

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
汉语拼音: Linaizuo'an Putaotang Zhusheyey
英文名称: Linezolid and Glucose Injection

【成分】

本品主要成分为利奈唑胺。
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】 本品为无色至淡褐色的澄明液体。

【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。
为减少细菌耐药的发生, 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感染所致感染。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和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。如确诊或疑似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】 100ml: 利奈唑胺0.2g与葡萄糖5g

300ml: 利奈唑胺0.6g与葡萄糖15g

【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*	剂量和给药途径		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: 每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(孕龄未滿34孕周)对利奈唑胺的系统清除率较足月儿和其他大婴儿低, 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, 应考虑按剂量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】-特殊人群、【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。
在有限的临床经验中, 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。总的疗程由治疗医生根据感染部位和严重程度及病人对治疗的反应而定。
当从静脉给药转换为口服给药时无需调整剂量。对起始治疗时应用利奈唑胺注射液的患者, 医生可根据临床状况, 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细微的渗漏。鉴于无菌状况可能受损, 若发现有渗漏应丢弃溶液。

利奈唑胺注射液应在30至120分钟内静脉输注完毕。不能将此静脉输液袋串联在其它静脉给药通路中。不可在此输液中加入其它药物。如果利奈唑胺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, 利奈唑胺注射液与下列药物通过Y型接口联合给药时, 可能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、喷他咪异硫代硫酸盐、红霉素乳糖酸盐、苯妥英钠和甲氧苄啶-磺胺甲氧嘧啶。此外, 利奈唑胺注射液与头孢曲松钠合用可致二者的化学性质不配伍。

如果同一静脉通路用于几个药物依次给药, 在应用利奈唑胺注射液前及使用后, 应使用与利奈唑胺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】 以下不良反应数据来自文献。因为开展临床试验的条件各不相同, 在某种药物的临床试验中观察到的不良反应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)的患者中, 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%) and 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

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酯200mg每12小时口服一次; 头孢曲松1g每12小时静脉注射一次; 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小时静脉注射一次; 万古霉素1g每12小时静脉注射一次。

在I期和III期研究中报告的其它不良事件包括: 口腔念珠菌病、阴道念珠菌病、高血压、消化不良、局部腹痛、瘙痒、舌褐色。

表3为不同剂量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)
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
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
舌褐色	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酯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。

表4列出了发生频率基于临床研究中全因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。报道最多的不良事件为腹泻(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)。

表4. 发生频率基于临床研究中全因数据的药物不良反应

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		低钠血症			过敏反应
代谢和营养异常					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**、周围神经病变*
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、舌褐色或舌溃疡	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	肾衰竭、肌酐升高、多尿			
生殖系统及乳房异常		外阴阴道病			
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、肌酐清除率、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 网织红细胞计数升高、中性粒细胞减少。		
	血液学 中性粒细胞或嗜酸粒细胞增加、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。				

* 参见【注意事项】。** 参见【禁忌】和【注意事项】。† 见下文
以下为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天的对照临床研究中, 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时使用项目中接受利奈唑胺, ≤28天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特性不同于成人患者。

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, 最长疗程28天。研究中, 按不良事件发生的严重程度, 利奈唑胺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(患者年龄为出生至11岁), 患者按2:1随机地分入两组(利奈唑胺VS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5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5. 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)	头孢羟苄苄 (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
惊厥	0	0	2.8	2.0
低血钾	0	0	2.8	3.0
肺炎	0	0	2.8	2.0
血小板增多	0	0	2.8	2.0
咳嗽	2.4	4.0	0.9	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
呼吸暂停	0	0	2.3	2.0
胃肠道出血	0	0	2.3	1.0
全身性水肿	0	0	2.3	1.0
便秘	1.6	0.8	2.3	3.0
局部疼痛	2.0	1.6	0.9	0
皮肤病变	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苄按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苄按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6-24小时静注一次。
表6为11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。

表6. 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的发生率超过1% (并多于1例患者) 的不良事件

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)	头孢羟苄苄 (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
便秘	1.6	0.8	2.3	3.0
嗜酸细胞增多	0.4	0.8	1.9	1.0
非注射部位的瘰疬症	0.8	0.4	1.9	2.0
眩晕	1.2	0.4	0	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苄按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苄按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6-24小时静注一次。
在治疗uSSi1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%, 头孢羟苄苄组为0.4%。利奈唑胺相关的小血小板减少表现为与疗程相关(通常疗程超过2周)。大多数患者的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7、8、9和表10。

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 ($\times 10^9/mm^3$)	0.7	0.8	3.0	1.8
白细胞 ($\times 10^9/mm^3$)	0.2	0.6	2.2	1.3
中性粒细胞 ($\times 10^9/mm^3$)	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: 头孢羟苄苄200mg每12小时口服一次; 头孢曲松1g每12小时静脉注射一次; 双氯西林500mg每6小时口服一次; 苯唑西林2g每6小时静脉注射一次; 万古霉素1g每12小时静脉注射一次。

表8. 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

*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: 头孢羟苄苄200mg每12小时口服一次; 头孢曲松1g每12小时静脉注射一次; 双氯西林500mg每6小时口服一次; 苯唑西林2g每6小时静脉注射一次; 万古霉素1g每12小时静脉注射一次。

表8. 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**
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, 为>2倍正常上限及>2倍的基础值。
**对照药包括: 头孢羟苄苄200mg每12小时口服一次; 头孢曲松1g每12小时静脉注射一次; 双氯西林500mg每6小时口服一次; 苯唑西林2g每6小时静脉注射一次; 万古霉素1g每12小时静脉注射一次。

表9. 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**		所有其它适应症***	
	利奈唑胺	头孢羟苄苄	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 ($\times 10^9/mm^3$)	0.0	0.4	12.9	13.4
白细胞 ($\times 10^9/mm^3$)	0.8	0.8	12.4	10.3
中性粒细胞 ($\times 10^9/mm^3$)	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%, 血红蛋白<90%) 的基础值。
** 5-11岁的儿童: 利奈唑胺按10mg/kg每12小时口服一次; 头孢羟苄苄按15mg/kg每12小时口服一次。12岁或以上的儿童患者: 利奈唑胺按12小时口服600mg或每12小时口服头孢羟苄苄500mg。
*** 刚出生至11岁的儿童患者: 利奈唑胺按10mg/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小时以10-15mg/kg静注一次。

表10. 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生化异常*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	头孢羟苄苄	利奈唑胺	万古霉素
ALT (U/L)	0.0	0.0	10.1	12.5
脂肪酶 (U/L)	0.4	1.2	---	---
淀粉酶 (U/L)	---	---	0.6	1.3
总胆红素 (mg/dL)	---	---	6.3	5.2
肌酐 (mg/dL)	0.4	0.0	2.4	1.0

*对基础值正常者, >2倍正常上限(ULN); 对基础值异常者, 为>2倍正常上限及>2倍(<1.5总胆红素) 的基础值。
** 5-11岁的儿童患者: 利奈唑胺按10mg/kg每12小时口服一次; 头孢羟苄苄按15mg/kg每12小时口服一次。12岁或以上的儿童患者: 利奈唑胺按12小时口服600mg或每12小时口服头孢羟苄苄500mg。
*** 刚出生至11岁的儿童患者: 利奈唑胺按10mg/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小时以10-15mg/kg静注一次。

上市后的经验:

利奈唑胺上市后的临床应用中, 有骨髓抑制报道(包括贫血、白细胞减少、全血细胞减少和血小板减少)(见警告)。曾有周围神经病和视神经病有时进展至视觉丧失的报道。应用利奈唑胺过程中, 有乳酸性酸中毒的报道(见【注意事项】)。虽然上述报道主要出现在应用利奈唑胺超过推荐的最长应用时间(28天)的患者中, 但在用药时间较短的患者中也有报道。利奈唑胺合用5-羟色胺类药物, 包括抗抑郁药如: 选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)的患者中, 有5-羟色胺综合征的报告(见【注意事项】)。在利奈唑胺应用的过程中有便秘的报道(见【注意事项】)。过敏反应, 血管性水肿, 描述为Stevens Johnson综合征的皮肤不良反应也有报道。曾有使用利奈唑胺后出现牙齿和舌体的报道。在已知结果的病例中, 牙齿颜色可通过专业牙科清洁(手工去除)来清除。有低血糖包括症状发生的报道(见【注意事项】)。这些不良事件可能由于其严重性、报告的数量、与利奈唑胺可能的相关性, 或同时伴有以上多种因素而被列出。由于上述事件为自发性报告, 无法知晓其来源于多大样本的患者人群, 故不能对其发生率进行估计, 也不能准确地判定其与用药的因果关系。

【禁忌】

本品禁用于已知对利奈唑胺或本品其他成分过敏的患者。

单胺氧化酶抑制剂:

正在使用任何能抑制单胺氧化酶A或B的药物(如: 苯乙肼、异卡波肼)的患者, 或两周内曾经使用过这类药物的患者不应使用利奈唑胺。

引起血压升高的潜在相互作用:

除非能够对于患者可能出现的血压升高进行监测, 否则利奈唑胺不应用于存在以下潜在临床状况或同时使用以下类型药物的患者:

高血压未控制的患者; 嗜铬细胞瘤、类癌、甲状腺机能亢进、双相抑郁、分裂情感性精神障碍或处于急性意识模糊状态的患者;

使用以下任何药物的患者: 5-羟色胺再摄取抑制剂、三环类抗抑郁药、5-羟色胺-HT₂受体激动剂(曲普坦类)、直接或间接拟交感神经药(包括肾上腺素支气管扩张药、伪麻黄碱和去甲麻黄碱)、血管加压药(如: 肾上腺素、去甲肾上腺素)、多巴胺类药物(如: 多巴胺、多巴胺衍生物)、哌替啶或丁螺环酮(见【注意事项】、【药物相互作用】)。

动物学数据表明, 利奈唑胺及其代谢产物可进入乳汁, 因此使用本品治疗之前和期间应停止哺乳(见【孕妇及哺乳期妇女用药】)。

与5-羟色胺类药物潜在的相互作用:

除非密切观察患者5-羟色胺综合症的体征和/或症状, 否则利奈唑胺不应用于类癌综合征的患者和/或使用任何以下药物的患者: 5-羟色胺再摄取抑制剂, 三环类抗抑郁药, 5-羟色胺-HT₂受体激动剂(曲普坦类药物)、哌替啶或丁螺环酮(见【注意事项】和【药物相互作用】)。

【注意事项】

为减少耐药细菌的产生, 并确保本品和其他抗菌药物的疗效, 利奈唑胺应该仅用于治疗或预防已经证实或者高度怀疑由细菌引起的感染性疾病。

在应用利奈唑胺的患者中, 有出现骨髓抑制的报道(包括贫血、白细胞减少、全血细胞减少和血小板减少)。在已知结果的病例中, 停用利奈唑胺后血象指标可以上升并回复到治疗前的水平。出现这些影响的危险似乎与疗程有关。使用利奈唑胺治疗的老年患者出现血恶液质的风险高于年轻患者。血小板减少在严重肾功能不全(无论是正在使用透析)患者中更常见。

对应用利奈唑胺的患者应每周进行全血细胞计数的检查, 尤其是那些用药超过两周, 或用药前已有贫血、粒细胞减少、血小板减少、骨髓抑制, 或合并应用可降低红蛋白水平、抑制白细胞计数、对血小板计数或功能产生不良影响、能导致骨髓抑制的其他药物, 患有严重肾功能不全的患者; 接受治疗10-14天以上的患者或慢性感染既往在合并应用其他抗生素治疗的患者。只有在可以密切监测血红蛋白水平、白细胞计数和血小板计数的情况下这些患者才能使用利奈唑胺。

对发生骨髓抑制或骨髓抑制发生恶化的患者应考虑停用利奈唑胺治疗。除非绝对有必要继续治疗, 在此情况下应更频繁地监测血细胞计数并采取适当的处理策略。

此外, 应每周监测接受利奈唑胺治疗的全血细胞计数(包括血红蛋白水平、血小板、白细胞总数和分类计数), 不论其基线血细胞计数情况如何。

在同情性研究中, 利奈唑胺疗程超过最长推荐的28天时会增加严重贫血发生率, 这些患者经常需要输血。上市后也有需要输血的贫血病例报告, 更多病例出现在接受利奈唑胺治疗超过28天的患者中。

上市后曾报告过铁粒幼细胞性贫血病例。在已知其发病时间的患者中, 大多数患者的利奈唑胺疗程超过28天。大多数患者在停用利奈唑胺后, 无论是否接受贫血治疗, 都可以完全或部分康复。

在成年和未成年的狗和大量中, 曾观察到骨髓抑制、脾脏和肝脏的髓外血细胞生成减少、胸腺、淋巴结和脾脏的淋巴细胞减少的现象(见【药理毒理】)。

在一项导管相关血流感染包括插管部位感染的研究中发现死亡率的不均衡:

一项利奈唑胺对比万古霉素/双氯西林/苯唑西林治疗血管内导管相关感染的重症患者的开放性研究中, 发现两组死亡率的不均衡[利奈唑胺组死亡率为78/363(21.5%)], 对照组为58/363(16.0%); 比值比为1.426, 95%可信区间为0.970, 2.098]。其因果关系尚未确定, 病死率的不均衡主要发生于革兰阴性菌感染、革兰阳性菌和革兰阴性菌混合感染或基线未分离到病原菌的利奈唑胺组患者。在单纯革兰阳性菌感染的患者中未发现死亡率的不均衡。影响死亡率的主要因素为基线时的革兰阳性菌感染情况。在单药革兰阳性菌感染的患者中死亡率相似(比值比为0.96; 95%置信区间: 0.58-1.59), 但基线时合并其他病原体或无病原体感染时利奈唑胺治疗组的死亡率明显更高(p=0.0162) (比值比为2.48; 95%置信区间: 1.38-4.46)。治疗期间以及停用研究药物后7天内死亡率最异常。利奈唑胺治疗组较多患者在接受研究期间感染革兰阴性菌病原体, 并死于革兰阴性菌病原体引起的感染和多种细菌感染。因此, 治疗复杂性皮肤和软组织感染时, 只有在有替代治疗方案可用时, 利奈唑胺才可应用于已知或疑似合并感染革兰阴性菌的患者。在这些情况下, 必须同时开始抗革兰阴性菌治疗。

利奈唑胺未被批准且不应用于治疗导管相关血流感染或插管部位感染的患者。
利奈唑胺对革兰阴性菌病原体没有临床疗效, 不适用于治疗革兰阴性菌感染。如确诊或疑似合并革兰阴性菌病原体感染, 应立即开始针对性的抗革兰阴性菌治疗十分重要(见【适应症】和【用法用量】)。

抗生素相关腹泻和结肠炎:

使用几乎所有抗菌药物(包括利奈唑胺)时都有伪膜性结肠炎报告。因此, 如果在接受任何抗菌药物后患者出现腹泻, 则应考虑伪膜性结肠炎诊断。如果确诊或确诊患有抗生素相关结肠炎, 可能需要停用利奈唑胺。应采取适当的处理措施。

几乎所有抗菌药物(也包括利奈唑胺)使用中都曾有关抗生素相关腹泻和结肠炎(包括伪膜性结肠炎和难辨梭菌相关腹泻(CDAD))的报道,严重程度可从轻度腹泻到致命性结肠炎。抗菌药物治疗可改变肠道正常菌群,导致难辨梭菌的过度生长。

难辨梭菌产生A毒素和B毒素,与CDAD的发生有关。难辨梭菌的高毒产毒株可导致发病率和死亡率升高,这类感染用抗生素治疗困难,有可能需要药物切除。使用抗生素治疗的患者如果出现腹泻则必须要考虑CDAD的可能。

据报道,有时CDAD甚至有可能在使用抗菌药物后2月后才出现,故需要详细了解病史。

因此,如果患者在利奈唑胺治疗期间或之后出现严重腹泻,则应考虑该诊断。如果疑似确诊结肠炎或相关腹泻或CDAD,可能需要停用对难辨梭菌没有直接活性的正在进行的抗菌药物治疗(包括利奈唑胺)并立即采取适当的治疗措施。根据临床指征,可适当补液、维持电解质平衡和补充蛋白质,给予针对难辨梭菌的抗生素治疗,并进行外科手术评估。在此情况下应禁用抑制肠蠕动的药物。

血糖:

在利奈唑胺上市后的应用中,使用利奈唑胺(可逆的、非选择性的单胺氧化酶抑制剂)同时接受胰岛素治疗或口服降糖药物的糖尿病患者有症状性低血糖的报道。一些单胺氧化酶抑制剂与接受胰岛素或降糖药物的糖尿病患者的低血糖发作有联系。虽然使用利奈唑胺与低血糖的因果关系并未建立,但是应警告糖尿病患者使用利奈唑胺时可能发生的低血糖反应。如果低血糖发生,应降低胰岛素或口服降糖药的剂量,或停止口服降糖药、胰岛素或利奈唑胺的治疗。

一般注意事项

乳酸性酸中毒:

应用利奈唑胺过程中,有乳酸性酸中毒的报道。在报道的病例中,病人反复出现恶心和呕吐。患者在接受利奈唑胺时,如发生反复恶心或呕吐、腹痛、有原因不明的酸中毒、低血糖血症或换气过度,需要立即进行临床检查。如果出现乳酸性酸中毒,应针对潜在风险继续使使用利奈唑胺的益处。

线粒体功能障碍:

利奈唑胺可抑制线粒体蛋白合成。该抑制作用可能导致不良反应,如乳酸性酸中毒、贫血和神经病变(视神经病变和周围神经病变);这些事件在使用药物超过28天的情况下较常见。

5-羟色胺综合征:

利奈唑胺合用5-羟色胺类药物,包括抗抑郁药,如:选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs),患者中有关于5-羟色胺综合征的自发性报告(见【**注意事项**】中的药物相互作用)。因此,利奈唑胺禁止与5-羟色胺类药物合用(参见【**禁忌**】)。

除非临床上合并且密切监测患者是否出现5-羟色胺综合征或恶性综合征样(NMS-like)反应的相关体征和/或症状,否则利奈唑胺不可用于此类综合征和/或应用以下药物的患者:5-羟色胺再摄取抑制剂、三环抗抑郁药、5-羟色胺 5-HT₂受体激动剂(曲普坦类)、哌替啶、安非他酮或丁螺环酮。

当临床上利奈唑胺需与5-羟色胺类药物合用时,应密切观察患者是否出现5-羟色胺综合征的症状和体征,如认知障碍、高热、反射亢进和共济失调。如果出现了上述体征或症状,医生应考虑停用其中1种药物或2种药物均停用。

在某些情况下,已接受5-羟色胺类抗抑郁药或丁螺环酮的患者可能需要使用利奈唑胺紧急治疗,如果均没有利奈唑胺替代药物可用且应用利奈唑胺的潜在益处大于5-羟色胺综合征或NMS-like反应的风险,应立即服用5-羟色胺类抗抑郁药并使用利奈唑胺。患者应接受两周(如使用氟西汀则为五周)监测或直到最后一剂利奈唑胺24小时,以较早者为准。5-羟色胺综合征或NMS-like反应的症状包括高热、强直、肌阵挛、自主神经功能紊乱和精神状态改变(包括极度嗜睡并发展为谵妄和昏迷)。应当对患者的抗抑郁药症状变化进行监测。

如果出现了上述体征或症状,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,可出现停药症状(其相关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。

如果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(大于或等于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,以判断是否继续使用药物。

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。

癫痫药与MAO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,在抗癫痫治疗剂量下,其不会产生抗抑郁作用。从药物相互作用研究中有其具有潜在疾病和/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。抗生素的应用可能促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。在治疗中如出现二重感染,应采取适当的措施。

特殊人群:

严重肾功能不全患者,仅在预期益处超过理论风险时才可使用本品,且在中需要对患者进行密切监测。建议严重肾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、嗜铬细胞瘤和未经治疗的甲状腺功能亢进的患者进行研

研究。

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,且有增加耐药菌产生的风险。

进食富含酪胺食物时的使用:

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,应避免食用大量高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 0mg 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当的冷藏,任何一种富含蛋白质的食物中的酪胺含量均会增加。
- 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(件或不伴胃痉挛和发热),甚至有可能在停用抗生素后 2 个月或超过 2 个月后发生。如发生上述情况,患者应尽快与医生联系。

应告知患者抗菌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,仍应当按照医嘱准确服药。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【药理学**】、【**药物相互作用**】)**

单胺氧化酶抑制剂作用: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、血管加压药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-羟色胺综合征的报道。利奈唑胺合用5-羟色胺类药物,如:选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs),有5-羟色胺综合征的自发性报告。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。

强CYP450诱导剂:在一项健康志愿者中的研究中,利福平和口服利奈唑胺合用导致利奈唑胺的C_{max}降低21%,AUC_{0-∞}降低32%。(这一相互作用的临床意义不明。其它肝酶强诱导剂(如卡马西平、苯妥英、苯巴比妥),可能引起相似或稍轻的变化。见【**药理学**】、【**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大鼠的乳汁中。乳汁中的药物浓度与母体的血清药物浓度相似。利奈唑胺是否分泌至人类的乳汁中尚不明确。由于许多药物都能随人类的乳汁分泌,因此利奈唑胺应慎用于哺乳期妇女。

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临床研究的证实:

- 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
- 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

在经口服给药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天以内的早产儿需采用替代利奈唑胺剂量方案,即10mg/kg每12小时给药一次(见【**药代动力学**】—特殊人群、儿童和【**用法用量**】)。

在有限的临床研究中,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4mg/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到最佳时,尤其是对于利奈唑胺最低浓度为4mg/ml的病原体,在做疗效评估时应考虑其较低的全身暴露量、感染部位及其严重程度以及其基础疾病(见【**药代动力学**】—特殊人群、儿童和【**用法用量**】)。

【老年人群】 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:

在人属中,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细胞色素酶同工酶(如IA2、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须改变给药方案。

抗生素:

庆大菌:当二者合用时,利奈唑胺与庆大菌的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。

抗真菌药:

对健康志愿者进行了利奈唑胺与抗氧剂维生素C和维生素E的潜在药物相互作用的研究。受试者在第一天口服600mg利奈唑胺,并在第8天再次服用600mg,第2-9天,给予受试者维生素C(1000mg/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名健康成年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,件或不伴利福平600mg每日1次共8天。利福平和利奈唑胺合用,导致利奈唑胺的C_{max}降低21%[90% CI, 15%-27%],AUC_{0-∞}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不完全明确,可能与肝酶诱导有关。其它肝酶强诱导剂(如卡马西平、苯妥英、苯巴比妥),可能引起相似或稍轻的变化。

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、血管加压药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:当健康成年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,可观察到利奈唑胺能可逆性地增加盐酸伪麻黄碱(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。对血压正常的健康患者进行了利奈唑胺、PSE、PPA、安慰剂分别单用,及利奈唑胺达稳态时(600mg,每12小时一次,连用3天)联用PSE或PPA(PPA、25mg或PSE、60mg各给药两次,给药间隔4小时)对血压和心率的影响的研究。任何给药方式的心率均不受影响。利奈唑胺与PPA或PSE联用均能使血压上升。在PPA或PSE第二次给药后的2-3小时,观察到最高的血压值;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:安慰剂=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的研究结果相似。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: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(给药两次,每次20mg,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-羟色胺类过量事件的作用(意识模糊、极度兴奋、不安、震颤、潮红、发汗以及体温升高)。

【药物过量】 过量事件中,建议应用支持疗法,维持肾小球滤过。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8小时,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滤过清除利奈唑胺的资料。分别给予3000mg/kg/天和2000mg/kg/天的利奈唑胺时,动物急性中毒的临床症状为大鼠活动力下降和运动失调,狗出现呕吐和颤抖。

【药理学毒理】 利奈唑胺属于唑啉酰胺类合成抗生素,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上的位点结合,从而阻止形成活性70S始动复合物,后者为细菌繁殖过程中非常重要的组成成分。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菌株的杀菌剂。

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的公告曾有发表。在一项报告中,有万古霉素与利奈唑胺耐药的屎肠球菌医院内传播的情况。另有一项在利奈唑胺的临床用药过程中发生了(甲氧西林耐药)金黄色葡萄球菌耐药的报告。这些微生物对利奈唑胺的耐药性与其23S:rNA中的点突变(2576位鸟嘌呤被胸腺嘧啶取代)有关。通过染色体基因编码23S:rNA或核糖体蛋白(L1和L14)突变而对唑啉酰胺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糖苷对利奈唑胺耐药也有报道。这种耐药性是由cfr基因(氟喹酮类抗性基因)介导的,该基因所在质粒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-西司他丁、氨基曲南、氨基西林或链霉素具有相加作用或无本品。

体外试验和临床应用结果均表明,本品对以下微生物的多数菌株具有抗菌活性:

需氧的和兼性的革兰阳性致病菌:屎肠球菌(仅指万古霉素耐药的菌株)、金黄色葡萄球菌(包括甲氧西林耐药的菌株)、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)低于或等于利奈唑胺的敏感范围,该数据仅为体外研究资料,其临床意义尚不明确,尚未通过充分的及严格对照的临床研究证实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。

需氧的和兼性的革兰阳性致病菌:粪肠球菌(包括万古霉素耐药的菌株)、屎肠球菌(万古霉素敏感的菌株)、表皮葡萄球菌(包括甲氧西林耐药的菌株)、溶血葡萄球菌、草绿色链球菌、需氧的和兼性的革兰阴性致病菌:多杀巴斯德菌。

毒理研究

在未成年和成年的大鼠和狗中,利奈唑胺的毒性靶器官相似。对骨髓抑制的作用与时间、剂量相关,动物研究中表现为骨髓细胞减少/血细胞生成减少,脾脏和肝脏的髓外血细胞生成减少,以及外周血红细胞、白细胞和血小板水平下降。骨髓、淋巴结和脾脏出现淋巴细胞缺失。总之,淋巴组织的征象与可能观察到的食欲减少、体重减轻和抑制体重增加相关。

口服给予大鼠利奈唑胺连续6个月,80 mg/kg/天剂量组雄性动物可见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个月中期尸检时也发现1只雌性动物出现骨神经轻度变性。对灌流固定组织进行敏感的形式学评估以研究神经退变的证据。在给药6个月后,2只雄性大鼠可见轻度到中度的视神经退变,但由于该异常发展为急性变性,且分布不对称,因此其与该药物的直接相关性尚不明确。显微镜检查发现的这种神经退变与老年大鼠自发性视神经退变相似,可能是常见的背景性改变的加剧。

上述作用剂量与一些人类受试者中观察到的作用剂量相当。对血象和淋巴系统的作用虽然在某些感染病的恢复期内未能完全恢复,但是是可逆的。

致癌性、遗传毒性、生殖毒性

致癌性: 未进行动物的终生生存研究以评估利奈唑胺的潜在致癌性。
遗传毒性: 利奈唑胺的基因突变试验(Ames细菌回复突变试验和中国仓鼠卵巢细胞染色体畸变试验)、体外非常规DNA合成(UDS)试验、体外人淋巴细胞的染色体缺陷分析和小鼠的体内微核试验均未发现其致畸和致突变的潜在可能。
生殖毒性: 利奈唑胺不影响成年雌性大鼠的生殖力或生育行为。当对成年雌性大鼠以 $\geq 50\text{mg/kg}$ 天的剂量给药时(根据AUC推算,该剂量相当于或大于人类的给药剂量),能可逆性地降低雌性大鼠的生殖力和生育行为。对生殖功能的可逆作用是通过改变精子的生成而介导的,受影响的精细胞包含形态和定向异常的线粒体,并且是没有活力的。观察到的附睾上皮细胞的肥大和增生,与生殖力的降低有关。狗中未见相似的附睾变化。
 未成年雌性大鼠在它们发育的绝大部分时期给予利奈唑胺(50mg/kg /天,从出生的第7~36天; 100mg/kg /天,从出生的37~55天;按平均的AUC推算,相当于人类3个月至11岁的儿童给药剂量的1.7倍),发现可轻度降低性成熟雌性大鼠的生殖力。在对受孕和新生儿早期(相当于受孕第6天至产后第5天)、新生儿期(产后5至21天)、或未成年期(产后22天至35天)的药物暴露观察中,未观察到较短治疗期对生育力的影响。大鼠在出生22天至35天给药,观察到可逆的精子活动力降低和精子形态的改变。

妊娠

致畸作用, 妊娠分类C: 根据AUC推算,小鼠、大鼠或家兔分别在利奈唑胺的暴露量相当于预期人体暴露量的6.5倍(小鼠)、或相当(大鼠)或0.06倍(家兔)时,未见致畸作用。但是可见胚胎与胎仔毒性(见非致畸作用)。在妊娠妇女中尚未进行充分的和严格对照的研究。仅在用药益处大于对胎儿潜在的风险时,利奈唑胺才能用于妊娠妇女。

非致畸作用: 在小鼠中,仅在导致母体毒性(临床症状和体重增量降低)的剂量下未发现胚胎和胎仔毒性。在剂量为 450mg/kg /天(根据AUC推算,相当于估测的人体暴露水平的6.5倍)时,可见着床后胎仔死亡增加,包括整窝丢失、胎仔体重降低、肋软骨融合的发生率增加。

在大鼠中,在剂量为 15 和 50mg/kg /天(根据AUC推算,暴露水平约相当于估测的人体暴露量的0.22倍)时可见轻度胎仔毒性。出现的影响包括胎仔体重降低、胸骨骨化程度降低,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,可见轻度母体毒性,表现为体重增量减少。

在家兔中,只有在给药量为 15mg/kg /天(按AUC推算,相当于估测的人体暴露量的0.06倍)、出现母体毒性时(出现临床体征、体重增量减少与粮食量降低),才出现胎仔体重降低。

在妊娠至哺乳期间给予雌性大鼠以 50mg/kg/d (以AUC计算,相当于人用剂量),产后1-4天存活的后代幼仔减少。存活的雌性或雄性幼仔至性成熟时交配,可见未着床胎胚的增加。

哺乳期妇女

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相似。尚不清楚利奈唑胺是否经人乳汁分泌。因为很多药物可经人乳汁分泌,因此哺乳期妇女服用利奈唑胺时应慎重。

【药代动力学】

以下数据来自文献。成人单次或多次口服和静脉注射利奈唑胺后的平均药代动力学参数见表11。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11. 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	C _{max} μg/ml	C _{min} μg/ml	T _{max} 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*** 单剂量	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 分钟内输注; C_{max}=最大血浆浓度; C_{min}=最低血浆浓度; T_{max}=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。

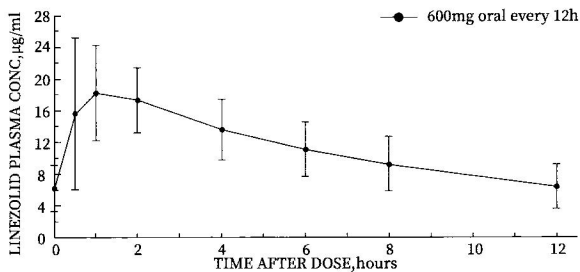


图1. 600mg, 每12小时口服一次, 达稳态时利奈唑胺的血浆浓度(平均值±标准差, n=16)
 吸收: 口服给药后, 利奈唑胺吸收快速而完全。给药后约1-2小时达到血浆峰浓度, 绝对生物利用度约为100%。所以, 利奈唑胺口服或静脉给药无需调整剂量。

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-∞} 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。利奈唑胺的血浆蛋白结合率约为31%且为非浓度依赖性。在健康志愿者中, 稳态时利奈唑胺的分布容积平均为40-50L。

在研究利奈唑胺多次给药的I期临床研究中, 对有限例数的健康受试者的多种体液中的利奈唑胺浓度进行了测定。利奈唑胺在唾液与血浆中的比率为1.2:1; 在汗液与血浆中的比率为0.55:1。

代谢: 利奈唑胺的主要代谢为吗啡环的氧化, 它可产生两个无活性的开环羧酸代谢产物, 氨基乙氧基乙酸代谢物(A)和羟乙基氨基乙酸代谢物(B)。在体外, 推测代谢产物A是通过一个酶途径形成, 而代谢产物B通过非酶介导的化学氧化机制形成。体外研究表明利奈唑胺可能有极低程度的代谢由人类细胞色素P450介导。但是, 利奈唑胺的代谢途径仍没有完全明确。

排泄: 非肾脏清除率约占利奈唑胺总清除率的65%。稳态时, 约有30%的药物以利奈唑胺的形式、40%以代谢产物B的形式、10%以代谢产物A的形式随尿排泄。利奈唑胺的肾脏清除率低(平均为40ml/分钟), 提示有肾小管的重吸收。事实上, 粪便中无利奈唑胺, 大约有6%和3%的药物分别以代谢产物B和A的形式出现在粪便中。

随着利奈唑胺剂量的增加, 可观察到利奈唑胺轻微的非线性清除, 表现为在高浓度时利奈唑胺的肾清除率和非肾清除率降低。然而, 清除率的变化很小, 不足以影响利奈唑胺的表现消除半衰期。

特殊人群

老年人: 利奈唑胺的药物代谢动力学性质在老年患者(≥ 65 岁)中无显著改变。所以, 在老年患者中无需剂量调整。

儿童: 在刚出生至17岁的儿童患者(含早产儿及足月出生的新生儿)、12-17岁的健康青少年以及出生后1周至12岁的儿童患者中都进行了利奈唑胺单剂量静脉给药的药代动力学研究。表12对受试的儿童患者及健康成年志愿者单剂量静脉给药后利奈唑胺的药代动力学参数进行了小结。

与儿童患者的年龄无关, 利奈唑胺的C_{max}和分布容积(V_{ss})在各年龄层的儿童患者中相似。然而, 利奈唑胺的清除率在各年龄层的儿童患者中有所不同。除了出生不到一周的早产儿, 年龄最小的儿童组(即出生一周后至11岁), 其清除率最快, 导致与成人相比单剂量给药后全身药物暴露量(AUC)降低并伴随清除率。随着儿童患者年龄的增加, 利奈唑胺的清除率逐渐降低。青少年患者的清除率与成年人相似。与成年人相比, 清除率与全身药物暴露量(AUC)在所有不同年龄层的儿童患者中存在更大的个体差异。

新生儿至11岁的儿童患者每8小时给药一次的日平均AUC值与青少年和成年患者每12小时给药一次的日平均AUC值相似。因而, 11岁及小于11岁儿童患者的给药量应为 10mg/kg , 每8小时一次。12岁及以下的儿童患者给药量为 600mg 每12小时一次(见【用法用量】)。

表12. 单剂量静脉注射10mg/kg或600mg利奈唑胺后, 儿童与成年患者的药代动力学参数(平均值(CV%); [最小值与最大值])

年龄组	C _{max} μg/ml	V _{ss} L/kg	AUC* μg·h/ml	t _{1/2} hrs	CL ml/min/kg
新生儿组 早产儿** <一周(N=9) [†]	12.7 (30%) [9.6, 22.2]	0.81 (24%) [0.43, 1.05]	108 (47%) [41, 191]	5.6 (46%) [2.4, 9.8]	2.0 (52%) [0.9, 4.0]
足月儿*** <一周(N=10) [†]	11.5 (24%) [8.0, 18.3]	0.78 (20%) [0.45, 0.96]	55 (47%) [19, 103]	3.0 (55%) [1.3, 6.1]	3.8 (55%) [1.5, 8.8]
足月儿*** ≥一周但≤28天(N=10) [†]	12.9 (28%) [7.7, 21.6]	0.66 (29%) [0.35, 1.06]	34 (21%) [23, 50]	1.5 (17%) [1.2, 1.9]	5.1 (22%) [3.3, 7.2]
>28天但<3个月(N=12) [†]	11.0 (27%) [7.2, 18.0]	0.79 (26%) [0.42, 1.08]	33 (26%) [17, 48]	1.8 (28%) [1.2, 2.8]	5.4 (32%) [3.5, 9.9]
儿童患者 3个月至11岁(N=59) [†]	15.1 (30%) [6.8, 36.7]	0.69 (15%) [0.31, 1.50]	58 (54%) [19, 153]	2.9 (53%) [0.9, 8.0]	3.8 (53%) [1.0, 8.5]
青少年受试者和患者 12岁至17岁(N=36) [†]	16.7 (24%) [9.9, 28.9]	0.61 (15%) [0.44, 0.79]	95 (54%) [32, 178]	4.1 (46%) [1.3, 8.1]	2.1 (53%) [0.9, 5.2]
成年患者 (N=29) [†]	12.5 (21%) [8.2, 19.3]	0.65 (16%) [0.45, 0.84]	91 (33%) [53, 155]	4.9 (35%) [1.8, 8.3]	1.7 (34%) [0.9, 3.3]

* AUC=单剂量AUC_{0-∞};
 ** 本组数据中, 早产儿的定义为出生时小于34孕周(只有一例早产儿儿童患者在出生后的1周至28天入选);
 *** 本组数据中, 足月儿的定义为出生时大于等于34孕周;
[†] 剂量为 10mg/kg ;
[‡] 剂量为 600mg 或 10mg/kg , 最多用至 600mg ;
[§] 剂量归一化为 600mg ;
 C_{max}=最大血浆浓度; V_{ss}=分布容积; AUC=药时曲线下面积; t_{1/2}=表现消除半衰期; CL=按体重归一化的系统清除率。
 性别: 女性与男性相比, 利奈唑胺分布容积较小。女性的血浆浓度高于男性, 部分由体重差异引起。口服给药600mg后, 女性的平均清除率约较男性低38%。然而, 平均表现清除率常数和半衰期未见明显的性别差异。因此, 女性的药物暴露量不会明显地超过已知可耐受的。故无须针对性别进行剂量调整。

肾功能不全: 不同程度的肾功能不全患者, 其原形药物利奈唑胺的药代动力学性质不发生改变。肾功能不全患者, 两种主要代谢产物可能产生蓄积, 且蓄积随肾功能不全的严重程度增加而增加(见表13)。尚未在严重肾功能不全患者中, 对上述两种代谢产物蓄积的临床意义进行研究。无论肾功能如何, 患者都能获得相似的利奈唑胺血浆药物浓度, 因此无须对肾功能不全的患者调整剂量。由于缺乏对两种主要代谢产物在体内蓄积的临床意义的认识, 对肾功能不全患者应权衡应用利奈唑胺与其代谢产物蓄积在风险间的利弊。利奈唑胺及其两种代谢产物都可通过透析清除。尚没有腹膜透析影响利奈唑胺药代动力学特性的资料。利奈唑胺给药后3小时开始透析, 在大约3小时的透析期内约30%的药物剂量可清除。因此, 利奈唑胺应在血透结束后给药。

表13. 不同程度肾功能不全的患者以600mg利奈唑胺单剂量口服, 利奈唑胺及其代谢产物A和B的AUC和消除半衰期平均值(标准差)

参数	利奈唑胺			血透-依赖性	
	健康志愿者 Cl _{CR} >80 ml/min	肾功能中度受损者 30<Cl _{CR} <80 ml/min	肾功能重度受损者 10<Cl _{CR} <30 ml/min	血透结束后*	血透进行时
利奈唑胺					
AUC _{0-∞} , μg·h/ml	110 (22)	128 (53)	127 (66)	141 (45)	83 (23)
t _{1/2} , 小时	6.4 (2.2)	6.1 (1.7)	7.1 (3.7)	8.4 (2.7)	7.0 (1.8)
代谢产物A					
AUC _{0-∞} , μg·h/ml	7.6 (1.9)	11.7 (4.3)	56.5 (30.6)	185 (124)	68.8 (23.9)
t _{1/2} , 小时	6.3 (2.1)	6.6 (2.3)	9.0 (4.6)	NA	NA
代谢产物B					
AUC _{0-∞} , μg·h/ml	30.5 (6.2)	51.1 (38.5)	203 (92)	467 (102)	239 (44)
t _{1/2} , 小时	6.6 (2.7)	9.9 (7.4)	11.0 (3.9)	NA	NA

* 在两次血透之间, NA=不适用
 肝功能不全: 对7位轻至中度肝功能不全患者(Child-Pugh 分级A或B)的研究表明, 利奈唑胺的药代动力学性质未改变。根据现有的资料, 无须对轻至中度肝功能不全患者调整剂量。尚未在严重肝功能不全的患者中评价利奈唑胺的药代动力学特性。

【贮藏】 遮光, 密闭保存。
【包装】 采用五层共挤输液用袋包装: 100ml /袋, 300ml /袋。
【有效期】 24个月
【执行标准】 YBH00132019
【批准文号】 国药准字 H20193017
 国药准字 H20193018

生产企业: 浙江医药股份有限公司新昌制药厂
生产地址: 浙江省绍兴市新昌县城关镇新昌大道东 98 号
邮编: 312500 **电话:** 0575-86026388
传真: 0575-86026388
网址: www.zmc-china.com