

盈壽求得注射液

Methotrexate Injection "DBL"

本藥限由醫師使用

【成分】	
每公撮含	50mg/2 ml vial
Methotrexate	25mg
Sodium chloride	4.9mg
Sodium Hydroxide	4.4mg
Water for Injection add to	1ml

【藥理學】
Methotrexate為一抗代謝物，它藉由競爭性的抑制，酵素dihydrofolate reductase達到它的細胞毒性的效用。此酵素能還原folic acid變成tetrahydrofolic acid。抑制tetrahydrofolic acid造成干擾DNA的合成和細胞的複製。

具有高速率的增生組織如惡性腫瘤、骨髓、胚胎細胞、皮膚上皮、buccal(頰的)和腸粘膜，以及尿道膀胱細胞等對本藥較具敏感作用。

【藥動學】
本藥的低劑量(<25mg/m²)容易被胃腸管吸收；在大劑量時則吸收可能變成越常軌的和不完全的。口服投與1-4小時內和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%的本藥是不可逆的和血清蛋白結合。本藥廣泛分佈進入組織和聚集於腎、肝和胃腸管。它也分佈進入第三空間的蓄積液體如腹水和胸膜滲液。本藥口服或非口服投與在C.S.F.並不達到治療的濃度。

當需要時，本藥以鞘內注射可達到高濃度。本藥被代謝似乎不被認知地。本藥首先被腎臟排泄和少量出現於糞便中。有腎功能障礙時會降低對本藥的代謝。

【適應症】

抗惡性腫瘤。

【類別】
本藥限由醫師使用。

【說明】
本藥有廣泛性的抗腫瘤活力。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。它也可用於治療Burkitt's 淋巴瘤晚期(II和IV Peter's 期系統)的淋巴肉瘤，特別在小孩和晚期的董樣肉芽腫的病例。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Leucovorin來救援。

【禁忌症】
腎功能損害的病通常禁用本藥。

【警語】
醫師宜有經驗於抗代謝物的化學療法才可使用本藥。病人宜被完全的告知投與本藥時有致死或嚴重毒性的反應，以及應該在醫師經常的監視下。

只有不含防腐劑的methotrexate才可使用於鞘內投與。本藥可能引起骨髓的抑止、貧血、白血球減少、血小板減少和出血。有報告指出以本藥的高劑量或長期劑量，可能產生肝毒性、肝萎縮、壞死、肝硬化、脂肪變性和門靜脈周圍的纖維變性。在投與本藥之前要檢測肝功能和在全部治療程要檢測。應該是先存有肝損害和受損的肝功能。應該避免共用其他具有肝毒性的藥物和酒精。下瀉和潰瘍的口炎是常有的毒性作用和需要中止治療。此外腸穿孔導致出血性的腸炎和死亡。某些腫瘤曾用過高劑量的療法，然後施以Leucovorin救援。此種方式是複雜和危險的。除非擁有豐富的經驗人群並小心設計計畫書，否則不宜去嘗試。應該時時地諮詢最近出版的文獻。

【注意】
本藥具有高毒性，而毒性通常是和劑量相關的。醫師應該熟識本藥的各種特性和它所建立的臨床使用。病人宜保持在適宜的監視下，俾本藥可能的毒性的記號或徵狀儘早偵測出來。因為本藥對造血的抑止，所以需要在治療前和定期做血液學的評估。此可能突然地發生和明顯的安全劑量，和任何血液細胞的深降，立即中止本藥和採取適宜的治療。使用本藥要小心，病人有惡血質病者其先前既存有的骨髓發育不全。

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。在接受本藥之前和正進行治療中必須檢查病人的腎狀況。如果顯著的出現腎傷害時宜小心的執行。劑量減少或終止直到腎功能改進了或恢復了。以本藥治療則下列實驗室的試驗一定要做以當做病人臨床評價和偵測的一部份。完全的血球像；血球容積計；尿分析法；腎和肝功能試驗。推荐做胸部的X放射線。這些試驗在治療前和治療中應該要做。當投與高劑量或長期治療之後，做肝的生體檢視或骨髓抽取研究是很重要的。當感染出現，消化性潰瘍，潰瘍性結膜炎，無力和很年幼和年老時則使用本藥應注意。如果治療中引起深重的白血球減少可能發生細菌的感染或一個威脅。在此情況下，中止本藥和做適宜的抗生素治療。如果發生嚴重的骨髓抑止，則可能需要輸入血或血小板。

當考慮以本藥做化學治療時，臨床師必須以本藥的需要或可能的價值對比於危險性，不良反應或毒性作用做一評估。如果早期偵測則大部分的不良反應是可逆的。當此反應發生了，則應減少劑量或中止和採取適當的正確的措施。當再設立本藥的治療一定要小心和考慮到是否需要進一步投與本藥和敏捷於可能再發生毒性。病人腎功能受損或第三空間貯藏所如腹水或大胸膜滲液時不可使用大劑量。腎功能和血清濃度宜小心的偵測俾顯示出可能的毒性和需要延長Leucovorin的投與。推荐使尿酸性化和增加尿量以便於預防在酸性尿中引起腎的沉澱物。

【使用於孕婦】

分類D。本藥物會增加引起人類畸形胎的病發率或不可逆的傷害。這些藥物可能也有不良的藥理學的效用。

本藥引起胎死亡和/或先天的異常。孕婦不可使用或者那些可能變成懷孕除非可能的有益性大於考慮的危險性，本藥不可在孕婦上做牛皮癬的治療。在生育期的男女，在本藥治療期間和採取避孕措施。基因異常的冒險性可能堅持至中止本藥治療。男女應被告知在服用本藥至少8週避免性交引起受孕，以確重新建立正常的精子細胞。

【使用於授乳者】

在使用本藥時應被告知禁止餵乳。

【與其他藥物的交互作用】

本藥有部分和血清蛋白結合。由於被一些藥物如salicylates、sulphonamide、diphenylhydantoin、tetracyclines、chloramphenicol和para-aminobenzoic acid取代，而增加本藥毒性。這些藥物尤其是salicylates和sulphonamide不可併用。

維他命製劑含有folic acid或它的衍生物可能降低本藥的藥效。當本藥併用非類固醇的抗發炎藥物能增加本藥的血中濃度並導致毒性。probenecid可能延長本藥血漿半衰期和然後增加血中濃度。本藥與allopurinol併用可能造成細胞毒性的病發率，引起骨髓抑制。

【不良反應】

潰瘍性口炎、白血球減少、噁心和腹部痛苦是最多的一般不良反應。其他報告包含不適、過度疲勞、寒冷和發熱、眩暈和降低對感染的抵抗力。此病發率和副作用的嚴重性通常和劑量相關。有報告指出各種系統的不良反應。

皮膚：皮膚疹、皮膚癢、蕁麻疹、光感性、脫色、禿髮、斑疹、毛細血管擴張、粉刺、癬病。併用紫外線放射可能使牛皮癬的病兆更加惡化。血液：骨髓抑止、白血球減少、血小板減少、貧血、血內型球蛋白過高、從各部位出血、敗血病。

飲食系統：齒齦炎、咽炎、口炎、厭食、嘔吐、下瀉、吐血、黑糞、胃腸潰瘍和出血、腸炎、肝毒性引發急性肝萎縮、壞死、脂肪變性、門靜脈周圍的纖維變性或肝硬化。泌尿系統：腎衰竭、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、月經功能不良、不孕、流產、胚胎缺損、嚴重腎病。

中樞神經系統：頭痛、昏睡、視覺模糊、語言不能、內動脈插入法可能與出血相關或併發症、發生語言不能、半身癱瘓或驚厥。鞘內投與後，引起驚厥、癱瘓、Guillain-Barre綜合徵狀和增加腦脊液壓力。有報告指出其他反應相關於或歸之於使用本藥，如肺炎、代謝的改變、糖尿病的沉澱、骨質疏鬆症的效用、組織細胞的異常變化和甚至於突然死亡。

【用法用量】

抗腫瘤的化學療法：
由於口服收迅速和達到有效的血清濃度，常常寧願採用口服的錠劑。methotrexate acdium可能以I.M.，I.V.，動脈內鞘內注射。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。

滋養藥的贅瘤，每天口服15-30mg或I.M.投與5天。投與在一期間或超過數週後所有的毒性記號消失了，則可以重複治療。通常使用3到5療程的治療。通常評估治療的有效性是在24小時定量分析尿的絨毛膜的性腺激素(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，小心的臨床評價是需要的，有報告指出以本藥併用其他抗腫瘤藥物做循環配合治療是有用的。

乳癌：
以cyclophosphamide、methotrexate和fluorouracil做長期的循環的併用化學治療當作第1期乳癌的根本的乳房切除術和正的腋淋巴結的佐藥治療會有好的效果。此時methotrexate的劑量是40mg/m²，在第1和第8天做I.V.投與。

白血病：
現在的化學治療對小孩和年輕青年期的急性淋巴(淋巴細胞)白血病可得到最大的反應。現在年輕的成年和年老的人要獲得臨時的緩解是更加困難及早期復發更是平常。在慢性淋巴白血病，預診斷適當的反應是少遇到的。

淋巴細胞的白血病的誘發緩解，可每天口服3.3mg/m²本藥和prednisolone 60mg/m²。當達到緩解和一般的臨床的改進時，本藥的維持劑量，每週兩次口服30mg/m²或I.M.注射。輪換的，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。為著誘發和維持緩解而設立了多樣的劑量程序以及最近曾引進多種的合併使用煙基化和抗葉酸劑。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通常會復發。對於治療抗力的發展也較迅速。

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。一輪替的投與法是以本藥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：
本藥對第一期或第二期Burkitt's 淋巴瘤最常用的劑量是每天口服10-25mg連續4-8天。在第三期時通常以本藥併用其他抗腫瘤劑。在所有期裡，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。

董樣肉芽腫：
本藥每天口服2.5-10mg連續幾星期或幾個月常用於治療董樣的肉芽腫。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。

本藥I.M.每週投與一次50mg或每次25mg，一週二次。

【過量】

Leucovorin是一強力的立即中和methotrexate在造血系統的毒性作用。通常，當懷疑過量時leucovorin的劑量應等於或高於methotrexate的劑量，和儘可能快的給予，寧可在第1小時內給予，稍慢則更少效應。leucovorin可在12小時內I.V.輸注高到75mg，隨後每小時I.M.投與12mg計4次劑量。當methotrexate的平均劑量出現不良的效用時，leucovorin每6小時I.M.投與6-12mg計4次劑量。

【貯藏】

本劑宜貯存在25°C以下，避光。

【安定性】

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 在0.9% sodium chloride注射液混合時貯存在室溫有螢光或無螢光之下，可保持其力價達24小時。

【包裝】

2、4、20公撮小瓶裝，100支以下盒裝。



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：新加坡赫利士睿股份(有限)公司台灣分公司
藥商地址：新北市淡水區中正東路二段177號
電話：(02)2809-7979