时口服一次; 头孢曲松1g 每12小时静注一次; 双氯西林500mg每6小时口服一次; 苯唑西林 2g, 每 6 小时静注一次; 万古霉素 1g, 每 12 小时静注一次。
在治疗 uSSSI 的患者中, 3.5% 的使用利奈唑胺的患者和 2.4% 的使用对照药物的患者因与药物相关的不良事件而停止治疗。对于所有其它适应症, 2.1% 的使用利奈唑胺的患者和 1.7% 的使用对照药物的患者因与药物相关的不良事件而停止治疗。最常见的、与药物相关并因此而停止治疗的不良事件为恶心、头痛、腹泻和呕吐。
下表列出了频率基于临床研究中的全国数据的药物不良反应。这些研究共招募 2000 名成年患者, 给予推荐剂量的利奈唑胺长达 28 天, 报道最多的为腹泻(8.4%), 头痛(6.5%), 恶心(6.3%)和呕吐(4.0%)。
导致治疗停止的最常见药物相关不良事件有头痛、腹泻、恶心和呕吐。约 3% 的患者因出现药物相关不良事件而停止治疗。

上市后报告的其他不良反应在下表中的频率类别为“未知”, 因为无法根据现有数据估计实际的频率。
使用利奈唑胺治疗期间观察到并报告了以下不良反应, 这些反应按以下频率分类: 极为常见 (≥1/10)、常见 (≥1/100 至 <1/10)、少见 (≥1/1000 至 <1/100)、罕见 (≥1/10000 至 <1/1000)、非常罕见 (<1/10000)、未知 (无法根据现有数据估计)。

系统器官分类	常见 (≥1/100至<1/10)	少见 (≥1/1000至<1/100)	罕见 (≥1/10000至<1/1000)	非常罕见 (<1/10000)	未知 (无法根据现有数据估计)
感染和侵袭	念珠菌病、口腔念珠菌病、阴道念珠菌病、真菌感染	阴道炎	抗生素相关结肠炎, 包括伪膜性结肠炎*		
血液和淋巴系统异常	贫血*	白细胞减少*、中性粒细胞减少*、血小板减少*、嗜酸性粒细胞增多	全血细胞减少*		骨髓抑制*、铁粒幼细胞贫血*
免疫系统异常					过敏反应
代谢和营养异常			低钠血症		乳酸性酸中毒*
精神异常		失眠			
神经系统异常	头痛、味觉倒错 (口腔金属味)、头晕	惊厥*、感觉减退、感觉异常			5-羟色胺综合征*、周围神经病*
眼部异常*		视力模糊*	视野缺损变化*		视神经病变*、视神经炎*、视觉丧失*、视觉度改变*、色觉变化*
耳及迷路异常			耳鸣		
心脏异常			心律失常(心动过速)		
血管异常	高血压	短暂性脑缺血发作、静脉炎、血栓性静脉炎			
胃肠道异常	腹泻、恶心、呕吐、局部腹痛或全腹痛、便秘、消化不良	胰腺炎、胃炎、腹胀、口干、舌炎、稀便、口腔炎、舌褪色或舌苔脱落			牙表面变色
肝胆异常	肝功能检测异常; AST、ALT或碱性磷酸酶升高		总胆红素升高		
皮肤和皮下组织异常	瘙痒、皮疹	荨麻疹、皮炎、发汗			表现为Stevens-Johnson综合征和中毒性表皮坏死松解症的大疱病、血管性水肿、脱发
肾脏和泌尿系统异常	血尿素氮升高、多尿	肾衰竭、肌酐升高、多尿			
生殖系统及乳房异常		外阴阴道病征			
全身异常和给药部位反应	发热、局部疼痛	寒战、疲劳、注射部位疼痛、口渴增加			
实验室检查	生化 乳酸脱氢酶、肌酸酐酶、脂肪酶、淀粉酶或非空腹血糖升高、总蛋白、白蛋白、钠或钙减少、钾或碳酸氢盐升高或降低。	生化 钠或钙升高、非空腹血糖降低、氯化物升高或降低。			
	血液学 中性粒细胞或嗜碱粒细胞增加。血红蛋白、血细胞比容或红细胞计数减少。血小板或白细胞计数下降或升高。	血液学 网织红细胞计数升高。中性粒细胞减少。			

* 参见**【禁忌】**和**【注意事项】**。 [†] 见下文
以下利奈唑胺的罕见严重不良反应: 局部腹痛、短暂性脑缺血发作和高血压。
在给予利奈唑胺长达 28 天的对照临床试验中, 2% 的患者报告了贫血。患有危及生命的感染和潜在合并疾病的患者在同情性使用项目中接受利奈唑胺, ≤28 天时出现贫血的患者百分比为 2.5%(33/1326), 相比之下治疗 ≥28 天出现贫血的患者百分比为 12.3%(53/430), 就报告药物相关严重贫血并需要输血的比例而言, 在治疗 ≤28 天的患者中为 9%(3/33), 在治疗 >28 天的患者中为 15%(8/53)。

儿童患者
基于 500 名左右儿童患者 (从出生至 17 岁) 的临床研究的安全性数据未表明利奈唑胺对儿童患者的安全性不同于成人患者。

在 215 例出生至 11 岁和 248 例 5 至 17 岁(其中 146 例为 5 至 11 岁, 102 例为 12 至 17 岁)的儿童患者中评价了利奈唑胺的安全性。患者入选至两个 III 期阳性药物对照的临床研究中, 最长用药 28 天。研究中, 按不良事件发生的严重程度, 利奈唑胺组报告的不良事件中归为轻至中度的分别为 83% 和 99%。对革兰阳性菌感染的住院儿童患者进行的研究中 (患者年龄为刚出生至 11 岁), 患者按 2:1 随机地分入两组 (利奈唑胺比万古霉素), 利奈唑胺组与万古霉素组的死亡率分别为 6.0% (13/215) 和 3.0%(3/101)。鉴于这些患者均有严重的基础疾病, 因此不能建立因果关系。

在治疗 uSSSI 的儿童患者中, 19.2% 的使用利奈唑胺的患者和 14.1% 的使用对照药物的患者至少出现一起与药物相关的不良事件。对于所有其它适应症, 18.8% 的使用利奈唑胺的患者和 34.3% 的使用对照药物的患者至少出现一起与药物相关的不良事件。

表 4 为研究中, 利奈唑胺组儿童患者发生率至少为 2% 的不良事件。

表 4. 在利奈唑胺阳性药物对照的临床研究中, 儿童患者发生率≥2%的不良事件				
不良事件	非复杂性皮肤和皮肤软组织感染*		所有其他适应症**	
	利奈唑胺 (n=248)	头孢羟苄萘 (n=251)	利奈唑胺 (n=215)	万古霉素 (n=101)
发热	2.9	3.6	14.1	14.1
腹泻	7.8	8.0	10.8	12.1
呕吐	2.9	6.4	9.4	9.1
脓毒血症	0	0	8.0	7.1
皮疹	1.6	1.2	7.0	15.2
头痛	6.5	4.0	0.9	0
贫血	0	0	5.6	7.1
血小板减少	0	0	4.7	2.0
上呼吸道感染	3.7	5.2	4.2	1.0
恶心	3.7	3.2	1.9	0
呼吸困难	0	0	3.3	1.0
注射或导管留置部位反应	0	0	3.3	5.1
创伤	3.3	4.8	2.8	2.0
咽炎	2.9	1.6	0.5	1.0

续表 4. 在利奈唑胺阳性药物对照的临床研究中, 儿童患者发生率≥2%的不良事件				
事件	非复杂性皮肤和皮肤软组织感染*		所有其他适应症**	
	利奈唑胺 (n=248)	头孢羟苄萘 (n=251)	利奈唑胺 (n=215)	万古霉素 (n=101)
厥	0	0	2.8	2.0
低钾	0	0	2.8	3.0
炎	0	0	2.8	2.0
反增多	0	0	2.8	2.0
嗽	2.4	4.0	0.9	0
性腹痛	2.4	2.8	0.9	2.0
腹痛	2.4	2.8	0.5	1.0
暂停	0	0	2.3	2.0
道出血	0	0	2.3	1.0
生水肿	0	0	2.3	1.0
稀便	1.6	0.8	2.3	3.0
疼痛	2.0	1.6	0.9	0
疾病变	2.0	0	0.9	1.0

*5 至 11 岁的儿童患者: 利奈唑胺按 10mg/kg 每 12 小时口服一次或头孢羟苄萘按 15mg/kg 每 12 小时口服一次。12 岁或更大的儿童患者: 利奈唑胺按 600mg 每 12 小时口服一次或头孢羟苄萘按 500mg 每 12 小时口服一次。
** 刚出生至 11 岁的儿童患者: 利奈唑胺按 10mg/kg 每 8 小时口服或静注一次; 万古霉素根据年龄和肾清除率按 10-15mg/kg 每 8 小时静注一次。
表 5 为 III 期阳性药物对照的临床研究中, 任一治疗组的儿童患者中随治疗出现具有任何因果关系且发生率超过 1% (并多于 1 例患者) 的不良事件

随治疗出现的发生率超过 1% (并多于 1 例患者) 的不良反				
不良反应	非复杂性皮肤和皮肤软组织感染*		所有其它适应症†	
	利奈唑胺 (n=248)	头孢羟苄萘 (n=251)	利奈唑胺 (n=215)	万古霉素 (n=101)
腹泻	7.8	8.0	10.8	12.1
呕吐	2.9	6.4	9.4	9.1
头痛	6.5	4.0	0.9	0
贫血	0	0	5.6	7.1
血小板减少	0	0	4.7	2.0
恶心	3.7	3.2	1.9	0
广泛性腹痛	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
嗜酸细胞增多	0.4	0.8	1.9	1.0
非注射部位的痒痒症	0.8	0.4	1.4	2.0
眩晕	1.2	0.4	0	0

* 5 至 11 岁的儿童患者: 利奈唑胺按 10 mg/kg 每 12 小时口服一次或头孢羟苄萘按 15 mg/kg 每 12 小时口服一次。12 岁或更大的儿童患者: 利奈唑胺按 600mg 每 12 小时口服一次或头孢羟苄萘按 500mg 每 12 小时口服一次。
[†] 刚出生至 11 岁的儿童患者: 利奈唑胺按 10 mg/kg 每 8 小时口服或静注一次; 万古霉素根据年龄和肾清除率按 10-15 mg/kg 每 6-24 小时静注一次。

在治疗 uSSSI 的儿童患者中, 1.6% 的使用利奈唑胺的患者和 2.4% 的使用对照药物的患者因与药物相关的不良事件而停止治疗。对于所有其它适应症, 0.9% 的使用利奈唑胺的患者和 6.1% 的使用对照药物的患者因与药物相关的不良事件而停止治疗。

实验室检查的改变

当剂量最高达到 600mg 每 12 小时一次, 最长达 28 天时, 利奈唑胺与血小板减少相关。在 III 期阳性药物对照的临床研究中, 成人出现明显血小板减少(定义为低于正常值或基础值的 75%)的患者百分比, 利奈唑胺组为 2.4%(发生率的范围为 0.3–10.0%), 对照组为 1.5%(发生率的范围为 0.4%-7.0%), 在一项刚出生至 11 岁的住院儿童患者的研究中, 出现明显血小板减少(定义为低于正常值或基础值 75%)的患者百分比, 利奈唑胺组为 12.9%, 万古霉素组为 13.4%, 在另一项 5 岁至 17 岁的门诊儿童患者的研究中, 出现明显血小板减少(定义为低于正常值或基础值 75%)的患者百分比, 利奈唑胺组为 0%, 头孢羟苄萘组为 0.4%, 利奈唑胺相关的心血小板减少表现为与疗程相关 (通常疗程均超过 2 周)。大多数患者的心血小板计数在随访阶段恢复至正常/基础水平。在 III 期临床研究中, 血小板减少患者未见临床相关的不良事件。出血事件仅见于利奈唑胺同情性应用项目中的血小板减少患者; 不能确定利奈唑胺在这些不良事件中的作用(见警告)。

其它实验室检查结果的变化显示, 无论是否与药物相关, 利奈唑胺与对照药之间均无明显差别。这些改变一般无显著的临床意义, 未导致停药, 并且是可逆的。成年和儿童患者出现至少一次明显血常规、血生化异常的患者百分比见表 6、7 和表 9。

表 6. 在利奈唑胺阳性药物对照的临床研究中, 成年患者出现至少一次明显血常规异常* 的患者百分比				
实验室检查	非复杂性皮肤和皮肤软组织感染		其它适应症	
	利奈唑胺400mg 每12小时一次	克拉霉素250mg 每12小时一次	利奈唑胺600mg 每12小时一次	所有其它对照药**
血红蛋白 (g/dL)	0.9	0.0	7.1	6.6
血小板 (×10 ³ /mm ³)	0.7	0.8	3.0	1.8
白细胞 (×10 ³ /mm ³)	0.2	0.6	2.2	1.3
中性粒细胞 (×10 ³ /mm ³)	0.0	0.2	1.1	1.2

* 对基础值正常者, <75%(中性粒细胞为<50%)的正常值下限(LLN);
对基础值异常患者, <75%(中性粒细胞为<50%)的正常值下限及 <75%(中性粒细胞为<50%)的基础值。
** 对照药包括头孢泊肟 200mg 每 12 小时口服一次; 头孢曲松 1g 每 12 小时静注注射一次; 双氯西林 500mg 每 6 小时口服一次; 苯唑西林 2g 每 6 小时静注注射一次; 万古霉素 1g 每 12 小时静注注射一次。

表 7. 在利奈唑胺阳性药物对照的临床研究中, 成年患者出现至少一次明显血生化实验室检查异常* 的患者百分比				
实验室检查	非复杂性皮肤和皮肤软组织感染		所有其它适应症	
	利奈唑胺400mg 每12小时一次	克拉霉素250mg 每12小时一次	利奈唑胺600mg 每12小时一次	所有其它对照药**
AST (U/L)	1.7	1.3	5.0	6.8
ALT (U/L)	1.7	1.7	9.6	9.3
LDH (U/L)	0.2	0.2	1.8	1.5
碱性磷酸酶 (U/L)	0.2	0.2	3.5	3.1
脂肪酶 (U/L)	2.8	2.6	4.3	4.2
淀粉酶 (U/L)	0.2	0.2	2.4	2.0
总胆红素 (mg/dL)	0.2	0.0	0.9	1.1
BUN (mg/dL)	0.2	0.0	2.1	1.5
肌酐 (mg/dL)	0.2	0.0	0.2	0.6

* 对基础值正常者, >2 倍正常上限(ULN)
对基础值异常者, >2 倍正常值上限及 >2 倍的基础值
** 对照药包括头孢泊肟 200mg 每 12 小时口服一次; 头孢曲松 1g 每 12 小时静注注射一次; 双氯西林 500mg 每 6 小时口服一次; 苯唑西林 2g 每 6 小时静注注射一次; 万古霉素 1g 每 12 小时静注注射一次。

表 8. 在利奈唑胺阳性药物对照的临床研究中, 儿童患者出现至少一次明显血常规异常* 的患者百分比				
实验室检查	非复杂性皮肤和皮肤软组织感染**		所有其他适应症***	
	利奈唑胺	头孢羟苄萘	利奈唑胺	万古霉素
血红蛋白 (g/dL)	0.0	0.0	15.7	12.4
血小板 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	0.0	0.4	12.9	13.4
白细胞 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	0.8	0.8	12.4	10.3
中性粒细胞 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	1.2	0.8	5.9	4.3

* 对基础值正常者, <75%(中性粒细胞为<50%)的正常值下限(LLN)
对基础值异常患者, <75%(中性粒细胞为<50%)的正常值下限及 <75%(如基础值低于正常值, 中性粒细胞为<50%, 白细胞为<90%)的基础值
** 5-11 岁的儿童患者: 利奈唑胺 10 mg/kg 每 12 小时口服一次; 头孢羟苄萘按 15 mg/kg 每 12 小时口服一次。12 岁或以上的儿童患者: 利奈唑胺 12 小时口服 600 mg 或每 12 小时口服头孢羟苄萘 500 mg
*** 刚出生至 11 岁的儿童患者: 利奈唑胺按 10 mg/kg 每 8 小时静注 / 口服一次; 万古霉素按年龄和肾清除率每 6-24 小时

如果出现上述体征或症状，医生应考虑停用其中一种药物或两种药物均停用；如果停用 5-羟色胺类药物，可出现停药综合征(见下文)的停药症状见该药物的说明书)。

周围神经病和视神经病变

在利奈唑胺治疗的患者中有周围神经病、视神经病变和视神经炎的报道。主要为治疗时间超过了 28 天的最长推荐疗程的患者。在视神经病变进展至视觉丧失的病例中，患者治疗时间超过了最长的推荐疗程。在利奈唑胺治疗小于 28 天的患者中，有视力模糊的报道。

如患者出现视力损害的症状，如：视敏度改变、色觉改变、视力模糊或视野缺损，应及时进行眼科检查。**对于所有长期（大于等于 3 个月）应用利奈唑胺的患者及报告有新的视觉症状的患者，不论其接受利奈唑胺治疗时间的长短，均应当进行视觉功能监测。**如发生周围神经病和视神经病变，应进行用药利益与潜在风险的评价，以判断是否继续用药。

目前正在使用或最近使用过抗分支杆菌药物治疗肺结核的患者，如果同时使用利奈唑胺出现神经病变的风险可能会增加。

惊厥

在利奈唑胺治疗过程中有惊厥的报道。其中一些病例原有癫痫发作病史或有癫痫发作的危险因素。如果患者有癫痫发作病史，应告知医生。

单胺氧化酶抑制剂

利奈唑胺为可逆性非选择性单胺氧化酶抑制剂(MAOI)；但是，在抗菌治疗剂量下，其不会产生抗抑郁作用。从药物相互作用研究中具有潜在疾病和 / 或正在合用可能有 MAO 抑制作用的药物的患者身上获得的利奈唑胺安全性数据非常有限。因此，在这些情况下不建议使用利奈唑胺，除非可以密切观察和监测患者。

二重感染

尚未在临床试验中评估利奈唑胺治疗对正常菌群的影响。

抗生素的应用可能使非敏感菌株的过度生长。例如，在临床试验期间，接受推荐剂量利奈唑胺的患者中，大约 3% 的患者出现了药物相关念珠菌病。在治疗中如出现过度感染，应采取适当的措施。

特殊人群

严重肝功能不全患者，仅在预期益处超过理论风险时才可使用本品，且在应用中需要对患者进行密切监测。

建议严重肝功能不全患者仅在认为益处超过理论风险时使用利奈唑胺。

尚未对利奈唑胺用于未控制的高血压、嗜铬细胞瘤、类癌综合征和未经治疗的甲状腺机能亢进的患者进行研究。

临床试验

在对照临床研究中，对于应用利奈唑胺制剂超过 28 天的安全性和有效性尚未进行评价。

耐药菌产生

在没有确诊或高度怀疑细菌感染的证据或没有预防指征时，处方利奈唑胺可能不会给患者带来益处，且有增加耐药细菌产生的风险。

进食富含酪胺食物时注意

应告知患者避免进食大量富含酪胺的食物。

患者用药信息

应告知如下信息：

- 如果患者患有高血压病史，应告知医生；
- 当应用利奈唑胺时，应避免食用大量含酪胺含量的食物及饮料，每餐摄入的酪胺量应低于 100mg。酪胺含量高的食物包括那些通过储存、发酵、盐渍和烟熏来调味而引起蛋白质变性的食物，例如陈年乳酪（每盎司含 0—15mg 酪胺）、发酵过风干的肉类（每盎司含 0.1—8mg 酪胺）、泡菜（每 8 盎司含 8 mg 酪胺）；酱油（每一茶匙含 5mg 酪胺）；生啤（每 12 盎司含 4mg 酪胺）；红酒（每 8 盎司含 0—6mg 酪胺）。如果长时间贮存或不适当的冷藏，任何一种富含蛋白质的食物其酪胺含量均会增加。
- 如果患者正在服用含盐酸伪麻黄碱或盐酸苯丙醇胺的药物，如抗感冒药物和缓解充血的药物，应告知医生。
- 如果正在应用 5-羟色胺再摄取抑制剂或其他抗抑郁剂时，应告知医生。
- 出现视觉的改变时，应当通知医生。
- 如果患者有癫痫发作病史应当告知医生。

腹泻是抗生素导致的常见问题，通常随着抗生素停用而停止。有时在抗生素治疗开始后，患者可能发生水样便或血便（伴或不伴痉挛和发热），甚至有可能在停用抗生素后 2 月或超过 2 月后发生。如发生上述情况，患者应尽快与医生联系。

应告知患者药物包括利奈唑胺应仅用于治疗细菌感染，而不应当用于治疗病毒感染(如：感冒)。当利奈唑胺用于细菌感染时，应告知患者在治疗的早期，虽然患者通常会感觉好转，仍应当按照医嘱继续服药。用药的疏漏或没有完成整个治疗过程，可能会(1)降低当时的治疗效果且(2)增加细菌耐药的发生，以及将来可能不能应用利奈唑胺或其他抗菌药物治疗。

药物相互作用(见【药理毒理】、【药物相互作用】)

单胺氧化酶抑制作用：利奈唑胺为一可逆的、非选择性的单胺氧化酶抑制剂。所以，利奈唑胺与类肾上腺素能和 5-羟色胺类药物有潜在的相互作用。

肾上腺素能类药物：有些患者接受利奈唑胺可能使非直接作用的拟交感神经药物、血管加压器或多巴胺类药物的加压作用可逆性地增加。已对其与常用的药物如苯丙醇胺和伪麻黄碱的作用进行了研究。肾上腺素能类药物，如多巴胺或肾上腺素的起始剂量应减小，并逐步调整至可起理想药效的水平。

5-羟色胺类药物：在 I 期、II 期和 III 期的临床研究中，未见利奈唑胺与 5-羟色胺类药物合用引起 5-羟色胺综合症的报道。利奈唑胺合用 5-羟色胺类药物，包括抗抑郁剂，如：选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)，有 5-羟色胺综合症的自发报告。接受利奈唑胺治疗的患者如同时服用 5-羟色胺类药物应当按照【注意事项】中的要求进行严密监测。
被 CYP450 诱导剂：在一项健康志愿者中的研究，利福平与口服利奈唑胺合用导致利奈唑胺的 Cmax 降低 21%，AUC₀₋₂₄ 降低 32%。这一相互作用的临床意义不明。其它肝酶诱导剂(如卡马西平、苯妥英、苯巴比妥)，可能引起相似或较轻的变化(见【药理毒理】、【药物相互作用】)。

药物与实验室检查的相互影响 没有关于本品可干扰实验室检查的报道。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

利奈唑胺及其代谢产物可分泌至哺乳乳母大量的乳汁中。乳汁中的药物浓度与母体的血浆药物浓度相似。利奈唑胺是否分泌至人类的乳汁中尚不明确。由于许多药物均能进入人类的乳汁分泌，因此利奈唑胺应慎用于哺乳乳母妇女。

尚未在妊娠妇女中进行充分的、严格对照的临床研究。只有潜在的益处超过对胎儿的潜在风险时，才建议妊娠妇女应用。

【儿童用药】

利奈唑胺用于治疗儿童患者下列感染时的安全性和有效性已得到以下研究的证实，包括在成年人中进行的充分的、严格对照的临床研究。儿童患者的药代动力学研究资料以及在 0-11 岁革兰阳性菌感染的儿童中进行的阳性药物对照的临床研究(见【适应症】和【用法用量】)：

- 院内获得性肺炎
- 复杂性皮肤和皮肤软组织感染
- 社区获得性肺炎(另有一个由 8 个月至 12 岁患者参加的非对照研究的证据支持)
- 万古霉素耐药的屎肠球菌感染

一个在 5 至 17 岁儿童患者中进行的阳性对照研究证实了利奈唑胺对下列感染的安全性和有效性

- 由甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌和化脓性链球菌引起的非复杂性皮肤和皮肤软组织感染
- 在经抗生素腹部分流术的儿童患者中得到的药代动力学资料显示，给予单剂或多剂利奈唑胺后，脑脊液(CSF)中的药物浓度差异较大，并未总能达到或维持脑脊液的治疗浓度。因此，不推荐利奈唑胺经验性用于儿童患者的中枢神经系统感染。

已在刚出生至 17 岁的儿童患者中对利奈唑胺的药代动力学进行了评价。一般而言，基于体重的利奈唑胺清除率会随着儿童患者年龄的增长而逐渐降低。然而，对于出生后不到 7 天的早产儿(<34 孕周)，其利奈唑胺清除率通常比出生 7 天以内的足月儿低。因此，出生 7 天以内的早产儿需用替代利奈唑胺剂量方案，即 10 mg/kg 每 12 小时给药一次(见【药代动力学】和【用法用量】)。

在有限的临床经验中，6 例儿童患者中的 5 例(83%)，利奈唑胺对其所感染的革兰阳性病原体的最低抑菌浓度 MIC 为 4 mcg/ml，经利奈唑胺治疗后临床症状痊愈。然而，与成人相比，儿童患者的利奈唑胺的清除率和全身药物暴露量(AUC)变化范围更宽。当儿童患者的临床疗效未达最佳时，尤其是对于利奈唑胺最低抑菌浓度为 4 mcg/ml 的病原体，在做疗效评估时应考虑其较低的全身暴露药物、感染部位及其严重程度以及其基础疾病(见【药代动力学】和【用法用量】)。

【老年用药】

在 III 期对照研究中，2046 例患者接受了利奈唑胺治疗，其中 589(29%)例为 65 岁或 65 岁以上的患者；253 例(12%)患者年龄大于等于 75 岁。未见利奈唑胺在这些患者与年轻患者之间有安全性和有效性的差异。

【药物相互作用】

通过细胞色素酶 P450 代谢的药物：

在人体内，利奈唑胺不是细胞色素酶 P450(CYP450)的诱导剂。另外，利奈唑胺不抑制有临床意义的人类细胞色素同工酶（如 1A2、2C9、2C19、2D6、2E1 和 3A4）的活性。所以，预计利奈唑胺不会影响经这些主要细胞色素同工酶代谢的药物的药代动力学。与利奈唑胺联合用药，不会显著改变主要由 CYP2C9 进行代谢的(S)-华法林的药代动力学性质。华法林、苯妥因等药物，作为 CYP2C9 的底物，可与利奈唑胺合用而无需改变给药方案。

抗生素

氯曲南：当二者合用时，利奈唑胺与氯曲南的药代动力学特性均未发生改变。

庆大霉素：当二者合用时，利奈唑胺与庆大霉素的药代动力学特性均未发生改变。

抗凝血剂

对健康志愿者进行了利奈唑胺与抗氧化剂维生素 C 和维生素 E 的潜在药物相互作用的研究。受试者在第 1 天口服 600 mg 利奈唑胺，并在第 8 天再次服用 600 mg。第 2-9 天，给予受试者维生素 C(1000 mg/天)或维生素 E(800 IU/天)。与维生素 C 合用时，利奈唑胺的 AUC_{0-∞}增加 2.3%，而与维生素 E 合用时增加 10.9%，与维生素 C 或维生素 E 合用时无需调整剂量。

强CYP 3A4诱导剂

利福平：在一项对 16 名健康成人男性志愿者进行的 研究中，评价了利福平对利奈唑胺的药代动力学影响。研究中志愿者口服利奈唑胺 600mg 每日 2 次共 5 剂，作或不作利福平 600mg 每日 1 次共 8 天。利福平与利奈唑胺合用，导致利奈唑胺的 Cmax 降低 21%[90% CI, 15%-27%]，AUC₀₋₂₄ 降低 32% [90% CI, 27%-37%]。这一相互作用的临床意义不明。这一相互作用的机制未完全阐明，可能与肝酶诱导有关。其它肝酶诱导剂(如卡马西平、苯妥英、苯巴比妥)，可能引起相似或较轻的变化。

单胺氧化酶抑制剂作用

利奈唑胺为可逆的、非选择性的单胺氧化酶抑制剂。所以，利奈唑胺与肾上腺素能类药物或 5-羟色胺类制剂有潜在的相互作用。

肾上腺素能类药物

有些患者接受利奈唑胺可能使非直接作用的拟交感神经药物、血管加压器或多巴胺类药物的加压作用可逆性地增加。已对其与常用的药物如苯丙醇胺和伪麻黄碱的作用进行了研究。肾上腺素能类药物，如多巴胺或肾上腺素的起始剂量应减小，并逐步调整至可起理想药效的水平。

酪胺：当健康成人受试者同时接受利奈唑胺及超过 100mg 的酪胺时，可见明显的增压反应。所以，应用利奈唑胺的患者应避免食用酪胺含量高的食物或饮料。

盐酸伪麻黄碱或盐酸苯丙醇胺：对血压正常的健康志愿者给予利奈唑胺，可观察到利奈唑胺可逆性地增加伪麻黄碱(PSE)、盐酸苯丙醇胺(PPA)的增压作用(见【注意事项】)。未对高血压患者进行类似的研究。对血压正常的健康志愿者进行了利奈唑胺、PSE、PPA、安瑟剂分别单用，及利奈唑胺达稳态(600mg，每 12 小时一次，连用 3 天)联用 PSE 或 PPA(PPA，25mg 或 PSE，60mg 各三个剂量，给药间隔 4 小时)对血压和心率的影响的研究。任何给药方式心率均不受影响。利奈唑胺与 PPA 或 PSE 联用均能使血压上升。在 PPA 或 PSE 第 2 天和第 3 天的给药后的 2—3 小时，观察到明显的血压值。在达峰值后的 2—3 小时，血压又回复到了基础水平。PPA 研究结果表明：平均(范围)最大收缩压以 mmHg 表示为：安瑟剂=121(103—158)，

利奈唑胺单用=120(107—135)；PPA 单用=125(106—139)，PPA 与利奈唑胺联用=147(129—176)。PSE 的研究结果与 PPA 的研究结果相当。当利奈唑胺与 PSE 或 PPA 联用时，较基础收缩压的平均最大增加值分别为 32mmHg（范围：20—52mmHg）和 38mmHg（范围：20—52mmHg）(范围：18—79mmHg)。

5-羟色胺类药物

右美沙芬：对健康志愿者进行了利奈唑胺与右美沙芬在药物相互作用的研究。给予志愿者右美沙芬二个剂量，20mg 每次、间隔 4 小时)，同时给予或不给予利奈唑胺。在接受右美沙芬和利奈唑胺的血压正常的志愿者中未观察到 5-羟色胺综合征的过激反应(意识模糊、极度兴奋、不安、震颤、潮红、发汗以及体温升高)。

【药物作用】

在过量条件下，建议应用支持疗法。维持肾小球的滤过、血液透析能加速利奈唑胺的清除。在 I 期临床研究中，给予利奈唑胺 3 小时后，通过 3 小时的血液透析，30%剂量的药物被清除。尚无腹膜透析或血液透析清除利奈唑胺的资料。当分别给予 300mg/kg/天和 200mg/kg/天的利奈唑胺时，动物急性中毒的临床症状为大量活动力下降和运动失调，狗出现呕吐和颤抖。

【药理毒理】

药理作用

利奈唑胺属于噁唑酮类合成抗生素，可用于治疗由需氧的革兰阳性菌引起的感染。利奈唑胺的体外抗菌谱还包括一些革兰阴性菌和厌氧菌。利奈唑胺与细菌 50S 亚基的 23S 核糖体 RNA (rRNA) 上的位点结合，从而阻止形成功能性 70S 始动复合物，后者对细菌繁殖至关重要。时间—杀菌曲线研究的结果表明利奈唑胺为肠球菌和葡萄球菌的抑菌剂。利奈唑胺为大多数链球菌分离株的杀菌剂。

体外研究显示 23S rRNA 的点突变与利奈唑胺耐药性产生有关。临床用药过程中，对万古霉素耐药的屎肠球菌对利奈唑胺产生耐药已有报道。在临床用药过程中对甲氧西林耐药的金黄色葡萄球菌对利奈唑胺产生耐药也有报道。这些微生物对利奈唑胺的耐药与其 23S rRNA 上的点突变(2576 位的鸟嘌呤被胸腺嘧啶取代)有关。通过染色体基因组 23S rRNA 或核糖体蛋白(L3 和 L4)突变而对噁唑烷酮耐药的微生物通常对利奈唑胺有交叉耐药性。由甲基转移酶介导的葡萄球菌对利奈唑胺耐药也有报道。这种耐药性由于位于质粒上的 cfr 基因(氨基霉素—氟苯尼考耐药基因)所介导，该基因可在葡萄球菌间转移。

与其他抗菌药物的相互作用

体外研究显示利奈唑胺与万古霉素、庆大霉素、利福平、亚胺培南-西司他汀、氯曲南、氨基西林或链霉素具有相加作用或无相关性。

在体外试验和临床应用中，利奈唑胺显示对以下微生物的大多数分离菌株具有活性：

革兰阳性菌：

粪肠球菌（仅指耐万古霉素菌株）
金黄色葡萄球菌（包括耐甲氧西林菌株）
无乳链球菌
肺炎链球菌
化脓性链球菌

下列菌株中至少 90% 的菌株体外最低抑菌浓度(MIC)低于或等于表 10 中利奈唑胺对类似属微生物的敏感折点。这些数据仅为体外数据，其临床意义尚不明确。利奈唑胺临床上用于治疗由这些微生物引起的感染的安全性和有效性尚未在充分且严格对照的临床研究证实。

革兰阴性菌

粪肠球菌（包括耐万古霉素耐药菌株）
粪肠球菌（万古霉素敏感的菌株）
表皮葡萄球菌（包括耐甲氧西林菌株）
溶血葡萄球菌

草绿色链球菌

革兰阴性菌

多杀巴斯德菌

敏感性试验方法

如有可能，临床微生物实验室应向医生提供当地医院和执业区域所使用的抗菌药物的相关体外药敏试验结果，作为描述医院及社区获得性病原菌药敏特点的定期报告。这些报告应帮助医生在治疗时选择抗菌药物。

稀释法

采用定量方法测定最低抑菌浓度(MIC)，MIC 值可用于评估细菌对抗菌药物的敏感性。应采用标准方法(肉汤法和 / 或琼脂法)来测定 MIC。MIC 值应根据表 10 中的标准进行解释。

扩散法

采用测定抑菌圈直径的定量方法，也可对细菌对抗菌药物的敏感性进行可重复性估计。抑菌圈的大小可用于评估细菌对抗菌药物敏感性。应采用标准试验方法进行测定。该法使用没有 30 μg 的利奈唑胺的纸片检测细菌对抗菌药物的敏感性。纸片扩散的解释标准如表 10 所示

病原菌	最低抑菌浓度(mg/L)			抑菌圈直径(mm)		
	敏感	中度(1)	耐药(S)	敏感	中度(1)	耐药(S)
肠球菌属	≤2	4	≥8	≥23	21~22	≤20
葡萄球菌属 ^a	≤4	-	≥8	≥21	-	≤20
肺炎链球菌 ^b	≤2	-	-	≥21	-	-
肺炎链球菌以外的链球菌属 ^b	≤2	-	-	≥21	-	-

a 对于葡萄球菌属的扩散法试验，应将培养皿放置于光源上并用透射光进行读取。肉眼观察培养皿的边缘区域应被认为没有明显的、肉眼可见的菌落生长。微小菌落的微生物生长仅可在生长抑制区域的边缘通过放大镜才能检测到。抑制区域内任何可辨别的菌落生长都表明产生耐药性。通过纸片扩散法得出的耐药性结果应用 MIC 方法加以证实。

b 由于目前缺乏耐药新菌株的数据，因此无法对“敏感”之外无法对其进行分类。无法对其进行分类。应对产生提示“不敏感”类别的菌株进行重新检测，而且，如果该结果得到确认，则应将该分离株送至参比实验室进一步检测。

药敏报告“敏感”表示，如果抗菌药物在感染部位达到通常可到达浓度，则可能抑制病原体的生长。报告“中度敏感”表示，该结果是不确定的，如果微生物对临床可行的替代药物不完全敏感，则应重复进行检测。该分类意见可能适用于在药物生理性聚集的身体部位或可使用高剂量药物的情况。这个分类还能提供一个缓冲空间来防止小的、不受控制的技术因素造成解释上的重大差异。报告“耐药”表示，如果抗菌药物在感染部位能达到通常可达到的浓度，而不太可能抑制病原体的生长，这时应该采取其他的治疗方法。

质量控制

标准化的药物敏感性试验程序需要采用实验室控制，以监测和确保试验中所用供试品和试剂的准确性和精密度，以及进行上述试验 3 种方法的技术。标准利奈唑胺纸片应能提供表 11 所示的 MIC 值范围。对于采用 30 μg 利奈唑胺纸片的扩散法，应达到表 11 中的标准。

质量控制菌株	最低抑菌浓度(mg/L)	抑菌圈直径(mm)
粪肠球菌 ATCC 29212	1-4	不适用
金黄色葡萄球菌 ATCC 29213	1-4	不适用
金黄色葡萄球菌 ATCC 25923	不适用	25-32
肺炎链球菌 ATC 49619 ^a	0.25-2	25-34

a 该菌株用于除肺炎链球菌以外的链球菌属的敏感性试验的验证。

毒理学研究

遗传毒性

利奈唑胺基因突变试验(Ames 试验和中国仓鼠卵巢细胞突变试验)、体外程序外 DNA 合成(UDS)试验、体外人淋巴细胞染色体畸变试验和小鼠体内微核试验均为阴性。

生殖毒性

利奈唑胺不影响成年雌性大鼠的生育力或生殖能力。当成年雄性大鼠给予 ≥50mg/kg/天的剂量时(根据 AUC 计算，该剂量相当与或大于人预期暴露量)，能可逆性地降低雄性大鼠的生育力和生殖能力。对生育力的可逆作用是由改变精子中介导的、受影响的精子包含形成和定向异常的线粒体且没有活力。附睾中上皮细胞肥大和增生与生育力降低有关。大鼠中未见类似的附睾变化。

幼龄雄性大鼠在性发育的绝大部分时期给予利奈唑胺（于 7~36 日龄时最高剂量为 50mg/kg/天；于 37~55 日龄时最高剂量为 100mg/kg/天，其暴露量高达 3 个月至 11 岁的儿童患者平均 AUC 的 1.7 倍），发现可轻度降低性成熟雄性大鼠的生育力。较短时间的给药未观察到对生育力的影响。其暴露分别为宫内暴露至新生仔早期(妊娠第 6 天至产后第 5 天)暴露、新生仔期(出生后第 5~21 天)暴露或幼年期(出生后第 22 天~35 天)暴露。大鼠在出生后第 22~35 天给药，观察到可逆的精子活力降低和精子形态改变。

根据 AUC 计算，小鼠、大鼠、兔分别在利奈唑胺的暴露量为预期人体暴露量的 6.5 倍(小鼠)、相当(大鼠)、0.06 倍(兔)时，未见致畸作用，但是可见胚胎与胎仔毒性。

在小鼠中，仅在导致母体毒性(临床症状和体重增量降低)的剂量下才发现胚胎和胎仔毒性。在剂量为 450mg/kg/天(根据 AUC 计算，相当于估算的人体暴露水平的 6.5 倍)时，可见着床后胚胎死亡增加(包括着床丢失)、胎仔体重降低、胎龄骨融合发生率增加。

在大鼠中，在剂量为 15、50mg/kg/天(根据 AUC 计算，暴露水平分别为估算的人体暴露量的 0.22 倍或大致相当)时可可见轻度胎仔毒性，包括胎仔体重降低、胸骨骨化降低。后者是经常伴随胎仔体重降低发生的现象。在剂量为 50mg/kg/天时，可见轻微母体毒性，表现为体重增量减少。

在兔中，只有在给药剂量为 15mg/kg/天(按 AUC 计算，相当于估算的人体暴露量的 0.06 倍)、出现母体毒性时(出现临床体征、体重增量减少与摄食量降低)，才出现胎仔体重降低。

雌性大鼠在妊娠前期至哺乳期给予 50mg/kg/天(以 AUC 计算，约相当于估算的人体暴露量)，出生后 1~4 天存活幼仔数减少。存活的雌性或雄性幼仔至性成熟时交配，可见着床前丢失增加。

利奈唑胺及其代谢产物可经哺乳大鼠的乳汁分泌，乳汁中的浓度与母体血浆浓度相似。

致癌性

未进行动物终生致癌性试验以评价利奈唑胺的潜在致癌性。

其他

在幼龄成年大鼠和大鼠犬中，利奈唑胺的毒性靶器官相似。动物试验中可见剂量和时间依赖性的骨髓抑制，表现为骨髓细胞减少 / 造血减少、脾脏和肝脏的髓外造血减少，以及脾脏中红细胞、白细胞和血小板水平下降。胸腺、淋巴结和脾脏出现淋巴细胞增殖。总之，淋巴细胞的表现与食欲减少、体重减轻和体重增重的抑制有关。这可能是所观察到的影响的根源。

大鼠连续 6 个月给药给予利奈唑胺，80mg/kg/天剂量组雄性动物观察到坐骨神经出现不可逆的、轻度到轻度的轴突变性；该剂量组在 3 个月中期剖检时也发现 1 只雄性动物出现坐骨神经轻微变性。为研究视神经变性的证据，对灌流固定组织

进行灵敏的形态学评估。在给药 6 个月后，2 只雄性大鼠可见轻微至中度的视神经变性。但由于该异常发现为急性改变，且分布不对称，因此其与药物的直接相关性尚不明确。镜检观察到的这种神经变性与老年大鼠自发性单侧视神经变性相似，可能是常见背景性变化的加重。

这些影响在与一些人类受试者暴露量相当的暴露水平时观察到。对造血和淋巴系统的影响虽然在一些试验的恢复期内未能完全恢复，但是是可逆的。

【药代动力学】

成人单次或多次日口服和静注利奈唑胺后的平均药代动力学参数见表 12。利奈唑胺 600mg，每 12 小时口服一次达稳态后，利奈唑胺的血浆浓度见图 1。

表 12. 成年人利奈唑胺的药代动力学参数平均值(标准差)							
利奈唑胺的剂量	Cmax μg/ml	Cmin μg/ml	Tmax hrs	AUC* μg·h/ml	t _{1/2} hrs	CL ml/min	
400mg 片单剂量 **	8.10 (1.83)	—	1.52 (1.01)	55.10 (25.00)	5.20 (1.50)	146 (67)	
每 12 小时	11.00 (4.37)	3.08 (2.25)	1.12 (0.47)	73.40 (33.50)	4.69 (1.70)	110 (49)	
600mg 片单剂量	12.7 (3.96)	—	1.28 (0.66)	91.40 (39.30)	4.26 (1.65)	127 (48)	
每 12 小时	21.20 (5.78)	6.15 (2.94)	1.03 (0.62)	138.00 (42.10)	5.40 (2.06)	80 (29)	
600mg 静脉注射液 ***	12.9 (1.60)	—	0.50 (0.10)	80.20 (33.30)	4.40 (2.40)	138 (39)	
每 12 小时	15.10 (2.52)	3.68 (2.36)	0.51 (0.03)	89.70 (31.00)	4.80 (1.70)	123 (40)	
600mg 口服混悬液单剂量	11.00 (2.76)	—	0.97 (0.88)	80.80 (35.10)	4.60 (1.71)	141 (45)	

* 单剂量的 AUC=AUC_{0-∞}；多剂量的 AUC=AUC_{0-τ}。

** 数据由 375mg 归一化而来

*** 数据由 625mg 归一化而来。静脉给药为在 30 分钟内输入 Cmax=最大血浆浓度；Cmin=最低血浆浓度；Tmax=达峰时间 AUC=药时曲线下面积；t_{1/2}=消除半衰期；CL=系统清除率

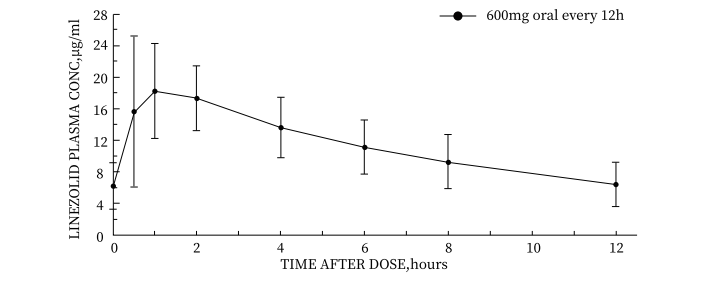


图 1. 600mg, 每 12 小时口服一次, 达稳态时利奈唑胺的血浆浓度(平均值 ± 标准差, n=16)

吸收：口服给药后，利奈唑胺吸收快速而完全。给药后约 1—2 小时达到血浆峰浓度，绝对生物利用度约为 100%。所以，利奈唑胺口服或静脉给药无需调整剂量。

利奈唑胺的给药无须考虑进食的时间。当利奈唑胺与高脂食物同时服用时，达峰时间从 1.5 小时延迟至 2.2 小时，峰浓度约下降 17%，然而总的暴露量指标 AUC_{0-∞}值在两种情况下是相似的。

分布：动物与人的药代动力学研究均证明利奈唑胺能快速地分布于灌注良好的组织。利奈唑胺的血