

# 治善錠2.5毫克

## TREXAN 2.5MG TABLETS

衛署藥輸字 第 016194 號

須由醫師處方使用

版本日期 2023-02-07

### 1. 性狀

#### 1.1 有效成分及含量

每錠含Methotrexate 2.5mg。

#### 1.2 賦形劑

lactose monohydrate、microcrystalline cellulose、magnesium stearate。

#### 1.3 劑型

錠劑。

#### 1.4 藥品外觀

黃色、圓形裸錠、中凸、一面刻有M2.5、直徑6mm。

### 2. 適應症

固體腫瘤、白血病、牛皮癬。

### 3. 用法及用量

#### 3.1 用法用量

口服給藥：一次劑量不大於30 mg/m<sup>2</sup>，連續給藥不超過5天。之後至少停藥2個星期，以便骨髓功能恢復正常。

#### 3.3 特殊族群用法用量

老年人：老年人使用此藥時必須小心，可考慮降低劑量，因為隨著年齡的增加，肝、腎功能會降低，葉酸的存量也較低。

肝功能不良的病人：現在有顯著肝功能不良或曾有過肝疾病的病人，尤其是酒精引起的，使用此藥必須非常小心。

### 4. 禁忌

- 嚴重肝功能不良。
- 以前有過血液惡質病，例如：骨髓發育不全、白血球減少症、血小板減少症或嚴重的貧血。
- 嚴重的急性或慢性感染，及免疫功能不全症狀。
- 懷孕及授乳。
- 嚴重腎功能不良。
- 酗酒。
- 口腔炎、口腔潰瘍、活動性之消化性潰瘍。
- 對methotrexate或其中任何一個賦形劑過敏。

— 以methotrexate治療期間禁止接種活性疫苗。

## 5. 警語及注意事項

### 5.1 警語/注意事項

- 此藥必須由有化療經驗的醫師使用。
- 病人在治療期間必須進行適當的監測，使不良反應或毒性反應可及時發現並進行處置。
- 對曾接受放射治療(特別是骨盆)、造血系統的功能障礙(例如曾接受放射治療或化療)、整體身體狀況不佳、老人或幼童等病人需進行嚴格監測。
- 由於可能發生嚴重甚至致命的毒性反應，醫生應告知病人所有風險(包括早期毒性徵兆和症狀)並建議安全處置方式。病人如果發生劑量過量症狀而需要進行監測(包括常規實驗室檢查)，則必須立即通知醫生。
- 每週超過20 mg的劑量可能造成毒性反應大幅增加，特別是骨髓抑制。
- 用於治療類風濕性關節炎和牛皮癬的劑量：開處方者應在處方上註明服藥日。開處方者應確認病人或/和照顧者了解methotrexate只需每週服用一次。病人或/和照顧者應被告知每週服用methotrexate一次的重要性。
- 腎功能不良病人會延遲methotrexate的排泄，需特別注意病人狀況並選擇低劑量methotrexate進行治療。
- 需特別注意有肝臟疾病(特別是酗酒)病人的methotrexate服用狀況。
- 避免皮膚和黏膜接觸methotrexate注射液。
- 不建議與有肝毒性或血液毒性的DMARDs(disease-modifying antirheumatic drug，如leflunomide)併用。
- 可能發生與血液嗜酸性白血球過多有關的急性或慢性間質性肺炎且曾有死亡案例。典型症狀包括呼吸困難、咳嗽(特別是乾咳)、胸痛及發燒，每次回診時都要監測。應該告訴病人產生肺炎的風險，若發生持續性的咳嗽或呼吸困難，需立即就醫。有肺部症狀的病人應停藥，並徹底檢查(包含胸部X光)以排除感染和腫瘤的可能。若懷疑是methotrexate引起的肺部疾病，應以corticosteroids治療，且未來不可再用methotrexate治療。
- 所有methotrexate劑量(包括每週7.5 mg的低劑量)都可能在治療期間的任何時候引起急性肺部疾病(如肺炎)，且病情為非完全可逆。
- Methotrexate用於治療風濕病和相關適應症時曾有肺泡出血案例。此案例可能與血管炎或其他合併症有關，故當懷疑肺泡時出血時需考慮立即檢查。
- Methotrexate治療牛皮癬應限制在嚴重、頑固，對其他型式治療反應不好的disabling psoriasis，但必須先經過切片及/或皮膚科的諮詢確認診斷。
- Methotrexate治療牛皮癬曾有死亡報告。
- 正在或曾經有感染病史、胃潰瘍、潰瘍性直腸炎、虛弱及年幼或年老病人，使用methotrexate要非常小心。活動性之消化性潰瘍病人禁止使用。治療期間若發生嚴重的白血球減少症，可能發生威脅性的細菌感染。通常必須停藥並給予適當的抗生素治療。嚴重的骨髓抑制可能會需要輸注血液或血小板。

- 腹瀉及潰瘍性口腔炎是常發生的毒性反應且必須中斷治療，否則可能發生出血性腸炎及腸穿孔造成的死亡。如發生黑糞或糞便含血情況應中斷治療。
- 如發生脫水情況(例如嘔吐)會造成methotrexate濃度增加而使methotrexate毒性增加，應停藥至脫水情況恢復。治療48小時內應確定methotrexate濃度增加程度，否則可能發生不可逆毒性。
- 因methotrexate有嚴重甚至危及生命的毒性反應，醫師應告知病人服用methotrexate前後所涉及的風險。在治療期間應密切監測病人狀況。
- 醫師應告知病人methotrexate的毒性徵兆和症狀使病人在毒性發生時能立即就醫和密切的追蹤(包括常規實驗室檢查)。
- 大部份的不良反應若早期發現都是可逆的。若發生不良反應，應降低劑量或停藥，並給予適當的治療，包括使用calcium folinate及/或以high-flux透析器做間歇性血液透析。
- 腎功能不良、腹水或肋膜積水會減少methotrexate的排除。這類病人必須小心監測毒性並降低劑量，有些人必須停藥。在methotrexate治療之前，應把肋膜積水及腹水引流出來。
- 基礎評估包括全血計數、肝腎功能檢驗及胸部X光。治療期間建議監測這些參數，血液檢查一個月至少一次，肝腎功能每1至3個月檢查一次。告訴病人有任何感染的症狀或徵兆時都要告知醫師。開始以methotrexate治療前一定要把感染治療好。
- 化療期間的監測頻率通常更高。開始治療時、改變劑量時或methotrexate濃度升高情況時(如脫水)，建議增加監測頻率。以methotrexate治療期間尿液應維持鹼性。
- Methotrexate可能有肝毒性，特別是高劑量或長期治療時。曾有肝萎縮、壞死、硬化、脂肪改變及週邊纖維化的報告。
- 肝功能檢測

如果肝功能檢查、其他非侵入性檢查肝纖維化或肝切片檢查存在持續或顯著異常，則不應開始治療或停止治療。

曾有報告指出大約13~20%的病人發生短暫性transaminase增加至正常上限值的二或三倍。若酵素持續性的升高和/或血清白蛋白降低可能指出嚴重的肝毒性。如果酵素持續升高，應考慮減少劑量或停止治療。

肝功能檢查異常之前可能不會出現組織學變化、纖維化和更罕見的肝硬化。在肝硬化中存在著transaminase正常的案例。因此，除了肝功能檢查外，還應考慮非侵入性診斷方法來監測肝臟狀況。切片應根據病人情況考慮到合併症、病史和與切片相關的風險。肝毒性的危險因素包括過度飲酒病史、肝酵素持續升高、肝病史、遺傳性肝病家族史、糖尿病、肥胖症和先前接觸過肝毒性藥物或化學品以及長期methotrexate治療或累積劑量達1.5克以上。

methotrexate治療期間不應給予額外的肝毒性藥物，除非明確需要。應避免飲酒(請見4.禁忌)。應對同時服用其他肝毒性藥物之病人進行更密切的肝酵素監測。

胰島素依賴型糖尿病病人應更加謹慎，因為在methotrexate治療期間，在無任何升高的transaminase之個別案例中發生肝硬化情形。

- 腎臟

Methotrexate主要由腎臟排出。治療前、治療時及治療後應密切注意腎功能。腎功能不好時使用methotrexate可能會累積毒性或造成額外的傷害。若發生腎功能損傷應注意。

腎功能不好的病人，methotrexate劑量應降低。高劑量時可能會導致methotrexate或其代謝物在腎小管沉澱。尿液pH值小於7的病人不應使用中高劑量的methotrexate。建議下列預防處置：給予大量液體，並口服或靜脈注射碳酸氫鈉(每3小時給予5顆625mg錠劑)或口服acetazolamide 500mg 一天4次以鹼化尿液。使用methotrexate後至少24小時必須重複監測尿液pH值(大於或等於6.8)。

嚴重腎功能不良病人禁用methotrexate治療。

- 免疫系統

Methotrexate稍具免疫抑制作用，若同時使用疫苗，免疫反應可能會降低。治療期間禁止接種活性疫苗。

當免疫反應對病人是重要或必須時，應考慮methotrexate的免疫抑制作用。非活性的慢性感染時(例如帶狀疱疹、肺結核、B型肝炎或C型肝炎)應特別小心，因為可能會被活化。

若病人有快速生長的腫瘤時，methotrexate可能會引發tumor lysis syndrome。

接受低劑量methotrexate的病人可能會產生惡性淋巴瘤，必須停藥。淋巴瘤若沒有消退徵兆就必須開始化療。

- 因使用methotrexate的癌症病人有發生腦病變/腦白質病變的報導，故非癌症病人使用methotrexate時不能排除這可能性。
- 進行性多發性腦白質病變 Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)  
已有服用methotrexate的病人發生進行性多發性腦白質病變(PML)之通報案例，多數案例為與其他免疫抑制藥物合併使用。進行性多發性腦白質病變(PML)可致命，免疫不全病人患有新發生或惡化之神經系統症狀應予以考慮鑑別診斷(differential diagnosis)。
- 中樞神經系統的放射治療不應同時鞘內注射methotrexate，methotrexate與任何部位的放射治療併用時會增加軟組織及骨骼壞死的風險。
- 以高劑量methotrexate治療時，calcium folinate可提供適當的保護作用。使用calcium folinate、補充水份及鹼化尿液外，還要定期監測毒性及methotrexate的排除。當methotrexate血清中濃度降至 $5 \times 10^{-8} \text{M}$ 以下即可停止使用calcium folinate。
- Methotrexate(通常是高劑量時)與某些非類固醇消炎藥(NSAIDs)併用時，曾有包括死亡的嚴重不良反應報告。
- 在治療類風濕性關節炎期間，乙醯水楊酸、非類固醇消炎藥(NSAIDs)和/或低劑量類固醇可以繼續使用，儘管methotrexate和NSAIDs併用會增加毒性反應的風險。使用methotrexate的病人可降低類固醇劑量。
- Methotrexate和其他抗風濕藥物(例如gold、penicillamine、hydroxychloroquine、sulfasalazine或細胞毒性藥物)的交互作用研究尚未全面，故同時使用可能會增加不良反應的發生率。
- 與葉酸拮抗劑併用時(例如trimethoprim/sulfamethoxazole)，曾有造成急性巨芽球性全血球減少症(megaloblastic pancytopenia)的罕見報告。
- 發生急性methotrexate中毒時病人會需要folinic acid。類風濕性關節炎或牛皮癬的病人，補充葉酸或folinic acid可能會減少methotrexate的毒性反應(例如胃腸道症狀、口腔炎、落髮、升高肝臟相關酵素)。
- 建議50歲以上的成年人補充葉酸前檢查體內維生素B12的含量，因為服用葉酸可能會

掩蓋維生素B12缺乏症。

- Methotrexate可能引起泌尿道的不良反應，例如膀胱炎及血尿。
- 放射線皮膚炎與曬傷可能會因methotrexate的使用而被再次恢復(recall-reaction)。牛皮癬的病兆可能會因同時接受methotrexate和紫外線照射治療而惡化。
- 曾有單次或多次使用methotrexate後嚴重、偶爾致命皮膚不良反應的報導(包括毒性表皮溶解症Lyell's syndrome或史蒂文生-強生症候群Stevens-Johnson syndrome)。
- 生育  
曾有人類的報告指出methotrexate治療期間及停藥之後一段時間，會造成生育率降低、精蟲減少、月經週期異常及無月經。Methotrexate治療期間會影響精子和卵子生成。但這些效應似乎在停藥後是可逆的。
- 致畸胎性  
Methotrexate會導致人類的胚胎毒性、流產及胎兒缺陷。因此，應和育齡女性病人討論methotrexate影響生殖、流產和先天畸形的可能性且必須在使用methotrexate前確認沒有懷孕。如果育齡女性使用methotrexate，治療期間和停止治療後至少六個月內皆須採取有效的避孕措施。
- 此錠劑含有乳糖，病人若有罕見的遺傳性半乳糖不耐症、Lapp乳糖酶缺乏症或葡萄糖/半乳糖吸收不良，不應服用此藥。

### 5.3 操作機械能力

服用methotrexate時會有中樞神經系統的症狀，例如疲倦及眩暈，對開車及操作機械的能力有輕微至中度的影響。

## 6. 特殊族群注意事項

### 6.1 懷孕

若用於治療非腫瘤適應症，整個懷孕期間應禁用methotrexate。如果在methotrexate治療期間或停藥後6個月內懷孕，應提供對兒童有害影響的相關風險評估與治療，並進行超聲波檢查以確認胎兒發育正常。

動物研究顯示methotrexate具生殖毒性，特別是第一孕期期間。Methotrexate已證實對人類有致畸胎作用，曾有胎兒死亡、流產和/或先天畸形(例如顱面、心血管、中樞神經系統和肢體相關)的報告。

Methotrexate是一種強效的人類致畸胎劑，若懷孕期間接觸methotrexate會增加自然流產、胎兒宮內發育遲緩和先天畸形的風險。

曾有研究顯示接觸低劑量methotrexate(小於30毫克/週)的孕婦中有42.5%發生自然流產，而不使用methotrexate治療的孕婦則為22.5%。另，接觸低劑量methotrexate(小於30毫克/週)的孕婦中有6.6%的嬰兒發生嚴重的出生缺陷，而不使用methotrexate治療的病人則為4%。

懷孕期間接觸大於30毫克/週methotrexate的研究不足，但可預期自然流產和先天畸形的發生率較高。

曾有研究顯示若受孕前停止使用methotrexate，則妊娠期間檢查皆正常。

若用於治療腫瘤適應症，整個懷孕期間應禁用methotrexate，特別是第一孕期期間。每位病人必須權衡治療益處和胎兒風險。如果在懷孕期間使用methotrexate或使用methotrexate期間

懷孕，應告知病人胎兒的潛在風險。

## 6.2 哺乳

Methotrexate會進入乳汁中，可能會危害到嬰兒，因此授乳期間禁用此藥。若授乳期間須服用此藥，治療之前就要停止授乳。

## 6.3 有生育能力的女性與男性

### • 育齡女性/女性避孕

Methotrexate治療期間女性不得懷孕，而育齡女性在治療期間及停藥後至少6個月內需採取有效的避孕措施。在開始治療之前，必須告知育齡女性使用methotrexate造成畸胎的風險並進行適當檢查(例如驗孕)以排除懷孕可能。在開始治療期間，應依臨床需要重複驗孕(例如在任何無效避孕後)。須和育齡女性病人討論相關避孕計劃。

### • 男性避孕

尚不清楚精液中是否存在methotrexate。在動物研究中methotrexate已被證實具有基因毒性，故無法完全排除methotrexate對於精子細胞的基因毒性風險。在有限的臨床證據並未顯示男性接觸低劑量methotrexate(小於30毫克/週)會增加其女性伴侶畸胎或流產風險。沒有足夠的臨床證據來預估男性接觸更高劑量methotrexate對於其女性伴侶畸胎或流產風險。

建議有性生活的男性病人或其女性伴侶在男性病人治療期間及停藥後至少6個月內需採取有效的避孕措施。男性病人在治療期間及停藥後至少6個月內不應捐贈精液。

### • 生育

Methotrexate會影響精子和卵子生成而降低生育能力。曾有人類研究顯示methotrexate會造成精蟲減少、月經週期異常及無月經。但在大多數情況下，停止治療後這些效應似乎是可逆的。

若用於治療腫瘤適應症，因高劑量methotrexate具基因毒性，如果可能的話，在開始治療之前建議計劃懷孕的女性進行遺傳諮詢，而男性可諮詢精子保存的可能性。

## 7. 交互作用

- Methotrexate被吸收後部份會與血清蛋白結合，某些藥物(例如salicylates、sulfonamides、phenylbutazone、phenytoin、barbiturates、鎮靜安眠藥、口服避孕藥、amidopyrine derivatives、p-aminobenzoic acid、thiazide類利尿劑、口服降血糖藥、doxorubicin)及某些抗生素(例如penicillin、tetracyclines、chloramphenicol)會降低這種結合，併用時methotrexate的毒性可能會增加。Probenecid及弱有機酸(例如loop-diuretics及pyrazols)會減少腎小管的分泌作用，與methotrexate併用時必須非常小心。
- 應避免與有腎、血液、肝毒性的藥物併用(例如sulphasalazine、leflunomide及酒精)。Methotrexate與azathioprine或retinoids併用時必須特別小心。Methotrexate與leflunomide併用時會增加全血球減少症(pancytopenia)的風險。
- 高劑量methotrexate與具腎毒性的化療藥物(例如cisplatin)併用時，腎毒性可能會被強化。
- 抗生素(例如penicillin、glycopeptides、sulfonamides、ciprofloxacin和cefalotin)會減少腎臟對methotrexate的清除率，使methotrexate血清中濃度增加，故血液與胃腸的毒性反應可能發生。

- 口服抗生素(例如tetracyclines、chloramphenicol和非吸收性廣效抗生素)可能降低methotrexate在腸道之吸收，或藉由抑制腸內微生物或抑製細菌代謝而干擾其腸肝循環。
- 服用高劑量methotrexate之前及治療時不可與非類固醇消炎藥(NSAIDs)併用。曾有報告指出某些NSAIDs和高劑量methotrexate併用會升高和延長methotrexate的血清中濃度而導致胃腸及血液毒性增加。曾有動物報告指出NSAIDs和低劑量methotrexate併用會降低methotrexate在腎小管的分泌而可能使毒性增加。風濕性關節炎病人也常併用methotrexate和NSAIDs治療而無明顯問題。但需注意methotrexate用於治療風濕性關節炎的劑量(每週7.5-15mg)須略低於治療牛皮癬的劑量，較高的劑量可能會產生無法預期的毒性。
- 含有葉酸或其衍生物的維他命製劑可能會改變對methotrexate的療效。
- 使用methotrexate之病人同時或事先服用sulphonamides、trimethoprim-sulphamethoxazole、chloramphenicol、pyrimethamine可能會對骨髓有不良反應，需注意造血異常情況發生。
- 同時服用有拮抗葉酸效果藥物(例如sulphonamides、trimethoprim-sulphamethoxazole)會導致methotrexate毒性增加，需注意葉酸缺乏情況發生。
- Methotrexate與triamterene併用時曾有報告指出造成骨髓抑制及葉酸濃度降低。
- Methotrexate與具血液毒性藥物(例如metamizole)併用時可能會導致methotrexate的嚴重血液毒性增加。
- Methotrexate與omeprazole併用時會延長methotrexate自腎臟的排除。與氫離子幫浦抑制劑併用(例如omeprazole或pantoprazole)會引起交互作用。曾有報告指出併用pantoprazole會導致7-hydroxymethotrexate代謝物無法由腎排除而造成肌痛和震顫現象。
- Methotrexate會減少theophylline的排除，二者併用時應監測theophylline的濃度。使用methotrexate期間應避免過度飲用含咖啡因或茶鹼的飲料，因為methotrexate的療效可能因methotrexate和methylxanthines的相互作用而降低。
- 使用methotrexate應注意和抗痙攣劑(會降低methotrexate血中濃度)、5-fluorouracil(會增加5-fluorouracil的半衰期)之間的藥物動力學。
- 曾有報告指出併用levetiracetam會降低methotrexate清除率，使methotrexate血中濃度和作用時間增加而有methotrexate毒性風險，故二者併用的病人需仔細監測藥物血中濃度。併用一氧化氮可能會加強methotrexate對葉酸代謝的影響，造成毒性增加而產生嚴重、難以預測的骨髓抑制、口腔炎和鞘內注射增加嚴重、難以預測的神經毒性。雖然使用calcium folinate可降低毒性，但仍應避免併用一氧化氮和methotrexate。
- Colestyramine可以藉由干擾腸肝循環來增加methotrexate的非腎臟消除。
- 併用細胞抑制藥物需考慮methotrexate的清除率會延遲。
- 高劑量methotrexate同時併用procarbazine會增加腎損傷風險。
- 使用methotrexate期間接受放射治療會增加軟組織或骨壞死的風險。
- Methotrexate會增加mercaptapurin的血漿濃度，二者併用時應調整劑量。
- 正接受化療藥物的病人，若接種活性疫苗可能會造成嚴重且致命的感染，因此不建議與活的疫苗併用。同理，methotrexate會影響免疫反應，故在服用methotrexate期間不宜接種活性病毒疫苗。
- Phenytoin自腸道的吸收會因化療藥物而減少，使得抽搐有惡化的風險。化療藥物會因phenytoin增加肝臟的代謝，使得毒性增加或藥效降低。

- Cyclosporin會強化methotrexate的療效及毒性。二者併用時，過度的免疫抑制作用會有淋巴細胞增生的風險。
- 在感染性高的手術(例如骨科手術)，methotrexate和免疫調節藥物的併用必須謹慎考慮。

## 8. 副作用/不良反應

### 8.1 臨床重要副作用/不良反應

(副作用部份採用SPC的表列格式)

發生不良反應的發生率及嚴重度通常決定於劑量、給藥頻率、使用方法及療程的長短。

若發生不良反應，應降低劑量或停藥，並給予適當的治療，例如使用calcium folinate。再次使用methotrexate前需評估治療的必要性，並提高警惕毒性反應會再次發生。

最常見的嚴重不良反應包括骨髓抑制、肺毒性、肝毒性、腎毒性、神經毒性、栓塞情況、過敏性休克和史蒂芬斯-強森症候群(Stevens-Johnson syndrome)。

最常見的不良反應包括胃腸不適(例如口腔炎、消化不良、腹痛、噁心、食慾降低)和異常的肝功能檢驗結果(例如alanine aminotransferase (ALAT)、aspartate aminotransferase (ASAT)、bilirubin、alkaline、phosphatase數值上升)。其他常見的不良反應還有白血球減少症、貧血、血小板減少症、頭痛、疲倦、嗜睡、肺炎、間質性肺炎(常與嗜酸性白血球增多有關)、口腔潰瘍、腹瀉、發疹、紅斑和瘙癢。

最相關的不良反應為造血功能抑制和胃腸疾病。

根據器官系統，曾被報告的不良作用如下:

非常常見	$\geq 1/10$	常見	$\geq 1/100$ 至 $< 1/10$
不常見	$\geq 1/1000$ 至 $< 1/100$	罕見	$\geq 1/10000$ 至 $< 1/1000$
非常罕見	$< 1/10000$	未知	依據既有資料無法評估發生頻率

	非常常見	常見	不常見	罕見	非常罕見	未知
感染和寄生蟲感染		感染	伺機性感染	帶狀疱疹、敗血症		敗血症造成的死亡、非活性慢性感染再活化
良性、惡性和未明示的腫瘤(包含囊腫和息肉)			淋巴瘤 <sup>1</sup>			



血液及淋巴系統異常		白血球減少症	骨髓抑制、顆粒性白血球缺乏症、血小板減少症、貧血、造血異常	巨母紅血球性貧血	低Gamma球蛋白血症、淋巴增生性疾病、淋巴結腫大、嗜中性白血球減少症、再生不良性貧血	全血球減少、嗜酸性白血球增多
免疫系統異常			類過敏性反應		免疫抑制	過敏性休克、過敏反應
內分泌異常				糖尿病		
精神異常				憂鬱、意識混淆、情緒變化	失眠、精神病	
神經系統異常		頭痛、嗜睡、頭暈、疲倦	眩暈	半邊癱瘓、輕度癱瘓	激動、構音困難、失語、昏睡、腦水腫、短暫認知功能障礙、顱腦感覺異常、驚厥、疼痛、肌肉乏力、味覺變化(金屬味)、假性腦膜炎、急性無菌性腦膜炎、癱瘓、感覺異常/感覺減退(Paraesthesia/hypoesthesia)。	腦病變/腦白質病變
眼睛異常					結膜炎、視力模糊	視力受損、視網膜病變
耳朵和迷路異常					耳鳴	
心臟異常				心包膜炎、心包膜積液、心		

				包填塞		
血管異常				低血壓、血栓性栓塞	血管炎	
呼吸道、胸部及縱膈異常			肺炎、間質性肺炎 <sup>4</sup> 、間質性肺纖維化	呼吸困難、咽炎 <sup>2</sup> 、呼吸麻痺	肺囊蟲肺炎、肺炎等肺部感染、慢性間質阻塞性肺病、胸膜炎、肋膜積液、乾咳	間質性肺泡炎 <sup>4</sup> 、鼻出血、支氣管哮喘、肺泡出血
腸胃異常 <sup>3</sup>	口腔炎、消化不良、食慾不振、噁心、嘔吐、腹痛	口腔潰瘍、腹瀉		牙齦炎、胃腸潰瘍及出血、腸炎、黑便	嘔血	毒性巨結腸症、胰臟炎
肝膽異常	異常的肝功能檢驗結果(ALT、AST、鹼性磷酸酶、膽紅素數值上升)		血清白蛋白減少、肝脂肪變性	肝毒性、肝門纖維化、肝硬化、急性肝炎	慢性肝炎再活化、肝衰竭	
皮膚及皮下組織異常		紅斑疹、禿頭、發疹	癢、Stevenson-Johnson's 症狀、毒性表皮溶解症、疱疹樣皮疹、色	光敏感性、痤瘡、色素消失、蕁麻疹、多型性紅斑、牛皮癬病兆處疼痛、皮膚潰瘍、甲床剝離、指甲色素變化增加、癬	毛細管擴張、癬病、瘀斑、汗腺炎、急性甲溝炎	脫落性皮炎(Skin exfoliation/dermatitis exfoliative)

			素沉著 增加	斑、過敏性血 管炎、放射線 皮膚炎與曬傷 再次恢復(recall)		
肌肉骨 骼和結 締組織 異常			骨質疏 鬆、關 節痛、 肌肉 痛、風 濕性結 節增加	壓力性骨折		顎骨壞死（ 次發性淋巴 增生性疾 病）
腎臟和 泌尿系 統異常			腎功能 不良、 腎病 變、發 炎和膀 胱潰 瘍、排 尿不 暢、排 尿困難	少尿、無尿、 電解質紊亂、 氮血症	血尿	蛋白尿
懷孕、 產前與 產後						流產、胎兒 傷害
生殖系 統和乳 房異常			陰道發 炎和潰 瘍	性慾降低、性 無能、月經週 期異常	形成有缺陷的卵子 或精子細胞、暫時 性的精蟲稀少、不 孕、陰道出血、陰 道分泌物、男性女 乳症	
全身性 異常和 投藥部 位狀況			發冷	發熱、傷口愈 合不良、虛弱		水腫(Oedem a)
外傷、 中毒和 手術併						放射治療時 毒性反應的 危險增加(軟

發症					組織壞死、骨頭壞死)、牛皮癬的病兆可能會因同時接受methotrexate和紫外線照射治療而惡化
----	--	--	--	--	--

- 1 可逆性的 2 請參見警告及注意事項 3 胃腸方面的嚴重副作用通常需要降低劑量。潰瘍性口腔炎及腹瀉必須停藥，因為有潰瘍性腸炎及致命性腸穿孔的風險。  
4 可能致命，並常與嗜酸性白血球增多有關。

## 9. 過量

Methotrexate過量有時是致命的，曾有應每週服用但錯誤地每天服用methotrexate而致死的報導，常見的過量反應症狀為血液和胃腸的不良反應。

Methotrexate的毒性主要是影響造血器官。Calcium folinate可有效的中和methotrexate對造血器官的立即毒性。過量使用methotrexate一小時內應注射calcium folinate。Calcium folinate的劑量至少要與methotrexate的劑量一樣高。

過量的症狀主要都與不良反應相同，但較強烈。

若大量過量，就必須補充水份及鹼化尿液以避免methotrexate及其代謝物在腎小管沉澱。血液透析及腹膜透析都無法促進methotrexate的排除。然而在一6人的試驗顯示使用high-flux透析器做急性、間歇的血液透析可有效排除methotrexate。血清中methotrexate的濃度與calcium folinate投與劑量及治療時間有關。當methotrexate血清中濃度降至 $5 \times 10^{-8} \text{M}$ 以下即可停止過量的治療。

## 10. 藥理特性

### 10.1 作用機轉

Methotrexate(4-amino-10-methyl folic acid)為一種葉酸拮抗劑，抑制葉酸的還原及干擾組織細胞的增殖。

### 10.2 藥效藥理特性

Methotrexate藉由還原葉酸的主動運輸系統進入細胞。Methotrexate被folypolyglutamylate酵素polyglutamation後，在細胞內的cytotoxic效果會延長。

Methotrexate為細胞週期特異性藥物，主要作用在細胞有絲分裂時的S-phase。它對快速增殖的組織效果最強，例如癌細胞、骨髓、胎兒細胞、皮膚表皮細胞、口腔及腸黏膜、膀胱細胞。因癌細胞的增生比大部分正常細胞快速，故methotrexate可阻礙癌細胞的增生而較不會引起正常組織不可逆的傷害。

Calcium folinate是一種folinic acid，用來保護正常細胞不受到methotrexate的傷害。Calcium folinate經由特定的運輸系統進入細胞，然後在細胞內轉變成活性的葉酸鹽，再反轉已被methotrexate抑制之DNA及RNA的前驅物合成作用。

### 10.3 臨床前安全性資料

小鼠、大鼠及狗的慢性毒性試驗顯示有胃腸毒性、骨髓抑制作用及肝毒性。動物試驗顯示有胚胎及胎兒毒性，也會傷害生育力。對小鼠、大鼠、兔子及貓有致畸胎性。在獼猴沒發生畸形。Methotrexate有致突變性。有證據顯示methotrexate在動物細胞及人類骨髓細胞會造成染色體畸變，但這些發現在臨床上的重要性則未確立。嚙齒類的致癌性試驗並未發現腫瘤的發生率增加。

## 11. 藥物動力學特性

Methotrexate的藥效與劑量有關。1至2小內可達到最高血清中濃度。劑量30mg/m<sup>2</sup>或較低的劑量通常可快速且完全被吸收，此時的生體可用率為80~100%。劑量高過30mg/m<sup>2</sup>時，吸收就開始飽和，高過80mg/m<sup>2</sup>時，吸收就不完全。

被吸收的methotrexate，大約一半與血清蛋白可逆性的結合，但會快速分佈到各組織中。主要由腎臟排除。最初的6小時，大約41%的劑量以原型排至尿液，24小時後大約90%。少部份的劑量經由腸肝循環由膽汁排除。低劑量時的半衰期約3至10小時，高劑量時約8至15小時。若腎功能不良，methotrexate在血清及組織的濃度會增加很快。

## 12. 臨床試驗資料

目前尚無資訊。

## 13. 包裝及儲存

### 13.1 包裝

2.5mg，錠劑，100粒瓶裝。

### 13.2 效期

如外包裝所示。有效期間：3年。

### 13.3 儲存條件

請儲存於25°C以下。

### 13.4 儲存注意事項

請放置於原包裝裡以避免陽光照射。

## 14. 病人使用須知

在使用細胞抑制劑時應了解危險化學藥品的處理準則和步驟。

懷孕、有計劃懷孕或哺乳婦女不應碰觸methotrexate。

建議家長、照護人員和病人將methotrexate放在兒童接觸不到的地方，最好放在鎖櫃內。

意外的服用methotrexate可能對兒童致命。

碰觸methotrexate後應洗手。為了降低接觸風險，父母和照護人員碰觸methotrexate時應戴一次性手套。

## 15. 其他

版次：IFU-FTRE2.5-2210-V11 (CCDS 2021-v16)

## 製造廠

ORION CORPORATION TURKU  
PLANT

TENGSTROMINKATU 8, FIN-20360 TURKU, FINLAND

**藥商**

台灣美強股份有限公司

台北市南京東路二段66號4F

貼標廠: 台灣美強股份有限公司

貼標廠址: 新北市深坑區北深路3段155巷5號