

盈壽求得注射液

Methotrexate Injection "DBL"

衛署藥輸字第 021696 號

本藥限由醫師使用

警語

Methotrexate 必須只可以由具抗代謝物化學療法經驗的醫師使用，或若使用於非腫瘤情況，則必須由專科醫師使用。

應向病人充分告知使用 methotrexate 相關之致命或嚴重毒性反應風險，並應由醫師持續監督。

使用 methotrexate 曾被通報死亡病例。

1. Methotrexate 可能會引起骨髓抑制、貧血、再生不良性貧血、白血球減少、嗜中性白血球減少、血小板減少與出血。
2. Methotrexate 在高劑量或長期使用時具肝毒性。曾通報發生肝臟萎縮、壞死、肝硬化、脂肪變性與門靜脈周圍纖維化。由於變化可能發生於未事先顯示胃腸道或血液毒性徵象的情況下，務必在展開治療前確定肝功能，並於治療期間進行定期監測。使用於肝臟損傷或肝功能不全時應格外謹慎。應避免併用可能具有肝毒性的其他藥物與飲酒。
3. 接受低劑量 methotrexate 的病人可能會發生惡性淋巴瘤，其可能會在停用 methotrexate 後消退，故不需要細胞毒性治療。應先停用 methotrexate，若淋巴瘤未消退，則應進行適當治療。
4. Methotrexate 治療會引起可能致命的伺機性感染，特別是卡氏肺囊蟲肺炎(*Pneumocystis carinii pneumonia*)。
5. 懷孕期間使用
分類 D。本分類藥物會增加人類胎兒畸形或不可逆傷害發生率。這類藥物也可能產生不良藥理學作用。

Methotrexate 曾引起胎兒死亡及 / 或先天性異常。本藥不得使用於孕婦或可能懷孕者，除非可能的利益大於所考慮的危險。Methotrexate 禁用於治療牛皮癬與類風濕性關節炎的孕婦。具生育能力的女性不得開始 methotrexate 治療，直到排除懷孕的可能性，且應充分諮詢關於治療期間懷孕對於胎兒的嚴重風險。

儘管目前尚未明確確立任一方伴侶停止 methotrexate 治療至懷孕間的理想時間間隔，但若治療期間與停止治療後至少 3 個月內任一方伴侶正在接受 methotrexate，便應避免懷孕。
6. Methotrexate 通常禁用於腎功能損傷的病人。
7. Methotrexate (一般為高劑量) 併用非類固醇消炎藥 (NSAID) 時曾通報發生嚴重不良事件，包括骨髓抑制、再生不良性貧血、胃腸道毒性與死亡。
8. 腹瀉與潰瘍性口炎為常見毒性作用，且需要介入治療，否則可能發生出血性腸炎以及因腸道穿孔而死亡。

9. **Methotrexate** 治療曾引起相關之肺部毒性，包括急性或慢性間質性肺炎與肺纖維化，此種情況可能會快速惡化，且可能致命。此種情況可能發生於治療期間任何時候，且曾通報發生於使用低劑量時。若病人發生肺部毒性的症狀（例如：非痰性乾咳、呼吸困難），應停用 **methotrexate**，且仔細進行臨床評估。**Methotrexate** 引發之肺部毒性主要採取支持性管理。**Methotrexate** 引發之肺部毒性可能無法完全恢復。肺部病灶可能發生於所有劑量。需要排除感染（包括肺炎）。應為病人密切監測肺部症狀。
10. 曾以高劑量方案使用 **methotrexate** 且隨後給予 **calcium folinate (leucovorin calcium)** 作為特定腫瘤疾病之輔助性治療。此種程序相當複雜且具危害性。除非由具有豐富經驗的小組謹慎遵照規定計畫書進行，否則不應採取此種療法。務必參閱近期發表之文獻。
11. **兒童的藥物使用**
除了已確實使用於癌症化療之外，目前尚未充分研究 **methotrexate** 使用於孩童的安全性與療效。
12. 僅應使用等張與無防腐劑之 **methotrexate** 進行鞘內注射。欲瞭解更多資訊，請參閱 **2 定性與定量組成**、**3 劑型**及 **4.2 用法用量**。
13. 醫師與藥師均應向病人強調每週給藥療程的重要性：若誤以每天給藥之方式使用，可能會引起嚴重且有時候會危及生命或致命的毒性。
14. **Methotrexate** 併用放療可能會增加軟組織壞死與骨壞死的風險。
15. **授乳期間使用**
應告知女性，接受 **methotrexate** 治療期間不得哺乳。

1. 藥品名稱

Methotrexate

2. 定性與定量組成

盈壽求得注射液 50 mg/2ml：每 2 毫升小瓶中含有 50 毫克 **methotrexate**。
完整的賦形劑清單請參見第 6.1 節。

3. 劑型

注射液。

盈壽求得注射液為澄清黃色溶液。本品不含防腐劑，pH 值為 7.5 至 9.0。

4. 臨床特性

4.1 適應症

抗惡性腫瘤。

[說明]

本藥有廣泛性的抗贅瘤活力。可處理乳癌，妊娠絨毛膜瘤和水囊狀胎塊。本藥可和其他化學治療劑合併使用以舒緩治療急性的白血病，特別是急性淋巴細胞白血病。它也可使用於治療

Brukitt's 淋巴瘤晚期(IIH 和 IV Peter's 期系統)的淋巴肉瘤，特別在小孩和晚期的蕈樣肉芽腫的病例。

高劑量療法

在高劑量療法，本藥單獨或併用療法可能是有效的，治療頸和頭部的表皮樣癌，骨肉瘤和支氣管原癌。

本藥的高劑量治療時必須配合使用 Calcium folinate (Leucovorin calcium) 來救援。

4.2 用法用量

抗贅瘤的化學療法：

- DBL Methotrexate 50 mg/2ml Injection 小瓶可以 I.M、I.V.、動脈內、鞘內注射。
- **DBL Methotrexate 1g/10ml Injection** 小瓶為高張溶液，不得以鞘內注射，應僅經由靜脈注射。

一種指引以 1/30 的比率使 mg/kg 體重轉換成 mg/m² 身體表面積。此轉換因素變化在 1/20 和 1/40 之間依據年齡和體格。

滋養葉的贅瘤：

Methotrexate 為 I.M. 注射，劑量為每天 15-30mg，投與 5 天。投與一段時間或數週後所有的毒性徵兆消失了，則可以再重複療程。通常使用 3 到 5 療程的治療。通常評估療程的有效性是在 24 小時定量分析尿液的絨毛膜促性腺激素(CGh)，此 CGh 恢復到正常或小於 50IU/24Hrs，平常在第 3 或第 4 期的療程後，可測量的病兆的完全消退通常再發生於 4-6 星期之後。在 CGh 正常化後，常常推荐 methotrexate 1 到 2 個療程。在每一本藥的療程之前，仔細的臨床評估是必要的，有報告指出以本藥併用其他抗贅瘤藥物做循環配合治療是有用的。

乳癌：

以 cyclophosphamide、methotrexate 和 fluorouracil 做長期循環的併用化學治療，當作伴隨陽性腋淋巴結的第 1 期乳癌之根除性乳房切除術的輔助治療，曾有好的效果。此時 methotrexate 的劑量是 40mg/m²，在第 1 和第 8 天做 I.V. 投與。

白血病：

現今的化學治療對小孩和青少年的急性淋巴(淋巴細胞)白血病可得到最大的反應。青壯年和年老的病人要獲得臨床的緩解是較困難且早期的復發更為常見。在慢性淋巴白血病，較少有充足反應的預後。

淋巴細胞白血病的誘發緩解，可每天口服 methotrexate 3.3mg/m² 和 prednisolone 60mg/m²。當達到緩解和整體臨床上的改善時，本藥的維持劑量，每週兩次 I.M. 注射 30mg/m²。

或是，2.5mg/kg I.V. 每 14 天投與一次。復發時，重複最初的誘發劑量，通常可再獲得誘發緩解。最近合併使用各種的氫基化和抗葉酸劑的各式劑量療程已被引入做為導入治療和維持緩解。幾種藥物的治療包括共用 methotrexate，對於急性和慢性的白血病似乎獲得增加支持的使用。

急性粒性細胞的白血病少發生於小孩，但通常罹患於成人。此型的白血病對化學療法的反應遲鈍和緩解期限短且通常會復發。對於治療的抗藥性發展也較迅速。

腦膜的白血病：

治療腦膜的白血病，鞘內注射本藥劑量為 0.2-0.5mg/kg 體重，間隔 2-5 天重複投與直到 CSF 細胞數恢復到正常，之後再加投一次劑量。一個療程的投與法是以本藥 12mg/m² 一週一次，連續兩週。然後每月投與一次。

大劑量可能引起驚厥，任何給予鞘內注射可能引發不利的副作用和通常是神經學的特徵。

本藥給予鞘內途徑似乎對全身性的循環是重要和可能引起全身性毒性。因此以本藥做全身性的抗白血病的治療應該適當的調整、減少或中止。病兆的白血病包含中樞神經系統可能對鞘內的化學療法沒有反應和最好採用放射線治療。

淋巴瘤：

在第三期 Burkitt's 淋巴瘤時通常以本藥併用其他抗腫瘤劑。在所有階段裡，本藥的幾個常用療程是休息 7-10 天期再插入的療法。在第三期的淋巴肉瘤併用本藥每天給與 0.625mg 到 2.5mg/kg 可能有反應。

蕈樣肉芽腫：

本藥 I.M. 每週投與一次 50mg 或每次 25mg，一週二次。
初劑量和劑量的調整是以病人的反應和血液學的檢查來決定。

4.3 禁忌

Methotrexate 禁用於重度腎功能不全的病人。

治療牛皮癬與類風濕性關節炎時，methotrexate 不得使用於孕婦，以及營養狀態不佳、骨髓抑制、肝臟疾病病人，或者原本患有血液惡病質者(blood dyscrasias)，例如骨髓發育不全、白血球減少、血小板減少或貧血。

Methotrexate 禁用於具有明顯或實驗室證實的免疫缺乏症候群病人。

接受 methotrexate 的女性禁止哺乳。

Methotrexate 禁用於患有活動性、感染性疾病之類風濕性關節炎病人，或者患有嚴重感染的牛皮癬病人，以及患有胃潰瘍疾病或潰瘍性結腸炎的牛皮癬與類風濕性關節炎病人。Methotrexate 禁用於患有重度腎臟疾病、酗酒或肝臟疾病之牛皮癬與類風濕性關節炎病人，包括酒精性肝臟疾病或其他慢性肝臟疾病。

Methotrexate 禁用於已知對於本藥或任何賦形劑過敏的病人。

不得在中樞神經系統的放射治療中，同時進行鞘內注射 methotrexate。

曾有報告顯示 methotrexate 併用 etretinate 會增加肝炎風險。因此，不得併用 methotrexate 與 acitretin。

4.4 特殊警語和使用注意事項(請參閱警語方框)

Methotrexate 必須由具抗代謝物化學療法經驗的醫師使用，或若使用於非腫瘤情況，必須由專科醫師使用。

本藥具有高毒性，且毒性通常與劑量相關。醫師應該熟識本藥的各種特性和它所建立的臨床使用。由於毒性作用會發生於 **methotrexate** 治療期間的任何時候，病人**必須**保持在適宜的監視下，俾使本藥可能的毒性或不良作用的跡象或徵狀可以儘早偵測出來。此點對於進行高劑量治療的病人或藥物排除功能不全者（腎功能不全、胸膜滲液、腹水）特別重要。當發生此類反應時，應降低藥物劑量或終止給藥，並給予適當的矯正措施。若再度給予 **methotrexate** 療法，應格外謹慎，並充分考量對於藥物的額外需求，且格外留意可能的毒性復發。

因為本藥具造血抑制的作用，表現出貧血、再生不良性貧血、多種血球減少、白血球減少、嗜中性白血球減少及 / 或血小板減少，所以在化療中使用 **methotrexate** 時，需要在治療前和定期做血液學的評估。此作用可能突然地發生，且可能發生於在明顯的安全劑量下，當發生任何血液細胞數的深降，應立即停用本藥和採取適宜的治療。**Methotrexate** 應慎用於先前已患有骨髓再生不良、白血球減少、血小板減少或貧血之惡性疾病人者。

正在接受免疫抑制療法，包括 **methotrexate** 的病人發生皮膚癌（黑色素瘤和非黑色素瘤）的風險增加。此風險顯示與免疫抑制的強度和持續時間有關，而非是否使用任何特異性藥物。建議對所有皮膚癌風險增加的病人進行定期皮膚檢查，並應藉由穿著防護衣物與使用含有高防曬係數的防曬乳來避免暴露於陽光和紫外線下。

使用之前與期間應進行下列檢查

若發生嘔吐、腹瀉或口炎而引起脫水，應停用 **methotrexate** 直到恢復。

Methotrexate 曾引起可能致命的相關肺部毒性。應為病人密切監測肺部症狀。若病人發生肺部表現（特別是非痰性乾咳），應停用 **methotrexate**，且仔細進行臨床評估。儘管臨床上表現不一，**methotrexate** 引發肺部疾病的病人一般表現為發燒、咳嗽、胸痛、呼吸困難、血氧過低與 X 光顯示浸潤；需要排除感染。病灶會發生於所有劑量（請參閱**警語**方框）。需要排除感染（包括肺炎）。

以本藥治療病人而進行必要的臨床評估和適當監測時，應包含下列實驗室檢測：完整的血球像；血球容積計；尿分析法；腎和肝功能檢測。建議進行胸部 X 光。這些檢測應在治療前、治療中及治療後進行。抗癌治療期間一般需要增加監測頻率。當即將投與高劑量或長期治療之前，進行肝臟切片或骨髓抽取試驗是很重要的。若疑似發生 **methotrexate** 引發之肺部疾病，可能需要進行肺功能檢測，特別是若曾進行基準期測量時。

抗癌療法期間一般需要增加監測頻率。在初期給藥或改變劑量時，或者在 **methotrexate** 血中濃度升高之風險較高時（例如：脫水），也可能需要增加監測頻率。

Methotrexate 應格外慎用於患有感染、消化性潰瘍、潰瘍性結膜炎、虛弱和極年幼和老年者。

Methotrexate 應格外慎用於患有活動性感染者，一般不得使用於具有明顯或實驗室證實的免疫缺乏症候群的病人。

如同其他細胞毒性藥物，methotrexate 使用於腫瘤快速生長的病人時，可能會引起「腫瘤溶解症候群」。可透過適當的支持性與藥理學措施來預防或減輕此併發症。

Methotrexate 會自第三空間隔室（例如：胸膜滲液或腹水）緩慢排出。這會造成終期半衰期延長與預期外的毒性。若病人出現顯著的第三空間蓄積，建議先排除液體，再進行治療，並監測血漿 methotrexate 濃度。

Methotrexate 會引起肝毒性、肝纖維化與肝硬化，但一般僅發生於長期使用後。肝臟酵素升高經常發生。這些情況一般為暫時性且無症狀，也無法用於預測後續肝臟疾病。長期使用後，一般會在肝臟切片中顯示組織學上的變化，且曾有纖維化與肝硬化的報導。

若肝臟切片結果顯示輕微變化（Roenigk 等級 I、II、IIIa），可繼續給予 methotrexate，並依據上述建議為病人進行監測。若有任何病人肝功能檢測數值持續異常且拒絕進行肝臟切片，或有任何病人的肝臟切片顯示中度至重度變化（Roenigk 等級 IIIb 或 IV），則應停用 methotrexate。

Methotrexate 治療具有免疫抑制活性，可能會引起嚴重甚至致命之感染。如果治療中引起極度的白血球減少，可能會發生細菌感染或造成威脅。在此情況下，應停藥和做適宜的抗生素治療。如果發生嚴重的骨髓抑制，則可能需要輸注血液或血小板。

可能發生肺炎（在某些病例中，會引起呼吸衰竭）。Methotrexate 治療可能會引起致命的伺機性感染，特別是卡氏肺囊蟲肺炎。當病人表現出肺部症狀時，應考量卡氏肺囊蟲肺炎的可能性。

此外，methotrexate 用於風濕病和相關適應症，有肺泡出血的通報。這事件也可能與血管炎及其他合併症有關。當懷疑肺泡出血時，應考慮立即檢查以確認診斷。

Methotrexate 治療期間接種疫苗可能無效。一般不建議接種活病毒疫苗。接受 methotrexate 治療的病人曾在接種天花疫苗後通報發生泛發性牛痘感染（請參閱 4.5 與其它藥物間的交互作用及其它形式的交互作用）。

使用單一劑量或多重劑量之 methotrexate 後曾通報發生重度皮膚反應，且有時為致命病例。反應發生於肌肉注射、靜脈注射或鞘內注射後數天內。曾有停止療法後復原的報告。

當考慮以本藥做化學治療時，臨床醫師必須以本藥的需要或可能的價值對比於風險、不良反應或毒性作用做評估。如果早期偵測則大部分的不良反應是可逆的，當此類反應發生了，則應減少劑量或中止給藥，並採取適當的矯正措施，若有需要，可能包含使用 leucovorin calcium 及 / 或以高通量血液透析儀進行急性、間歇性的血液透析。應謹慎進行 methotrexate 的再治療，考慮到是否須要進一步投與本藥，以及警覺可能再發生的毒性。

高劑量療法

在有關特定腫瘤疾病的實驗性治療中，曾在給予極高劑量 methotrexate 後進行 leucovorin 救援治療。此項程序屬於試驗性且危險。不得在具有必要專門知識技術與資源的機構以外進行。應參閱近期發表文獻。腎功能受損或具第三空間蓄積（例如腹水或大胸膜滲液）的病人不可使用高劑量。腎功能和血清濃度應小心的監測以便顯示出可能的毒性。進行高劑量 methotrexate 療法時，必須給予 calcium folinate。Calcium folinate 的給予、補充水分與進行尿液鹼性化，加上持續監測 methotrexate 的毒性作用與排除，以便預防在酸性尿中造成腎的沉澱物。

全身性高劑量或鞘內注射 methotrexate 可能會引起顯著的 CNS 毒性。應為病人密切監測神經學症狀，若發生這些症狀，應停止治療，並進行適當治療。

醫師與藥師均應向病人強調每週給藥療程的重要性：若誤以每天給藥之方式使用，可能會引起嚴重且有時危及生命或致命的毒性（請參閱**警語**方框與 **4.4 特殊警語和使用注意事項**）

給病人的說明：

1. 應向病人告知 methotrexate 使用上的可能利益與風險。應與使用 methotrexate 的男性及女性病人討論作用於生殖能力的風險。
2. 應向病人告知毒性的早期徵象與症狀、發生這些情況時向醫師就診的必要性，以及密切追蹤的必要性，包括定期進行實驗室檢測以監測毒性。
3. 由於可能引起光敏感反應以及皮膚癌（非黑色素瘤和黑色素瘤）的風險增加，接受 methotrexate 的病人應避免在未保護的情況下過度曝曬陽光或日曬燈。

用於肝功能不全

經常觀察到肝功能檢測的暫時性異常（轉胺酶升高），但若血清白蛋白持續異常及 / 或顯著降低，可能顯示嚴重肝毒性且需要進行評估。目前認為肝臟切片是評估 methotrexate 引發之肝毒性的唯一可靠方式。

目前尚未確定為類風濕性關節炎病人進行肝臟切片的時間，可依據 methotrexate 累積劑量或治療期間進行。目前已有一份報告彙整了在治療之前與期間（累積劑量至少為 1500 mg 後）接受肝臟切片之 217 位類風濕性關節炎病人與僅在治療期間進行切片之 714 位病人的經驗。共有 64 例（7%）肝纖維化，僅有一例（0.1%）肝硬化。在 64 例肝纖維化中，60 例屬於輕微程度。網狀纖維染色對於早期肝纖維化較為敏感，使用此法可能會使數據升高。目前未知更長期使用是否將增加這些風險。停用 methotrexate 時，經常會在三至六週內發生關節炎「復發」。

用於腎功能不全

本藥主要被腎所排泄。有腎功能受損者使用本藥可能導致蓄積和引起毒性或甚至增加腎的傷害，應在接受本藥之前和治療期間定期地檢查病人的腎狀況。如有顯著腎傷害宜慎用，劑量應減少或終止給予藥物直到腎功能改善或恢復為止。尿液在 methotrexate 治療期間應維持鹼性（methotrexate 為弱酸性，會在尿液 pH 值低於 6.0 時沉澱）。

Methotrexate 可能引起腎臟損傷，以致造成急性腎衰竭。建議密切觀察腎功能，包括充分補充水分、尿液鹼性化，以及測量血清 methotrexate 及腎功能。

老年人的藥物使用

由於老年病人的肝功能與腎功能減退以及葉酸減少，應考量使用相對較低的劑量，也應密切監測這些病人。

兒童之使用

無相關數據。

對實驗室檢查之影響

無相關數據。

4.5 與其它藥物間的交互作用及其它形式的交互作用

Methotrexate 有部分和血清蛋白結合，可能會因特定藥物取代而增加毒性，例如 salicylates、phenylbutazone、sulphonamides、sulphonylureas、phenytoin、tetracyclines、chloramphenicol 和 para-aminobenzoic acid。這些藥物尤其是 salicylates 和 sulphonamides，直到這些發現的重要性被確立之前，不應併用。

口服抗生素，諸如 tetracycline、chloramphenicol 與不吸收性廣譜抗生素，會因抑制腸道菌叢和抑制細菌代謝藥物，而降低 methotrexate 的腸道吸收或干擾腸肝循環。

合併使用 penicillins 與 sulfonamides 會顯著減少 methotrexate 從體內的排除。這會引起相當程度之 methotrexate 毒性風險。Methotrexate 併用 penicillins 與 sulfonamides 時，應謹慎進行監測。

降血脂藥物（例如 cholestyramine）併用 methotrexate 時，可提供相較於血清蛋白更為優先的結合部位。如此會降低 methotrexate 血清濃度。

使用於發炎性關節炎（例如類風濕性關節炎）時，併用亞葉酸或葉酸可能會降低 methotrexate 治療之不良作用發生率或嚴重程度。目前未知這些藥物是否會降低以 methotrexate 治療關節炎的療效。由於含有葉酸或亞葉酸的維生素製劑可能會降低有效反應或改變對於 methotrexate 的反應，故不應使用於為了關節炎之外之情況而正在使用 methotrexate 的病人，包括用於治療腫瘤疾病時。

NSAID 不得於高劑量 methotrexate 之前使用或與之併用。NSAID 會升高與延長血清 methotrexate 濃度，造成因嚴重血液與胃腸道毒性而死亡。Methotrexate 併用 aspirin、其他 salicylates、asapropazone、diclofenac、indomethacin 與 ketoprofen 時均曾通報發生這些預期外的嚴重毒性。曾有報告顯示 naproxen 不會影響 methotrexate 的藥動學特性，但曾有發生致命交互作用的報告。

NSAID 或 salicylates 應謹慎併用低劑量 methotrexate。曾有動物試驗報告顯示這些藥物會減少 methotrexate 的腎小管分泌，且增加其毒性。

儘管可能發生交互作用，以類風濕性關節炎病人所進行的 methotrexate 試驗一般會合併使用 NSAID 療程，且未發生明顯問題。然而，應注意的是，使用於類風濕性關節炎的劑量（每週 7.5 至 15 mg）稍微低於使用於牛皮癬的劑量，而較高劑量會引起預期外毒性。因此，直到更了解 NSAID / methotrexate 的交互作用之前，建議於與 NSAID 併用治療期間謹慎控制 methotrexate 劑量。

Probenecid 可能延長 methotrexate 的血漿半衰期，因而增加血中濃度。

Methotrexate 與氫離子幫浦抑制劑（例如：omeprazole、pantoprazole）間可能存在交互作用。

Allopurinol 併用 methotrexate 可能增加細胞毒性引起的骨髓抑制發生率。

Methotrexate 併用 leflunomide 也可能會增加全血球減少與間質性肺炎的風險。

若用於治療骨肉瘤病人時，高劑量 methotrexate 應謹慎併用可能具腎毒性之化療藥物（例如：cisplatin）。

Methotrexate 經常併用其他細胞毒性藥物。若化療療程合併使用相似藥理作用之藥物，預期會引起加成毒性，故應特別監測骨髓抑制、腎臟、胃腸道與肺部毒性。若併用具有相同毒性的其他化療藥物時，應調整 methotrexate 的劑量。

葉酸缺乏會增加 methotrexate 的毒性。單一 trimethoprim 與 sulfamethoxazole/trimethoprim 曾罕見地被通報會增加 methotrexate 毒性作用（例如：骨髓抑制），可能是由於減少腎小管分泌及 / 或加成抗葉酸作用所引起。接受 methotrexate 與 pyrimethamine 的病人也曾通報會增加毒性作用（例如：骨髓抑制）。

葉酸測定：Methotrexate 可能會抑制測定所使用的有機物，而干擾葉酸缺乏的偵測。

使用麻醉劑一氧化二氮會加強 methotrexate 對於葉酸代謝的作用，引起嚴重、預期外的骨髓抑制、口腔炎、以及與鞘內注射相關的神經毒性。雖然使用 calcium folinate 可減少此作用，但仍需避免接受 methotrexate 的病人同時使用一氧化二氮。在近期曾使用過一氧化二氮者，施用 methotrexate 要小心。

接受 methotrexate 治療的牛皮癬病人在使用 amiodarone 後曾誘發潰瘍性皮膚病灶。

曾有報告顯示 methotrexate 併用 etretinate 會增加肝毒性風險（請參閱 **4.3 禁忌**）。

目前尚未評估 methotrexate 併用其他肝毒性藥物時所可能引起的肝毒性增加。然而，此類情況曾通報發生肝毒性。因此，應為合併接受 methotrexate 與其他可能肝毒素（例如：leflunomide、azathioprine、retinoids、sulfasalazine）的病人密切監測可能發生的肝毒性風險增加。Methotrexate 併用 leflunomide 也會增加全血球減少之風險。

Methotrexate 會降低 theophylline 的廓清率，併用 methotrexate 時應監測 theophylline 濃度。

Methotrexate 會增加 mercaptopurine 的血漿濃度。因此，併用 methotrexate 與 mercaptopurine 可能需要調整劑量。

曾有報告顯示投與 asparaginase 會拮抗 methotrexate 的作用。

合併接受 methotrexate 加上長波紫外線光化（PUVA）治療（methoxsalen 與紫外光）的少數牛皮癬或蕈狀肉芽腫（一種皮膚 T 細胞淋巴瘤）病人曾通報發生皮膚癌。

Methotrexate 應謹慎併用紅血球濃厚液。病人在接受 24 小時 methotrexate 輸注與後續輸血後曾表現出較高毒性，可能因延長血清 methotrexate 濃度所致。

Methotrexate 是一種免疫抑制劑，可能會降低對於合併疫苗的免疫反應。合併給予活體疫苗時，可能會發生嚴重抗原反應。

高劑量 methotrexate 應慎用於接受氫離子幫浦抑制劑（PPI）治療的病人。病案報告與已發表的群體藥動學試驗顯示，有些 PPI（例如 omeprazole、esomeprazole 與 pantoprazole）併用 methotrexate（主要為高劑量）時，可能會增加與延長 methotrexate 及 / 或其代謝物 hydromethotrexate 的血清濃度，而可能引起 methotrexate 毒性。

4.6 生育能力、懷孕與哺乳

對生育能力之影響

Methotrexate 曾有引起染色體損傷的報告。Methotrexate 會損害卵子生成與精子生成。因此，生育年齡之男性與女性在 methotrexate 治療期間應採取避孕措施。遺傳異常風險可能會持續至停止 methotrexate 治療後。因此，建議男性與女性在停用 methotrexate 後的一段時間（至少 12 週）均應避免因性行為而受孕，以確保正常生殖細胞的再度產生。

使用於孕婦(分類 D)

本藥物會增加人類畸形胎的發生率或不可逆的傷害。這些藥物可能也有不良的藥理學的效用。

Methotrexate 曾引起胚胎死亡和/或先天的異常。因此，不建議使用於具生育能力女性，除非有適當醫療證據顯示利益大於所考慮的風險。懷孕之牛皮癬或類風濕性關節炎病人不應接受 methotrexate。具生育能力女性不得開始 methotrexate 治療，直到排除懷孕，且應充分諮詢治療期間懷孕對於胎兒的嚴重風險。若任一伴侶正在接受 methotrexate，應避免在治療期間與停止治療後至少 12 週內懷孕。

授乳期間使用

Methotrexate 可於人類母乳中測得，不得使用於哺乳期間。應建議女性在 methotrexate 治療期間不得哺乳。

4.7 對駕駛與使用機械能力之影響

Methotrexate 的不良反應（例如頭暈與疲倦）可能會影響駕駛或操作機械的能力。

4.8 不良反應

Methotrexate 的主要毒性作用會發生於正常、快速增生的組織，特別是骨髓與胃腸道。一般最早表現出的毒性徵象為口腔黏膜潰瘍。

潰瘍性口炎、白血球減少、噁心和腹部痛苦是最常見的不良反應。其他報告包含不適、過度疲勞、寒顫和發燒、眩暈、嗜睡、耳鳴、視覺模糊、眼部不適和降低對感染的抵抗力。副作用的發生率和嚴重程度通常與劑量及頻率相關。有報告指出各種系統的不良反應：

皮膚：

皮膚疹、紅疹、皮膚癢、蕁麻疹、光敏感、脫色/色素沉著、掉髮、血管炎、瘀點、瘀斑、毛細血管擴張、痤瘡、粉刺、癬病、指甲變化。牛皮癬部位在每個劑量後可能會出現灼熱與發紅 1 至 2 天。在罕見的情況下，可能會出現疼痛性的塊狀糜爛。併用紫外線放射可能使牛皮癬的病兆更加惡化。牛皮癬病人曾通報發生皮膚潰瘍。也曾通報發生符合中毒性表皮壞死鬆解症、軟組織壞死與骨壞死的過敏性反應以及皮膚潰瘍/壞死。兒童與成人在口服、肌肉注射、靜脈注射或鞘內注射 methotrexate 後數天內曾通報發生嚴重、偶發性致命之皮膚反應，包括中毒性表皮壞死鬆解症、Stevens-Johnson 症候群、脫落性皮膚炎、皮膚壞死與多型性紅斑。腫瘤與非腫瘤病人曾於單次或多次給予低、中或高劑量 methotrexate 後發生反應。

血液與淋巴系統：

骨髓抑制、白血球減少、嗜中性白血球減少、嗜酸性球增多、全血球減少、粒細胞減少、血小板減少、貧血（包括再生不良貧血）、血丙型球蛋白過少、血清白蛋白減少。預期可能發生臨床後遺症，例如發燒、感染、各部位出血、敗血病、淋巴結腫與增生性疾病。也曾通報發生巨

母紅血球性貧血，主要發生於長期接受 methotrexate 治療之老年病人。補充葉酸可能緩解貧血，以繼續進行 methotrexate 治療。

心血管系統：

Methotrexate 療法曾通報發生心包炎、血管炎、心包積液、低血壓與血栓栓塞事件（包括動脈血栓症、腦血栓症、深層靜脈血栓症、視網膜靜脈栓塞、血栓性靜脈炎與肺栓塞）。

飲食系統：

黏膜炎（齒齦炎、咽炎、口炎、舌炎）、厭食、噁心、嘔吐、下瀉、腹部不適、吐血、黑糞、胃腸潰瘍和出血、腸道穿孔、胰臟炎、腸炎、急性與慢性肝毒性引發急性肝萎縮、壞死、脂肪變性、急性肝炎、門靜脈周圍的纖維性或肝硬化、肝臟酵素升高、血清白蛋白降低與肝衰竭。在罕見的情況下，methotrexate 對於腸道黏膜的作用曾引起吸收不良或毒性巨腸症。肝功能檢測結果改變（轉胺酶與 LDH 濃度升高）經常通報發生，但一般在停止治療後一個月內緩解。

泌尿生殖系統：

腎衰竭、排尿困難、氮血症、膀胱炎、血尿、缺損的卵子生成或精子生成、暫時精子過少、泌尿生殖或月經功能不良、不孕、流產、胚胎缺損、胚胎死亡、嚴重腎病、陰道炎、陰道分泌物。

肺部系統：

間質性肺炎、間質性纖維化、可逆性嗜酸性球增多性肺浸潤、呼吸道纖維化、呼吸衰竭、慢性間質性阻塞性肺部疾病、齒槽炎、死亡。Methotrexate 引發之肺部毒性一般表現包括發燒、咳嗽（特別是非痰性乾咳）、呼吸困難、胸痛、血氧過低及 / 或放射線造影證據顯示肺部浸潤（一般為瀰漫性及 / 或肺泡性）。Methotrexate 用於風濕病和相關適應症有肺泡出血的通報。

中樞神經系統：

頭痛、昏睡、視覺模糊、語言障礙（包括發音不良與失語症）與昏迷。曾發生的失語症、半身輕癱或驚厥，可能與出血或內動脈管插入法的併發症有關。鞘內投與後，曾引起驚厥、輕癱、Guillain-Barre 綜合徵狀和增加腦脊髓液壓力。零星病人在接受低劑量後曾通報發生暫時性輕微認知功能失調、情緒變化或腦部感覺異常。接受鞘內投與 methotrexate 合併頭部放療的兒童曾通報發生認知障礙。曾接受顱脊柱放療的病人在靜脈輸注高劑量 methotrexate 後曾通報發生腦白質病變。靜脈輸注中等劑量 methotrexate (1 g/m^2) 的急性淋巴母細胞白血病兒童病人曾通報發生頻率意外升高的嚴重神經毒性，經常表現為全身性或局部性癲癇。表現症狀的病人一般在診斷影像研究中顯現出腦白質病變、腦病變及 / 或微血管病變性鈣化。

鞘內投與或使用高劑量 methotrexate 後可能發生之中樞神經系統毒性分類如下：

1. 症狀表現為頭痛、背痛、頸部僵硬與發燒之化學性蛛網膜炎；
2. 亞急性脊髓病，一般為暫時性，表現為局部輕癱/截癱與 CSF 壓力增加，與一處以上脊神經根侵犯相關；
3. 發生於治療後數個月至數年之延遲性症候群，特性為壞死性腦白質病變，表現為意識混淆、易怒、嗜睡、運動失調、失智、偶發性驚厥，以及罕見之死亡。這些作用與劑量相關，特別發生於以超過 50 mg 之劑量鞘內投與 methotrexate 且合併進行腦部放療與全身性 methotrexate 治療時。

眼部：

接受 methotrexate 的病人曾通報發生結膜炎、眼部不適、視覺模糊與原因不明之嚴重視力改變（包括暫時性失明）。

感染：

為腫瘤與非腫瘤疾病接受 methotrexate 治療的病人曾通報發生有時致命的伺機性感染。最常見感染為肺囊蟲肺炎。其他通報感染包括肺炎、敗血症、土壤絲菌病、組織胞漿菌病、隱球菌症、帶狀皰疹、單純疱疹病毒肝炎、瀰漫性單純疱疹病毒、致命性敗血症與巨細胞病毒（包括巨細胞病毒肺炎）。

有報告指出其他反應相關於或可歸因於使用 methotrexate，如代謝的改變、誘發糖尿病、骨質疏鬆作用（包括股骨頭無菌性壞死）、組織細胞的異常變化、關節痛 / 肌痛、蛋白尿、結節變性、壓力性骨折、性慾低下、陽痿、甚至是猝死。

可能會使放射性皮膚炎與曬傷「復發」。曾通報發生數例類過敏反應。

致癌性

曾有報告顯示細胞毒性藥物與人體發生繼發性腫瘤之較高風險相關。曾有報告顯示 methotrexate 引起動物體細胞與人類骨髓細胞染色體損傷的證據。有報告資料顯示接受 methotrexate 治療的病人曾發生淋巴瘤，包括可逆性淋巴瘤與腫瘤溶解症候群、黑色素瘤和非黑色素瘤皮膚癌。

4.9 過量

應在初次出現潰瘍或出血、腹瀉或顯著抑制造血系統之徵象時停用 methotrexate。

口服過量後經常被通報之症狀(包括發生於藥理劑量的症狀與徵象)，特別是造血系統與胃腸道反應，例如白血球減少、血小板減少、貧血、全血球減少、骨髓抑制、黏膜炎、口腔潰瘍、噁心、嘔吐、胃腸道潰瘍、胃腸道出血。某些案例則未有症狀出現的報告。發生藥物過量後死亡之病例曾被通報。在這些病例中，也通報發生諸如敗血症或敗血性休克、腎衰竭與再生不良性貧血等事件。

注射過量後所發生的症狀預期會引起作用，即藥理作用之擴大。預期發生之毒性反應包括 4.8「不良反應」一節所述者。

Calcium folinate (leucovorin calcium) 為可中和 methotrexate 對造血系統立即毒性作用的強效藥物。一般而言，疑似發生藥物過量時，所使用之 calcium folinate 劑量應相等於或高於 methotrexate 之施用劑量，且應儘速給予，寧可於第一小時內使用，隨後使用將大幅降低療效。可在 12 小時內 IV 輸注最高為 calcium folinate 75 mg 之劑量，隨後每 6 小時 IM 12 mg，共給予 4 個劑量。當 methotrexate 平均劑量會引起不良反應時，可每 6 小時 IM calcium folinate 6 至 12 mg，共給予 4 個劑量。

建議合併補充水分，並以 sodium bicarbonate 使尿液鹼性化，以避免 methotrexate 或其代謝物沉澱於腎小管中。應建議接受 methotrexate 治療的病人補充液體。標準血液透析與腹膜透析均未能表現出可顯著地提升 methotrexate 的排除。若病人完全無尿且無其他治療選擇，可採用血液透析排除部分 methotrexate。曾有報告顯示可使用高透量血液透析儀進行急性、間歇性的血液透析，以有效排除 methotrexate。

出現延遲性早期 methotrexate 排除的病人可能會發生不可逆的少尿型腎衰竭。除了妥善的 leucovorin 療法，這些病人也需要持續補充水分和尿液鹼化，並密切監測體液與電解質狀態，直到血清 methotrexate 濃度低於 0.05 mM，以及腎衰竭緩解為止。若有需要，以高透量血液透析儀進行急性、間歇性的血液透析也可能有助於這些病人。

5. 藥理學特性

5.1 藥效學特性

作用機轉

Methotrexate 為一抗代謝的抗腫瘤物，它藉由競爭性的抑制 dihydrofolate reductase (此酵素能還原 folic acid 變成 tetrahydrofolic acid) 達到它的細胞毒性效用。抑制 tetrahydrofolic acid 造成干擾 DNA 的合成和細胞的複製。

具有高細胞增生率的組織，如惡性質細胞、骨髓、胚胎細胞、皮膚上皮、buccal(頰的)和腸粘膜、以及尿道膀胱細胞，通常對本藥的效果較敏感。

臨床研究

無相關數據。

5.2 藥物動力學特性

I.V.或 I.M.投與 0.5-2 小時內，可能達到尖峰的血清濃度。

大約有 50%的本藥是可逆地和血清蛋白結合。本藥廣泛地分佈於人體組織並聚集於腎、肝和胃腸管。它也分佈於第三空間的蓄積流體如腹水和胸膜滲液。本藥口服或非口服投與，不能在腦脊髓液中達到治療的濃度。當需要時，本藥以鞘內注射可達到高濃度。

本藥的代謝似乎不明顯，主要由腎臟排除而少量地出現於糞便中。在腎功能受損的情況下，本藥的排除會降低。

5.3 臨床前試驗安全性資料

基因毒性

無相關數據。

致癌性

Methotrexate 具致癌性。然而，仍需要大規模的流行病學研究方可確定本藥的致癌可能性。

6 藥劑學特性

6.1 賦形劑清單

Sodium chloride、Sodium Hydroxide、注射用水。

6.2 不相容性

曾有報告顯示 methotrexate 與 cytarabine、fluorouracil 及 prednisolone 不相容。

6.3 架儲期

請見外盒包裝指示。

6.4 特殊儲存注意事項

瓶中液體不含防腐劑，因此應僅使用單次後丟棄。

本劑和 sodium chloride 0.9% 注射液、dextrose 5% 注射液、Hartmanns 注射液、Ringer's 注射液和 5% dextrose in 0.9% sodium chloride 注射液混合時，貯存在室溫有螢光或無螢光之下，可保持其效價達 24 小時。

然而，由於微生物污染風險，混合溶液的輸注應在製備後儘快開始。在任何情況下，應在 24 小時內完成。混合溶液的儲存溫度應在 2~8°C。

本劑宜貯存在 25°C 以下，避光。

6.5 包裝之材料及成份

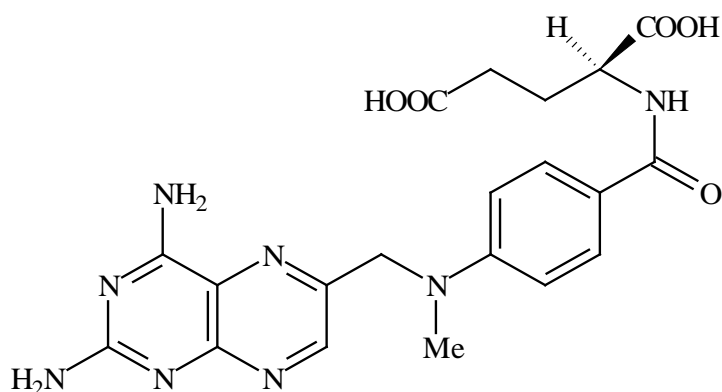
2、20 毫升小瓶裝，100 支以下盒裝。

6.6 特殊處置注意事項

請依據當地規範處理任何未使用藥物或廢棄物。

6.7 理化特性

結構式



化學名： (S)-2-[4-[[[(2,4-diaminopteridin-6-yl)methyl]methylamino] benzoylamino] pentanedioic acid

分子式： C₂₀H₂₂N₈O₅

分子量： 454.4

版本： Australia 20201113-2

製造廠名： Hospira Australia Pty Ltd.

製造廠址： 1-5, 7-23 and 25-39 Lexia Place, Mulgrave, Victoria 3170, Australia

藥商名稱： 輝瑞大藥廠股份有限公司

藥商地址： 台北市信義區松仁路 100 號 42、43 樓