

非CYP3A4相關的交互作用－使用methylprednisolone時可能會發生的其它交互作用與影響如以下的表1所示。

表1列出並說明了使用methylprednisolone時最爲常見且(或)具臨床重要性的藥物交互作用或影響。

表1. 使用methylprednisolone時的重要藥物或物質交互作用/影響

藥物類別或類型 - 藥物或物質	交互作用/影響
抗菌劑 <ul style="list-style-type: none">ISONIAZID	CYP3A4抑制劑。此外，methylprednisolone也可能會增加isoniazid的乙酰化速率與清除率。
抗生素、抗結核病藥物 <ul style="list-style-type: none">RIFAMPIN	CYP3A4誘導劑
抗凝血劑(口服)	Methylprednisolone對口服抗凝血劑的影響並不盡相同。有報告指出，與皮質類固醇同時投予時，抗凝血劑的作用會增強，也有報告指出其作用會減弱。因此，應監測凝血指標，以維持期望的抗凝血效果。
抗癲癇藥物 <ul style="list-style-type: none">CARBAMAZEPINE	CYP3A4誘導劑(及作用受質)
抗癲癇藥物 <ul style="list-style-type: none">PHENOBARBITAL PHENYTOIN	CYP3A4誘導劑
抗膽鹼藥物 <ul style="list-style-type: none">神經肌肉阻斷劑	皮質類固醇可能會影響抗膽鹼藥物的作用。 <p>1) 將高劑量的皮質類固醇與抗膽鹼藥物(如神經肌肉阻斷劑)併用時，曾有發生急性肌肉病變的報告。(其它資訊請參見4.4節使用特殊警語及特殊注意事項中的肌肉骨骼影響)</p> <p>2) 在使用皮質類固醇的病人中，曾有對pancuronium與vecuronium之神經肌肉阻斷作用產生拮抗作用的報告。可能所有的競爭性神經肌肉阻斷劑都會發生這種交互作用。</p>
抗膽鹼鹼酶	類固醇可能減少抗膽鹼鹼酶對於重症肌無力的療效。
抗糖尿病藥物	由於皮質類固醇可能會升高血糖濃度，因此可能須調整抗糖尿病藥物的劑量。
止吐劑 <ul style="list-style-type: none">APREPITANT FOSAPREPITANT	CYP3A4抑制劑(及作用受質)
抗黴菌藥物 <ul style="list-style-type: none">ITRACONAZOLE KETOCONAZOLE	CYP3A4抑制劑(及作用受質)
抗病毒劑 <ul style="list-style-type: none">HIV-蛋白酶抑制劑	CYP3A4抑制劑(及作用受質) <p>1) 蛋白酶抑制劑，如indinavir與ritonavir，可能會升高皮質類固醇的血中濃度。</p> <p>2) 皮質類固醇可能誘導HIV蛋白酶抑制劑代謝，造成其血藥濃度降低。</p>
芳香環轉化酶抑制劑 <ul style="list-style-type: none">AMINOGLUTETHIMIDE	Aminoglutethimide所引發的腎上腺抑制作用可能會加劇長時間使用糖皮質素治療所造成的內分泌變化。
鈣離子通道阻斷劑 <ul style="list-style-type: none">DILTIAZEM	CYP3A4抑制劑(及作用受質)
避孕藥(口服) <ul style="list-style-type: none">ETHINYLESTRADIOL/NORETHINDRONE	CYP3A4抑制劑(及作用受質)
葡萄柚汁	CYP3A4抑制劑
免疫抑制劑 <ul style="list-style-type: none">CYCLOSPORINE	CYP3A4抑制劑(及作用受質) <p>1) 同時使用cyclosporine與methylprednisolone可能會發生相互抑制代謝作用的反應，這可能會升高其中一種藥物或兩種藥物的血中濃度。因此，單獨使用其中一種藥物時曾伴隨發生的不良事件在合併使用時可能會更容易發生。</p> <p>2) 同時使用methylprednisolone與cyclosporine曾有發生痙攣反應的報告。</p>

免疫抑制劑 <ul style="list-style-type: none">CYCLOPHOSPHAMIDE TACROLIMUS	CYP3A4作用受質
巨環類抗菌劑 <ul style="list-style-type: none">CLARITHROMYCIN ERYTHROMYCIN	CYP3A4抑制劑(及作用受質)
巨環類抗菌劑 <ul style="list-style-type: none">TROLEANDOMYCIN	CYP3A4抑制劑
NSAIDs(非類固醇抗發炎藥) <ul style="list-style-type: none">高劑量阿斯匹靈(acetylsalicylic acid)	1) 將皮質類固醇與NSAIDs併用時，胃腸道出血及潰瘍的發生率可能會升高。 <p>2) Methylprednisolone可能會升高高劑量阿斯匹靈的清除率，可造成水楊酸的血清濃度降低。一旦停用methylprednisolone治療，可造成水楊酸的血清濃度增加，提高水楊酸中毒的風險。</p>
排鉀藥物	將皮質類固醇與排鉀藥物(如利尿劑)合併投予時，應嚴密觀察病人是否出現低血鉀的現象。將皮質類固醇與amphotericin B、xanthines或β2作用劑併用時，發生低血鉀現象的風險也會升高。

不相容性

為避免發生相容性與安定性方面的問題，建議將methylprednisolone sodium succinate和其它透過IV途徑投予的藥物分開給藥。在溶液中會與methylprednisolone sodium succinate呈物理學不相容狀態的藥物包括但不侷限於：allopurinol sodium、doxapram hydrochloride、tigecycline、diltiazem hydrochloride、calcium gluconate、vecuronium bromide、rocuronium bromide、cisatracurium besylate、glycopyrrolate、propofol。(其它相關資訊請參見**6.2節不相容性**)

4.6 生育力、懷孕及哺乳

皮質類固醇已在動物試驗中證實會損害生育力。(請參閱

5.3臨床前安全性資料)。

在一些病人，類固醇可能造成精子的活動力和數量增加或減少。

懷孕

動物研究指出當投予母體高劑量皮質類固醇時，可能導致胎兒畸形。然而，並無研究顯示皮質類固醇對於孕婦投予會造成胎兒先天性畸形。由於methylprednisolone sodium succinate藥物尚未有足夠的人體生殖研究，故此藥品只應在經過謹慎評估對母親和胎兒的益處/風險比後，才可於孕婦使用這項醫療產品。有些皮質類固醇會快速通過胎盤。一項追溯性研究發現，在接受皮質類固醇治療之母親所生下的嬰兒中，低出生體重的發生率有升高的現象。在人體，低出生體重的風險似乎與劑量有關，而施用較低劑量的皮質類固醇可能會將風險最小化。懷孕過程中，接受相當劑量皮質類固醇療法的孕婦，胎兒出生後必須小心觀察評估，是否出現腎上腺皮質機能不全的徵象，雖然孕婦子宮中的胎兒暴露於皮質類固醇的治療下少有新生兒腎上腺功能不全的情況發生。目前對於胎兒在母親分娩及生產過程中接受皮質類固醇的影響是未知的。

在懷孕期間長期使用皮質類固醇治療之母親所生下的嬰兒中，曾觀察到白內障的現象。Benzyl alcohol會通過胎盤。(請參閱**4.4使用特殊警語及特殊注意事項**。)

哺乳

皮質類固醇會於乳汁中分泌。分佈在乳汁中的皮質類固醇，可能令餵哺母乳之嬰兒的生長受到抑制，並干擾內生性糖皮質素的生成。由於目前尚未對人類以糖皮質素進行過適當的生殖研究，因此，在考量對授乳婦的治療效益下，須在停止授乳或停止用藥間做一選擇。

4.7 駕車或操作機械能力之影響

皮質類固醇對於駕車或操作機械能力之影響尚未進行有系統之評估。使用皮質類固醇治療後可能會發生不良的影響，如頭昏、眩暈、視覺障礙及疲倦。如果發生這些影響，病人不可開車或操作機械。

4.8 副作用

使用禁用的椎管內/硬脊膜外給藥，有下列不良反應的報告：蜘蛛膜炎、功能性胃腸道疾病/膀胱功能異常、頭痛、腦膜炎、輕癱/偏癱、癲癇(seizure)、感覺障礙。

表2. 藥物不良反應列表

系統器官類別 (MedDRA 18.0版)	藥物不良反應
感染及寄生血液及淋巴系統失調	伺機性感染、感染、腹膜炎# <p>白血球增多</p>
免疫系統失調	藥物過敏、過敏性反應、類過敏性反應
內分泌失調	類庫興氏症候群、腦下垂體功能低下、類固醇戒斷症候群
代謝及營養失調	代謝性酸中毒、鈉滯留、體液滯留、低血鉀性鹼中毒、血脂異常、葡萄糖耐受不良、糖尿病病人對胰島素(或口服降血糖劑)的需要量增加、脂肪過多(lipomatosis)、血中尿素升高、食慾增加(可能導致體重增加)

精神失常	情感疾患(包括憂鬱情緒、欣快情緒、情緒不穩定、藥物依賴性、自殺想法)、精神疾患(包括狂躁、妄想、幻覺、感覺失調症)、心理異常、人格改變、意識混亂狀態、焦慮、情緒波動、行為異常、失眠、易怒
神經系統疾患	硬脊膜脂肪過多症、顱內壓增高(合併視神經乳頭水腫[良性顱內高壓])、癲癇(seizure)、健忘、認知功能失調、頭昏、頭痛
眼睛疾患	脈絡膜視網膜病變、白內障、青光眼、眼球凸出
耳朵及內耳疾患	眩暈
心臟疾患	鬱血性心臟衰竭(感受性高的病人)、心律不整
血管疾患	血栓、高血壓、低血壓
呼吸、胸腔及縱膈方面	肺栓塞、打嗝
胃腸道方面	胃潰瘍(可能伴有胃潰瘍性穿孔及胃潰瘍性出血)、腸道穿孔、胃出血、胰臟炎、腹瘍性食道炎、食道炎、腹脹、腹瀉、腹瀉、消化不良、噁心
肝膽方面	肝炎†
皮膚及皮下組織方面	血管性水腫、多毛症、皮膚點狀出血(petechiae)、癬斑、皮膚萎縮、紅斑、多汗、皮膚條紋、皮疹、搔癢、蕁麻疹、痤瘡、皮膚色素不足
骨骼肌及結締組織疾患	肌肉無力、肌痛、肌肉病變、肌肉萎縮、骨質疏鬆症、骨壞死、病理性骨折、神經源性關節病變、關節痛、生長遲滯
生殖系統及乳房方面	月經不規則
一般副作用及給藥部位情形	癒合不良、周邊水腫、疲倦、不適、注射部位反應
臨床研究	眼內壓增加、碳水化合物耐受性降低、血鉀降低、尿鈣升高、丙胺酸轉胺酶升高、冬冬胺酸轉胺酶升高、血中鹼性磷酸酶增加、血中尿素升高、皮膚測試的反應受抑制*
創傷、中毒及手術併發症	脊椎壓迫性骨折、肌腱裂傷

*非MedDRA常用詞彙。

†靜脈投藥曾有肝炎的報告(見**4.4節，使用特殊警語及特殊注意事項**)。

#腹膜炎可能是腸胃道疾病主要呈現出的徵象或症狀，如穿孔、阻塞或胰臟炎(見**4.4節，使用特殊警語及特殊注意事項**)。

4.9 藥物過量

皮質類固醇無急性藥物過量臨床症候群。皮質類固醇使用過量後發生急性毒性反應及/或死亡的報告極爲罕見。如果使用過量，並無特定的解毒劑；應採取支持性與症狀性的處置措施。

Methylprednisolone可以經由透析排除。

5.0 藥理學性質

5.1 藥效藥劑學特性

Methylprednisolone是具強效抗發炎的類固醇。其抗發炎效力比prednisolone強，而引發鈉水滯留的能力則傾向比prednisolone小。

Methylprednisolone sodium succinate與methylprednisolone有相同的代謝及抗發炎作用，當注射投與相等莫耳數的兩成分時，在生理活性上是相等的。在靜脈注射給藥後，可依嗜酸性球數量的減少得知Methylprednisolone sodium succinate與hydrocortisone的相對強度至少是4比1。此強度比例關係係在兩種成分的口服劑型上，也是非常一致的。

5.2 藥物動力學特性

Methylprednisolone的藥物動力學呈線性分佈，且不受投藥途徑的影響。

吸收：

在14個成年健康男性的自願受試者中，以肌肉注射藥物methylprednisolone sodium succinate 40毫克的劑量，在1小時可達到平均最高濃度爲454 ng/mL。在第12小時，methylprednisolone的血漿中濃度已下降至31.9 ng/mL。在給藥後18小時，就無法偵測methylprednisolone的濃度。依照血漿水平－時間下面積觀察藥物完整的吸收情形，發現該藥在同劑量下，以肌肉注射及靜脈注射方式有相同的吸收。

研究結果證實，不論何種路徑投與methylprednisolone sodium succinate皆可以快速且大量轉換成具活性的methylprednisolone。以靜脈注射及肌肉注射投與其自由態的methylprednisolone，其吸收程度是相等的，且明顯大於口服溶液或是口服錠劑的投藥途徑。該藥無論是靜脈注射後多數以hemisuccinate到達全身循環，或是肌肉注射後隨即把組織中酯類轉換成自由態的methylprednisolone而吸收，其靜脈注射及肌肉注射投與的吸收程度是相等的。

分佈：

Methylprednisolone會廣泛分佈進入身體組織、通過血腦障蔽、並且會分泌至乳汁。其擬似分佈體積約爲1.4公升/公斤，Methylprednisolone在人體內的血漿蛋白結合率約爲77%。

代謝：

在人體內，methylprednisolone會在肝臟代謝成不具活性的

代謝物；主要的代謝物爲20α-hydroxymethylprednisolone與20β-hydroxymethylprednisolone。

肝臟中的代謝主要是透過CYP3A4的作用。(關於因CYP3A4所媒介之代謝作用而發生的藥物交互作用，請參見**4.5節藥物交互作用**段落中的說明)和許多CYP3A4受質一樣，methylprednisolone可能也是ATP結合匣(ATP-binding cassette；ABC)運輸蛋白-p-糖蛋白的作用受質，因此也可能影響其它藥物的組織分佈，並發生交互作用。

排泄：

Methylprednisolone的平均排除半衰期在1.8至5.2小時的範圍內。其全身清除率約爲5至6毫升/分鐘/公斤。

5.3 臨床前的安全性資料

安全性藥理學以及重複給藥毒性的傳統研究中，並未發現任何非預期的危害。在重複給藥研究中所觀察到的毒性反應和持續投予腎上腺皮質類固醇時預期會發生的毒性反應相同。

致癌性：

Methylprednisolone的致癌性尚未在齧齒動物中正式評估。在小鼠和大鼠測試其他糖皮質激素致癌性的結果差異很大。然而，已發表的研究指出，在雄性大鼠飲用水中加入其他類似的糖皮質激素(包括：budesonide、prednisolone，triamcinolone acetonide)，會增加罹患肝細胞腺瘤和肝細胞癌的機率。這些致瘤反應在劑量低於一般臨床使用劑量(以體表面積mg/m²計算)。

突變性：

Methylprednisolone尚未正式評估過其基因毒性。然而，與methylprednisolone結構類似的methylprednisolone sulfonate，在有或無代謝活化的*Salmonella typhimurium* (250至2,000 µg/plate)進行的細菌基因突變分析，或在中國倉鼠卵巢細胞(2,000至10,000 µg/mL)進行的哺乳動物細胞基因突變分析中，都沒有致突變性。劑量5至1,000 µg/mL的methylprednisolone sulteponate在原代大鼠的肝細胞中不會誘發非預期DNA合成。此外，回顧已發表的資料指出與methylprednisolone結構類似的prednisolone farnesylate (PNF)，在劑量312至5,000 µg/plate的*Salmonella typhimurium*和*Escherichia coli*菌株中無論有沒有代謝活化都沒有致突變性。在中國倉鼠的纖維母細胞細胞株中，PNF在測試最高濃度1,500 µg/mL且有代謝活化時會稍微增加產生結構性染色體畸變的發生率。

生殖毒性：

施用於大鼠時已證實皮質類固醇會減低生育力。在雄性大鼠連續6週皮下注射皮質類固醇(0、10和25 mg/kg/day)後，和未接受治療的雌性交配。在第15天後高劑量減少至20 mg/kg/day。觀察到交配栓減少，這可能是因附屬器官重量減輕所致。著床和胚胎存活的數量減少。

對許多物種使用相當於人類使用劑量的皮質類固醇，已證實具有致畸性。動物生殖試驗中證實，糖皮質激素如methylprednisolone，會增加畸形(唇顎裂、骨骼畸形)、胚胎胎兒死亡(例如，被吸收的增加)以及子宮內生長遲緩的發生率。

6.0 藥劑學性質

6.1 賦形劑列表

藥品小瓶：單水磷酸二氫鈉(Monobasic sodium phosphate monohydrate)、無水磷酸氫二鈉(Dibasic sodium phosphate driered)、氫氧化鈉。

溶劑小瓶：注射用水、苯甲醇(Benzyl alcohol)。

6.2 不相容性

本品與靜脈投藥混合物內其它藥物的相容性與安定性，係依據混合物pH值、濃度、時間、溫度、以及藥物自身的溶解度而定，因此，為避免相容性與安定性問題，建議與其它藥品分開投藥，這包括靜脈推注、靜脈medication chamber或靜脈“piggy-back”溶液的投藥途徑。(其它相關資訊請參見**4.5節藥物交互作用**)

6.3 儲存

有效期限(月/年)標示於包裝上“EXP”後方(EXP=有效期限)。

6.4 儲存的特別注意事項

未經調製前，本品須儲存於30°C以下。經調製妥的溶液可放置於30°C以下，但須於混合後48小時內使用。

6.5 包裝

舒汝美卓佑注射劑小瓶附溶劑小瓶。

6.6 處置及其它操作的特別注意事項

配製溶液

配製靜脈輸注用溶液時，請先依指示調製methylprednisolone sodium succinate。開始治療時可以至少5分鐘(e.g., 不超過250毫克的劑量)到至少30分鐘(e.g., 大於250毫克的劑量)的時間靜脈輸注投予methylprednisolone sodium succinate。後續的劑量或可以同樣的方式抽取及投予。如果需要，可將本藥稀釋後投予，稀釋的方式爲將調製好的注射液與5%葡萄糖水溶液、生理食鹽水、或是含有5%葡萄糖水溶液與0.45%或0.9%氯化鈉溶液混合。

調製後的溶液(reconstituted solution)進一步稀釋後用於輸注時：稀釋後的溶液若存放於20-25°C，須於3小時內使用，若存放於2-8°C，須於24小時內使用。

版本：CDS 20201015-1

製造廠：
Pfizer Manufacturing Belgium N.V.
廠 址：
Rijksweg 12, 2870, Puurs, Belgium
藥 商：
輝瑞大藥廠股份有限公司
地 址：
台北市信義區松仁路100號42、43樓