核准日期：2006年09月12日

修改日期：2009年06月08日；2009年12月21日；2010年04月30日；2011年05月05日；2011年11月28日；2012年06月15日；2013年08月23日；2015年02月13日；2016年08月15日；2016年11月07日；2017年05月26日；2018年02月07日；2018年09月19日；2020年06月22日；2020年11月20日；2021年09月03日；2021年09月23日；2022年05月25日；2022年06月22日；2022年09月07日；2022年11月18日；2024年05月27日；2024年08月02日；2025年04月07日；2025年07月01日

利奈唑胺片说明书

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用

【药品名称】

通用名称：利奈唑胺片

商品名称：斯沃® / Zyvox®

英文名称：Linezolid Tablets

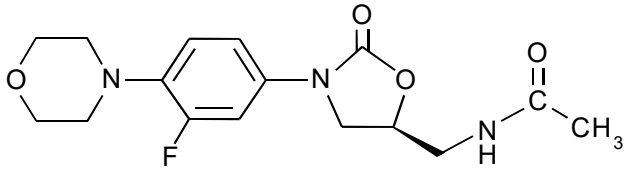
汉语拼音：Linaizuoan Pian

【成份】

本品主要成份为利奈唑胺。

化学名称：(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：$C_{16}H_{20}FN_3O_4$

分子量：337.35

辅料为玉米淀粉，微晶纤维素，羟丙纤维素，羟甲基淀粉钠，硬脂酸镁，羟丙甲纤维素，聚乙二醇，二氧化钛，和棕榈腊。钠离子含量为 400mg 每片含 1.95mg，600mg 每片含 2.92 mg（相当于每片中含有 0.1 mEq）。

【性状】

本品为白色或类白色的薄膜衣片，去除包衣后显白色或类白色。一面凹刻“ZYV”，另一面凹刻“600”。

【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，利奈唑胺应仅用于治疗或预防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**警告**）。

【规格】

600mg

【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 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	每 8 小时，10 mg/kg 静注或口服‡	每 12 小时，600 mg 静注或口服‡	10 至 14
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，10 mg/kg 静注或口服‡	每 12 小时，600 mg 静注或口服‡	14 至 28
非复杂性皮肤和皮肤软组织感染	5 岁以下：每 8 小时，10 mg/kg 口服‡ 5-11 岁：每 12 小时，10 mg/kg 口服‡	成人：每 12 小时口服‡400 mg 青少年：每 12 小时口服‡600 mg	10 至 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低， 且 AUC 值更大。这些新生儿的初始剂量应为 10 mg/kg 每 12 小时给药，当临床效果不佳时，应考虑按剂量 10 mg/kg 每 8 小时给药。所有出生 7 天或以上的新生儿应按 10 mg/kg 每 8 小时的剂量给药（参见**【临床药理】－药代动力学－特殊人群－***儿童*和**【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**【临床药理】－药代动力学－特殊人群－*儿童***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制订。

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。

【不良反应】

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%）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

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。

其它在 II 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，瘙痒症、舌变色。

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 400 mg 口服 每 12 小时一次 (n=548)	克拉霉素 250 mg 口服 每 12 小时一次 (n=537)	利奈唑胺 600 mg 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
舌变色	1.3	0	0.3	0
局部腹痛	1.3	0.6	1.2	0.8
泛发性腹痛	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。

下表列出了临床研究中发生的频率≥0.1%或被认为严重的药物不良反应。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。

大约 22%的患者出现了不良反应；最常见的有头痛（2.1%）、腹泻（4.2%）、恶心（3.3%）和念珠菌病（尤其是口腔念珠菌病[0.8%]和阴道念珠菌病[1.1%]，见下表）。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）、不常见（≥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）	不常见（≥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)
感染和侵染类疾病	念珠菌病、口腔念珠菌病、阴道念珠菌病、真菌感染	阴道炎			抗菌药物相关结肠炎，包括假膜性结肠炎*
血液及淋巴系统疾病		白细胞减少*、中性粒细胞减少、血小板减少*、嗜酸细胞增多			骨髓抑制*、全血细胞减少*、贫血*†、铁粒幼细胞贫血*
免疫系统疾病					速发严重过敏反应
代谢及营养类疾病					乳酸酸中毒*、低钠血症
精神病类		失眠			
各类神经系统疾病	头痛、味觉倒错（口腔金属味）	头晕、感觉减退、触觉异常			5-羟色胺综合征**、惊厥*、周围神经病*
眼器官疾病*		视力模糊*			视神经病*、视神经炎*、视觉丧失*、视敏度改变*、色觉变化*、视野缺损变化*
耳及迷路类疾病		耳鸣			
心脏器官疾病			心律失常（心动过速）		
血管与淋巴管类疾病		高血压、静脉炎、血栓性静脉炎	短暂性脑缺血发作		
胃肠系统疾病	腹泻、恶心、呕吐	胰腺炎、胃炎、局部腹痛或全腹痛、便秘、口干、消化不良、舌炎、稀便、口腔炎、舌变色或舌疾病			牙表面变色

系统器官分类	常见（≥1/100 至 <1/10）	不常见（≥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)
肝胆系统疾病	肝功能检测异常；AST、ALT 或碱性磷酸酶升高	总胆红素升高			
皮肤及皮下组织类疾病		荨麻疹、皮炎、发汗、瘙痒症、皮疹			大疱性疾病，例如 Stevens-Johnson 综合征和中毒性表皮坏死松解症、血管性水肿、脱发
肾脏及泌尿系统疾病	血尿素氮升高	多尿、肌酐升高	肾衰		
生殖系统及乳腺疾病		外阴阴道疾病			
全身性疾病及给药部位各种反应		寒战、疲劳、发热、注射部位疼痛、口渴增加、局部疼痛			
各类检查	生化 乳酸脱氢酶、肌酸激酶、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。 血液学 血小板或白细胞计数下降或升高。 血红蛋白、血细胞比容或红细胞计数减少。中性粒细胞或嗜酸粒细胞增加。	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 中性粒细胞减少。 网织红细胞计数升高。			

* 参见【注意事项】。

** 参见【禁忌】和【注意事项】。

† 在给予利奈唑胺长达 28 天的对照临床试验中，不到 0.1%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天时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)。

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。

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。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。

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. 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)	头孢羟氨苄 (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
泛发性腹痛	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
稀便	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 10 mg/kg 每 12 小时口服一次或头孢羟氨苄按 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氨苄按 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 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。

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。

表 5. 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 (n=248)	头孢羟氨苄 (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
泛发性腹痛	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
非注射部位的瘙痒症	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氨苄按 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氨苄按 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 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%，头孢羟氨苄组为 0.4%。利奈唑胺相关的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、8 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($\times10^3/mm^3$)	0.7	0.8	3.0	1.8
白细胞($\times10^3/mm^3$)	0.2	0.6	2.2	1.3
中性粒细胞($\times10^3/mm^3$)	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；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 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，为>2 倍正常值上限及>2 倍的基础值

**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；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，儿童患者出现至少一次明显血常规异常*的患者百分数

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	头孢羟氨苄	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($\times10^3/mm^3$)	0.0	0.4	12.9	13.4
白细胞($\times10^3/mm^3$)	0.8	0.8	12.4	10.3
中性粒细胞 ($\times10^3/mm^3$)	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%，血红蛋白<90%）的基础值。

** 5-11 岁的儿童按利奈唑胺 10 mg/kg 每 12 小时口服一次；头孢羟氨苄按 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每 12 小时口服 600 mg 或每 12 小时口服头孢羟氨苄 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 小时以 10-15mg/kg 静注一次。

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生化异常*的患者百分数

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	头孢羟氨苄	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 倍正常值上限及>2 倍(>1.5 总胆红素)的基础值。

** 5-11 岁的儿童患者：按利奈唑胺 10 mg/kg 每 12 小时口服一次；头孢羟氨苄按 15 mg/kg 每 12 小时口服一次。12 岁或以上的儿童患者：利奈唑胺每 12 小时口服 600 mg 或每 12 小时口服头孢羟氨苄 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 小时以 10-15mg/kg 静注一次。

上市后的经验

- 过敏性反应、血管性水肿、皮肤水疱，包括重度皮肤不良反应（SCAR），例如中毒性表皮坏死溶解、史蒂文斯-约翰逊综合征和过敏性血管炎。
- 骨髓抑制（包括贫血、白细胞减少、全血细胞减少和血小板减少）。血小板减少在重度肾功能不全患者和中度至重度肝功能损害患者中更常见（参见**警告**）；铁粒幼细胞性贫血。
- 周围神经病和视神经病变，有时进展至视觉丧失。
- 利奈唑胺合用 5-羟色胺类药物，包括抗抑郁药物如：选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂（SSRIs）与阿片类药物的患者中，有 5-羟色胺综合征的报告（见**【注意事项】，一般注意事项**）。
- 乳酸酸中毒。（见**【注意事项】，一般注意事项**）。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。
- 惊厥（见**【注意事项】，一般注意事项**）。
- 横纹肌溶解（见**【注意事项】**）。
- 低血糖包括症状发作（见**警告**）。
- 低血钠症和/或抗利尿激素分泌失调综合症（Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion，SIADH）（见**【注意事项】**）。
- 曾有使用利奈唑胺后出现牙齿和舌变色的报道。在已知结果的病例中，牙齿褪色可以通过专业牙科清洁（手工除垢）来清除。

这些不良事件可能由于其严重性、报告的频度、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。

<u>引起血压升高的潜在相互作用</u>

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 5-HT_1 受体激动剂（曲普坦类）、直接或间接拟交感神经药物（包括肾上腺素支气管扩张药、伪麻黄碱和去甲麻黄碱）、血管加压药物（如：肾上腺素、去甲肾上腺素），多巴胺类药物（如：多巴胺、多巴酚丁胺）、哌替啶或丁螺环酮（见**【注意事项】、【药物相互作用】**）。

动物数据表明，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】）

<u>与 5-羟色胺类药物潜在的相互作用</u>

除非密切观察患者 5-羟色胺综合征的体征和/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 5-HT1 受体激动剂（曲普坦类药物）、哌替啶或丁螺环酮（见**【注意事项】、一般注意事项**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。

警告

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）。在已知转归的病例中，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。出现这些影响的风险似乎与疗程有关。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。血小板减少在重度肾功能不全（无论是否正在接受透析）患者和中度至重度肝功能损害患者中更常见。

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，或合并应用可降低血红蛋白水平、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，患有重度肾功能不全或中度至重度肝功能损害的患者；接受治疗 10-14 天以上的患者或患慢性感染既往或目前合并接受其他抗菌药物治疗的患者。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。

此外建议，应每周监测接受利奈唑胺的患者的全血细胞计数（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。

在同情性使用研究中，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鼠中，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、革兰阴性菌和革兰阳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。单纯革兰阳性菌感染的患者死亡率相似（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微生物感染。因此，治疗复杂性皮肤和软组织感染时，只有在无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。如确诊或疑诊合并革兰阴性菌病原体感染，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】**）。

抗菌药物相关腹泻和结肠炎

使用几乎所有抗菌药物（包括利奈唑胺）时都曾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。如果疑诊或确诊患有抗菌药物相关结肠炎，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（也包括斯沃）使用中都曾有抗菌药物相关腹泻和结肠炎（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。难辨梭菌的高量产毒株可导致发病率和死亡率升高，这类感染用抗菌药物治疗困难，有可能需要结肠切除。使用抗菌药物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。如果疑诊或确诊抗菌药物相关腹泻或 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菌药物治疗，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。

横纹肌溶解

使用利奈唑胺（包括斯沃）的过程中，有发生横纹肌溶解的报道（见**【不良反应】**）。利奈唑胺应谨慎用于具有横纹肌溶解诱发因素的患者。如果观察到横纹肌溶解的体征或症状

（如肌肉疼痛、压痛或无力、小便黄赤或肌酸磷酸激酶升高等），停用利奈唑胺并进行适当的治疗。

低血糖

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。

低血钠症和/或抗利尿激素分泌失调综合症（Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion，SIADH）

在上市后的应用中，接受利奈唑胺治疗的患者有发生低血钠症和/或抗利尿激素分泌失调综合症（SIADH）的报告。在通报的病例中，体征和症状包括意识模糊、嗜睡、全身无力，且在严重病例中导致呼吸衰竭甚至死亡。应定期监测老年人、使用利尿剂的患者以及其他使用利奈唑胺时有低血钠症和/或抗利尿激素分泌失调综合症（SIADH）风险患者的血清钠浓度。如果出现低血钠症和/或抗利尿激素分泌失调综合症（SIADH）的体征和症状，应停止使用利奈唑胺，并采取适当的支持性措施。

一般注意事项

乳酸酸中毒

应用利奈唑胺过程中，有乳酸酸中毒的报道。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、低碳酸血症或换气过度，需要立即进行临床检查。如果出现乳酸酸中毒，应针对潜在风险权衡继续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事件，如乳酸酸中毒、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】）。

除非临床上合适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类癌综合征和/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、安非他酮、丁螺环酮、5-羟色胺5-HT1受体激动剂（曲普坦类）和阿片类药物包括哌替啶。

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，应立即停用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小时后，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（包括极度激越并发展为谵妄和昏迷）。应当对患者的抗抑郁药停药症状进行监测。

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和具有潜在疾病和/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。

抗菌药物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

重度肾功能不全患者，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、类癌综合症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

重要给药说明

建议患者可在餐前或餐后服用利奈唑胺。

外周和视神经病变

若患者在服用利奈唑胺期间出现视力变化，建议告知医生（见【注意事项】）。

5-羟色胺综合征

若患者在服用 5-羟色胺类药物包括血清素再摄取抑制剂或其他抗抑郁药与阿片类药物，建议告知医生（见【注意事项】）。

导致血压升高的潜在相互作用

- 如果患者存在高血压病史，建议告知医生；
- 建议患者在服用利奈唑胺时，避免食用大量高酪胺含量的食物及饮料。酪胺含量高的食物包括那些通过储存、发酵、盐渍和烟熏来矫味而引起蛋白质变性的食物，例如陈年乳酪、发酵过或风干的肉类、泡菜、酱油、生啤和红酒。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（见【注意事项】）。

乳酸酸中毒

如果患者在服用利奈唑胺期间反复出现恶心或呕吐，建议告知医生（见【注意事项】）。

惊厥

如果患者有癫痫或惊厥史，建议告知医生（见【注意事项】）。

横纹肌溶解

建议患者如果出现横纹肌溶解的体征和症状（包括肌肉疼痛、压痛或无力以及小便黄赤）告知医生（见【注意事项】）。

低血糖症

应告知患者（尤其是糖尿病患者），使用利奈唑胺治疗可能会出现低血糖反应，例如发汗、发抖以及低血糖测量值。如果出现这些反应，患者应联系医生或其他医护人员寻求适当的治疗（见【注意事项】）。

耐药性

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（见【注意事项】）。

腹泻

腹泻是抗菌药物导致的常见问题，通常随着抗菌药物停用而停止。有时在抗菌药物治疗开始后，患者可能发生水样便或血便（伴或不伴胃痉挛和发热），甚至有可能在停用抗菌药物后 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（见【注意事项】）。

不育

告知男性患者，利奈唑胺可能会对生育能力产生可逆的损害（见【药理毒理】）。

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，包括抗抑郁药，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**一般注意事项**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，利福平和口服利奈唑胺合用导致利奈唑胺的 Cmax 降低 21%，AUC_{0-12} 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】

孕妇

已公布的和上市后的孕妇使用利奈唑胺的病例报告中的可用数据显示，未发现与药物相关的重大出生缺陷、流产或母体或胎儿的不良结局。指定人群中重大出生缺陷和流产的背景风险未知。所有妊娠都有出生缺陷、流产或其他不良结局的背景风险。

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。

哺乳

利奈唑胺存在于乳汁中。根据公布的病例报告中可用的数据，婴儿从母乳中获取的利奈唑胺每日剂量约为婴儿建议治疗剂量（每 8 小时 10 mg/kg）的 6%至 9%。尚无利奈唑胺对母乳喂养胎儿有影响的信息；然而，据报道，在接受利奈唑胺治疗的胎儿的临床试验中，腹泻和呕吐是最常见的不良反应（见**【不良反应】**）。尚无有关利奈唑胺对产奶量影响的信息。应考虑胎儿发育和母乳喂养的健康获益，以及母体对利奈唑胺的临床需求和利奈唑胺或潜在的母体状况对母乳喂养婴儿的任何潜在不利影响。哺乳期妇女应慎用本品。

如哺乳期妇女经获益-风险评估，仍需应用本品，建议哺乳期妇女监测母乳喂养婴儿是否存在腹泻和呕吐。

【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】、【用法用量】**和**【临床试验】**）：

- 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（见**【临床试验】**）

- 由对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

在经脑室腹膜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 天以内的早产儿需采用替代利奈唑胺剂量方案，即 10 mg/kg 每 12 小时给药一次（见**【临床药理】－药代动力学－特殊人群－***儿童*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 4mcg/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抑菌浓度为 4mcg/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**【临床药理】－药代动力学－特殊人群－***儿童*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:

在大鼠中，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须改变给药方案。

抗菌药物

氨曲南：当二者合用时，利奈唑胺与氨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。

抗氧化剂

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 $AUC_{0-\infty}$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，伴或不伴利福平 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 Cmax 降低 21% [90% CI, 15%-27%]，AUC_{0-12} 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，可观察到利奈唑胺能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】**中的**药物相互作用**）。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 各二个剂量，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潜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】

在过量事件中，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滤过清除利奈唑胺的资料。当分别给予 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。

【临床药理】

药效学

在一项随机，阳性对照和安慰剂对照交叉的全 QT 间期研究中，40 位健康受试者接受利奈唑胺单次给药 600mg 静脉注射 1 小时，利奈唑胺单次给药 1200mg 静脉注射 1 小时，安慰剂和单次口服阳性对照药。在血浆峰浓度时或其他任何时候，600mg 和 1200mg 剂量的利奈唑胺对 QTc 间期均没有显著影响。

药代动力学

成人单次或多次口服和静注利奈唑胺后的平均药代动力学参数见表10。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 10. 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*** 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＝$AUC_{0-\infty}$ ；多剂量的 AUC＝ $AUC_{0-\tau}$

** 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

Cmax＝最大血浆浓度；Cmin＝最低血浆浓度；Tmax＝达峰时间

AUC＝药时曲线下的面积；$t_{1/2}$＝消除半衰期；CL＝系统消除率

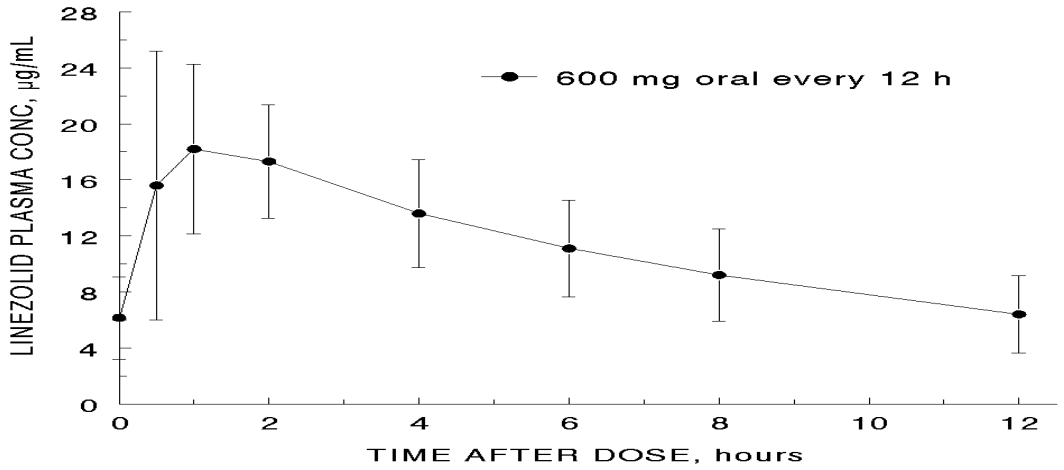


图 1. 600mg, 每 12 小时口服一次，达稳态时利奈唑胺的血浆浓度（平均值 ± 标准差，n＝16）

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 $AUC_{0-\infty}$ 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 比 1；在汗液与血浆中的比率为 0.55 比 1。

代谢：利奈唑胺的主要代谢为吗啉环的氧化，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酶 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），提示有肾小管网的重吸收。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观消除半衰期。

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 11 对受试的儿童患者及健康成人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 Cmax 和分布容积（Vss）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），其清除速率最快，导致与成人相比单剂量给药后全身药物暴露量（AUC）降低和半衰期缩短。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的相似。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 岁儿童患者的给药剂量应为 10mg/kg, 每 8 小时一次。12 岁及其以上的儿童患者给药剂量为 600mg 每 12 小时一次（见**【用法用量】**）。

表 11. 单剂量 10mg/kg 静脉输注或 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	Cmax μg/ml	Vss 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]
婴儿患者 >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（44%） [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 $AUC_{0-\infty}$ ；

** 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 600 mg 或 10mg/kg，最多用至 600mg;

§ 剂量归一化为 600 mg

Cmax＝最大血浆浓度；Vss=分布容积；AUC＝药时曲线下的面积；$t_{1/2}$＝表观消除半衰期；CL＝按体重归一化的系统消除率

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，平均表观清除速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水平。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，二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 12）。尚未在重度肾功能不全患者中，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物蓄积潜在风险间的利弊。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 12. 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	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－依赖性	
				血透结束后*	血透进行时

利奈唑胺					
$AUC_{0-\infty}$,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_{0-48} ,μg·h/ml	7.6(1.9)	11.7(4.3)	56.5(30.6)	185(124)	68.8(23.9)
$t_{1/2}$，小时	6.3(2.1)	6.6(2.3)	9.0(4.6)	NA	NA
代谢产物 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见改变。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。

【临床试验】

成年人

院内获得性肺炎

有临床和放射学证实的院内获得性肺炎的成年患者入选至一个随机、多中心、双盲的研究中。患者治疗 7—21 天。一组患者应用利奈唑胺静脉注射 600mg 每 12 小时一次，另一组给予万古霉素静脉注射 1g 每 12 小时一次。二组均接受氨曲南（1 至 2 克每 8 小时静脉注射一次）合并用药，若有临床指征，氨曲南的疗程可以延长。203 例患者入选利奈唑胺治疗组，193 例患者入选万古霉素治疗组。122（60%）例利奈唑胺治疗组患者和 103（53%）例万古霉素治疗组患者可进行临床评价。利奈唑胺治疗组临床可评价患者中的治愈率为 57%，万古霉素治疗组为 60%。呼吸机相关肺炎的临床可评价患者中，利奈唑胺治疗组患者的治愈率为 47%。万古霉素治疗组为 40%。调整的意向治疗（MITT）患者中，利奈唑胺治疗组有 94 例，万古霉素治疗组患者有 83 例，包括治疗前已分离出致病菌株的患者。MITT 分析利奈唑胺治疗组病人的治愈率为 57%，万古霉素治疗组为 46%。对微生物学可评估患者不同病原体的治愈率见表 13。

表 13. 微生物学可评估的院内获得性肺炎的成年患者治愈检测随访时的治愈率

病原体	治　愈	
	利奈唑胺 n /N(%)	万古霉素 n /N(%)
金黄色葡萄球菌	23/38(61)	14/23(61)
耐甲氧西林金黄色葡萄球菌	13/22(59)	7/10(70)
肺炎链球菌	9/9(100)	9/10(90)

复杂性皮肤和皮肤软组织感染

患复杂性皮肤和皮肤软组织感染的成年患者入选至一个随机、多中心、双盲、双模拟的研究中，比较试验药物静脉给药后转为口服给药，总疗程 10 至 21 天的药物疗效和安全性。一组患者利奈唑胺静脉给药 600mg 每 12 小时一次，然后转成利奈唑胺口服 600mg 片剂每 12 小时一次；另一组苯唑西林静脉给药 2g 每 6 小时一次，然后转为双氯西林口服 500mg 每 6 小时一次。若有临床指征，患者可同时给予氨曲南。入选此研究的患者，利奈唑胺治疗组

有 400 例，苯唑西林治疗组有 419 例。利奈唑胺治疗组有 245 例患者（61%），苯唑西林组 242 例患者（58%）可进行临床评估。利奈唑胺治疗组临床可评估患者治愈率为 90%，苯唑西林组为 85%。调整的意向治疗（MITT）分析包括那些符合入选标准的受试者，利奈唑胺治疗组有 316 例，苯唑西林组有 313 例。利奈唑胺治疗组患者 MITT 分析治愈率为 86%，苯唑西林治疗组为 82%。对微生物学可评估的患者不同病原体的治愈率见表 14。

表 14. 复杂性皮肤和皮肤软组织感染微生物学可评估患者治愈检测随访时的治愈率

病原体	治　　愈	
	利奈唑胺 n/N(%)	苯唑西林/双氯西林 n/N(%)
金黄色葡萄球菌	73/83(88)	72/84(86)
耐甲氧西林金黄色葡萄球菌	2/3(67)	0/0(-)
无乳链球菌	6/6(100)	3/6(50)
化脓链球菌	18/26(69)	21/28(75)

另一试验提供了利奈唑胺治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA）感染的经验。这是一项随机、开放试验，患者为确诊或怀疑 MRSA 感染的成年住院患者。

一组患者接受利奈唑胺静脉给药 600mg 每 12 小时一次，然后转成利奈唑胺片剂口服 600mg 每 12 小时一次。另一组患者接受万古霉素静脉给药 1g 每 12 小时一次。二组患者治疗 7－28 天。若临床需要，病人可合并应用氨曲南或庆大霉素。患 MRSA 皮肤和皮肤软组织感染的、微生物学可评估患者的治愈率在利奈唑胺治疗组为 26/33（79%），在万古霉素组为 24/33（73%）。

糖尿病足感染

伴有临床已证实的复杂性皮肤和皮肤软组织感染（糖尿病足感染）的成年糖尿病患者，随机（按照 2：1 的比例）入选一个多中心、开放的对照临床研究，试验药物静脉或口服给药，总疗程 14 至 28 天。一组患者利奈唑胺静脉或口服给药 600mg 每 12 小时一次；另一组氨苄西林/舒巴坦静脉给药 1.5 至 3g 或者阿莫西林/克拉维酸口服 500mg 至 875mg 每 8 至 12 小时（q8－12h）一次。在氨苄西林/舒巴坦没有上市的国家，静脉给药选用阿莫西林/克拉维酸 500mg 至 2g 每 6 小时（q6h）给药一次。对照组的患者如果足部感染部位检出 MRSA，可用静脉给予万古霉素 1g 每 12 小时一次。两组患者中，如果在感染部位分离出革兰阴性杆菌，可以给予氨曲南 1g 至 2g，每 8 至 12 小时一次。所有的患者可以接受适当的辅助治疗，治疗糖尿病足感染的典型措施如：清创术和减负荷术，绝大多数患者接受了此类治疗。意向治疗（ITT）人群包括，241 例利奈唑胺治疗和 120 例对照药物治疗的患者。212 例（86%）利奈唑胺治疗组患者和 105 例（85%）对照药物治疗组患者作为临床可评估患者。ITT 人群的治愈率，在利奈唑胺治疗组患者为 68.5% (165/241)，对照药物组为 64% (77/120)，评价时将不能判定和缺失的结果归为治疗失败。临床可评估的患者中（除外结果为不能判定和缺失的患者）的治愈率，在利奈唑胺治疗组为 83% (159/192) ，在对照药物组为 73% (74/101)。一项重要的 post-hoc 分析，针对从感染部位或血液中分离出革兰阳性菌的患者，利奈唑胺组 121 例，对照组 60 例，较总体研究人群，这些患者更少有伴发骨髓炎的证据且没有应用被禁用的抗菌药物。根据该分析，利奈唑胺治疗的患者治愈率为 71% (86/121)，对照药物组为 63% (38/60)。未根据辅助治疗对于上述分析进行调整。微生物学可评估患者中不同病原菌的治愈率见表 15。

表 15. 微生物学可评估的糖尿病足感染成年患者治愈检测随访时的治愈率

病原体	治　　愈	
	利奈唑胺 n/N(%)	对照药物 n/N(%)
金黄色葡萄球菌	49/63 (78)	20/29 (69)
耐甲氧西林金黄色葡萄球菌	12/17 (71)	2/3 (67)
无乳链球菌	25/29 (86)	9/16 (56)

万古霉素耐药的肠球菌感染

明确或怀疑为万古霉素耐药的肠球菌感染的成年患者入选至一个随机、多中心、双盲对照的研究中，以高剂量利奈唑胺（600mg 每 12 小时一次，口服或静注）或低剂量利奈唑胺（200mg 每 12 小时一次，口服或静注）治疗 7－28 天。患者可合并应用氨曲南或氨基糖苷类抗菌药物。79 例患者随机进入高剂量组，66 例患者随机进入低剂量组。基线已确定为万古霉素耐药肠球菌感染的意向治疗（Intent -to-treat, ITT）人群包括高剂量组的 65 人和低剂量组的 52 人。

基线确定为万古霉素耐药的肠球菌感染的 ITT 人群中，不同感染的治愈率见表 16。这些治愈率不包括结果缺失或结果不确定的患者。高剂量组患者的治愈率比低剂量组为高，但在 0.05 检验水平，此差别无统计学意义。

表 16. 基线已确定为万古霉素耐药的肠球菌感染的 ITT 成年患者，在治愈检测随访时的治愈率

感染源	治　愈	
	利奈唑胺 600mg 每 12 小时一次 n/N(%)	利奈唑胺 200mg 每 12 小时一次 n/N(%)
所有部位	39/58(67)	24/46(52)
所有部位伴相关菌血症	10/17(59)	4/14(29)
来源不明的菌血症	5/10(50)	2/7(29)
皮肤软组织	9/13(69)	5/5(100)
泌尿道	12/19(63)	12/20(60)
肺炎	2/3(67)	0/1(0)
其它*	11/13(85)	5/13(39)

*包括感染来源如：肝脓肿、胆源性脓毒症、胆囊坏死、肠周脓肿、胰腺炎和导管相关性感染。

儿童患者

革兰阳性微生物所致的感染

一项临床研究提供了利奈唑胺用于治疗儿童患者革兰阳性菌所致感染，包括甲氧西林耐药和敏感的金黄色葡萄球菌和万古霉素耐药的屎肠球菌引起的院内获得性肺炎、复杂性皮肤和皮肤软组织感染和其他感染的安全性和有效性经验。儿童患者的年龄从刚出生至 11 岁，所患的感染已证实或怀疑由革兰阳性菌所致，患者被入选至一个随机、开放的、阳性药物对照的临床研究中。一组患者每 8 小时按 10mg/kg 静脉输注利奈唑胺，随后改为每 8 小时按 10mg/kg 口服利奈唑胺混悬剂。第二组患者根据年龄和肾清除率，按 10-15mg/kg 每 6-24 小时静脉输注万古霉素。证实为万古霉素耐药的肠球菌感染的患者入选第三组，每 8 小时按 10mg/kg 静注或口服利奈唑胺。所有的患者治疗 10-28 天，如有临床指征可合并应用针对革兰阴性菌感染的抗菌药物。在意向治疗的患者（ITT）人群中，206 例患者随机入选利奈唑胺组，102 例患者随机入选万古霉素组。117 例（57%）利奈唑胺组的患者和 55 例（54%）万古霉素组的患者为临床可评估患者。意向治疗的患者中，利奈唑胺组和万古霉素组的治愈

率分别为 81%和 83%（95%的置信区间；-13%，8%）。在临床可评估的患者中，利奈唑胺组和万古霉素组的治愈率均为 91%（95%的置信区间；-11%，11%）。调整的意向治疗患者，即意向治疗患者中在入选时从患者的感染部位或血中分离到革兰阳性菌的患者，利奈唑胺组和万古霉素组的治愈率分别为 80%和 90%（95%的置信区间；-23%, 3%）。在意向治疗患者、调整的意向治疗患者和临床可评估患者中的治愈率见表 17。研究结束后，另外 13 例年龄在 4 天至 16 岁的患者进入研究的开放延长期，入选到本研究的 VRE 组。表 18 所示为：微生物学可评估的患者中各病原体的临床治愈率，包括延长期研究中入选的万古霉素耐药的屎肠球菌感染的患者。

表 17. 在总体人群中的意向治疗儿童患者、调整的意向治疗儿童患者和临床可评估儿童患者中，在治愈检测随访时的治愈率， 按入选时的所选诊断列表

人群	意向治疗的患者		调整的意向治疗的患者*		临床可评估的患者	
	利奈唑胺 n/N (%)	万古霉素 n/N (%)	利奈唑胺 n/N (%)	万古霉素 n/N (%)	利奈唑胺 n/N (%)	万古霉素 n/N (%)
任何诊断	150/186 (81)	69/83 (83)	86/108 (80)	44/49 (90)	106/117 (91)	49/54 (91)
复杂性皮肤和皮肤软组织感染	61/72 (85)	31/34 (91)	37/43 (86)	22/23 (96)	46/49 (94)	26/27 (96)
院内获得性肺炎	13/18 (72)	11/12 (92)	5/6 (83)	4/4 (100)	7/7 (100)	5/5 (100)

*调整的意向治疗患者（MITT） =意向治疗的患者（ITT）中在入选时分离到革兰阳性病原体者

表 18. 革兰阳性病原体感染的微生物学可评估的儿童患者在治愈检测随访时的治愈率

病原体	微生物学可评估	
	利奈唑胺 n/N (%)	万古霉素 n/N (%)
万古霉素耐药的屎肠球菌	6/8 (75)*	0/0 (-)
金黄色葡萄球菌	36/38 (95)	23/24 (96)
甲氧西林耐药的*金黄色葡萄球菌*	16/17 (94)	9/9 (100)
化脓性链球菌	2/2 (100)	1/2 (50)

* 包括来自本研究开放延长期入组的 7 例患者

【药理毒理】

药理作用

利奈唑胺属于噁唑烷酮类合成抗生素，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 中的点突变（2576 位的鸟嘌呤被胸腺嘧啶取代）有关。通过染色体基因编码 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 cfr 基因（氯霉素-氟本尼考耐药基因）所介导，该基因可在葡萄球菌间转移。

<u>与其他抗菌药物的相互作用</u>

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、氨曲南、氨苄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株具有活性 ：

革兰阳性菌：

粪肠球菌（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。

革兰阳性菌

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

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 19 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。该法使用浸有 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 19 所示。

表 19. 利奈唑胺的敏感性试验解释标准

病原菌	最低抑菌浓度（mg/L）			抑菌圈直径（mm）		
	敏感（S）	中介（I）	耐药（S）	敏感（S）	中介（I）	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。微小菌落的微弱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] 由于目前缺乏对耐药菌株的数据，因此无法对除“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试验室进一步检测。

药敏报告“敏感”表示，如果抗菌药物在感染部位达到通常可达到浓度，则可能抑制病原体的生长。报告“中介”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。该分类意味着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。标准利奈唑胺粉末应提供表 20 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 20 中的标准。

表 20. 可接受的利奈唑胺质量控制范围

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的敏感性试验的验证。

毒理研究

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

成年雌性大鼠于交配前 14 天至妊娠第 7 天经口给予利奈唑胺 100mg/kg/天的剂量时，不影响其生育力或生殖能力。当成年雄性大鼠给予≥50mg/kg/天的剂量时（以 AUC 计，该剂量相当于或大于预期人体暴露量），能可逆性地降低雄性大鼠的生育力和生殖能力。对生育力的可逆性作用是由改变精子生成介导的。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。犬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，其暴露量最高达 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。

在器官发生期给药，以 AUC 计，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，小鼠在预期人体暴露量的 6.5 倍时可见胚胎-胎仔死亡。雌性大鼠自器官发生期至哺乳期给药，在相当于预期人体暴露量的剂量下，幼仔出生后存活率降低。

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。小鼠在妊娠第 6 至 16 天经口给予剂量为 450mg/kg/天（以 AUC 计，相当于预期人体暴露量的 6.5 倍）时，可见着床后胚胎死亡增加（包括整窝丢失）、胎仔体重降低、肋软骨融合发生率增加。在 150mg/kg/天的剂量下，未见母体毒性和胚胎-胎仔发育毒性。未观察到胎仔畸形。

在大鼠中，于妊娠第 6 至 17 天经口给予剂量为 15、50mg/kg/天（以 AUC 计，分别为预期人体暴露量的 0.22 倍或大致相当）时可见轻度胎仔毒性，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。未观察到胎仔畸形。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（以 AUC 计，相当于预期人体暴露量的 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。未观察到胎仔畸形。

雌性大鼠在妊娠期至哺乳期（妊娠第 6 天至哺乳第 20 天）给予 50mg/kg/天（以 AUC 计，约相当于预期人体暴露量），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期大鼠的乳汁分泌，乳汁中的浓度与母体血浆浓度相似。

根据大鼠研究的结果，利奈唑胺可能会对男性患者的生育能力产生可逆的损害。

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。

其它

在幼龄和成年的大鼠和犬中，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，以及循环中红细胞、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衰竭。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原因。

大鼠连续 6 个月经口给予利奈唑胺，80mg/kg/天剂量组雄性动物观察到坐骨神经出现不可逆的、轻微到轻度的轴突变性；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。

【贮藏】

避光，密闭，在 15－30°C（59－86°F）条件下保存。

【包装】

10 片/盒水泡眼包装

【有效期】

36 个月

【执行标准】

进口药品注册标准 JX20130142 且符合《中国药典》现行版要求。

【批准文号】

药品批准文号：国药准字 HJ20181089

【上市许可持有人】

名　　称：Pfizer Pharma GmbH

注册地址：Friedrichstr. 110 10117 Berlin Germany

【生产企业】

企业名称：Viatris Pharmaceuticals LLC

生产地址：Road 689 Km 1.9, Vega Baja, Puerto Rico (PR) 00693, United States (USA)

【包装厂】

名称：Viatris Pharmaceuticals LLC; Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

地址：Road 689 Km 1.9, Vega Baja, Puerto Rico (PR) 00693, United States (USA); Mooswaldallee 1 79108 Freiburg Im Breisgau Germany

【境内责任人】

名　　称：辉瑞投资有限公司

地　　址：上海市南京西路 1168 号中信泰富广场 36 层

联系方式：400 910 0055