

核准日期：2006年11月13日

修改日期：2009年02月20日；2011年06月22日；2012年10月23日；  
2014年03月21日；2016年05月13日；2017年08月31日；2018年04月  
11日；2020年08月26日；2021年01月11日；2021年02月23日；2021年  
03月25日；2021年11月11日；2022年03月07日；2022年12月08日；  
2023年07月28日；2023年09月07日；2024年11月14日；2025年07月  
01日；2025年10月15日

## 甲氨蝶呤注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用  
细胞毒药物

### 警示

#### 胚胎-胎儿毒性、超敏反应和其他严重不良反应

甲氨蝶呤只能由有抗代谢药物化疗经验的医生使用，如果是非肿瘤的情况则必须由专科医生使用。

患者应被医师充分告知在接受甲氨蝶呤给药时所涉及的致命或严重的毒性反应风险，并在整个治疗过程中接受医师的持续监督。

在治疗银屑病时甲氨蝶呤仅限用于对其它治疗方式疗效不明显的严重、顽固和致残性病例，并且只能在组织活检和/或适当会诊明确诊断后使用。

1. 10ml：1g规格的甲氨蝶呤注射液为高渗溶液，禁止未经稀释直接用于鞘内注射。鞘内给药仅应使用等渗和不含防腐剂的甲氨蝶呤注射液（见【成份】、【性状】及【用法用量】）。

2. 甲氨蝶呤注射液可导致胚胎-胎儿毒性，包括胎儿死亡和/或先天性畸形。因此除非有适当的医学证据表明预期的获益大于所评估的风险，否则不推荐有可能怀孕的妇女使用本品。禁止在妊娠期将其用于非肿瘤性疾病。患有银屑病的孕妇不应接受甲氨蝶呤的治疗。应告知具有生育能力的女性和男性，在接受甲氨蝶呤注射液治疗期间及治疗后采取有效的避孕措施。有怀孕可能的妇女在排除怀孕之前不能使用甲氨蝶呤，且要被充分告知如果在治疗期间怀孕对胎儿有严重的风险（见【禁忌】、【注意事项】及【孕妇及哺乳期妇女用药】）。如果配偶任意一方正在接受甲氨蝶呤治疗，则应避免在治疗期间和治疗停止后妊娠。建议男性在治疗期间和治疗结束后至少3个月内采取可靠的避孕措施。建议女性在治疗期间和治疗结束后至少6个月内采取可靠的避孕措施。尚未确定配偶任意一方停止甲氨蝶呤治疗与妊娠之间的最佳间隔时间（见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

3. 禁止将甲氨蝶呤注射液用于有甲氨蝶呤严重超敏反应（包括速发严重过敏反应）史的患者（见【禁忌】）。

4. 治疗新生儿和低出生体重婴儿时，仅使用不含防腐剂的甲氨蝶呤注射液，并采取鞘内给药。

5. 其他与甲氨蝶呤相关的严重不良反应（包括死亡）也曾被报告过。应密切监控与骨髓、肾脏、肝脏、神经系统、胃肠道、肺部和皮肤有关的感染和不良反应。应适时暂停或中止甲氨蝶呤注射液给药（见【注意事项】）。

6. 甲氨蝶呤可以引起显著的骨髓抑制、贫血、再生障碍性贫血、白细胞减

少、中性粒细胞减少、血小板减少和出血。

7. 甲氨蝶呤可能具有肝脏毒性，特别是在大剂量或长时间治疗的情况下。曾报道有肝萎缩、肝坏死、肝硬化、脂肪变性和门静脉周围纤维化。由于这些反应可以在没有胃肠道或血液学毒性的预兆下发生，所以必须在治疗开始前评估肝功能，并且在治疗的过程中定期监测。在已有肝细胞损害或肝功能受损的情况下要特别注意。必须避免同时使用其它有潜在肝脏毒性的药物（包括酒精）。
8. 接受低剂量甲氨蝶呤治疗的患者可能出现恶性淋巴瘤，在甲氨蝶呤停药后恶性淋巴瘤可能消退，这些患者可能不需要细胞毒药物治疗。首先应停止使用甲氨蝶呤，如果淋巴瘤没有消退须制定适当的治疗方案。
9. 潜在的致死性的机会性感染，特别是耶氏肺孢子虫肺炎，可以发生在甲氨蝶呤治疗过程中。
10. 正在使用化疗药物的患者接种活疫苗可能导致重度且致命的感染。
11. 使用甲氨蝶呤的同时进行放射治疗可能会增加软组织坏死和骨坏死的风险。
12. 严重肾功能损害是常见的禁忌。
13. 腹泻和溃疡性口腔黏膜炎是常见的毒性反应，需要中断治疗；否则可能发生出血性肠炎和致死性的肠穿孔。
14. 已有报道使用甲氨蝶呤（通常为大剂量）的同时使用非甾体类抗炎药（NSAIDs）后出现未预期的严重的（有时是致死的）骨髓抑制、再生障碍性贫血和胃肠道毒性（见【药物相互作用】）。
15. 当接受质子泵抑制剂（PPI）治疗的患者给予大剂量甲氨蝶呤时应慎用，病例报告和已发表的群体药代动力学研究表明某些质子泵抑制剂，如：奥美拉唑、艾司奥美拉唑、泮托拉唑，与甲氨蝶呤（初始采用大剂量）合用，可能会升高并延长甲氨蝶呤和/或其代谢产物羟基甲氨蝶呤的血清浓度，很可能导致甲氨蝶呤毒性作用。在其中两个病例中，当大剂量甲氨蝶呤与PPIs合用时，观察到甲氨蝶呤清除延迟，但未在甲氨蝶呤与雷尼替丁合用时观察到。然而，尚未进行甲氨蝶呤与雷尼替丁的药物相互作用的正研究。
16. 甲氨蝶呤诱发的肺部疾病，包括急性或慢性的间质性肺炎和胸腔积液，是一种潜在的危险损害，有报道在低剂量用药时它们可能急性发作于治疗的任何时期。这种损伤并不都是完全可逆的，并且有因此死亡的报道。如出现肺部症状（尤其是无痰性干咳、呼吸困难）可能需要中断治疗并且给予仔细的检查。肺部损伤在任何剂量下都会发生。需要排除感染（包括肺炎）。需要密切监测患者的肺部症状。
17. 大剂量甲氨蝶呤结合亚叶酸（亚叶酸钙）解救用于特定的肿瘤性疾病的实验性治疗。上述操作程序尚在研究中并且是危险的。在没有必要的专业技术和资源组合的设施下不能尝试使用大剂量甲氨蝶呤。有必要查阅最新发表的文献。
18. 医生和药剂师应向患者强调采用每周给药方案的重要性：错误的每日用药则可能导致严重、有时危及生命或致命的毒性反应。

#### 【药品名称】

通用名称：甲氨蝶呤注射液

商品名称：无

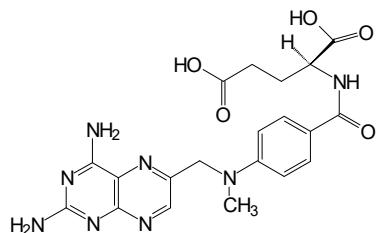
**英文名称:** Methotrexate Injection  
**汉语拼音:** Jia'an Dieling Zhushey

### 【成份】

本品主要成份是甲氨蝶呤，其化学名称为：

S-(+)-N-2-[4-[(2,4-二氨基-6-蝶啶基)甲基]甲氨基]苯甲酰基]谷氨酸

其结构式为：



**分子式:** C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>8</sub>O<sub>5</sub>

**分子量:** 454.45

**辅料:** 氢氧化钠和/或氯化钠，注射用水

### 【性状】

本品为不含防腐剂的黄色至橙色的无菌透明液体，注射用水中含甲氨蝶呤和氢氧化钠，共有3种规格。2ml:50mg和20ml:500mg规格内加有氯化钠，以使溶液等渗。甲氨蝶呤注射液10ml:1000mg规格为高渗溶液。

### 【适应症】

甲氨蝶呤具有广谱抗肿瘤活性，可单独使用或与其它化疗药物联合使用。  
具体适应症如下：

1. 抗肿瘤治疗，单独使用：乳腺癌、妊娠性绒毛膜癌、恶性葡萄胎或葡萄胎。
2. 抗肿瘤治疗，联合使用：急性白血病(特别是急性淋巴细胞性白血病)、Burkitts淋巴瘤、晚期淋巴肉瘤(III和IV期，据Peter分期法)和晚期蕈样霉菌病。
3. 鞘内注射：治疗脑膜转移癌(只能使用等渗制剂)。
4. 大剂量治疗：大剂量甲氨蝶呤单独应用或与其它化疗药物联合应用治疗下列肿瘤：成骨肉瘤、急性白血病、支气管肺癌或头颈部表皮癌。大剂量甲氨蝶呤应用时，必须应用亚叶酸进行解救。亚叶酸是四氢叶酸酯的衍生物，可与甲氨蝶呤竞争进入细胞内。这种“亚叶酸解救”可在大剂量甲氨蝶呤应用时保护正常组织细胞免受损害。
5. 银屑病化疗：甲氨蝶呤可用于治疗对常规疗法不敏感的严重、顽固、致残性银屑病。但因使用时有较大危险，应在经过活检和/或皮肤科医生会诊明确诊断后使用。

## 【规格】

(1) 2ml:50mg; (2) 20ml:500mg; (3) 10ml:1000mg

## 【用法用量】

适用于静脉、肌肉或鞘内给药的甲氨蝶呤注射液有：

2ml:50mg; 20ml:500mg

仅适用于静脉给药（因高渗不适用于鞘内给药）的甲氨蝶呤注射液：

10ml:1000mg（高渗）

由于甲氨蝶呤有导致重度毒性反应的可能，所以治疗时需要密切监督，特别要注意区别每日和每周的剂量方案。每周剂量处方应该指定一周中的特定一天用药。

### 抗肿瘤化疗：

当用于鞘内注射时，甲氨蝶呤注射液应该用适当的不含防腐剂的溶剂如 0.9% 氯化钠注射液稀释至 1mg/ml 的浓度。

对于转换 mg/kg 体重至 mg/m<sup>2</sup> 体表面积或反之，指南推荐 1:30 的比例。根据年龄和体格的不同选择的转换系数范围在 1:20 与 1:40 之间。

**绒毛膜癌及类似滋养细胞疾病：**常规剂量是 15—30mg/日，肌注 5 天。通常一至数周后，在所有毒性反应全部消失后，再开始下一个疗程。通常需要 3-5 个疗程。

治疗的疗效可采用 24 小时尿 HCG（人绒毛膜促性腺激素）定量分析进行评估。在第三或第四疗程后，hCG 水平应回到正常或低于 50IU/24h。可测量病灶通常在 4—6 周后可完全消除。hCG 水平恢复正常后，建议继续给予 1 或 2 个疗程甲氨蝶呤的治疗。

每个疗程开始前，必须进行详细的临床评估。甲氨蝶呤可与其它抗肿瘤药物联合使用。

**乳腺癌：**对于淋巴结阳性的早期乳腺癌患者，作为乳腺癌根治术后的辅助治疗，甲氨蝶呤联合环磷酰胺、氟尿嘧啶进行长期周期性化疗可取得较好的疗效。甲氨蝶呤的剂量为 40mg/m<sup>2</sup>，于第一天和第八天静脉给药。

**白血病：**儿童和青少年急性淋巴细胞性（淋巴母细胞性）白血病患者对目前的化疗反应性最强。青年和老年患者更难获得临床缓解，早期复发比较常见。在慢性淋巴细胞性白血病中，化疗敏感性不佳。甲氨蝶呤单用或与类固醇联用最初用于淋巴母细胞性白血病的诱导缓解治疗。近年来，皮质类固醇与其它抗白血病药物或者与包括甲氨蝶呤在内的联合用药方案多周期治疗，能引起迅速而有效的缓解。当用于诱导缓解治疗时，甲氨蝶呤给药剂量为 3.3mg/m<sup>2</sup>/日联合泼尼松 60mg/m<sup>2</sup>/日。50% 接受治疗的患者一般在 4 到 6 周内缓解。

甲氨蝶呤单用或与其它药物合用，可选择用于巩固维持治疗。当获得缓解并且支持治疗改善了临床一般状况之后可以开始维持治疗，用法为本品 30mg/m<sup>2</sup> 每周两次肌肉注射，或者每 14 天 2.5 mg/kg 静脉内给药。当出现复发时，重复最初的诱导方案可以再次获得缓解。

**脑膜白血病：**白血病患者有中枢神经系统受侵犯的倾向。可以有特征性的症状和体征，或者一直没有症状和体征，仅通过脑脊液检查找到白血病细胞而被诊断。因此，应该检查所有白血病患者的脑脊液。由于从血清中进入脑脊液中的甲氨蝶呤的量极少，因此为获得充分的治疗本品应该鞘内给药。

如今作为淋巴细胞性白血病的预防性治疗，甲氨蝶呤鞘内给药是一种常用的

治疗方法。

鞘内注射能使甲氨蝶呤分布于脑脊液中，其用量根据年龄而不是体表面积。初生儿的脑脊液约相当于成人的 40%，数年之后可达到成人水平。根据年龄推荐的剂量如下：

1 岁以下	6mg
1 岁	8mg
2 岁	10mg
3 岁及 3 岁以上	12mg

对 70 岁或 70 岁以上的成人，以及小于四个月的婴儿，毒性可能会增加，因此可适当减量。

给药应间隔 2—5 天，有些适应症所给剂量间隔少于一周可能导致毒性增加。切勿超过推荐的最大单次给药剂量 15mg。可持续使用甲氨蝶呤直至脑脊液中的细胞总数恢复正常，随后建议再给一次甲氨蝶呤。

用于预防脑膜白血病的剂量，除了给药间隔以外，与治疗的剂量相同。关于这点，医生应查阅医学文献。

甲氨蝶呤经鞘内注射途径给药可在循环系统中大量出现，引起全身甲氨蝶呤毒性反应。因此应适当调整、减少或停用全身抗白血病治疗药物。

用于鞘内注射，甲氨蝶呤注射液应该用适当的无防腐剂溶剂如 0.9% 氯化钠注射液稀释。稀释后浓度为 1mg/ml。取出的脑脊液的体积应与正给与的甲氨蝶呤的体积相当。

大剂量甲氨蝶呤可致惊厥和其它难以处理的副作用，主要表现在神经系统。

鞘内化疗可能对累及中枢神经系统的局灶性白血病没有疗效，最好的方法是给予放射治疗。

**淋巴瘤：**对于 I-II 期的 Burkitt's 淋巴瘤，甲氨蝶呤在一些病例中产生了长期缓解。推荐剂量为每日口服 10 至 25mg，治疗 4 至 8 天。对于 III 期患者，甲氨蝶呤通常与其它抗肿瘤药物联用。任何一期的治疗一般都由几个周期组成，每个周期间隔 7 至 10 天。

III 期淋巴肉瘤可能对含甲氨蝶呤 0.625-2.5 mg/kg/日剂量的联合治疗有效。霍奇金病对甲氨蝶呤和大多数化疗缓解率低。

**蕈样霉菌病：**甲氨蝶呤 50mg 每周一次或 25mg 每周二次肌注，可以做为口服疗法的替代方法。

**大剂量疗法(见【注意事项】)：**给药方案可根据病史、疾病的严重程度以及医师的临床经验加以调整。大剂量给药方案只能在具备充分设备处理不良反应的条件下，由有资质的专家执行。

**银屑病化疗：**治疗银屑病的给药方案主要依据病情的性质和严重程度及医师自身的经验而定。

应事先告知患者所有可能的危险，并在治疗过程中持续监测患者情况。对肾功能、肝功能和血液成分的评估应该有历史记录。在甲氨蝶呤开始治疗之前、治疗期间定期的以及间隔一段时间后重新开始本品治疗之前都需要进行体格检查和实验室检查（例如全血细胞计数、尿检验、血清肌酐测定、肝功能测定以及必要时行肝脏穿刺活检）。在接受和结束甲氨蝶呤治疗后至少 6 个月内应该采取适当的措施避孕。

依据每周胃肠外间歇性大剂量用法制定常用注射剂量计划表。

所有计划表应该针对个体患者不断调整。下述引用的剂量计划表适用于平均

体重 70kg 的成年人。推荐在开始治疗前的一周使用初始尝试剂量来检测任何特异体质。建议胃肠外给药的剂量范围是 5-10 mg。

**推荐起始剂量方案：**每周肌肉或静脉注射单药给药方案：每周 10-25 mg 直到出现适当的疗效。在这个剂量计划表中，剂量一般不能超过 50mg/周。

要逐渐调整剂量以达到最佳的临床疗效，但在每个疗程中都不能超过最大剂量。一旦出现最佳临床疗效，剂量计划表应该减到可能的最低剂量和最长的休息间期。应该鼓励甲氨蝶呤的使用可以恢复常规的局部治疗。

**肾功能损害患者：**甲氨蝶呤主要由肾脏排泄。有肾功能损伤的患者可能需要调整剂量以预防药物蓄积（见【注意事项】）。

## 【不良反应】

甲氨蝶呤的主要毒性反应发生在正常和增殖迅速的组织，特别是骨髓和胃肠道。口腔粘膜溃疡通常是毒性反应的最早期症状。当不良反应确实发生时，需要减少药物的剂量或停药并且给予相应的解救措施。其中包括使用亚叶酸（亚叶酸钙）（见【注意事项】和【药物过量】）。

最常见的甲氨蝶呤不良反应为骨髓抑制和粘膜损伤，主要表现为溃疡性口腔黏膜炎、白细胞减少、恶心和其它胃肠道异常。其它报道的不良反应包括有难受、过度疲劳、寒战发热、头痛、头晕、嗜睡、耳鸣、视力模糊、眼睛不适和对感染抵抗力下降。

通常，不良反应的发生率和严重性与用药的剂量、给药频率、给药方式和暴露时间有关。使用大剂量和重复甲氨蝶呤给药治疗恶性肿瘤时不良反应最常见。

不同器官系统的不良反应报道如下：

- **免疫系统异常：**类过敏反应、速发严重过敏反应、低丙种球蛋白血症。
- **皮肤和皮下组织类异常：**中毒性表皮坏死松解症（Lyell 综合征）、Stevens-Johnson 综合征、剥脱性皮炎、银屑病斑块糜烂疼痛、皮肤溃疡、皮肤坏死、多形红斑、药物反应伴嗜酸粒细胞增多和全身症状（DRESS 综合征）、皮炎、红斑皮疹、瘙痒、荨麻疹、光敏性、色素沉着异常（色素减退/色素沉着）、脱发、瘀点、瘀斑、毛细血管扩张、痤疮、毛囊炎、疖病、指甲疾病、指甲色素沉着过度和急性甲沟炎。
- **血液和淋巴系统异常：**骨髓功能衰竭、白细胞减少、中性粒细胞减少、血小板减少、贫血、再生障碍性贫血、巨幼红细胞性贫血、嗜酸性粒细胞增多、全血细胞减少、粒细胞缺乏、淋巴结病、淋巴增生性障碍（包括可逆性疾病）、出血（不同部位）、败血症。
- **胃肠道异常：**粘膜炎、牙龈炎、口腔黏膜炎、舌炎、食欲减退（厌食症）、恶心、呕吐、腹泻、腹部不适、呕血、黑便、胃肠道溃疡与出血、胰腺炎、肠穿孔、非感染性腹膜炎、中毒性巨结肠、吸收不良、肠炎。
- **肝胆异常：**肝功能衰竭、急性和慢性肝脏毒性、急性肝萎缩、肝坏死、脂肪变性、慢性纤维化、急性肝炎、门静脉周围纤维化、肝硬化、肝酶升高、转氨酶升高、血乳酸脱氢酶升高、血清白蛋白下降。常有肝功能检查结果改变（转氨酶和 LDH 水平升高）的报道，但是一般停药后一个月内恢复。
- **肾脏和泌尿系统异常：**肾衰竭、严重的肾病、排尿困难、氮质血症、膀胱炎、血尿、蛋白尿、泌尿生殖功能障碍。
- **妊娠期、产褥期和围产期异常：**流产、胎儿缺陷、死胎。
- **生殖系统异常：**卵子产生/精子发生缺陷、暂时性精液缺乏、月经异常、不育

症、阴道出血、阴道溃疡、阴道炎、阴道排液、男性乳腺发育、性欲减弱、阳痿。

- **心脏异常：**心包炎、心包积液、心包膜填塞和肺水肿。
- **血管异常：**血管炎、低血压、血栓事件（包括动脉血栓形成、脑血栓形成、深静脉血栓形成、视网膜静脉血栓形成、血栓性静脉炎和肺栓塞）。
- **神经系统异常：**感觉异常、头痛、头晕、嗜睡、惊厥、失语、单侧轻瘫、语言障碍、轻瘫、构音障碍、困倦、运动功能障碍、颅神经障碍、颅神经麻痹、脑白质病、脑病、CSF压力增加、神经毒性、蛛网膜炎、昏迷、截瘫、木僵、共济失调、痴呆、颅骨感觉障碍、格林巴利综合征、脑水肿。
- **精神异常：**抑郁、意识模糊状态、易激惹、短暂的认知功能障碍、情绪改变。
- **呼吸系统、胸及纵隔异常：**肺炎、间质性肺炎（包括死亡）、呼吸衰竭、呼吸系统纤维化、间质性肺纤维化、可逆性肺部嗜酸细胞浸润症、慢性间质性肺病、咽炎、肺泡炎、胸腔积液、胸膜炎、呼吸困难、胸痛、缺氧、咳嗽（尤其是无痰干咳）。据报道，在风湿病和相关适应症中使用甲氨蝶呤可导致肺泡出血。
- **眼部异常：**结膜炎、视力模糊、眼睛不适、严重视力改变，包括短暂失明/视觉丧失。
- **耳和迷路异常：**耳鸣。
- **良性、恶性和性质未明的肿瘤（包括囊肿和息肉）：**淋巴瘤（包括可逆性淋巴瘤）、肿瘤溶解综合症、黑色素瘤和非黑色素瘤皮肤癌。
- **感染和侵染：**感染（包括致死性脓毒症）、感染抵抗力下降、机会性感染（有时对正在接受甲氨蝶呤治疗肿瘤和非肿瘤疾病的患者来说是致命的）、耶氏肺孢子虫肺炎（最常见的感染）、呼吸道感染、皮肤细菌感染、肺炎、脓毒症、诺卡氏菌病、组织胞浆菌病、隐球菌病、带状疱疹、单纯疱疹性肝炎、弥散性单纯疱疹、巨细胞病毒感染（包括巨细胞病毒性肺炎）、乙型肝炎感染再活化、丙型肝炎感染加重。
- **代谢和营养异常：**糖尿病、代谢异常。
- **肌肉骨骼、结缔组织和骨异常：**骨质疏松、骨坏死（股骨头无菌性坏死）、软组织坏死、组织细胞异常改变、关节痛/肌痛、应力性骨折、背痛、颈强直。
- **全身异常及给药部位状况：**猝死、结节、发热、寒战、难受、疲劳、水肿、外周水肿、注射部位反应、注射部位坏死。

## 【禁忌】

有以下情况时禁用甲氨蝶呤

- 对甲氨蝶呤或本品中任一成分有已知超敏反应的患者；
- 妊娠期妇女（见【孕妇及哺乳期妇女用药】）；
- 哺乳期妇女（见【孕妇及哺乳期妇女用药】）；
- 有严重肝功能损害的患者；
- 有严重肾功能损害的患者；
- 有酒精中毒或酒精性肝病的患者；
- 有明显的或实验室检查证实的免疫缺陷综合征患者；
- 已存在血液系统损伤的患者，如骨髓发育不全、白细胞减少、血小板减少或贫血；
- 有严重急性或慢性感染的患者；

- 有消化性溃疡病或溃疡性结肠炎的银屑病患者；
- 甲氨蝶呤治疗过程中不可接种活疫苗；
- 已有甲氨蝶呤和依曲替酯联合用药增加肝炎风险的报道。因此，同样禁止甲氨蝶呤和维甲酸（如：阿维 A 酸）联合使用；
- 接受中枢神经系统放疗的患者不应同时接受甲氨蝶呤鞘内注射。

### 【注意事项】

甲氨蝶呤只能由有抗代谢药物化疗经验的医生使用，如果是非肿瘤的情况则必须由专科医生使用。

必须充分告知患者在接受甲氨蝶呤给药时存在致命或严重的毒性反应风险，患者应该在医生的持续监督下用药。

在整个治疗过程中必须严密监测药物毒性反应，特别是在大剂量使用或药物排泄会减弱（肾功能损害、胸腔积液、腹水）的情况下。

甲氨蝶呤从第三间隙腔内缓慢排出（如胸腔积液或腹水），这会导致末相半衰期的延长和不可预知的毒性。如果患者有显著的第三间隙蓄积，建议在治疗前抽出体液并且监测甲氨蝶呤的血浆浓度。此类患者尤其需要密切监测药物毒性，并应减少剂量，或者在某些情况下，停止甲氨蝶呤给药（见【注意事项】）。

曾有过关于使用甲氨蝶呤治疗恶性肿瘤和银屑病后导致死亡的报道。

### 在下述情况下需慎用

- 在治疗银屑病时甲氨蝶呤仅限用于对其它治疗方式疗效不明显的严重、顽固和致残性病例，并且只能在组织活检和/或适当会诊明确诊断后使用。
- 当体质虚弱的患者和儿童患者使用甲氨蝶呤时要格外谨慎（见【儿童用药】和【老年用药】）。
- 接受低剂量甲氨蝶呤治疗的患者可能出现恶性淋巴瘤，此种情况须停止治疗。这些淋巴瘤可能在甲氨蝶呤停药后消退，因而不需要治疗。淋巴瘤没有自发消退症状的情况需要启动细胞毒治疗。
- 跟其它细胞毒药物一样，甲氨蝶呤可导致患有快速生长肿瘤的患者出现肿瘤溶解综合征。
- 在考虑使用甲氨蝶呤化疗时临床医师必须对比风险、不良反应或毒性作用评价该药物的需求和潜在价值。如果能及早发现，大部分不良反应是可逆转的。甲氨蝶呤有产生严重毒性作用的危险。毒性反应可能与剂量频度和强度或给药频率相关，但已见于所有剂量。由于毒性作用可以发生在治疗的任何时间，有必要非常严密地监测接受甲氨蝶呤治疗的患者。
- 当上述反应确实发生时，需要减少药物的剂量或停药并且给予相应的解救措施。如果重新开始甲氨蝶呤治疗，用药需极为谨慎，充分考虑再次用药的必要性，并且更加注意重新出现毒性反应的可能性。
- 医生和药剂师应向患者强调采用每周给药方案的重要性；错误的每日用药则可能引起严重、有时危及生命或致命的毒性（见【警示】）。
- 不建议与具有肝脏毒性或血液毒性的抗风湿药物（DMARD，如：来氟米特）同时使用。
- **亚叶酸缺乏**  
叶酸缺乏状态可能增加甲氨蝶呤的毒性。

大剂量甲氨蝶呤治疗过程中需用足量的亚叶酸（亚叶酸钙）进行保护。在给予亚叶酸钙解救、水化和碱化尿液的同时须持续监测毒性作用和甲氨蝶呤清除情况。当甲氨蝶呤血清浓度低于  $10^{-8}$  M 时，可停止亚叶酸钙给药（见【药物过量】）。

若患者出现甲氨蝶呤急性毒性，需用亚叶酸进行处理。在银屑病患者中，给予叶酸或亚叶酸可能减少甲氨蝶呤的毒性，例如胃肠道症状、口腔炎、脱发和肝酶升高。

在补充叶酸之前，建议先检查 B12 的水平，因为给予叶酸可能掩盖 B12 缺乏的症状。

### ● 大剂量治疗

大剂量甲氨蝶呤结合亚叶酸解救用于特定的肿瘤性疾病的实验性治疗。其它肿瘤性疾病的大剂量给药方案尚在研究中并且是危险的，也未发现具有治疗优势。在没有必要的专业技术和资源组合的设施下不应尝试使用这些方案。有必要查阅最新发表的文献。大剂量甲氨蝶呤不能应用于有肾功能不全或有第三间隙积液，如腹水或大量胸腔积液的患者，因为药物快速排泄对限制毒性是很重要的。为了能发现即将出现的毒性作用，必须仔细监测肾功能和甲氨蝶呤血清浓度。使用大剂量甲氨蝶呤治疗时必须给予亚叶酸钙。在给予亚叶酸钙解救、水化和碱化尿液的同时须持续监测毒性作用和甲氨蝶呤清除情况。

使用推荐用于骨肉瘤的甲氨蝶呤大剂量给药方案 ( $\geq 500\text{mg/m}^2$ ) 时，须对患者精心照顾。大剂量用于治疗骨肉瘤时会引起肾功能损伤而导致急性肾功能衰竭。肾毒性的发生主要是由于甲氨蝶呤和 7-羟基甲氨蝶呤在肾小管内的沉积。密切监测肾功能包括充分的水化、碱化和测定血清甲氨蝶呤浓度及肌酐浓度，这些对安全用药都是必须的。

全身高剂量或鞘内注射甲氨蝶呤会引起明显的中枢神经系统毒性。严密监测患者的神经系统症状，如果在治疗期间发生异常，需要停止用药并给予相应的治疗（见【药物过量】）。

### 器官系统毒性

#### 胃肠道

有消化道溃疡和溃疡性结肠炎存在时，甲氨蝶呤的使用要非常慎重。有消化道溃疡和溃疡性结肠炎的患者禁用甲氨蝶呤（见【禁忌】）。

胃肠道紊乱经常需要调整剂量。呕吐、腹泻和溃疡性口腔黏膜炎是常见的毒性反应，需要中断治疗。此外也可能发生出血性肠炎和致死性的肠穿孔。应给与支持性治疗（包括预防脱水）直至恢复。

甲氨蝶呤对肠粘膜的损伤极少会导致吸收不良或中毒性巨结肠。

#### 血液学

甲氨蝶呤可以引起显著的骨髓抑制，并导致贫血、再生障碍性贫血、全血细胞减少、白细胞减少、中性粒细胞减少、血小板减少和出血。可能会出现下列临床表现如发热、感染、不同部位的出血和败血症。

之前患有造血功能损伤的患者不应使用甲氨蝶呤（见【禁忌】）。

由于甲氨蝶呤有常见的造血抑制作用，因此化疗中使用甲氨蝶呤时必须进行预防性治疗和定期的血液学检查。这些不良反应可能会突然出现，也可能在明显的安全剂量范围内出现。血细胞计数重度下降表明应立即停止甲氨蝶呤给药，并应采取适当的治疗措施。

如果在治疗期间发生白细胞重度下降，可能会发生细菌性感染并引发危险。通常需要停药并给予适当的抗生素治疗。在发生严重骨髓抑制时，输注全血或血小板可能是必要的。

肿瘤性疾病治疗过程中，只有当潜在益处大于严重骨髓抑制的风险时才可继续使用甲氨蝶呤。银屑病治疗过程中，如血细胞计数显著下降，须立即停用甲氨蝶呤。

补充叶酸减轻贫血的情况下允许连续给予甲氨蝶呤治疗。

据报道，同时使用叶酸拮抗剂（如：甲氧苄啶/磺胺甲噁唑）可导致罕见的急性全血细胞减少型巨幼红细胞性贫血（见【药物相互作用】）。

也有报道发生巨幼红细胞性贫血，主要发生在长期接受甲氨蝶呤治疗的老年患者。

## 肝脏

甲氨蝶呤可导致急性和慢性肝脏毒性，尤其是大剂量或长期治疗的情况。其中包括肝萎缩、肝坏死、肝硬化、急性肝炎、脂肪变性和门静脉周围纤维化。短暂性和无症状的肝酶升高在甲氨蝶呤用药后比较常见，通常不是甲氨蝶呤治疗方案调整的因素或随后发生肝脏疾病的预兆。

持续性肝脏异常和/或血清白蛋白降低可能提示存在严重肝毒性。

应特别注意肝脏毒性的出现情况。由于这些反应可以在没有胃肠道或血液学毒性的预兆下发生，所以必须在治疗开始前评估肝功能，并且在治疗的过程中定期监测（见【注意事项】）。在已有肝细胞损害或肝功能受损的情况下要特别注意。

甲氨蝶呤可导致乙型肝炎感染再活化或丙型肝炎感染恶化，某些情况下可导致死亡。有部分病例在甲氨蝶呤停药后出现乙型肝炎再活化。对之前患有乙型或丙型肝炎感染的患者应开展临床和实验室评估，对其已有的肝病情况进行评估。基于这些评估结果，甲氨蝶呤治疗可能对某些患者不适合。

由于甲氨蝶呤有肝脏毒性，严重肝损伤的主要风险因素包括：既往肝病、反复出现肝功能检查异常、饮酒/酒精滥用、肝病（包括慢性乙型和丙型肝炎）和肝病家族病史。次要的风险因素包括糖尿病（接受过胰岛素治疗的患者）、肥胖症以及暴露于具有肝脏毒性的药物或化学物质。甲氨蝶呤治疗期间，不应使用其它具有肝脏毒性的药物，除非有明确需要；且应避免饮酒（见【药物相互作用】）。

在银屑病患者研究中，肝脏毒性似乎不仅与药物的累积剂量有关，也与下述情况的同时存在有关，如酒精中毒、肥胖症、糖尿病、老年以及摄入含砷剂的化合物。慢性毒性是潜在致死的，通常在长期使用（一般为2年或更长）和总累积剂量至少为1.5g时发生。

## 肌肉骨骼

甲氨蝶呤治疗同时进行放疗可能会增加软组织坏死和骨坏死的风险。

## 感染或免疫状态

开始甲氨蝶呤治疗前应注意任何感染风险。有活动性感染存在时，甲氨蝶呤的使用要非常慎重，有明显的或实验室检查证实的免疫缺陷综合征患者通常禁止使用甲氨蝶呤。甲氨蝶呤治疗有免疫抑制活性，可能导致严重的甚至致死性的感染。在免疫反应对患者可能是非常重要或必要时，评估甲氨蝶呤的使用必须要考虑该因素。

可能发生肺炎（某些情况会导致呼吸衰竭）。在甲氨蝶呤治疗中可能会发生潜在致死性的机会性感染，特别是耶氏肺孢子虫肺炎。患者出现肺部症状时，应考虑耶氏肺孢子虫肺炎的可能性。

此外，据报道，在风湿病和相关适应症中使用甲氨蝶呤可导致肺泡出血。这一事件也可能与血管炎和其他合并症有关。当怀疑肺泡出血时，应考虑立即检查以确认诊断。

应特别注意失活的慢性感染（如：带状疱疹、结核病、乙型或丙型肝炎），因为它们可能会再活化。

接受免疫抑制疗法（包括甲氨蝶呤）的患者发生皮肤癌（黑色素瘤和非黑色素瘤）的风险增加。该风险似乎与免疫抑制的强度和持续时间有关而与任何特定药物的使用无关。

#### **接种**

甲氨蝶呤具有一定免疫抑制活性，因此甲氨蝶呤治疗期间行免疫接种可能是无效的。治疗期间禁用活病毒疫苗进行接种（见【禁忌】）。曾报告患者在甲氨蝶呤治疗期间接种天花疫苗后发生播散性疫苗感染。

#### **神经病学**

有报道接受颅脊椎照射的患者静脉内输注大剂量甲氨蝶呤后出现脑白质病。（见【儿童用药】）。出现症状的患者进行诊断性造影检查时通常被发现患有脑白质病和/或微血管钙化。

也有报道称，大剂量甲氨蝶呤重复给药同时进行亚叶酸解救但无头颅照射的患者出现慢性脑白质病。也有接受口服甲氨蝶呤治疗的患者出现脑白质病的报道。

停用甲氨蝶呤并不总能出现完全恢复。

在接受大剂量方案治疗的患者中观察到短暂的急性神经综合征。临床表现包括行为异常、局灶性感觉运动症状（包括短暂失明）和异常反射。确切原因尚不清楚。

鞘内注射或大剂量使用甲氨蝶呤后，可引起中枢神经系统毒性，这些毒性可分为以下几类：(1)急性化学性蛛网膜炎，表现为头痛、背痛、颈强直、发热等症状；(2)亚急性脊髓病，一般为暂时性的，表现为局部麻痹、瘫痪和CSF压力增高累及一个或多个脊神经根；(3)治疗后数月至数年可出现一种迟发综合症，其特征为慢性脑白质病，表现为意识模糊、木僵、易激惹、嗜睡、共济失调、痴呆、偶见的剧烈惊厥和昏迷。该中枢神经系统毒性为进展性的，甚至致命的。上述反应均与剂量相关，而且当鞘内注射甲氨蝶呤剂量超过50mg并联合头颅照射及全身甲氨蝶呤治疗时容易发生。甲氨蝶呤鞘内给药后应监测神经毒性的症状（脑膜刺激、短暂性或永久性麻痹、脑病）。

甲氨蝶呤鞘内给药以及静脉给药也会导致致死性急性脑炎和急性脑病。

据报道，有患有脑室周围中枢神经系统淋巴瘤的患者在甲氨蝶呤鞘内给药后出现脑疝。

严重神经学不良反应报告最常见于鞘内甲氨蝶呤与阿糖胞苷合用的青少年和成人患者中，这些不良反应包括头痛、麻痹、昏迷和卒中样发作（见【药物相互作用】）。

#### **肺部**

可能会出现急性或慢性间质性肺炎和胸腔积液（通常伴有血液嗜酸性粒细胞增多症），已有死亡报道。

在甲氨蝶呤治疗期间出现肺部症状（尤其是无痰性干咳）或非特异性肺炎可能是潜在危险性损伤的先兆，此时需要中断治疗并给予仔细的检查。尽管临床表现多变，但是典型的甲氨蝶呤诱发的肺部疾病的患者有发热、咳嗽、胸痛、呼吸困难、低氧血症和胸部 X 线片上浸润的表现。任何剂量都可能出现肺部损伤。有肺毒性症状表现的患者需排除感染（包括肺炎）。

若怀疑出现甲氨蝶呤诱发的肺部疾病，应开始采用皮质类固醇进行治疗，且不应重新开始甲氨蝶呤治疗。

每次随访时均应密切监测患者的肺部症状和体征。

治疗期间任一时间均有可能出现甲氨蝶呤诱发的肺毒性，并且可能并非完全可逆。

## 肾脏

甲氨蝶呤禁用于严重肾功能受损的患者（见【禁忌】）。

甲氨蝶呤会引起肾功能损伤而导致急性肾功能衰竭。需密切观察肾功能包括给予足够的水化、碱化尿液和测定甲氨蝶呤血清浓度，同时推荐监测肾功能。甲氨蝶呤主要由肾脏排泄。甲氨蝶呤治疗前、治疗期间及治疗后均应密切监测肾功能。肾功能损伤会导致甲氨蝶呤中毒量的累积甚至加重肾功能损伤。有肾功能损伤的患者应慎用甲氨蝶呤治疗。

药物应该减量或停用直到肾功能改善或恢复。建议在甲氨蝶呤治疗的过程中采取预防措施保持高液体出入量和碱化尿液至 pH 6.5 – 7.0（甲氨蝶呤是弱酸性的，当尿 PH 低于 6.0 时会发生沉淀）。

应避免同时使用质子泵抑制剂（PPI）和大剂量甲氨蝶呤，特别是患者有肾功能损伤的情况（见【药物相互作用】）。

## 皮肤

曾报道甲氨蝶呤用药后几天内儿童和成年患者发生严重的、偶尔致死的皮肤反应，包括中毒性表皮坏死松解症（Lyell 综合征）、Stevens Johnson 综合征、剥脱性皮炎、皮肤溃疡/坏死和多形性红斑。肿瘤和非肿瘤患者在接受单剂量或多剂量甲氨蝶呤治疗后出现了上述毒性反应。

每次给药后银屑病病灶可能会出现持续 1 至 2 天的发烫和红斑。同时接受紫外线照射会使银屑病所致的皮损加重恶化。有报道银屑病患者出现皮肤溃疡，并且有少数类速发严重过敏反应的报道。使用甲氨蝶呤时放射性皮炎和晒斑可能会重新出现。

在一些接受甲氨蝶呤的个体中，已观察到光敏性反应，表现为过度晒伤（见【不良反应】）。建议所有皮肤癌风险增加的患者进行定期皮肤检查。应通过穿防护衣和使用高效防晒霜限制阳光和紫外线暴露。除非有医学上的必要，否则应避免暴露于强烈的阳光或紫外线。

## 实验室监测

通常，准备接受或正在接受甲氨蝶呤治疗的患者，推荐以下的实验室检查作为必要的临床评估的一部分和合适的监测方法，这些检查包括：全血细胞计数（采用分类计数和血小板计数）、血细胞比容、尿检验、肾功能检查、乙型和丙型肝炎感染检查、肝功能检查和胸部 X 光检查。应该在治疗前、治疗的适当时期和末次治疗后接受上述检查。在起始或改变剂量时，或在甲氨蝶呤血药浓度升高的风险增加时（如脱水），推荐给予更频繁的监测。

用于银屑病治疗时，建议监测以下参数：每月至少一次血液学检查，每一至两个月进行一次肝酶水平和肾功能检查。抗肿瘤治疗时一般推荐更频繁的监测。

当给予大剂量或长期治疗时，行肝脏活检或骨髓穿刺活检至关重要。

### **肺功能检查**

若怀疑出现肺部疾病（如间质性肺炎），肺功能检查是有用的，特别是可获得基线测量值的情况（见【注意事项】）

### **甲氨蝶呤水平**

适时监测甲氨蝶呤血浆水平、调整剂量和开展解救措施可显著减少毒性和死亡率。

出现胸腔积液、腹水、消化道梗阻、接受过顺铂治疗以及出现脱水、酸尿症或肾功能损伤的患者容易出现甲氨蝶呤水平升高或持续时间延长。因此这类患者应开展甲氨蝶呤水平常规监测。

不存在这些情况时也可能出现甲氨蝶呤清除延迟。

在 48 小时内发现患者出现甲氨蝶呤毒性至关重要，这是因为如果亚叶酸解救治疗延误超过 42 至 48 小时，则甲氨蝶呤毒性可能不可逆。监测内容应包括在第 24、48 或 72 小时测定甲氨蝶呤水平以及评估甲氨蝶呤浓度下降的速度（以决定亚叶酸解救治疗继续多长时间）。

### **肝功能检查/肝脏活检**

曾报道转氨酶短暂性升高至正常值上限的 2~3 倍。甲氨蝶呤治疗中断后，肝功能检查或肝脏活检异常应在两周内恢复正常，之后可根据医生的判断恢复治疗。

肝酶升高未解决时，应考虑减少剂量或停止治疗。正服用其它具有肝脏毒性或血液毒性药物（如：来氟米特）的患者须密切监测肝酶。

在开始甲氨蝶呤治疗、剂量增加以及存在甲氨蝶呤暴露量增加的风险（如脱水、肾功能损伤、新增或伴随用药[如：NSAID]的剂量增加）时应增加肝功能检查的频率。

持续使用后的肝活检常显示组织学改变，并有纤维化和肝硬化的报告；在银屑病患者中，症状或肝功能检查异常可能不会早于后两种病变。每例患者均应评估是否需肝脏活检，且应遵循国家建议。对于接受长期治疗的银屑病患者推荐定期行肝脏活检。

### **银屑病**

在给药前需要多次测定有无肝损害和肝功能是否正常，包括血清白蛋白和凝血酶原时间。进展期的肝纤维化或肝硬化，患者肝功能测定通常是正常的。这些损伤可能只有通过穿刺活检才能观察到。建议在下述情况下行肝脏活检：1)治疗开始前或初次给药后 2-4 个月内；2)当总累积剂量达到 1.5g 时；3)每次加量 1.0-1.5g 后。一旦发生中度肝纤维化或任何程度的肝硬化时须停止用药；如果有轻度肝纤维化则建议 6 个月内重复行一次肝脏活检。在治疗开始之前比较易见轻度的组织学改变如脂肪变性和低度肝门静脉炎。尽管这些轻度的改变通常不是避免或停止使用甲氨蝶呤治疗的因素，但是用药必须谨慎。

### **患者须知：**

应告知患者使用甲氨蝶呤（包括毒性早期症状和体征）的风险，如果症状一旦发生立即去看医生，以及必要的密切随访，包括定期的实验室检查以监测毒性反应。

应建议患者对所有感染症状和体征进行报告。

应告知患者存在肺炎风险，并建议患者出现持续性咳嗽或呼吸困难时立即联系医生。

应告知患者使用甲氨蝶呤后潜在的获益和风险。应该和男性及女性患者讨论接受甲氨蝶呤治疗后对生殖能力影响的风险。

应告知患者，因为有光敏反应的可能性和增加皮肤癌（黑色素瘤和非黑色素瘤）的风险，应该避免无防护下过度的接受阳光或太阳灯的照射。

应告知患者甲氨蝶呤的不良反应，如头晕和疲劳可能会影响驾驶或操作机械的能力。

### 驾驶或操作机械的能力

甲氨蝶呤治疗期间可能出现中枢神经系统症状（如：疲劳和头晕），这对驾驶或操作机械的能力有轻至中度的影响。

### 处理说明

与所有抗肿瘤药物相同，配制甲氨蝶呤注射液必须由受过训练的专业人员完成。该操作应在指定地点完成(最好在细胞毒性层流柜中)。处理甲氨蝶呤时应穿戴防护罩衣、面罩和采取适当的护目措施。如果皮肤或粘膜意外接触甲氨蝶呤溶液，污染部位应立即用肥皂和清水彻底清洗。建议怀孕妇女不要接触细胞毒药物例如甲氨蝶呤。

建议使用配有 Luer-lock 的注射器。建议使用大孔针头以减小压力，避免形成气雾。在配制药液过程中，使用带排气孔的注射针头，也可减少气雾的形成。

用于配制甲氨蝶呤注射液的所有物品或和躯体有关的废物应装入双层密封的聚乙烯口袋中，在 1100°C 下焚化。

### 泄漏和处置

如果发生泄漏，限制进入污染区域，戴双层乳胶手套，呼吸面罩，防护罩衣和护目镜。用吸附性材料(如吸水毛巾或吸附性颗粒)吸附泄漏物，防止其扩展。从泄漏区域收集的吸水毛巾/吸附性材料，置于防漏的塑料容器中，贴上相应的标签。细胞毒性废弃物作为有害和有毒物质，应明确标上“细胞毒性废弃物，于 1100°C 下焚烧”字样。废弃物应在 1100°C 下至少焚烧 1 秒钟。随后用大量的清水冲洗污染区域。

## 【孕妇及哺乳期妇女用药】

怀孕期间禁用甲氨蝶呤（见【禁忌】）。

甲氨蝶呤具有致畸性。孕妇使用甲氨蝶呤可导致胚胎毒性、流产、死胎和/或先天性畸形。

甲氨蝶呤不推荐用于可能怀孕的妇女，除非有适当的医学证据证明潜在的获益大于被评估的风险。

有怀孕可能的妇女在排除怀孕之前不能使用甲氨蝶呤（如：开始治疗前进行妊娠试验）。

要充分告知男性和女性患者如果在治疗期间怀孕对胎儿有严重的风险。

如果配偶任意一方正在接受甲氨蝶呤治疗，女性应在治疗期间和治疗结束后至少 6 个月内、男性应在治疗期间和治疗结束后至少 3 个月内采取可靠的避孕措施进行避孕。尚未确定配偶任意一方停止甲氨蝶呤治疗与怀孕之间的最佳间隔时间。致畸作用：有证据表明对人类（颅面、心血管和四肢畸形）和某些动物有致畸风险。

### 哺乳期用药

甲氨蝶呤可以泌入母乳中，哺乳期禁用（见【禁忌】）。甲氨蝶呤在母乳中的最高浓度与血清浓度的比值可达到 0.08:1。由于哺乳婴儿时存在来自母乳中的甲氨蝶

呤产生严重副反应的潜在危险，所以哺乳期妇女禁止使用本品。

#### 对生育能力的影响

有报道在用药期间和停药后短时间内甲氨蝶呤会引起人类生育能力的损伤、卵子产生或精子发生缺陷、精液缺乏、月经失调和闭经。

男性使用甲氨蝶呤进行治疗时需避孕，且在治疗期间和治疗后3个月内不应让伴侣怀孕。甲氨蝶呤有遗传毒性，在临床研究中曾导致异常和死亡精子的数量增加。

由于甲氨蝶呤治疗可导致精子形成时出现严重和可能不可逆的异常，因此男性在治疗前应先寻求有关保护精子生育能力的建议。男性在治疗期间或甲氨蝶呤停药后3个月内不得捐献精子。

应与具有生育能力的患者讨论对生殖能力影响的可能风险（见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

#### 【儿童用药】

曾出现因剂量计算错误（尤其是青少年患者）导致用药过量的情况。剂量计算时应特别注意（见【用量用法】）。

曾报道接受静脉内输注甲氨蝶呤（ $1\text{g}/\text{m}^2$ ）的患有急性淋巴细胞性白血病的儿童患者，出现非预期高发生率的严重神经毒性（通常表现为全身性或局灶性癫痫发作）。

有报道接受鞘内注射甲氨蝶呤同时头颅照射的患儿出现认知缺损。

**脑膜白血病：**鞘内注射能使甲氨蝶呤分布于脑脊液中，其用量根据年龄而不是体表面积。初生儿的脑脊液约相当于成人的40%，数年之后可达到成人水平。根据年龄推荐的剂量如下：

1岁以下	6mg
1岁	8mg
2岁	10mg
3岁及3岁以上	12mg

小于四个月的婴儿，毒性可能会增加，因此可适当减量。

#### 【老年用药】

由于老年患者的肝功能和肾功能都减弱而且体内叶酸也减少，需要给予相对的低剂量，而且此类患者用药时需严密监测。

**脑膜白血病：**鞘内注射能使甲氨蝶呤分布于脑脊液中，对70岁或70岁以上的成人，毒性可能会增加，因此可适当减量。

#### 【药物相互作用】

##### 化疗药物

如果大剂量甲氨蝶呤与有潜在肾毒性的化疗药物（如顺铂）联用，可能会出现肾毒性加重。

在骨肉瘤患者的治疗中，如果大剂量甲氨蝶呤与有潜在肾毒性的化疗药物（如顺铂）联用，需要慎重。

##### 阿糖胞苷

鞘内甲氨蝶呤与阿糖胞苷合用会增加严重神经学不良反应的风险，如头痛、麻痹、昏迷和卒中样发作。

## **左旋门冬酰胺酶**

有报道使用左旋门冬酰胺酶后拮抗甲氨蝶呤的疗效。

## **巯嘌呤**

甲氨蝶呤增加了巯嘌呤的血浆浓度。因此巯嘌呤与甲氨蝶呤联用时可能需要调整用药剂量。

## **血浆蛋白结合率高的药物**

甲氨蝶呤吸收之后与血清白蛋白部分结合，由于其结合能被其他高结合率药物替代例如水杨酸盐、磺胺类药、磺酰脲、保泰松和苯妥英，以及一些抗菌药如青霉素、四环素、氯霉素、普那霉素、丙磺舒及对氨基苯甲酸，故毒性反应可能会增加。甲氨蝶呤与这些药物合用时，其毒性反应可能会增加。

## **降血脂化合物**

降血脂化合物（例如考来烯胺）与甲氨蝶呤合用时，其结合甲氨蝶呤能力大于血清蛋白。这些药物（尤其是水杨酸和磺胺类药物）不论是抗菌药、降糖药或利尿剂，均不能同时给药，除非能够说明这些结果的意义。

## **丙磺舒和减少肾小管分泌的药物**

由于丙磺舒和弱有机酸（如：髓袢利尿剂和吡唑）可减少肾小管分泌，因此这些药物与甲氨蝶呤合用时须非常谨慎。

## **非甾体抗炎药物 (NSAIDs)**

在骨肉瘤治疗中非甾体抗炎药物不应该在大剂量甲氨蝶呤给药之前或同时使用。有报道大剂量甲氨蝶呤同时使用 NSAIDs，能提高并延长甲氨蝶呤血清浓度，结果导致患者因为严重的血液学（包括骨髓抑制和再生障碍贫血）和胃肠道毒性而死亡。

当 NSAIDs 和水杨酸盐与低剂量甲氨蝶呤同时使用时要慎重。有报道这些药物在某一动物模型中会降低甲氨蝶呤的肾小管分泌并且因提高甲氨蝶呤的水平而可能加重毒性作用。

已有报道甲氨蝶呤（通常大剂量用药）与 NSAIDs 包括阿司匹林和其它水杨酸盐、阿扎丙宗、二氯芬酸、吲哚美辛和酮洛芬同时给药时出现未预知的严重的（有时为致命的）骨髓抑制、再生障碍性贫血和胃肠道毒性。已有报道甲氧萘丙酸不会影响甲氨蝶呤的药代动力学，但是曾报道有致死性的药物相互作用。

## **抗生素**

### **环丙沙星**

环丙沙星能减少肾小管的转运功能，因此，甲氨蝶呤与此药合用时应仔细监测。

### **青霉素和磺胺类药物**

青霉素和磺胺类药物可能降低甲氨蝶呤的肾清除率，从而增加甲氨蝶呤的血清浓度。已观察到与大剂量和小剂量甲氨蝶呤合用具有血液学和胃肠道毒性。甲氨蝶呤与青霉素或磺胺类药合用时应密切监测。

## **口服抗生素**

口服抗生素例如四环素、氯霉素和不能吸收的广谱抗生素可能通过抑制肠道菌群和通过细菌抑制药物代谢，从而降低甲氨蝶呤肠道吸收或干扰肠肝循环。

罕有报道甲氧苄氨嘧啶/磺胺甲噁唑可能通过降低肾小管分泌和/或一种累加的抗叶酸效应而增加甲氨蝶呤治疗患者的骨髓抑制。

同时使用抗原虫药乙胺嘧啶可能由于累加的抗叶酸效应导致甲氨蝶呤的毒性反应增加。也有报道患者接受甲氨蝶呤和乙胺嘧啶治疗后骨髓抑制增加。

## **维生素**

含有叶酸或其衍生物的维生素制品可能降低甲氨蝶呤的疗效，所以不能同时给予。叶酸缺乏状态可能增加甲氨蝶呤的毒性。

**叶酸含量测定：**甲氨蝶呤可抑制测定中使用的有机体并干扰叶酸缺乏检测。

## **其它细胞毒药物**

甲氨蝶呤经常与其它细胞毒药物联用。如果化疗方案中包含了同样药理学效应的药物，那么毒性反应可能会增加。此时，要对骨髓抑制，肾、胃肠道和肺毒性进行特别的监测。如果甲氨蝶呤与其它有交叉毒性作用的化疗药物联合使用时其剂量需要调整。

## **肝脏毒性药物**

由于有肝脏毒性增加的风险，因此应避免同时使用其它潜在具有肝脏毒性的药物（如：来氟米特、柳氮磺胺吡啶和酒精）。当硫嘌呤与甲氨蝶呤同时给药时应特别谨慎。禁止甲氨蝶呤和维甲酸（如：阿维 A 酸）联合使用（见【禁忌】）。

## **别嘌呤醇**

别嘌呤醇与甲氨蝶呤伴随给药可能增加由细胞毒性诱导的骨髓抑制的发生率。

## **一氧化二氮麻醉**

使用一氧化二氮麻醉增强了甲氨蝶呤对叶酸代谢的作用而产生毒性增加，如严重的、不可预知的骨髓抑制、口腔黏膜炎和鞘内给药神经毒性。尽管使用亚叶酸解救可以降低该效应（见【药物过量】），但应避免将一氧化二氮用于接受甲氨蝶呤治疗的患者。近期一氧化二氮给药后应慎用甲氨蝶呤。

## **胺碘酮**

给予接受甲氨蝶呤治疗的银屑病患者使用胺碘酮可以诱发溃疡性皮肤损伤。

## **补骨脂素和紫外线（PUVA）治疗**

有报道一些银屑病或蕈样霉菌病（一种皮肤 T 淋巴细胞瘤）的患者接受甲氨蝶呤加 PUVA 治疗（甲氧沙林和紫外线照射）后患皮肤癌。

## **红细胞浓缩液**

当红细胞浓缩液和甲氨蝶呤同时给予时应小心。接受 24 小时甲氨蝶呤输注之后行输血的患者出现毒性反应增强，这可能是由于血清—甲氨蝶呤浓度持续时间延长所致。

## **血液毒性药物**

使用其他具有血液毒性的药物会增加甲氨蝶呤引起重度血液毒性不良反应的可能性。安乃近与甲氨蝶呤同时使用可增加甲氨蝶呤的血液毒性，特别是在老年患者中。因此，应避免合用。甲氨蝶呤与来氟米特联用也可能增加全血细胞减少症和间质性肺炎的风险。

## **疫苗**

甲氨蝶呤是一种免疫抑制剂，可能会降低接种疫苗后的免疫应答。如果同时接种某种活疫苗，可能会引起严重的抗原反应。

正在使用化疗药物的患者接种活疫苗可能导致严重的致命性感染，因此属于禁忌（见【禁忌】）。

## **茶碱**

甲氨蝶呤可以降低茶碱的清除率；当与甲氨蝶呤同时给药时需要监测茶碱水平。

## 利尿剂

骨髓抑制和叶酸水平降低在氨苯蝶啶和甲氨蝶呤同时用药时已有发生。

## 质子泵抑制剂

质子泵抑制剂（PPI）（如奥美拉唑、泮托拉唑）和甲氨蝶呤同时给药会降低甲氨蝶呤的清除率，从而导致甲氨蝶呤血浆水平升高并伴有甲氨蝶呤毒性的临床症状和体征。因此应避免同时使用质子泵抑制剂和大剂量甲氨蝶呤，特别是患者有肾功能损伤的情况（见【注意事项】）。

## 苯妥英

细胞毒药物可减少苯妥英的吸收，从而降低苯妥英的疗效并增加惊厥加重的风险。苯妥英增加肝代谢可能导致出现毒性增加或细胞毒药物疗效降低的风险。

## 环孢霉素

环孢霉素可增加甲氨蝶呤的疗效和毒性。二者合用时会有过度免疫抑制和淋巴组织增生的风险。

已有报道，甲氨蝶呤与一些药物合用能改变细胞对甲氨蝶呤的摄取率，所以病人在接受甲氨蝶呤期间，仅能使用肿瘤专家同意的其他药物。这些药物包括：琥珀酸氢化可的松、头孢噻吩、甲泼尼龙、门冬酰胺酶、博来霉素、青霉素、卡那霉素、长春新碱和长春碱。

## 配伍禁忌

有报道甲氨蝶呤与阿糖胞苷、氟尿嘧啶及强的松龙存在配伍禁忌。

## 【药物过量】

根据上市后的经验，尽管静脉内和肌肉内给药也有报道药物过量，但甲氨蝶呤用药过量多发生在口服和鞘内给药的情况。

## 症状和体征

第一次出现溃疡或出血，腹泻或造血功能显著抑制时应停用甲氨蝶呤。

在口服过量之后常见的症状包括药理学剂量水平出现的症状和体征，特别是血液系统和胃肠道的反应，这些症状和体征包括白细胞减少、血小板减少、贫血、全血细胞减少、骨髓抑制、粘膜炎、口腔黏膜炎、口腔溃疡、恶心、呕吐、胃肠道溃疡、胃肠道出血、厌食症、进行性体重减轻和血性腹泻。曾报道在一些药物过量的病例中没有出现症状。有药物过量致死的报道。在这些病例中，不良事件如脓毒症或脓毒症性休克、肾功能衰竭和再生障碍性贫血也曾被报道。

鞘内用药过量的症状通常表现为中枢神经系统（CNS）症状，包括头痛、恶心、呕吐、癫痫发作或惊厥以及急性中毒性脑病。曾报道在一些病例中没有出现症状。也出现过致命性鞘内药物过量的病例，曾报道该情况下小脑疝伴有颅内压增高和急性中毒性脑病。

## 药物过量治疗

亚叶酸（亚叶酸钙）可有效中和甲氨蝶呤当即产生的毒性反应。甲氨蝶呤不慎过量后，要尽快给予亚叶酸钙，且最好在甲氨蝶呤给药后1小时内给药。因为随着甲氨蝶呤与亚叶酸钙的给药间隔增加，亚叶酸钙的解毒效力会随之降低。在确定亚叶酸最佳剂量及治疗持续时间时，血清甲氨蝶呤浓度的监测至关重要。

致命的毒性症状有厌食，进行性体重减轻，血性腹泻、白细胞减少，抑郁和昏迷。

亚叶酸钙每6个小时 $10\text{ mg/m}^2$ 静脉或肌肉注射给药直到血清甲氨蝶呤浓度低于 $10^{-8}\text{ M}$ 。如果存在胃潴留或梗阻，应该通过胃肠外途径给予亚叶酸。同时进

行水化(3 L/d)并且用碳酸氢钠碱化尿液。调整碳酸氢钠的剂量使尿 PH 值大于等于 7。应该间隔 24 小时分析血清样本中肌酐和甲氨蝶呤的水平。如果 24 小时血清肌酐水平在基线上增长了 50% 或者如果 24 小时甲氨蝶呤水平大于  $5 \times 10^{-6} M$  或 48 小时甲氨蝶呤水平大于等于  $9 \times 10^{-7} M$ , 那么亚叶酸钙的剂量应该增加到  $100 \text{ mg/m}^2$  每 3 小时静脉注射直到甲氨蝶呤水平  $< 10^{-8} M$ 。亚叶酸钙输注的速度不能超过每分钟 16.0 mL (160 mg 亚叶酸钙)。有明显第 3 间隙蓄积的患者具有高风险, 不论他们 24 小时血清甲氨蝶呤水平如何都要密切监测直到血清甲氨蝶呤水平小于  $10^{-8} M$ 。

以上所提到的亚叶酸钙的剂量并不适用于大剂量甲氨蝶呤治疗中。在不同的研究和发表的文献中亚叶酸钙的剂量有所不同, 建议参考发表的有关大剂量甲氨蝶呤用药的文献。

大量药物过量的病例须进行水化治疗和碱化尿液, 以预防甲氨蝶呤和/或其代谢物在肾小管内的沉积。无论是标准的血液透析或者腹膜透析都不能明显改善甲氨蝶呤的清除。如果患者完全无尿, 那么通过血液透析可能会清除部分甲氨蝶呤, 此外也没有其它可以选择的治疗手段。有报道使用高通量透析器进行急性间断性血液透析对甲氨蝶呤的清除是有效的。

意外的鞘内用药过量需加强全身支持治疗、大剂量全身性(静脉)亚叶酸治疗、碱性利尿和快速脑脊液引流及脑室腰椎灌注。

已有发表的有关静脉和鞘内羧肽酶 G2 治疗可促进药物过量病例清除甲氨蝶呤的病例报告。

## 【临床药理】

### 药代动力学

**吸收:** 在胃肠外注射后约 0.25 – 2.0 小时内观察到血浆峰浓度。约 50% 吸收的甲氨蝶呤可逆的与血清蛋白结合, 但是仍然容易与体液进行交换并分布到人体组织细胞。

**分布:** 甲氨蝶呤广泛分布于体内各组织, 也可分布如腹水或胸腔积液之类的第三间隙积蓄的体液中。甲氨蝶呤在某些组织中可滞留较长时间, 如在肾脏可滞留数周, 在肝脏中可滞留数月。当口服或肠道外给予治疗剂量的甲氨蝶呤时, 它不能通过血脑屏障。有必要时可以鞘内注射直接给予高浓度的药物。

**代谢和排泄:** 常规剂量下, 甲氨蝶呤在体内无明显代谢, 而大剂量时, 则可有部分代谢。其主要经肾脏排泄, 少量出现在粪便中。约 10% 的甲氨蝶呤给药剂量在肝脏内代谢。主要代谢产物为 7-羟基甲氨蝶呤。清除符合三相模式, 第一相可能是分布入器官中; 第二相为肾脏排泄, 第三相是将甲氨蝶呤排泄入肠肝循环。主要是通过肾脏排泄。大约 41% 在第一个 6 小时内以原型通过尿液排泄, 24 小时内为 90%。少部分可能经由胆道, 最后由粪便排出。重复每日剂量导致血清浓度更持久和每个 24 小时之后的部分药物贮留, 这可能引起药物在组织中的蓄积。用药周期延长甚至单次治疗剂量的药物都可以使肝脏细胞内保留一定量的药物。肾功能损伤时甲氨蝶呤的排泄会减少, 在这种情况下血清和组织细胞中的药物可能会迅速增多。

### 遗传药理学

无可用数据。

## 【药理毒理】

## **药理作用**

甲氨蝶呤可抑制二氢叶酸还原酶。二氢叶酸必须由这种酶还原至四氢叶酸，然后才能在嘌呤核苷酸和胸苷酸合成过程中用作一碳基团的载体。因此，甲氨蝶呤干扰 DNA 合成、修复和细胞复制。增殖活跃的组织如恶性肿瘤细胞、骨髓、胚胎细胞、口腔和肠粘膜和膀胱细胞通常对甲氨蝶呤的这种作用更为敏感。

## **毒理研究**

有证据显示甲氨蝶呤可引起动物体细胞和人骨髓细胞的染色体损伤。

评价甲氨蝶呤潜在致癌性的动物试验目前尚无确定性结果。

## **【贮藏】**

在 25°C 以下避光保存。每瓶仅供一次使用，多余量弃去。

## **【包装】**

本品采用瓶安幅®Cytosafe™ 包装

瓶安幅®指药物的即用剂型采用特制聚丙烯药瓶包装，以提高运输和使用安全性。

## **【有效期】**

24 个月

## **【执行标准】**

进口药品注册标准 JX20110237 且符合《中国药典》2020 版要求

## **【批准文号】**

2ml:50mg: 国药准字 HJ20140205

20ml:500mg: 国药准字 HJ20140206

10ml:1000mg: 国药准字 HJ20140207

## **【药品上市许可持有人】**

名称：Pfizer Australia Pty Ltd

注册地址：Level 17 151 Clarence Street Sydney NSW 2000 AUSTRALIA

## **【生产企业】**

企业名称：Pfizer (Perth) Pty Limited

生产地址：Technology Park 15 Brodie Hall Drive BENTLEY WA 6102, Australia

## **【境内责任人/境内联系人】**

名称：辉瑞投资有限公司

注册地址：上海市南京西路 1168 号中信泰富广场 36 层

邮政编码：200041

电话：400 910 0055

网址：[www.pfizer.com.cn](http://www.pfizer.com.cn)