

# 滅殺除炎 錠 2.5 毫克

衛署藥輸字第 022726 號

本藥須由醫師處方使用

## Methotrexate Sodium Tablets 2.5mg

### 1. 性狀

#### 1.1 有效成分及含量

僅適用於Methotrexate立即釋出型錠劑：

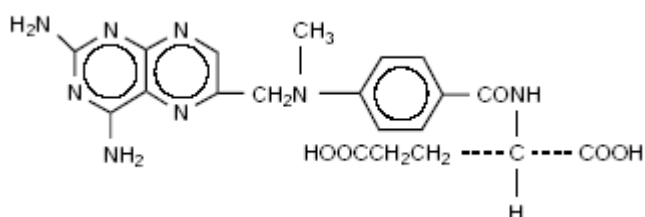
每顆錠劑含有2.5毫克methotrexate。

Methotrexate (INN)

#### • 化學名

N-[4-[[[(2,4-diamino-6-pteridiny)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；可溶於礦物酸、鹼性氫氧化物及鹼性碳酸鹽的稀釋溶液。

### 1.2 賦形劑

藥錠中還包含下列的非活性成分：lactose monohydrate, pregelatinised maize starch 和 magnesium stearate。

### 1.3 劑型

錠劑。

### 1.4 藥品外觀

黃色錠劑，略有斑駁，圓形，雙凸面，直徑：6.25-6.45毫米。一面印有「2.5」字樣，無分割線；一面印有

「M/1」字樣，有分割線。

## 2. 適應症

絨毛膜腫瘤、白血病、淋巴肉腫、水囊狀胎塊、乾癬。

### 效能

#### 贅瘤疾病

妊娠性絨毛膜癌，破壞性絨毛上皮腺瘤以及水囊狀胎塊。

## 3. 用法及用量

### 3.1 用法用量

#### 贅瘤疾病

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 15mg 至 30mg 連續五天為一療程，通常視需要可重複 3 至 5 個療程，治療之間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，可測量之病灶能夠完全消退。通常在該激素 (hCG) 恢復正常後，宜繼續給 methotrexate 一至兩個療程，在每一療程開始前，仔細之臨床評估頗為重要，週期性 Methotrexate 與其他抗腫瘤藥物之合併療法曾證明其有效性。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包括 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  $3.3\text{mg}/\text{m}^2$  合併 prednisone  $60\text{mg}/\text{m}^2$ ，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藥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  $30\text{mg}/\text{m}^2$ ，如果出現復發狀況，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進展情形。

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 25mg 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。治療全級

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 25mg/kg。

## 乾癬

成人

每週單次口服療程：每週 10 到 25mg。每週總劑量不應超過 25mg。

分次口服劑量療程：每 12 小時 2.5 到 5.0mg，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。

### 3.3 特殊族群用法用量

腎功能不全病人劑量調整：

於有腎功能不全者（CrCl 小於 60 mL/min）均應嚴密監控毒性反應的發生，並作劑量調整，調整建議如下：

- CrCl (30-59 mL/min)：降低 50%之治療劑量，避免高劑量療法；
- CrCl (10-29 mL/min)：避免使用，若無合適替代療法必須使用，降低 50%劑量；
- CrCl (小於 10 mL/min)：禁止使用。

## 4. 禁忌

- 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（CrCl 小於10 mL/min）。

**罹患乾癬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
- 先前曾罹患血液病變，如骨髓發育不全、白血病、血小板缺乏症或顯著貧血
- 懷孕

## 5. 警語及注意事項

### 5.1 警語/注意事項

#### 一般情況

- Methotrexate具有潛在嚴重毒性(可能致死)，因此只能用於惡性疾病(依照適應症使用)或罹患嚴

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，並且治療時醫師對病人應經常予以觀察（參見第6.4、6.5節）。

- 若每天服用建議劑量曾帶來致命毒性，須跟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9節）。
- Methotrexate曾有導致死亡及/或先天性異常之報告，本藥不推薦用於具生育能力婦女的癌症治療。
- 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）」，適當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有報告曾發現具嚴重、偶發性致死的皮膚反應，例如史蒂芬生-強生症狀群、毒性表皮壞死溶解症（Lyell's syndrome）。
- Methotrexate會引起肝毒性，肝纖維變性及肝硬化，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，亦不是繼發性肝病之預告。持續使用後之肝切片檢查常見有組織病變，且曾有纖維變性及肝硬變之報告；在乾癬病人中，後二者之病灶時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纖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，以評估其先前之肝病的現況。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，其病灶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，通常和間質性肺病有關。Methotrexate可能會惡化潛在的肺部疾病。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。
- 發生腹瀉及潰瘍性口腔炎時需中止治療；否則可能發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會自第三體腔緩慢釋出（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矯正措施。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提高警覺。
- 應告知病人使用Methotrexate之潛在利弊（包括早期徵兆與毒性症狀），亦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之惡性淋巴瘤病人，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，若淋巴瘤沒有消退，再使用適當的治療方法。

- 身體處在葉酸鹽缺乏的狀態會增加Methotrexate的毒性。

葉酸補充：

- 腫瘤疾病：含有葉酸或其衍生物之製劑（如 calcium folinate 或 leucovorin calcium）可能會降低 methotrexate 的臨床療效。除非有臨床醫師指示，否則病人應避免自行補充含有葉酸或其衍生物的製劑（如 calcium folinate 或 leucovorin calcium）。
- 非腫瘤性疾病：葉酸缺乏可能會增加 methotrexate 的不良反應。對於非腫瘤性疾病病人建議給予葉酸或其衍生物的製劑（如 calcium folinate 或 leucovorin calcium）以降低發生 methotrexate 不良反應之風險。

### 器官系統毒性

- **胃腸**

如發生嘔吐、腹瀉或口炎時，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會抑制造血功能並引起貧血、再生不全性貧血、全部血球缺乏症、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7節)。治療贅瘤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（纖維變性及硬化）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，但通常不是修正Methotrexate療法的理由。持續的肝臟功能不正常，且/或血漿蛋白的降低有可能是嚴重肝臟毒性的指標。

在乾癬病人的肝臟損害與功能檢測，在用藥前應定期做肝臟功能檢驗，包括血清蛋白與凝血酶原時間之檢驗，即使肝臟之纖維變性及硬化在進行中，其檢驗數據亦常呈正常，此類病灶祇有經切片檢查，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。如果有中度纖維變性或任何肝硬化，要中斷Methotrexate的給予。輕微的纖維變性通常建議6個月後再做一次切片檢查。更輕微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纖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，並且對明顯或經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 (*Pneumocystis 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變與/或小血管鈣化。

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徵象和症狀，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灶，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-強生症狀群、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)。

## 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，且應參閱近期發表文獻。

## 5.3 操作機械能力

第8節不良反應中所列的部份不良反應（例如頭暈與疲勞）可能會影響駕駛與機械操作的能力。

## 5.4 實驗室檢測

- **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並含分類及血小板計數，肝酶、B型肝炎或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，抗贅瘤疾病治療時，其監測頻率則更多。在治療初期或變更劑量時，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**

如疑有肺臟疾病(如間質性肺炎)則肺功能檢查或許有用，尤其是有基準期之測量數值可供參考時。

- **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：肋膜積水、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小時內確認病人的狀況，因為如果延遲超過42至48小時未施行適當的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濃度應包括確認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folinic acid解毒治療應持續多久)。

## 6. 特殊族群注意事項

### 6.1 懷孕

懷孕婦女服用methotrexate會引起胎兒死亡、胚胎毒性、流產或致畸形作用。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具生育能力婦女，如果在用藥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。

### 6.2 哺乳

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

### 6.3 有生育能力的女性與男性

曾有人類的使用報告指出，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。

### 6.4 小兒

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。

### 6.5 老年人

曾有因不小心將每週劑量當成每日劑量使用而發生致命毒性反應的報告，尤其是老年病人。應向病人強調，治療類風溼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)，而且對此類病人之早期毒性表象應予嚴密觀察。

## 7. 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，或可繼續使用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，或可逐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與持續劑量的NSAIDs同時使用。Methotrexate用在類風濕性關節炎的劑量(每星期7.5至15mg)比用於乾癬病人的劑量低，而較高的劑量會導致無法預測的毒性。Methotrexate與金鹽、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**

併用氫離子幫浦抑制劑(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細菌對藥物之代謝而干擾其腸肝循環。

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，此現象可能因腎小管分泌減少及(或)附加之拮抗葉酸鹽效果而產生。

由於拮抗葉酸的加成效果，同時使用抗原蟲藥物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，可能會加強methotrexate對葉酸代謝的影響，造成毒性增加，例如嚴重、難以預測的骨髓抑制、口腔炎與鞘內給藥神經毒性。使用folinic acid解毒，可降低影響 (參見第9節)。

- **Probenecid**

腎小管輸送作用亦因probenecid而減低，因此methotrexate與之併用時，應注意觀察。

- **維他命**

含有葉酸或其衍生物之維他命製劑可能降低methotrexate全身性給藥之效果。然而，葉酸鹽缺乏可能增加methotrexate之毒性。

- **Amiodarone**

以methotrexate治療乾癬的病人，投予amiodarone會造成皮膚潰瘍。

- **和血漿蛋白結合高的藥物**

Methotrexate會與血清蛋白部份結合，且會被其他高結合性藥物取代而增加其毒性，此類藥物含括 sulfonyleureas, aminobenzoic acid, salicylates, phenylbutazone, phenytoin, Sulfonamides，以及部分抗生素，例如盤尼西林、tetracycline、pristinamycin、probenecid、chloramphenicol。

- **Leflunomide**

與methotrexate併用時會增加各類血細胞減少的風險。

- **Psoralen加紫外線(PUVA)療法**

曾有零星個案報告指出，罹患乾癬或蕈狀肉芽腫(皮膚T細胞淋巴瘤)，並接受methotrexate併用PUVA療法(methoxsalen與紫外線)的病人發生皮膚癌。

- **Theophylline**

Methotrexate可能會減少theophylline的廓清率，當methotrexate與theophylline同時使用，應監測theophylline的濃度。

- 利尿劑

Triamterene併用methotrexate的病人，有骨髓抑制與葉酸濃度降低的報告。

## 8. 副作用/不良反應

### 8.1 臨床重要副作用/不良反應

通常急性副作用之發生率以及嚴重性與用藥劑量及次數有關。Methotrexate之不良反應的詳細資訊請參見其它相關段落的說明。

最常見之不良反應包括潰瘍性口炎、白血球減少、噁心以及腹部不適等，其它報告常見副作用為不舒服、過度疲倦、冷顫與發燒、眩暈以及對感染抵抗力之降低。口腔黏膜潰瘍通常是中毒最早出現的病徵。

其它報告不良反應則依器官系統與頻率列舉如下，但是在腫瘤疾病環境中，常因多種藥物之合併治療以及潛伏之疾病等因素，使得要確定某一不良反應是否因使用methotrexate所引起而顯得相當困難。具有醫學重要性與長期事件，包括長期治療或高累積劑量之後的事件(例如肝毒性)，參見第5節。

發生頻率類別的定義為：極常見( $\geq 1/10$ )、常見( $\geq 1/100$ 但 $< 1/10$ )、不常見( $\geq 1/1,000$ 但 $< 1/100$ )、罕見( $\geq 1/10,000$ 但 $< 1/1,000$ )、極罕見( $< 1/10,000$ )、未知(無法從已知資料評估)。

系統器官類別	不良反應
<b>感染與寄生蟲傳染</b>	
罕見	敗血症
未知	感染(包含致死性敗血症)，肺炎、卡氏肺囊蟲肺炎 (Pneumocystic carinii pneumonia)、土壤絲菌病(nocardiosis)、組織胞漿菌病(Histoplasmosis)、隱球菌感染( Cryptococcosis )、帶狀皰疹、單純皰疹性肝炎、傳播性單純皰疹 (Disseminated H. simplex)、巨細胞病毒感冒 (包括巨細胞病毒肺炎cytomegaloviral pneumonia)；B型肝炎感染再度活化、C型肝炎感染惡化
<b>良性、惡性與非特定贅瘤 (包括水瘤與息肉)</b>	
不常見	淋巴瘤，包括可回復之淋巴瘤
<b>血液與淋巴系統異常</b>	
不常見	骨髓衰竭、貧血、血小板減少症
極罕見	再生不良性貧血
未知	無顆粒性白血球症、全血球減少症、白血球過低、嗜中性白血球減少、淋巴腺瘤與類淋巴組織增生 (包括可回復者)、嗜酸性球增高、巨母紅血球性貧血。
<b>免疫系統異常</b>	
不常見	類過敏性反應

極罕見	血丙種球蛋白減少(hypogammaglobulinemia)
<b>代謝與營養異常</b>	
罕見	糖尿病
<b>精神異常</b>	
罕見	情緒改變、短暫認識力障礙
<b>神經系統異常</b>	
常見	感覺異常
不常見	單側輕度癱瘓、頭痛
罕見	輕度癱瘓、發音困難、失語症、困倦
極罕見	顱神經異常
未知	腦脊髓液壓力增加、神經毒性、蛛網膜炎、下半身癱瘓、僵直、運動失調、失智、暈眩
<b>眼睛異常</b>	
罕見	視力模糊、嚴重視覺變化
極罕見	短暫失明/視覺消失、結膜炎
<b>心臟異常</b>	
罕見	低血壓
極罕見	心包膜積水、心包炎
<b>血管異常</b>	
罕見	血栓性栓塞（包括腦部栓塞、動脈栓塞、肺栓塞、深層靜脈栓塞、血栓性靜脈炎、視網膜靜脈栓塞）
極罕見	血管炎
<b>呼吸，胸部與縱膈異常</b>	
不常見	間質性肺炎（包括致死性）、胸膜滲出液
罕見	呼吸系統纖維變性、咽炎
未知	慢性間質性肺病、肺泡炎、呼吸困難、胸痛、缺氧、咳嗽
<b>胃腸異常</b>	
不常見	胰臟炎、食慾降低、嘔吐、腹瀉、口腔炎
罕見	胃腸道潰瘍與出血、黑便、腸炎、齒齦炎
極罕見	吐血
未知	腸穿孔、非感染性腹膜炎、舌炎、噁心
<b>肝膽異常</b>	
不常見	肝臟酵素上升
罕見	慢性纖維變性與肝硬化、急性肝炎、肝細胞毒性
極罕見	血清蛋白減少
未知	肝衰竭
<b>皮膚與上皮組織異常</b>	

不常見	毒性表皮壞死溶解症 (Lyell's syndrome)、史蒂芬生-強生症狀群、禿髮
罕見	多形性紅斑、紅斑性皮疹、疼痛腐蝕之乾癬區塊、光敏感、皮膚潰爛、蕁麻疹、粉刺、瘀血、色素異常、搔癢
極罕見	癬病、毛細管擴張
未知	藥物疹合併嗜伊紅血症及全身症狀、皮膚炎、點狀出血
<b>肌肉骨骼、結締組織與骨異常</b>	
罕見	關節痛/肌肉痛、骨質疏鬆、壓迫性骨折
未知	骨骼壞死症
<b>腎臟與膀胱異常</b>	
不常見	腎衰竭、腎病
罕見	排尿困難
極罕見	血尿、氮血症、膀胱炎
未知	蛋白尿
<b>懷孕，產前與產後</b>	
不常見	胎兒缺損
罕見	流產
未知	胎兒死亡
<b>生殖系統與乳房異常</b>	
罕見	月經功能不全
極罕見	卵子/精子生成不全、陽痿、不孕、性慾喪失、暫時性精子過少、陰道分泌物
未知	泌尿生殖系統功能障礙
<b>全身性異常與投藥部位異常</b>	
罕見	結節
極罕見	突發性死亡
未知	發燒、發冷、不適、疲倦

● **幼年型類風濕關節炎 (JRA) 研究中的不良事件**

在口服使用每週劑量之methotrexate (每週5至20 mg/m<sup>2</sup>或每週0.1至1.1 mg/kg)治療的幼年型類風濕關節炎兒童病人中，不良反應的發生率大致如下(幾乎所有病人都同時使用非類固醇抗發炎藥，部份病人並同時使用低劑量的皮質類固醇)：肝功能檢驗值升高，14%；胃腸道反應(如噁心、嘔吐、腹瀉)，11%；口腔炎，2%；白血球減少，2%；頭痛，1.2%；禿髮，0.5%；暈眩，0.2%；以及皮疹，0.2%。

雖然有一些使用最高達每週30 mg/m<sup>2</sup>之劑量治療JRA的經驗，但由於每週20 mg/m<sup>2</sup>以上之劑量的已發表資料太少，因此無法確切估算不良反應的發生率。

## 9. 過量

在上市後的經驗中，過量反應雖然有報告發生於靜脈注射或肌肉注射，但通常發生於口服或椎管內治療。

口服過量的報告通常是發生於應該每週服用(單次或分次使用)卻誤以每日服用。過量反應的症狀通常是以口服過量為主，特別是血液與胃腸反應。例如，白血球減少，血小板減少，貧血，全血球細胞減少，骨髓抑制，黏膜炎，口腔炎，口部潰瘍，噁心，嘔吐，胃腸潰瘍，胃腸出血等。某些案例則沒有症狀出現的報告。曾有自行用藥治療類風濕性關節炎與乾癬，長期過量致死的報告，參見第5節。使用過量後預期發生之毒性反應包括 8「副作用/不良反應」一節所述者。某些案例甚至有敗血病或敗血性休克，腎臟衰竭，再生不良性貧血的報告。

### • 建議治療

Folinic acid 可用於消除methotrexate之毒性以及因疏忽而使用methotrexate過量時以對抗其作用。過量時，使用folinic acid越快越好，因為使用methotrexate與開始使用folinic acid之間隔越長，則folinic acid對抗毒性之效果越小，注意觀察methotrexate之血清濃度對決定folinic acid之最佳使用劑量及治療期間頗為重要。

如果是巨大的過量，必須給予充足水分以及鹼化尿液以防止methotrexate及／或其代謝物在腎小管內沈澱，但血液透析或腹膜透析均不能促進methotrexate的排除。然而，以高流量、急性、間歇的血液透析有助於methotrexate的清除。

有些已發表的案例報告指出，靜脈注射及椎管內注射carboxypeptidase G2治療可加速使用過量之methotrexate的廓清。

若疑似發生藥物過量時，建議所使用之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。可於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。

## 10. 藥理特性

### 10.1 作用機轉

#### 藥理分類、治療分類

抗腫瘤劑與免疫抑制劑

ATC代碼：L01BA01。

Methotrexate (4-amino-10 methyl folic acid) 是葉酸的抗代謝物與類似物。藥物藉由還原葉酸的主動運輸系統進入細胞，且結合作用較為不可逆。Methotrexate會抑制二氫葉酸還原酶，而二氫葉酸必須經由此種酵

素還原成四氫葉酸之後，才能被利用於攜帶單碳基團用於合成嘌呤核苷酸以及胸腺核苷酸鹽，因此，methotrexate會干擾DNA之合成、修復以及細胞之複製。二氫葉酸還原酶對Methotrexate的親和力，遠大於對葉酸或二氫葉酸的親和力。因此，即使同時給予相當大量的葉酸，也無法逆轉methotrexate的藥效。Methotrexate也會使細胞內去氧腺苷三磷酸(deoxyadenosine triphosphate)增加，一般認為去氧腺苷三磷酸能抑制核糖核苷酸還原，以及抑制與DNA合成與修復有關的酵素—[多核苷酸連接酶](#)(polynucleotide ligase)。

## 10.2 藥效藥理特性

增生活躍之組織如惡性細胞、骨髓、胎兒細胞，頰及腸黏膜以及膀胱細胞一般都對methotrexate之作用相當敏感，由於細胞增生，methotrexate會阻礙惡性組織的生長，但對正常組織不至於引起永久性傷害。

對於乾癬的病人，皮膚的上皮組織比一般的皮膚組織生長快速。此增生速率的不同是methotrexate控制乾癬的基礎。

在類風濕性關節炎的治療，其確定的作用機制尚未明瞭。

Methotrexate不但作為單一治療，且與其他方式結合治療。在類風濕性關節炎的治療上，methotrexate被界定為disease modifying antirheumatic drug (DMARD)。

## 10.3 臨床前安全性資料

Methotrexate腹膜內注射的LD<sub>50</sub>，小鼠為94 mg/kg，大鼠為6至25 mg/kg。大鼠口服methotrexate的LD<sub>50</sub>為180 mg/kg。小鼠對methotrexate的耐受性隨著年齡而增加。靜脈注射50 mg/kg會造成犬隻死亡。投予單一劑量的主要目標為血液淋巴生成系統(hemolymphopoietic system)與胃腸道。

曾以大鼠和小鼠研究過連續投予methotrexate的毒性。Methotrexate對大鼠與小鼠的主要目標為血液淋巴生成系統、胃腸道、肺臟、肝臟、腎臟、睪丸、皮膚。小鼠對於長期投予methotrexate的耐受性，會隨著年齡而增加。

曾在一些動物研究中評估過methotrexate的致癌性，但未獲得確切的結果。雖然有證據顯示methotrexate會對動物的體細胞及人類的骨髓細胞造成染色體破壞，但其臨床意義仍然不明。

## 11. 藥物動力學特性

### 吸收

口服之吸收顯示依劑量而定，在一至五小時內可達最高血清濃度，在劑量不超過30mg/m<sup>2</sup>時，通常methotrexate之吸收良好，其平均生體可用率約可達60%。劑量大於80mg/m<sup>2</sup>時，可能由於飽和作用其吸收呈有意義的減少。但研究曾發現，藥物造成上皮剝落、胃腸道蠕動與腸道菌相改變的病人，接受methotrexate口服治療後，吸收會產生差異。

對白血病孩童，據報告methotrexate的口服吸收似乎具劑量依賴性且差異頗大(23%-95%)，最高與最低之血

清濃度頂點間之差異達20倍(口服20mg/m<sup>2</sup>以後，其C<sub>max</sub>為0.11-2.3微莫耳)，各病人達到最高血中濃度之時間亦呈有意義之差異(口服15mg/m<sup>2</sup>以後，其T<sub>max</sub>為0.67~4小時)，其吸收劑量亦顯著不同。曾有報告指出，高於40mg/m<sup>2</sup>之劑量的吸收率要明顯低於較低劑量的吸收率。

罹患幼年型類風濕性關節炎(JRA)的孩童與白血病孩童相同，不同病人之間的methotrexate血漿濃度差異很大。罹患幼年型類風濕性關節炎(JRA)的孩童，每週口服6.4至11.2 mg/m<sup>2</sup>的methotrexate後，1小時的平均血清濃度為0.59微莫耳(範圍：0.03至1.40)，2小時的平均血清濃度為0.44微莫耳(範圍：0.01至1.00)，3小時的平均血清濃度為0.29微莫耳(範圍：0.06至0.58)。使用methotrexate治療急性淋巴性白血病(6.3至30 mg/m<sup>2</sup>)或幼年型類風濕關節炎(3.75至26.2 mg/m<sup>2</sup>)的兒童病人中，終端半衰期的範圍分別為0.7至5.8小時或0.9至2.3小時。

## 分佈

Methotrexate廣泛分佈至身體組織中，腎臟、膽囊、脾臟、肝臟、皮膚的濃度最高。Methotrexate經由口服在治療劑量下不能穿過血腦液障壁。

有少量的Methotrexate會進入唾液與母乳中。藥物會通過胎盤。

藥物會慢慢進入蓄積液體的第三體腔，例如腹膜積液、腹水與明顯的組織水腫。

餵以口服劑量後，狗的發炎關節之滑液被檢測出來的劑量比未發炎關節的滑液多。雖然水楊酸不會干涉劑量的滲透，但是之前服用皮質類固醇會減少發炎關節的濃度。

## 代謝

低劑量methotrexate代謝不顯著。此類聚麩氨酸鹽可抑制二氫葉酸還原酶以及胸腺核苷酸鹽合成酶，少量之methotrexate聚麩氨酸鹽可能積留在組織中達相當的時間，此類有效代謝物之滯留量及其持續藥物作用在不同之細胞，組織及腫瘤方面而有差異，在一般使用劑量下，可能產生少量代謝物如7-hydroxymethotrexate。

7-hydroxymethotrexate之溶解度比methotrexate低3至5倍，methotrexate口服後部份經由腸內微生物代謝。

半衰期- 對治療乾癬或類風濕性關節炎或接受低劑量抗腫瘤療法(低於30mg/m<sup>2</sup>)之病人，其methotrexate之半衰期約為3至10小時。

曾有報告指出，在使用methotrexate治療急性淋巴性白血病(6.3至30 mg/m<sup>2</sup>)或幼年型類風濕關節炎(JRA)(3.75至26.2 mg/m<sup>2</sup>)的兒童病人中，終端半衰期的範圍分別為0.7至5.8小時或0.9至2.3小時。

## 排除

腎臟排除為排除Methotrexate之主要路徑，且與其劑量及給藥路徑有關，自腸道排除之量有限約達給藥劑量之10%或更少，曾有報告methotrexate有腸肝再循環現象。



腎臟排除係經由腎小球之過濾及腎小管之主動分泌而達成。曾在使用7.5至30 mg之劑量的乾癱病人中發現，排除作用會因腎小管再吸收作用飽和而呈現非線性關係。腎功能不全者，或與經由腎小管分泌之有機弱酸類藥物併用時，methotrexate之血清濃度會顯著增加，methotrexate之廓清與內生性肌氨酸酐之廓清有極佳之關聯性。

Methotrexate的總廓清率平均為12 L/h，但差異很大。遲緩之藥物廓清已被認為引起methotrexate毒性之主要原因之一，而且認為methotrexate對正常組織之毒性因與藥物接觸之時間引起之可能性大於因血中最高濃度所引起者，當病人因腎功能不全，或腹腔滲液或其它原因而有藥物排除遲緩現象時methotrexate之血清濃度可能會持續升高較長的時間。

由排除遲緩而引起之潛在毒性可在methotrexate血漿排除之最終階段給與folinic acid calcium而得以降低。

### **食物的影響**

口服投予之Methotrexate的生體可用率受食物影響不大，因此，服用methotrexate時不須考慮進食的因素。

## **12. 臨床試驗資料**

目前尚無資訊。

## **13. 包裝及儲存**

### **13.1 包裝**

2~1000粒PVC-ALU鋁箔盒裝、瓶裝。

### **13.2 效期**

請見外盒包裝指示。

### **13.3 儲存條件**

本藥需避光儲存於25°C以下。

請置於孩童無法取得之處

## **15. 其他**

### **棄置和其他處置的特殊注意事項**

如有接觸抗癌藥物或在使用這些藥物的地方工作可能會從空氣中暴露到或直接接觸到受污染的物品。遵照院內程序，如刊登之指導方針及對危險藥物準備、使用、運輸、處理之規定，對健康的影響可能會減少。指導方針內所建議的程序是否必須或適當並無一致的認同。

版本：CDS 20170216-8 (MOH 20230321)

製造廠：Excella GmbH & Co. KG

廠址：Nürnberger Strasse 12, 90537 Feucht, Germany

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