

利奈唑胺葡萄糖注射液说明书

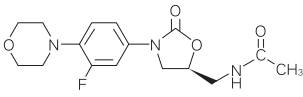
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【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：Linazolidan Putaotang Zhusheyey

【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：C₁₄H₁₆FN₂O₄
分子量：337.35

辅料为枸橼酸钠、枸橼酸、葡萄糖、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菌株引起的下列感染：
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对感染性状况可能有助于经验性治疗的选择。

在对照临床试验中，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】

100ml：利奈唑胺0.2g与葡萄糖4.57g（按C₁₄H₁₆FN₂O₄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			10-14
社区获得性肺炎，包括伴发的菌血症	每8小时， 10 mg/kg 静注或口服*	每12小时， 600mg 静注或口服*	
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， 10 mg/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， 10 mg/kg口服*	成人， 每12小时， 口服400mg* 青少年， 每12小时， 口服600mg*	

*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10mg/kg每12小时给药，当临床效果不佳时，应考虑调整至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症状。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）的变化范围更广。当儿童患者的临床症状未达最佳时，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】）。
在对照临床试验中，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

利奈唑胺葡萄糖静脉注射剂为单次使用的中硼硅玻璃输液瓶。静脉给药时，应在使用前目视微粒物质。检查是否有微粒渗漏。鉴于无菌状况可能受损害，若发现污染应丢弃溶液。
利奈唑胺葡萄糖静脉注射剂应在30至120分钟内经静脉输注完毕。不能将此葡萄糖输液制剂串联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静脉注射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，利奈唑胺葡萄糖静脉注射剂与下列药物通过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、吡喹酮、硫代硫酸钠、红霉素乳糖酸盐、苯妥英钠和甲氧苄啶-磺胺甲异噁唑。此外，利奈唑胺葡萄糖静脉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，在应用利奈唑胺葡萄糖静脉注射液前及使用后，应使用与利奈唑胺葡萄糖静脉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，0.9%氯化钠注射液，乳酸林格氏液。在使用时方可拆除输液瓶的外包装套。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】

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并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试验中，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。利奈唑胺最明显的不良事件为腹泻（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试验中，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	3.5	2.0
失眠	2.7	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、皮疹、舌褪色。

表3为不同剂量利奈唑胺的阳性药物对照临床试验中，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试验中，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)
感染和感染	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、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		低钠血症			过敏反应
代谢和营养异常			低钠血症		乳酸性酸中毒*
精神系统异常	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、触觉异常			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*、视物模糊变化*、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	肺炎、胃炎、胃酸、口干、舌炎、便秘、口腔炎、舌褪色或舌病	牙表面变色、腹痛、		
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	皮疹、痤疮	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	血尿酸升高	肾衰竭、肌酐酶升高、多尿			
生殖系统异常		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			
实验室检查	生化：肌酐、肌酐酶、尿酸、脂酶、淀粉酶、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：中性粒细胞或嗜酸性粒细胞增加、中性粒细胞减少。	生化：肌酐酶升高、非空腹血糖降低、血清尿酸升高或降低、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）。

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试验中，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轻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1g每12小时口服一次），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试验中，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
咽喉炎	2.9	1.6	0.5	1.0
咳嗽	0	0	2.8	2.0
低钾	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
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10mg/kg每12小时口服一次或头孢羟氨苄按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60mg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5为III期阳性药物对照的临床试验中，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试验中，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
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
嗜酸粒细胞增多	0.4	0.8	1.9	1.0
非注射部位的	0.8	0.4	1.4	2.0
瘙痒症				
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氨苄按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60mg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试验中，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%。在另两项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【注意事项】）。

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。成人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试验中，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 ⁹ /mm ³)	0.7	0.8	3.0	1.8
白细胞(×10 ⁹ /mm ³)	0.2	0.6	2.2	1.3
中性粒细胞 (×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小时静注一次；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试验中，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		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小时静注一次；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试验中，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**		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)	0.0	0.0	15.7	12.4
血小板(×10 ⁹ /mm ³)	0.0	0.4	12.9	13.4

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，则应考虑停用。如果疑诊或确诊抗生素相关腹泻或CADAD，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。

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，但是应警惕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**乳酸性酸中毒**，应针对潜在风险继续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】）。因此，利奈唑胺禁止与5-羟色胺类药物合用（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、5-羟色胺 5HT1A受体激动剂（曲普坦类）、哌啶烷、安非他酮或丁螺环酮。

当临床上利奈唑胺与5-羟色胺类药物同时使用时，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反应的危险，应立即停用5-羟色胺类抗抑郁药或使用利奈唑胺。患者应接受两周（如使用哌罗汀则为五周）监测或直到最后剂利奈唑胺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，有视神经病变的报道。

如患者出现视力的损害的症状，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，应进行治疗利益与潜在风险的评价，以判断是否继续使用。

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，在抗抑郁药剂量下，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MAOI抑制作用的药物患者身上获得的利奈唑胺安全性数据非常有限。因此，在这些患者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群的过度生长。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。

进食富含酪氨酸食物时使用

应告知患者避免进食大量富含酪氨酸的食物。

患者用药信息

应告知如下信息：

- 如果患者患有高血压病时，应告知医生；
- 当应用利奈唑胺时，应避免食用大量高酪氨酸含量的食物及饮料。每餐摄入的酪氨酸量应低于100mg。酪氨酸含量高的食物包括那些通过储存、发酵、盐渍和烟熏来腌制或引起蛋白质变性的食物，例如陈年奶酪（每盎司含0至15mg酪氨酸）；发酵过或风干的肉类（每盎司含1-8mg酪氨酸）；泡菜（每8盎司含8mg酪氨酸）；香酱（每茶匙含5mg酪氨酸）；生啤（每12盎司含4mg酪氨酸）；红酒（每8盎司含0-6mg酪氨酸）。如果长时间贮存或存不当的冷藏，任何一种富含蛋白质的食物其酪氨酸含量可能会增加。
- 如果患者正在服用含盐防腐剂亚硫酸盐或苯丙氨酸的药物，如抗感染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。

- 出现视力的改变时，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（伴或不伴肠痉挛和发热），甚至有可能在停药后数天至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良好，仍应当按照医嘱准确服药。用药的漏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【注意事项】中的要求进行临床评估。

强CYP450诱导剂：在一项健康志愿者中的研究，利福平口服利奈唑胺合用导致利奈唑胺的C_{max}降低21%，AUC₀₋₁₂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期大鼠的乳汁中。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风险在时，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中感染时的安全性和有效性已得到了相应的证实，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。

• 由耐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。

在经实验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10mg/kg每12小时给药一次（见【药代动力学】和【用法用量】）。

在有限的临床经感中，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，尤其是在对于利奈唑胺最低抑菌浓度为4mcg/ml的病原体，在进行了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【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关安全性和有效性的差异。

【药物相互作用】

通过细胞色素P450代谢的药物

在大量中，利奈唑胺不是细胞色素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IA2、2C9、2C19、2D6、2E1和3A4）的活性。所以，预计利奈唑胺不会影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

氨基糖甙：当二者合用时，利奈唑胺与氨基糖甙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。受试者在第1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（800IU/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，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），可能引起相似或较轻的变化。

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本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。

酪酸：当健康成人受试者同时接受利奈唑胺及超过100mg的酪酸时，可出现明显的增压反应。所以，应用利奈唑胺的患者应避免食用酪酸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）和盐酸苯丙醇胺（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每剂，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，维持肾小球滤过。血液透析可能加速利奈唑胺的清除。在Ⅲ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。尚无血液透析或血液透析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。

【药理毒理】

药理学作用

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核糖复合物，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球形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耐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位的鸟嘌呤被腺嘌呤取代）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。这种耐药性位于于质粒上的cfr基因（氯霉素-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、氨基糖甙、氧氟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16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。

革兰阳性菌

粪肠球菌（包括耐万古霉素耐菌株）

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院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。应采用标准法（肉汤法和/或琼脂法）来测定MIC。MIC值应根据表16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30μg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

表10. 利奈唑胺的敏感性试验标准

病原菌	最低抑菌浓度 (mg/L)			抑菌圈直径 (mm)		
	敏感 (S)	中度 (I)	耐药 (S)	敏感 (S)	中度 (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 ^a	≤2	-	-	≥21	-	-
肺炎链球菌以外的链球菌属 ^a	≤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。

由于目前缺乏针对耐药菌株的数据，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“中度敏感”表示，该结果是不确定的，如果微生物对临床可用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、不受控制的化学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试剂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提供表11所示的MIC值范围。对于采用30μg利奈唑胺纸片的扩散法，应达到表11中的标准。

表11. 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属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）、体外顺序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和生殖能力。当成年雌性大鼠给予≥50mg/kg/天的剂量时（根据AUC计算，该剂量相当于大于人预期暴露量），能可逆性地降低雌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1岁的儿童患者平均AUC的1.7倍），发现可轻度降低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，其暴露量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、宫内产仔期（出生后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。

在鼠中，仅在导致母体毒性（临床剂量和体重增量降低）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，可见着床后胎死死亡增加（包括胚胎丢失）、胎仔体重降低、肋软骨联合发生率增加。

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）时可见胚胎毒性，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，可见轻致母体毒性，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能哺乳期大量的乳汁分泌，乳汁中的浓度与母体血浆浓度相似。

致毒性

未进行动物终生致毒性试验以评价利奈唑胺的潜在致毒性。

其他

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/造血血减少、脾脏和肝脏的额外造血血减少，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体现。

大鼠连续6个月经口给予利奈唑胺，80mg/kg/天剂量雄性动物观察到骨骨髓造血出现不可逆的、轻度到轻度的轴突变性；该剂量组在3个月中期检测时也发现1只雄性动物出现造血组织神经致敏性。为研究视神经变性的证据，对视网膜组织进行灵敏的形态学评估。在给药6个月后，2只雄性大鼠可见致低至中度的视神经变性，但由于该异常发现为良性改变，且分布不均衡，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老年大鼠自发性单侧视神经变性相似，可能是某些背景性变化的加剧。

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。

利奈唑胺的剂量	Cmax μg/ml	Cmin μg/ml	Tmax hrs	AUC ^a 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)	1