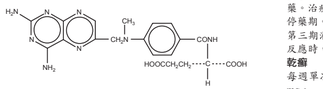
滅殺除炎錠2.5毫克
Methotrexate Sodium Tablets 2.5mg

衛署藥輸字第022726號
本藥須由醫師處方使用

1.概論

1.1 活性成分
Methotrexate（INN）
• 化學名
N-[4-[[(2,4-diamino-6-pteridinyl) methyl]methylamino]benzoyl]-L-glutamic acid
• 結構式



分子式
$C_{20}H_{22}N_8O_5$
分子量：454.45
Methotrexate Sodium 為黃色至橙褐色的結晶型粉末，含有不超過12%的水。
幾不溶於水、酒精、氯仿及乙醚；可溶於碳酸鹼、鹼性氫氧化物及鹼性碳酸鹽的稀釋溶液。

1.2 代表商品名
Methotrexate®

1.3 藥理分類、治療分類
抗腫瘤劑與免疫抑制劑
ATC 代碼：L01BA01。

1.4 劑型與投藥途徑
供口服使用的立即釋出型錠劑。

1.5 組成與藥劑學特性
僅適用於Methotrexate 立即釋出型錠劑：
每顆錠劑含有2.5 毫克methotrexate。
錠錠中還包含下列的非活性成分：lactose monohydrate, pregelatinised maize starch, 和 magnesium stearate。

1.6 適應症
絨毛膜腫瘤、白血病、淋巴肉腫、水囊狀胎塊、乾癌。

效能
醫囑疾病
妊娠性絨毛膜癌，破壞性絨毛上皮腺瘤以及水囊狀胎塊。

3.劑量與用法
醫囑疾病
口服吸收迅速，若低劑量給藥時，可獲得有效之血清濃度。
絨毛上皮癌以及類似之滋養層疾病：口服Methotrexate 一天15 mg 至30 mg連續五天為一療程，通常視需要可重複3 至5個療程，治療之同可視毒性症狀之消退情形，停藥一週或數週，其治療效果通常以24小時之尿液分析其人類絨毛膜性腺激素(hCG)而加以評估，此激素通常在3 至4 個療程以後，應可恢復正常或低於50IU/24小時並且通常在其後4 至6 週內，可測量之血清社能夠完全消退。通常在該激素（hCG）恢復正常後，宜繼續給Methotrexate 一至兩個療程，在每一療程間給前，仔細之臨床評估顯為重要，週期性Methotrexate 與其他抗腫瘤藥物之合併療法皆證明其有效性。由於絨毛上皮癌之前可能先發生水囊狀胎塊，曾有人建議使用methotrexate 做預防性化學療法。
破壞性絨毛上皮腺腫瘤可視為水囊狀胎塊之侵犯型。

Methotrexate 用於治療此類疾病時，其劑量類似絨毛上皮癌之推薦劑量。

白血病：孩童及青少年急性淋巴胚細胞白血病，對現有之化學療法反應最佳，對於年輕及年老病人，則較難獲得臨床緩解且較常發生早期復發。
Methotrexate 單獨使用或與類固醇合併，可用於急性淋巴胚細胞白血病之初期導入緩解，近期以皮質類固醇療法，與其他抗白血病藥物合併或危急病症Methotrexate 在內之週期性合併療法，均顯示有迅速及有效之緩解。用於導入療法時，一天methotrexate 3.3 mg/m² 合併prednisone 60 mg/m²，通常在4 至6 週內有50%之治療病人獲得緩解。Methotrexate 與其他藥物之合併療法為獲致維持緩解物導入緩解之首選藥物，當達到緩解且其支持照護能夠改善一般之臨床狀況時，即可開始維持療法，其用法如下：Methotrexate 經口服一週二次，一週總劑量為30 mg/m²，如果出現侵發狀況，可重複初期之導入療法而通常可獲得再導入緩解。
對急性淋巴胚細胞白血病，已有多種合併化學療法用於導入及維持療法，醫師對於抗白血病療法應熟悉其近期適當情形。
淋巴瘤：對於Barkitt 淋巴瘤之第一、二期，methotrexate 在某些案例中曾產生持久之緩解，推薦劑量為一天口服10 至25 mg 達4 至8 天，對第三級腫瘤，methotrexate 通常與其他抗腫瘤藥物同時給藥，治療全般敗數腫瘤通常需要數個療程，而療程間需7 至10 天之停藥期。
第三期淋巴肉瘤對於包括Methotrexate 之合併藥物療法可能有所反應時，此時Methotrexate 之劑量為一天0.625 至25 mg/kg。
乾癬
每週單次口服療程：每週10 到25 mg。每週總劑量不應超過25 mg。
分次口服劑量療程：每12 小時2.5 到5.0 mg，共三劑，每週重複一次。此療程，劑量每週可緩慢增加2.5 mg，但不應超過每週總劑量。
上述使用方式一旦達到最佳臨床反應，劑量時程應儘可能調降為最低藥物量以及最長的可能用藥間隔時間。

4. 禁忌症
- 曾對Methotrexate 藥物的任何成分有過敏反應者。
- 哺乳
- 嚴重腎功能不全。

懷患肥瘤或風濕性關節炎病人如有以下情況不得使用本藥：
- 酒精中毒之病人、酒精性肝病病人或其它慢性肝病
- 明顯或檢驗數據顯示有免疫不全症候群的病人
- 先前曾服患血液病變，如骨髓發育不全、白血病、血小板缺乏症或類著貧血
- 懷孕

5. 特殊警語及使用注意事項
一般情況
- Methotrexate 具有潛在嚴重毒性(可能致死)，因此只能用於急性疾病(依照適應症使用)及罹患嚴重、頑強且對其他療法沒有適當反應的乾癬性或類風濕性關節炎的病人。醫師應告知病人有關之危險，並且洛瞭醫師對病人應經常予以觀察(參見第7、8節)。
- 若每天服用建議劑量曾帶來致命毒性，須服類風濕性關節炎與乾癬的病人強調劑量以每週的形式給予(參見第12 節)。
- Methotrexate 曾有導致死亡及/或先天性異常之報告，本藥不推薦用於其生育能力缺乏的癌症治療。
- 與其他具細胞毒性藥物一樣，Methotrexate 在腫瘤細胞快速生長的病人身上可能誘發「腫瘤溶解症候群(tumor lysis syndrome)」，通常的支持性與藥理治療測量值可避免或減緩此副作用。
- 單劑或多劑使用Methotrexate 有報告曾發現共嚴重、偶發性致死的皮膚反應，例如史蒂芬生-強生症候群、毒性表皮壞死溶解症(Lyell's syndrome)。
- Methotrexate 曾引起肝毒性，肝臟維變性及肝硬化，但通常只在長期使用後引起。急性發作時，常見肝臟酵素上升，但通常為短暫性且無症狀出現，亦不足顯發性肝病之預告。持續使用慎之肝切片檢查常見有組織病變，且曾有臨維變性及肝硬變之報告；在乾癬病人中，慢二者之病社肝常並無預先出現症狀或肝功能檢查之異常。長期治療之乾癬病人，通常建議定期做肝切片檢查。在類風濕性關節炎的病人，持續性肝功能不正常可能比臨維變性及肝硬化更常出現。
- Methotrexate 曾有導致B 型肝炎感染再度活化或C 型肝炎感染惡化的報告，有些案例甚至因而死亡。有些B 型肝炎感染再度活化的案例是發生於停用methotrexate 之後。對先前曾感染B 型或C 型肝炎的病人，應進行臨床與實驗室檢查，以評估共先前之肝病的現況。根據這些評估，有些病人可能不適合使用methotrexate 治療。
- 由Methotrexate 引發之肺病(包括急性或慢性的間質性肺炎)，在用藥任何時間皆可能會急性發作，且在低劑量仍曾有發生之報告，其病社並非一定為可逆性且有死亡的報告。風濕性關節炎病人有發展成風濕性肺病的風險，這帶和間質性肺病有關。Methotrexate 可能會急化潛在的肺部疾病，肺症狀出現時(特別是無痰乾咳)可能需暫停治療，並作詳細檢查。
- 發生腹泻及潰瘍性口腔炎時需中止治療；否則可能使生出血性腸炎及致命性腸穿孔。Methotrexate 應極度謹慎使用於出現消化性潰瘍或潰瘍性結腸炎的病人。
- Methotrexate 與放射治療共用會增加軟組織與骨頭壞死的危險性。
- Methotrexate 會自第三體腔被慢釋出(如腹膜滲液或腹水)，而導致終端半衰期延長並產生無法預期之毒性。對有明顯第三體腔蓄積病人，在治療前宜先清除其蓄積的體液並注意觀察Methotrexate 之血清濃度。
- Methotrexate 用於治療腎功能不全病人應極度小心，並且應減低劑量；因為腎功能不全會延緩Methotrexate 藥物之排除。
- 使用本藥之病人應予嚴密觀察。Methotrexate 具有潛在嚴重毒性，其發生毒性之頻率與嚴重程度可能與劑量或用藥次數有關，不過在各種高低劑量均曾發現其毒性作用。由於此類毒性在治療中任何時間均可能發生，因此對使用本藥之病人應予嚴密觀察；大多數不良反應如在早期發現均屬可逆性。當此類不良反應發生時，應降低劑量或停用本藥而且施予適當之輔助措施。如Methotrexate 需要重新開始使用，則需謹慎使用並充分考慮是否確有需要使用本藥，而且對其可能復發之毒性須提高警覺。
- 應告知病人使用Methotrexate 之潛在利弊(包括早期疲兆與毒性症狀)，宗應告知如果發生這些症狀應立即向醫師報告並需嚴密觀察，包括定期之檢查以監測其毒性。
- 服用低劑量Methotrexate 之急性肝炎病人，停藥後可能會發生腫瘤消退現象，此時可能不需要細胞毒性藥物治療，先暫停使用Methotrexate，若決定繼沒有消退，再使用適當的治療方法。
- 身體處在葉酸缺乏的狀態會增加Methotrexate 的毒性。

器官系統毒性
- **胃腸**
如發生惡吐、腹泻或口炎時，導致脫水，應考慮停用Methotrexate 並進行支持性療法以待恢復正常。
- **血液**
Methotrexate 會抑制造血機能並引起貧血、再生不全性貧血、全部血球減之症，白血球缺乏症、嗜中性白血球缺乏與/或血小板缺乏症。對病人有既存之造血功能不全病人，應謹慎使用本藥(參見第9 節)。治療暫禍疾病時只有在其潛在利益大於其嚴重之骨髓抑制危險時，Methotrexate 才可繼續使用。對於乾癬與類風濕性關節炎的病人，當血球細胞數量明顯下降，Methotrexate 應立即停用。
- **肝臟**
Methotrexate 具有潛在之急性肝炎及慢性(臟維變性及硬化)之肝臟毒性，慢性毒性可能導致死亡，通常在長期使用後(通常在兩年或更久)或總劑量至少達1.5g 後可能發生慢性毒性。研究指出，乾癬的病人肝毒性與總累積劑量有關，且會因為酒精中毒、肥胖、糖尿病、年紀較長而增加其毒性。
Methotrexate 給予後常會出現短暫的肝臟功能不正常，但通常不是停止Methotrexate 療法的理由。持續的肝功能不正常，且/或血漿蛋白的降低有可能是嚴重肝臟毒性的指標。
在乾癬病人的肝臟組織宗肉功能檢測，在用葉酸克服期做肝功能檢驗，包括血清蛋白與凝血酶原時間之檢驗，即使肝臟之臟維變性及硬化在進行中，其檢驗數據亦常呈正常，肝臟病社或有經如片檢查，才可查出。建議作肝臟切片檢查的時機有：1)開始治療前或治療初期(2到4個月)；2)總劑量達到1.5g 時；3)額外增加1.0到1.5g 時。如果有中度臟維變性或任何肝硬化，要中斷Methotrexate 的給予。輕微的臟維變性通常建議6個月後再做一次切片檢查。更新做的組織學發現如脂肪變化與低度門脈發炎在治療前通常很普遍。雖然這些輕微的變化不足以成為停止或暫停用藥的理由，仍須謹慎用藥。
在類風濕性關節炎的病人，年齡是使用Methotrexate 與治療期間會產生肝毒性的第一原因。持續性肝功能不正常可能在肝臟維變性或肝硬化之前發生。對使用接受Methotrexate 治療類風濕性關節炎的病人，應於治療前進行肝功能檢查，之後並應每隔4-8 週檢查一次。治療前應做肝活體檢測肝臟切片檢查的病人有：有酒精過量的歷史、長期肝功能不正常、慢性B 或C 肝炎。治療期間，如果有持續性肝功能異常或血漿蛋白低於正常值(控制良好的類風濕性關節炎病人的數值)時，需要再做一次肝活體檢測肝臟切片檢查。
如果肝臟切片檢查的結果表現輕度變化(Roenigk grades I,II,IIIa)，Methotrexate 則可以繼續使用，病人以上述方式繼續監測。當病人持續性肝功能異常，拒絕肝臟切片檢查或肝臟切片檢查出現中度或重度變化(Roenigk grades IIIb or IV)時，應中斷methotrexate 的給予。
- **感染或免疫症狀態**
對正患有急性感染之病人應極度謹慎使用Methotrexate，並且對明顯或短檢驗證明免疫缺乏症候群之病人，通常不得使用本藥。
使用Methotrexate 可能發生潛在致死性的感染機會，包括卡氏肺囊蟲肺炎(Pneumocystic carinii pneumonia)。當病人有肺病的症狀時，應考慮可能為卡氏肺囊蟲肺炎。
- **接種疫苗**
在Methotrexate 療法期間實施疫苗接種，可能免疫原性較差，通常不宜使用活性病毒疫苗進行接種。
- **神經**
此症狀病人通常用診斷影像來偵測腦白質病與/或小血管病化。
在接受口服Methotrexate 治療的病人中，也有發生腦白質病變的報告。
停用Methotrexate 後此種病變並非均能恢復正常。
- **肺臟**
使用Methotrexate 治療期間如發生肺部微象和症狀，例如乾咳、發燒、咳嗽、胸痛、呼吸困難、血氧過少以及X 光片有浸潤現象或非特異性肺炎時，可能顯示潛伏有危險之病社，並且需要中斷治療並詳加檢查。如有感染(包括肺炎)必須加以排除，任一劑量的Methotrexate，均可能造成肺炎。
- **腎臟**
Methotrexate 可能引起腎臟損害而導致急性腎衰竭。建議嚴密觀察腎功能包括充足之水份，尿液之鹼化以及測定血清methotrexate濃度與腎功能指標。
- **皮膚**
Methotrexate 給予口服，曾有嚴重、偶發性致死的皮膚反應的報告，包括毒性表皮壞死溶解症(Lyell's Syndrome)、史蒂芬生-強生症候群、多形性紅斑。

乾癬的病兆可能會因治療期間受到紫外線照射而惡化。放射線皮膚炎與曬傷可能會因Methotrexate 的使用而被再次恢復(recalled)。

實驗室監測
- **一般**
應嚴密觀察使用Methotrexate 之病人，如此可以立刻查出其毒性作用。
基準期評估包括血球完全計數差急分類及血小板計數，肝臟、B 型肝炎及C 型肝炎測試，腎功能以及胸部X 光檢查。
建議乾癬與類風濕性關節炎病人治療期間應監測下列參數：血液檢查每月至少一次，肝臟酵素，腎功能則每1 至2 個月檢查一次，抗腎癌病治療時，其監測頻率則更多。在治療初期或更變劑量時，或methotrexate 之血中濃度升高，而使其風險增加時(例如脫水)，亦應頻加監測。
- **肺功能檢查**
如疑有肺臟病病(如間質性肺炎)則肺功能檢查或許有用，尤其是有基準測量可供比較者。
- **Methotrexate 濃度**
監測血清methotrexate 濃度，並調整methotrexate 劑量與進行適當的解毒治療，可明顯降低毒性及死亡率。
有下列狀況的病人較容易發生methotrexate 濃度升高或持續時間延長的現象，也較容易因定期監測濃度而受益：胎腹積水、腹水、胃腸道阻塞、先前曾使用cisplatin 治療、脫水、酸尿、腎功能不全。
有些病人可能會在沒有這些特徵的情況下出現methotrexate 廓清延遲的現象。很重要的一點是，一定要在48小時內噯這病人的狀況，因為如果延遲超過42至48小時未執行適當的 folinic acid 解毒治療，methotrexate 的毒性可能會無法逆轉。
監測 methotrexate 濃度的方法會因不同的機構而異。監測methotrexate 濃度應包括噯這24、48 或72小時時的methotrexate 濃度，以及評估methotrexate 濃度的下降速率(藉以判定臨床給予 folinic acid 解毒治療應持續多久)。

6. 生育能力、懷孕、哺乳
生育能力
曾有人報的使用報告指出，接受Methotrexate 治療中，以及短時間停藥後，發生生殖能力受損、精子減少、月經失調。

懷孕
懷孕婦女服用methotrexate 會引起胎兒死亡、胚胎毒性、流產或妨礙形仿。對患有乾癬或類風濕性關節炎之懷孕病人，本藥仍屬禁忌。
除非確定沒有懷孕，否則本藥不得使用於共生育能力婦女，如果在用葉期間受孕時應充分檢討其對胎兒可能產生之嚴重危害。配偶之任何一方如在接受Methotrexate 期間應避免受孕。
配偶之任何一方中斷Methotrexate 治療與可受孕之理想的時間間隔尚未確定。研究報告建議的時間間隔為三個月至一年。
正在使用methotrexate 的病人，無論男女，皆應與病人討論影響生育能力的風險。

哺乳
Methotrexate 曾在人乳中檢測出來，因此methotrexate 禁止於哺乳期使用。

7. 兒童之使用
兒童病人之安全性與療效，目前僅確立於作為癌症化療的病人。

8. 老年人的使用
曾有四不小心將每週劑量當成每日劑量使用而發生致命毒性及危險的報告，尤其是老年病人。應向病人強調，治療類風湿性關節炎與乾癬的建議劑量是每週服用一次的劑量。
由於老年病人之肝腎功能降低以及葉酸之儲量減少，相對地應考慮降低其劑量(特別在用於乾癬適應症時)。而且對此類病人之單期毒性表象應予嚴密觀察。

9. 交互作用
- **化療藥物**
L-asparaginase：投予L-asparaginase 有拮抗MTX 作用的報告。
Mercaptopurine：Methotrexate 會增加mercaptopurine 的血漿濃度，所以當兩者併用時可能需要劑量調整。
- **疾病修飾抗風濕藥物(DMARDs)與非類固醇抗炎藥物(NSAIDs)**
NSAIDs 和Salicylates 與低劑量methotrexate 同時使用時亦應謹慎，因此類藥物在動物試驗時會降低methotrexate 在腎小管之分泌，並可能會因使methotrexate 的濃度升高而增強其毒性。
使用methotrexate 治療類風濕性關節炎時，或可隨時使用 aspirin、NSAIDs 及(或)低劑量的類固醇。
Methotrexate 與NSAIDs (包括 Salicylate) 同時使用會增加毒性的可能性尚未完全的探究。對可對methotrexate 產生治療反應的病人，或可逆步減少類固醇的用量。雖然有交互作用的潛在性，研究指出，在類風濕性關節炎的病人身上通常都可順利的持續劑量的NSAIDs 同時使用。Methotrexate 用在類風濕性關節炎的劑量(每星期7.5 至15 mg)比用於乾癬病人的劑量低，而較高的劑量會導致血清預測的毒性。Methotrexate 與金盤、penicillamine、hydroxychloroquine、sulfasalazine 同時使用的結果尚未被研究，但有可能增加不良反應的發生率。
- **氫離子幫浦抑制劑**
併用質離子幫浦抑制劑(PPI)與methotrexate，可能會降低methotrexate 的廓清率，造成methotrexate 血漿濃度上升，以及methotrexate 中毒的臨床病徵與症狀。
- **抗生素**
Ciprofloxacin：ciprofloxacin 會減少腎小管的運輸作用，所以，methotrexate 與ciprofloxacin 併用時應小心監測。
盤尼西林與磺胺：盤尼西林與磺胺可能會減少腎臟對methotrexate 的廓清率。當與高或低劑量的methotrexate 同時使用時，曾檢測有血液與胃腸的毒性反應。
口服抗生素：口服抗生素如tetracycline、chloramphenicol 以及非吸收性廣效抗生素可能降低methotrexate 在腸道之吸收，或因抑制腸內微生物以及壓抑如葡對葉酸的乙烯而干擾其腸肝循環。
Trimethoprim/sulfamethoxazole：使用methotrexate 之病人同時服用時，極少數曾對骨髓抑制有增加現象，此現象可能因暫小常分泌減少及(或)附加之拮抗葉酸盡效果而產生。
由於拮抗葉酸的加成效果，同時使用抗原蠶葉物質pyrimethamine，可能會使methotrexate 毒性作用增加。
- **肝毒性藥物**
Methotrexate 與其他肝毒性藥物併用會增加肝毒性的可能性尚未建立，但已有這種案例的報告。所以使用methotrexate 與其他潛在肝毒性藥物(例如：leflunomide、azathioprine、sulfasazine、retinoids)併用的病人，應嚴密監控發生肝毒性可能增加的危險性。
- **一氧化氮麻醉藥**
如藉有肺藏病(如間質性肺炎)則肺功能檢查或許有用，尤其是有基準測量可供比較者。
- **Methotrexate 濃度**
監測血清methotrexate 濃度，並調整methotrexate 劑量與進行適當的解毒治療，可明顯降低毒性及死亡率。
有下列狀況的病人較容易發生methotrexate 濃度升高或持續時間延長的現象，也較容易因定期監測濃度而受益：胎腹積水、腹水、胃腸道阻塞、先前曾使用cisplatin 治療、脫水、酸尿、腎功能不全。
有些病人可能會在沒有這些特徵的情況下出現methotrexate 廓清延遲的現象。很重要的一點是，一定要在48小時內噯這病人的狀況，因為如果延遲超過42至48小時未執行適當的 folinic acid 解毒治療，methotrexate 的毒性可能會無法逆轉。
監測 methotrexate 濃度的方法會因不同的機構而異。監測methotrexate 濃度應包括噯這24、48 或72小時時的methotrexate 濃度，以及評估methotrexate 濃度的下降速率(藉以判定臨床給予 folinic acid 解毒治療應持續多久)。

6. 生育能力、懷孕、哺乳
生育能力
曾有人報的使用報告指出，接受Methotrexate 治療中，以及短時間停藥後，發生生殖能力受損、精子減少、月經失調。

懷孕
懷孕婦女服用methotrexate 會引起胎兒死亡、胚胎毒性、流產或妨礙形仿。對患有乾癬或類風濕性關節炎之懷孕病人，本藥仍屬禁忌。
除非確定沒有懷孕，否則本藥不得使用於共生育能力婦女，如果在用葉期間受孕時應充分檢討其對胎兒可能產生之嚴重危害。配偶之任何一方如在接受Methotrexate 期間應避免受孕。
配偶之任何一方中斷Methotrexate 治療與可受孕之理想的時間間隔尚未確定。研究報告建議的時間間隔為三個月至一年。
正在使用methotrexate 的病人，無論男女，皆應與病人討論影響生育能力的風險。

哺乳
Methotrexate 曾在人乳中檢測出來，因此methotrexate 禁止於哺乳期使用。

7. 兒童之使用
兒童病人之安全性與療效，目前僅確立於作為癌症化療的病人。

8. 老年人的使用
曾有四不小心將每週劑量當成每日劑量使用而發生致命毒性及危險的報告，尤其是老年病人。應向病人強調，治療類風湿性關節炎與乾癬的建議劑量是每週服用一次的劑量。
由於老年病人之肝腎功能降低以及葉酸之儲量減少，相對地應考慮降低其劑量(特別在用於乾癬適應症時)。而且對此類病人之單期毒性表象應予嚴密觀察。

9. 交互作用
- **化療藥物**
L-asparaginase：投予L-asparaginase 有拮抗MTX 作用的報告。
Mercaptopurine：Methotrexate 會增加mercaptopurine 的血漿濃度，所以當兩者併用時可能需要劑量調整。
- **疾病修飾抗風濕藥物(DMARDs)與非類固醇抗炎藥物(NSAIDs)**
NSAIDs 和Salicylates 與低劑量methotrexate 同時使用時亦應謹慎，因此類藥物在動物試驗時會降低methotrexate 在腎小管之分泌，並可能會因使methotrexate 的濃度升高而增強其毒性。
使用methotrexate 治療類風濕性關節炎時，或可隨時使用 aspirin、NSAIDs 及(或)低劑量的類固醇。
Methotrexate 與NSAIDs (包括 Salicylate) 同時使用會增加毒性的可能性尚未完全的探究。對可對methotrexate 產生治療反應的病人，或可逆步減少類固醇的用量。雖然有交互作用的潛在性，研究指出，在類風濕性關節炎的病人身上通常都可順利的持續劑量的NSAIDs 同時使用。Methotrexate 用在類風濕性關節炎的劑量(每星期7.5 至15 mg)比用於乾癬病人的劑量低，而較高的劑量會導致血清預測的毒性。Methotrexate 與金盤、penicillamine、hydroxychloroquine、sulfasalazine 同時使用的結果尚未被研究，但有可能增加不良反應的發生率。
- **氫離子幫浦抑制劑**
併用質離子幫浦抑制劑(PPI)與methotrexate，可能會降低methotrexate 的廓清率，造成methotrexate 血漿濃度上升，以及methotrexate 中毒的臨床病徵與症狀。
- **抗生素**
Ciprofloxacin：ciprofloxacin 會減少腎小管的運輸作用，所以，methotrexate 與ciprofloxacin 併用時應小心監測。
盤尼西林與磺胺：盤尼西林與磺胺可能會減少腎臟對methotrexate 的廓清率。當與高或低劑量的methotrexate 同時使用時，曾檢測有血液與胃腸的毒性反應。
口服抗生素：口服抗生素如tetracycline、chloramphenicol 以及非吸收性廣效抗生素可能降低methotrexate 在腸道之吸收，或因抑制腸內微生物以及壓抑如葡對葉酸的乙烯而干擾其腸肝循環。
Trimethoprim/sulfamethoxazole：使用methotrexate 之病人同時服用時，極少數曾對骨髓抑制有增加現象，此現象可能因暫小常分泌減少及(或)附加之拮抗葉酸盡效果而產生。
由於拮抗葉酸的加成效果，同時使用抗原蠶葉物質pyrimethamine，可能會使methotrexate 毒性作用增加。
- **肝毒性藥物**
Methotrexate 與其他肝毒性藥物併用會增加肝毒性的可能性尚未建立，但已有這種案例的報告。所以使用methotrexate 與其他潛在肝毒性藥物(例如：leflunomide、azathioprine、sulfasazine、retinoids)併用的病人，應嚴密監控發生肝毒性可能增加的危險性。
- **一氧化氮麻醉藥**
使用一氧化氮麻醉藥