



藥物不良反應工作小組藥物安全警訊通告 107.05

歐洲藥物管理局(EMA)用藥安全資訊風險溝通：

Methotrexate用藥錯誤之風險

摘要說明：

Methotrexate 可用於治療發炎性疾病（如：牛皮癬、類風濕性關節炎等）及癌症（如：白血病等），用於治療發炎性疾病時，大多是每週服藥一次；而用於治療癌症時，通常會給予較高的劑量並增加用藥頻率。若應每週服藥的病人錯誤地每天服藥，將造成 methotrexate 過量而發生嚴重的後果。

Methotrexate 劑量錯誤的風險已經存在多年，然而歐洲最近發現仍有用藥過量而導致嚴重藥物不良反應，甚至死亡的案件，故西班牙藥物管理局(AEMPS)要求 EMA 應進行調查用藥錯誤的原因並提出防範措施。EMA 之藥物安全監視風險評估委員會(PRAC)目前正進行審視。

2016 年澳洲針對 methotrexate 用藥錯誤分析近十年的資料，NICS 資料庫中發現 22 件死亡事件其中有 7 件與用藥錯誤有關。DAEN 資料庫中 10 件用藥錯誤案件中有兩件導致死亡。PIC 資料庫的用藥錯誤案件甚至高達 92 件。分析其原因包含：品項錯誤(2.5mg/tab 或 10mg/tab)、處方錯誤(劑量或頻次)、護理人員及看護給錯藥物等。

中文仿單已於「警語」及「過量」分別註明不同適應症的使用方式及過量可能發生嚴重藥物不良反應之相關敘述。

醫療人員注意事項：

- 1) 處方及調劑含 methotrexate 成分藥品前，應確認處方之用法用量是否符合病人之適應症及仿單建議劑量。並應明確告知病人正確之用法用量，若為一個禮拜服藥一次，可於處方規定服藥日。
- 2) Methotrexate 過量常見症狀為胃腸與血液反應，可能會引起口部潰瘍、噁心、嘔吐、胃腸潰瘍及骨髓抑制造成血液相關檢驗數據異常，醫療人員須注意病人之血液檢查結果。
- 3) 醫療人員應提醒病人及其照顧者若服藥期間出現不適症狀，如口部潰瘍、噁心、嘔吐、胃腸潰瘍、不明原因發燒或感冒症狀、不正常出血（如瘀青、血尿、血便）、排尿困難、皮膚變黃或異常疲倦等，應立即就醫。
- 4) 醫療人員若懷疑病人因為使用藥品導致不良反應發生時，請立即線上通報藥物不良反應及登入於藥物過敏/不良反應記錄中。

院內品項：

Methotrexate[®] (Methotrexate) 2.5 mg/tab 減殺除癌錠

Ebetrexat[®] (Methotrexate) 500mg/5mL/vial 每索特注射液

Methotrexate 成分藥品安全資訊風險溝通表

日期：107/5

藥品成分	Methotrexate
藥品名稱及許可證字號	衛生福利部核准含 methotrexate 成分藥品製劑許可證共 10 張。網址： http://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx
適應症	固體腫瘤、白血病、牛皮癬等。
藥理作用機轉	Methotrexate 為葉酸拮抗劑，可藉由抑制二氫葉酸還原酶，干擾 DNA 之合成、修復及細胞之複製，對快速增殖的組織效果最強，例如癌細胞、骨髓等，可阻礙惡性組織的生長。
訊息緣由	2018/4/13 歐盟 EMA 發布，因仍持續接獲含 methotrexate 成分藥品用藥過量之通報，將針對該成分藥品用藥錯誤之風險進行再評估之安全性資訊。網址： http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2018/04/news_detail_002940.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
藥品安全有關資訊分析及描述	<ol style="list-style-type: none"> 含methotrexate成分藥品可用於治療發炎性疾病（如：牛皮癬等）及癌症（如：白血病等），用於治療發炎性疾病時，大多是每週服藥一次；而用於治療癌症時，通常會給予較高的劑量並增加用藥頻率。 若應每週服藥的病人錯誤地每天服藥，將造成methotrexate過量而發生嚴重的後果。 含methotrexate成分藥品用藥錯誤之風險屬已知風險，各國均已採取相關風險管控措施，惟近期的評估發現仍持續有因過量造成嚴重不良反應的通報案例，其中亦包含死亡案例，故歐盟EMA擬針對此風險進行再評估。
食品藥物管理署風險溝通說明	<p>◎ 食品藥物管理署說明：</p> <ol style="list-style-type: none"> 經查，我國核准含methotrexate成分藥品之中文仿單已於「警語」項刊載「應明確告訴病人治療牛皮癬大部份都是一個禮拜服藥一次，處方可規定服藥日。若錯誤的每天服用會造成嚴重的毒性反應」；並於「過量」項刊載「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，常見症狀是血液和胃腸症狀的不良反應」。 含methotrexate成分藥品用藥錯誤導致過量為臨床已知風險且其中文仿單已刊載相關警語，本署將持續進行教育宣導並持續監控國內外安全警訊，如有新增風險，將立即啟動再評估。 <p>◎ <u>醫療人員應注意事項</u>：</p> <ol style="list-style-type: none"> 處方及調劑含 methotrexate 成分藥品前，應確認處方之用法用量是否符合病人之適應症及仿單建議劑量。

2. 應明確告知病人正確之用法用量，若為一個禮拜服藥一次，可於處方規定服藥日。
3. Methotrexate 過量常見症狀為胃腸與血液反應，可能會引起口部潰瘍、噁心、嘔吐、胃腸潰瘍及骨髓抑制造成血液相關檢驗數據異常，醫療人員須注意病人之血液檢查結果，並且應告知病人 methotrexate 過量可能出現的症狀。

◎ 病人應注意事項：

1. 請遵照醫療人員指示按時服藥，不可自行增減劑量或任意停藥，並依指示定期回診檢驗。
2. 若有任何疑問，應諮詢專業醫療人員，倘於服藥期間出現不適症狀，如口部潰瘍、噁心、嘔吐、胃腸潰瘍、不明原因發燒或感冒症狀、不正常出血（如瘀青、血尿、血便）、排尿困難、皮膚變黃或異常疲倦等，應立即就醫。

◎ 醫療人員或病人懷疑因為使用（服用）藥品導致不良反應發生時，請立即通報給衛生福利部所建置之全國藥物不良反應通報中心，並副知所屬廠商，藥物不良反應通報專線 02-2396-0100，網站：<https://adr.fda.gov.tw>；衛生福利部食品藥物管理署獲知藥品安全訊息時，均會蒐集彙整相關資料進行評估，並對於新增之藥品風險採取對應之風險管控措施。

13 April 2018
EMA/215649/2018

EMA reviewing risk of dosing errors with methotrexate

Review prompted by continued reports of overdose

The European Medicines Agency (EMA) has started a review of the risk of dosing errors with methotrexate medicines.

When used for inflammatory diseases, such as arthritis and psoriasis, methotrexate is taken once a week whereas for some types of cancer, the dose is higher and the medicine is used more frequently. Mistakes have led to some patients incorrectly receiving a dose every day instead of every week. As a result, patients have received too much of the medicine, with serious consequences in some cases.

The risk of dosing errors with methotrexate has been recognised for many years and several measures are already in place in some EU countries to reduce this risk, including the use of visual reminders on the medicine packs. However, a recent assessment¹ found that serious adverse events related to overdose, including fatalities, are still occurring. The Spanish medicines regulator, AEMPS, therefore asked EMA to further investigate the reasons why dosing errors continue to occur in order to identify measures to prevent them.

EMA's Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) will now examine the available evidence and recommend whether further measures are needed to minimise the risk of dosing errors. The PRAC will also take into account the work of bodies specialising in patient safety.

More about the medicine

Methotrexate medicines are used to treat cancers such as acute lymphoblastic leukaemia (ALL) and various inflammatory conditions, including rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, psoriasis, and psoriatic arthritis.

Methotrexate can be taken orally or given by injection.

Most methotrexate medicines have been authorised via national procedures. They are marketed in all EU countries under several brand names including: Ledertrexate, Maxtrex, Metex and Metoject.

¹ This was in the context of a routine benefit-risk assessment, known as a periodic safety update report (PSUR) assessment.



Jylamvo (for use by mouth) and Nordimet (for injection) are the only centrally authorised medicines containing methotrexate.

More about the procedure

The review of methotrexate has been initiated at the request of Spain, under [Article 31 of Directive 2001/83/EC](#).

The review is being carried out by the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), the Committee responsible for the evaluation of safety issues for human medicines, which will make a set of recommendations. The PRAC recommendations will then be forwarded to the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), responsible for questions concerning medicines for human use, which will adopt an opinion. The final stage of the review procedure is the adoption by the European Commission of a legally binding decision applicable in all EU Member States.

A decade of Australian methotrexate dosing errors

Methotrexate is a synthetic folic acid analogue used for its antineoplastic and immunomodulating properties. It competitively inhibits folic acid reductase, decreasing tetrahydrofolic acid production and inhibiting DNA synthesis. Low dose methotrexate (administered weekly in doses of 7.5–25 mg) is indicated for rheumatoid arthritis, psoriasis and inflammatory bowel disease.¹

The unusual dosing schedule of low dose methotrexate is associated with a risk that it will be prescribed, dispensed or administered daily instead of weekly. Used appropriately, methotrexate is considered safe and efficacious; accidental daily dosing, however, can potentially be lethal. Higher or more frequent doses can result in gastro-intestinal mucosal ulceration, hepatotoxicity, myelosuppression, sepsis and death.² Indeed, there are several literature reports of serious morbidity and mortality linked with methotrexate medication errors.^{3–7} A study of medication errors reported to the United States Food and Drug Administration over 4 years identified more than 100 methotrexate dosing errors (25 deaths), of which 37% were attributed to the prescriber, 20% to the patient, 19% to dispensing, and 18% to administration by a health care professional.^{8,9}

Current efforts to reduce the likelihood of these errors include the guideline that a specific day of the week for taking methotrexate is nominated.¹⁰ Additional care in counselling is recommended to ensure that patients are aware of the dangers of taking extra methotrexate and of signs of methotrexate toxicity.⁴ In Australia, oral methotrexate is available in packs of 2.5 mg × 30, 10 mg × 15, and 10 mg × 50 tablets. In 2008, the 15-tablet pack was introduced to reduce the risk of toxicity, with the 50-tablet pack being placed on a restricted benefit listing for patients prescribed more than 20 mg per week.

Although overseas data have been published in the form of case

Abstract

Objective: Accidental daily dosing of methotrexate can result in life-threatening toxicity. We investigated methotrexate dosing errors reported to the National Coronial Information System (NCIS), the Therapeutic Goods Administration Database of Adverse Event Notifications (TGA DAEN) and Australian Poisons Information Centres (PICs).

Design and setting: A retrospective review of coronial cases in the NCIS (2000–2014), and of reports to the TGA DAEN (2004–2014) and Australian PICs (2004–2015). Cases were included if dosing errors were accidental, with evidence of daily dosing on at least 3 consecutive days.

Main outcome measures: Events per year, dose, consecutive days of methotrexate administration, reasons for the error, clinical features.

Results: Twenty-two deaths linked with methotrexate were identified in the NCIS, including seven cases in which erroneous daily dosing was documented. Methotrexate medication error was listed in ten cases in the DAEN, including two deaths. Australian PIC databases contained 92 cases, with a worrying increase seen during 2014–2015. Reasons for the errors included patient misunderstanding and incorrect packaging of dosette packs by pharmacists. The recorded clinical effects of daily dosage were consistent with those previously reported for methotrexate toxicity.

Conclusion: Dosing errors with methotrexate can be lethal and continue to occur despite a number of safety initiatives in the past decade. Further strategies to reduce these preventable harms need to be implemented and evaluated. Recent suggestions include further changes in packet size, mandatory weekly dosing labelling on packaging, improving education, and including alerts in prescribing and dispensing software.

Rose Cairns
PhD, BPPharm(Hons),^{1,2}

Jared A Brown
BPPharm(Hons), MPH, FSHP¹

Ann-Maree Lynch
BSc(Hons), PhD^{3,4}

Jeff Robinson
BPPharm, FSHP,⁵
GradDipHospPharm⁵

Carol Wylie
BPPharm, PGDClinPharm⁶

Nicholas A Buckley
BMed, FRACP, MD^{1,2}

¹ NSW Poisons Information Centre, The Children's Hospital at Westmead, Sydney, NSW.

² University of Sydney, Sydney, NSW.

³ Western Australian Poisons Information Centre, Sir Charles Gairdner Hospital, Perth, WA.

⁴ University of Western Australia, Perth, WA.

⁵ Victorian Poisons Information Centre, Austin Health, Melbourne, VIC.

⁶ Queensland Poisons Information Centre, Lady Cilento Children's Hospital, Brisbane, QLD.

rose.cairns@health.nsw.gov.au

doi: 10.5694/mja15.01242

reports^{3,6} and reviews of adverse event databases.⁹ Australian data on methotrexate medication errors are lacking. In this article, we describe cases of methotrexate medication errors resulting in death reported to the National Coronial Information System (NCIS), summarise reports involving methotrexate documented in the Therapeutic Goods Administration Database of Adverse Event Notifications (TGA DAEN), and describe methotrexate medication errors reported to Australian Poisons Information Centres (PICs).

Methods

This study investigated medication errors recorded in the NCIS, TGA DAEN and PIC datasets. For the purposes of our study, "medication error" was defined as an incident occurring anywhere in the medication process, including prescribing, dispensing or administration. For the error to be included in our study, methotrexate must have been taken by the patient on 3 or more consecutive days.

Data were collected from the NCIS to identify deaths linked with methotrexate medication errors. The NCIS database has a record of reportable deaths from July 2000 onwards for all states except Queensland, for which data are available from January 2001. This database was searched on 4 July 2015 for closed cases from the period 2000–2014, searching for methotrexate in the "cause of death" fields, and by searching for deaths caused by antineoplastic agents in "complications of health care" as "mechanism/object". A keyword search of attached documentation (findings, autopsy reports) was not performed. Results were manually reviewed for inclusion.

Data were obtained from the open access TGA DAEN for methotrexate adverse events reported from January 2004 to December 2014. Cases coded as "accidental overdose", "drug administration error", "drug dispensing error", "inappropriate schedule of drug administration", "medication error", or "overdose" were extracted and manually reviewed for inclusion.

There are four PICs in Australia that together provide around-the-clock poisoning advice to health care professionals and members of the public across Australia. We retrospectively reviewed the New South Wales, Victorian, Western Australian and Queensland PIC databases. South Australia, the Northern Territory, the Australian Capital Territory and Tasmania do not have PICs, but calls from these states are diverted to the New South Wales and Western Australian Poisons Centres. Data from the Victorian PIC were available from May 2005, and from the Queensland PIC from January 2005; other PIC databases were searched for 1 January 2004 onwards, with cases included if they occurred on or before 31 December 2015. Methotrexate cases were manually reviewed for inclusion.

Methotrexate dispensing data from January 2004 to August 2015 were obtained from the Pharmaceutical Benefits Schedule Item Reports website (http://medicarestatistics.human-services.gov.au/statistics/pbs_item.jsp). Item numbers 1622J, 1623K and 2272N were included, corresponding to the oral methotrexate available in Australia. The price of 10 mg × 50 tablets is above the Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) co-payment threshold, while those of other pack sizes are below the threshold. The PBS dataset did not capture items under the co-payment threshold until April 2012. Data on the dispensing of 10 mg × 15 and 2.5 mg × 30 tablet packs during the study period is available only for concession card holders; that is, using PBS data for the entire population overestimates the proportion of scripts dispensed for the 10 mg × 50 pack size. As the price of the medicine of interest lies under the co-payment threshold, the study population was restricted to concession beneficiaries to better reflect use of the medicine.¹¹

We used medians and interquartile ranges (IQRs) to describe the data, and performed statistical analyses with Excel (Microsoft) and SPSS 22 (IBM).

Ethics

Ethics approval for the use of NCIS data was granted by the Victorian

Justice Human Research Ethics Committee (approval number CF/12/19007); ethics approval for the use of PIC data was granted by the Sydney Children's Hospitals Network Human Research Ethics Committee (approval number LNR-2011-04-06).

Results

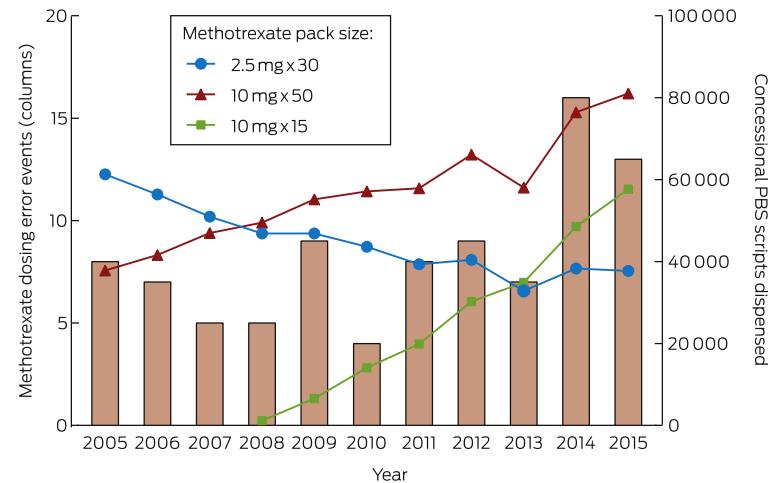
We identified 22 instances in the NCIS dataset where methotrexate was listed as a cause of death, including 12 with documented bone marrow suppression. Dosing errors were recorded in seven cases (five men, two women); methotrexate had been taken for between 3 and 10 consecutive days. One further deceased patient took more than the prescribed dose of methotrexate (based on tablets remaining and dispensing date), but was not included because consecutive daily dosing was not conclusively established. Abnormal blood cell counts were documented for all seven deaths linked with dosing errors (median age, 78 years; range, 66–87 years). Reasons for the errors included dosette packaging errors by pharmacists (three cases), prescribing error (one), mistaking methotrexate for another medication (one), dosing error by carer (one), and prescriber–patient miscommunication (one). Causes of death without a

documented dosing error included alveolar damage or pulmonary fibrosis (five cases), pneumonia (three), sepsis (three), pancytopenia (one), chronic liver disease (one) and gastro-intestinal haemorrhage (one).

The TGA DAEN included 16 reports of methotrexate-related adverse events meeting our search criteria, including five deaths. These were reviewed for inclusion, and unintended daily dosing was documented in ten cases (median age, 58 years; IQR, 42–74 years; range, 41–85 years; eight women), including two deaths (two women, aged 71 and 83 years).

The PIC dataset contained 92 cases of methotrexate-related medication error meeting our inclusion criteria. Between 2005 and 2013, the annual number of events was fairly stable (four to nine cases per year; Box 1). Interestingly, there was an increase during 2014–2015 (16 and 13 cases respectively). We compared PIC exposures with prescribing and dispensing habits, as increased supply might explain an increase in medication errors. The number of methotrexate concessional scripts dispensed during 2005–2015 is shown in Box 1. Most methotrexate was dispensed in 10 mg × 50 tablet packs, the rate of dispensing of which increased steadily during the study period, while that of 2.5 mg tablets

1 Methotrexate medication error events reported to Australian Poisons Information Centres, and the quantity of each methotrexate pack size dispensed to concessionary patients through the Pharmaceutical Benefits Scheme, 2005–2015



had been decreasing. The rate of dispensing of the smaller pack size ($10\text{ mg} \times 15$), introduced in 2008, has grown, but has not reached that of the larger pack size, which still accounted for 47% of scripts (and 79% of 10 mg doses) in 2014.

In the PIC dataset, exact ages were recorded in 51% of cases (median age, 65 years; IQR, 52–77 years; range, 28–91 years); at least 18 patients were over 75 years of age. Fifty-five of the 92 patients were women; sex was not recorded in seven cases. Call records documented a range of symptoms, including stomatitis, vomiting, reduced blood cell count and fever. The median number of consecutive days for which methotrexate was taken was 5 (IQR, 4–9 days; range, 3–180 days); the distribution was skewed (Box 2), with 20 cases involving methotrexate taken for 3 consecutive days. The median daily dose taken was 10 mg (IQR, 10–15 mg; range, 2.5–60 mg). Box 3 summarises data on the doses and durations of administration in medication errors reported to PICs.

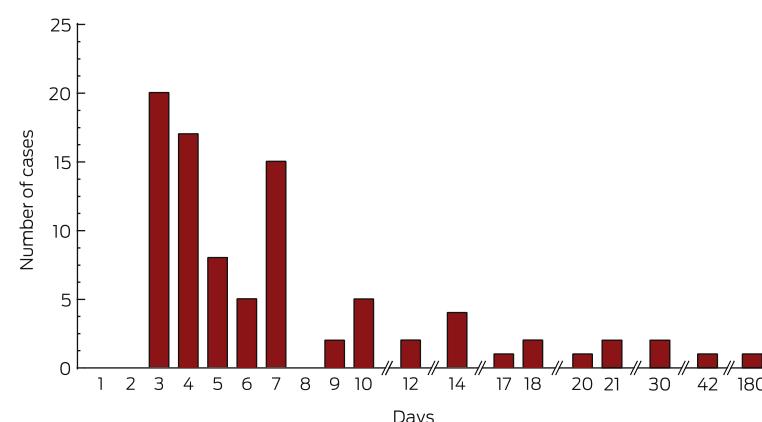
Where documented, reasons for errors in the PIC dataset included mistaking methotrexate for another medication (11 cases), often folic acid (six cases) or prednisone (four); carer or nursing home error (five); methotrexate being newly prescribed for the patient (five); dosette packing errors by the pharmacy (four); misunderstanding instructions given by the doctor or pharmacist (two); the patient believing it would improve efficacy (two); prescribing error (one); and dispensing or labelling error (one).

There was little overlap in the cases recorded in the three datasets. One DAEN case was a match for one in the NCIS dataset, and there was one possible match of a DAEN case with PIC data. Two of the NCIS deaths were also recorded in PIC databases.

Discussion

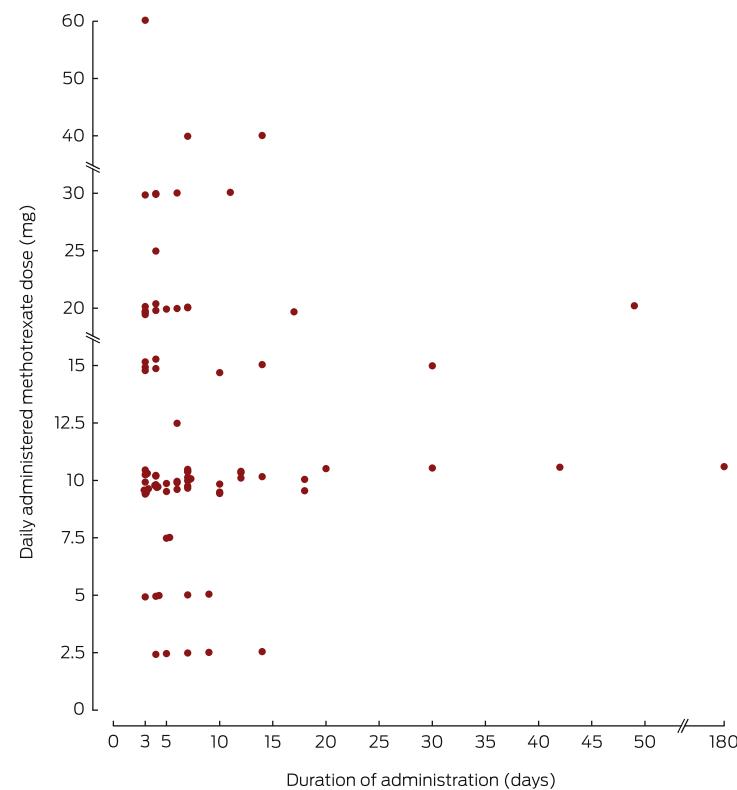
This study examined methotrexate dosing errors captured by a range of reporting systems. This included seven deaths in the NCIS dataset (2000–2014), ten cases in the TGA

2 Number of consecutive days for which methotrexate was administered in events reported to Australian Poisons Information Centres, 2004–2015*



* Data from the Victorian Poisons Information Centre were available from May 2005, and from the Queensland Poisons Information Centre from January 2005. ♦

3 Dose and duration of 84 methotrexate medication errors reported to Australian Poisons Information Centres, 2004–2015*



Each point represents a unique event; eight of the 92 reported events are not included because the amount of methotrexate taken each day was ambiguous or not included in the call record. * Data from the Victorian Poisons Information Centre were available from May 2005, and from the Queensland Poisons Information Centre from January 2005. ♦

DAEN (including two deaths, 2004–2014) and 92 PIC cases (2004–2015). These datasets had little overlap, with 91 unique reports of methotrexate medication error identified in the three datasets for 2004–2014. Although these events are relatively rare, they can have serious consequences, and all are preventable. Serious toxicity (including death) was noted after as little as 3 consecutive days of methotrexate administration.

This study highlights the benefits of searching both the coronial and TGA datasets, as there was only one case common to these two datasets (with the NCIS capturing more cases than the TGA). Deaths are reported to the coroner according to legislation that defines a “reportable death”, and there is no requirement to report deaths caused by adverse drug events. Indeed, a recent study by our group found that there is little cross-reporting of drug-related deaths by the TGA and the coroner (unpublished data). This raises the question of whether there might be more deaths related to methotrexate dosing errors that are not reported to either body. Similarly, although our PIC dataset includes all Australian poisons calls, not all methotrexate medication errors result in a call to a PIC. Methotrexate medication errors causing toxicity and death may thus be more common than our study suggests.

Further limitations of our study include the delayed release of findings by the coroner. At the time of data extraction, case closure rates for 2013 and 2014 averaged about 75% and 50% respectively. Our study may therefore underestimate the numbers of deaths, especially those occurring during 2013–2014. The TGA dataset documents occasions of methotrexate dosing errors, but the DAEN does not establish causality, so that the deaths recorded in the TGA DAEN represent associations with the medication (rather than causal links). The PIC dataset has limitations, including non-standardised methods for coding calls and the fact that it lacks outcome information (Australian PICs do not routinely conduct follow-up calls).

As the PBS dataset did not capture items under the co-payment threshold prior to 2012, we analysed only dispensing data for the concessional population. Although this provides an indication of prescribing trends, it may not be generalisable to the entire population.

The variability in the amount and duration of methotrexate administration prior to a toxic reaction is interesting. The NCIS database showed that taking methotrexate for 3 consecutive days can be fatal, but a small proportion of PIC patients took the drug daily for weeks before they presented to hospital. Such diversity of response could be caused by the marked variability in genes involved in methotrexate absorption, transport, metabolism and excretion.^{2,12} Variability in renal function and hydration could also affect methotrexate clearance.² The median age of patients in the NCIS dataset was more than 10 years higher than that in the PIC dataset, suggesting that increased age may be a risk factor for death related to methotrexate dosing errors.

These data revealed a worrying increase in methotrexate medication errors in the PIC dataset for 2014–2015, despite the mentioned efforts to reduce the incidence of these events. It is difficult to explain this increase, but the risk of methotrexate medication error may be increasing as the population ages. Older people may be at increased risk because of a range of problems that includes confusion, memory difficulties, and age-related decline in visual acuity.

This study indicates that ongoing harm is occurring as the result of methotrexate errors. More needs to be done by the manufacturers, the TGA and health professionals to reduce these risks and to improve the harm–benefit balance of weekly methotrexate. One possibility would be to adjust the packaging. A further reduction in pack size may be warranted; for example, each box of the Rheumatrex Dose Pack⁸ in the United States contains doses for 4 weeks only (similar to the manner in which the weekly dosed bisphosphonates are packaged).

Current methotrexate pack sizes in Australia can exceed a year’s supply, depending on the prescribed dose. Although supply of the largest methotrexate pack was changed to a restricted benefit in 2008, this did not result in a reduction in the number of scripts dispensed (Box 1). In addition, uptake of the new, smaller pack has been slow (Box 1). More must therefore be done to discourage prescribing of unnecessarily large quantities of methotrexate.

Further, because it is recommended that folate be co-prescribed with methotrexate, folate and methotrexate could be packaged together in a manner similar to that for oral contraceptives/sugar pills or combination calcium/vitamin D with bisphosphonates. This would be particularly useful given that one of the reasons for methotrexate medication errors we identified was confusion of the medication with folate. The limitations of this approach include the lack of national consensus on the ideal regimen for folate supplementation, with insufficient evidence to justify strongly recommending a specific dose.¹³ This approach would also require an industry partner to develop such a product,⁸ and with current prices there may be a limited return on this investment.

Formulating methotrexate as a distinctively coloured tablet could reduce the risks of medication errors by pharmacists, pharmacy technicians and patients; the documented confusion of methotrexate with folic acid tablets is probably related to both being small yellow tablets. Further packaging changes could be made, including clear labelling of the box with a statement such as “Warning: this medicine is usually taken *weekly*. It can be harmful if taken *daily*.” Similar labelling changes have been recommended in Australia¹⁴ and elsewhere,¹⁵ and the results of this study suggest that more needs to be done to mandate sponsors (the companies supplying methotrexate in Australia) to enact these changes.

As some of the dosing error events can be attributed to prescribing or

dispensing errors, warnings in prescribing and dispensing software could be improved. Prescribing software could include a pop-up alert when methotrexate is prescribed daily, with the manual entry of an oncological indication needed to override the warning.¹⁶ Dispensing software could include alerts if methotrexate is being dispensed too frequently. We identified at least three fatalities caused by daily methotrexate included in pharmacy-filled dosette boxes. Education of pharmacists and their assistants could be improved to increase vigilance and checking of dosette packs containing methotrexate. Further, patients

who are prescribed methotrexate for the first time are at particular risk, and extra care in counselling these patients is needed. This includes providing clear verbal and written instructions about dosage.

In conclusion, our study found that methotrexate medication errors, some resulting in death, are still occurring despite a number of safety initiatives. The increase in the number of events during 2014–2015 is particularly concerning. Methotrexate use is likely to continue increasing as Australia's population ages, so that additional measures are needed to prevent these errors.

We have outlined some potential strategies, including altering the packaging, improving education, and including alerts in prescribing and dispensing software.

Acknowledgements: We thank the staff at the New South Wales, Western Australian, Victorian and Queensland Poisons Information Centres; the Therapeutic Goods Administration; and the National Coronial Information System. We thank Eva Saar (National Coronial Information System) for providing comments on the manuscript. Ongoing toxicology studies are supported by a National Health and Medical Research Council Program Grant (1055176).

Competing interests: No relevant disclosures.

Received 11 Nov 2015, accepted 29 Feb 2016. ■

© 2016 AMPCo Pty Ltd. Produced with Elsevier B.V. All rights reserved.

- 1 Tian H, Cronstein BN. Understanding the mechanisms of action of methotrexate. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2007; 65: 168-173.
- 2 Schmiegelow K. Advances in individual prediction of methotrexate toxicity: a review. *Br J Haematol* 2009; 146: 489-503.
- 3 Sinicina I, Mayr B, Mall G, Keil W. Deaths following methotrexate overdoses by medical staff. *J Rheumatol* 2011; 32: 2009-2011.
- 4 Blinova E, Volling J, Koczmar C, Greenall J. Oral methotrexate: preventing inadvertent daily administration. *Can J Hosp Pharm* 2008; 61: 275-277.
- 5 Bookstaver PB, Norris L, Rudisill C, et al. Multiple toxic effects of low-dose methotrexate in a patient treated for psoriasis. *Am J Heal Pharm* 2008; 65: 2117-2121.
- 6 Moisa A, Fritz P, Benz D, Wehner HD. Iatrogenically-related, fatal methotrexate intoxication: a series of four cases. *Forensic Sci Int* 2006; 156: 154-157.
- 7 Singh YP, Aggarwal A, Misra R, Agarwal V. Low-dose methotrexate-induced pancytopenia. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 84-87.
- 8 Goldsmith P, Roach A. Methods to enhance the safety of methotrexate prescribing. *J Clin Pharm Ther* 2007; 32: 327-331.
- 9 Moore TJ, Walsh CS, Cohen MR. Reported medication errors associated with methotrexate. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61: 1380-1384.
- 10 Adverse Drug Reactions Advisory Committee. Methotrexate — name the day. *Aust Adv Drug React Bull* 1998; 17(2): 3.
- 11 Mellish L, Karanges EA, Litchfield MJ, et al. The Australian Pharmaceutical Benefits Scheme data collection: a practical guide for researchers. *BMC Res Notes* 2015; 8: 634.
- 12 Aslibekyan S, Brown EE, Reynolds RJ, et al. Genetic variants associated with methotrexate efficacy and toxicity in early rheumatoid arthritis: results from the treatment of early aggressive rheumatoid arthritis trial. *Pharmacogenomics J* 2014; 14: 48-53.
- 13 Morgan SL, Baggott JE. Folate supplementation during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28 (5 Suppl 61): S102-S109.
- 14 Therapeutic Goods Administration (Australia). Guideline for the labelling of medicines. Aug 2014; p 28. <http://www.tga.gov.au/sites/default/files/consult-labelling-medicines-140822-guideline.pdf> (accessed Oct 2015).
- 15 National Patient Safety Agency (UK). Towards the safer use of oral methotrexate. London: NPSA, 2004. <http://www.nrls.npsa.nhs.uk/EasySiteWeb/getresource.axd?AssetID=59985&type=full&servicetype=Attachment> (accessed Oct 2015).
- 16 Institute for Safe Medication Practices. Severe harm and death associated with errors and drug interactions involving low-dose methotrexate [media release]. 8 Oct 2015. <http://www.ismp.org/newsletters/acutecare/showarticle.aspx?id=121> (accessed Oct 2015). ■



滅殺除癌 錠2.5毫克

Methotrexate Sodium Tablets 2.5 mg

衛署藥輸字第022726號
本藥須由醫師處方使用

1. 概論

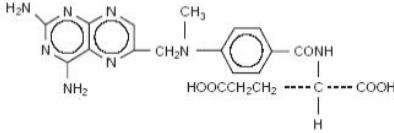
1.1 活性成分

Methotrexate (INN)

• 化學名

N-[4-[(2,4-diamino-6-pteridinyl)methyl]methylamino]benzoyl-L-glutamic acid

• 結構式



分子式

C₂₀H₂₂N₈O₅

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 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。

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

2. 適應症

絨毛膜癌、白血病、淋巴肉腫、水瘤狀胎塊。

效能

鑿瘤疾病

妊娠性絨毛膜癌，破壞性絨毛上皮瘤以及水瘤狀胎塊。

對急性淋巴細胞性白血病。Methotrexate可用於預防腦膜性白血病以及與其他化學治療劑合併用於維持療法，Methotrexate亦可用於治療腦膜性白血病。

3. 劑量與用法

鑿瘤疾病

給藥劑量低時，宜口服錠劑，因為吸收迅速，能獲得有效之血清濃度。本藥可肌肉、靜脈或椎管給藥，但是處方內如含有防腐劑Benzyl Alcohol時，則不得作椎管給藥或高劑量療法。

在溶液與容器許可的情況下，注射液於使用之前應以目視檢查是否有微粒及變色之現象。

絨毛上皮癌以及其他滋養層疾病：

口服或肌肉注射Methotrexate一天15 mg至30 mg連續五天為一療程，通常需要可重複三至五個療程，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，此激素通常在三至四個療程以後，應可恢復正常或低於50IU並且通常在其後四至六週內，可測量之病灶能夠完全消失。通常在該激素(hCG)恢復正常後，宜繼續給藥一至兩個療程，在每一療程開始前，仔細之臨床評估頗為重要，週期性Methotrexate與其他抗癌藥物之合併療法曾證明其有效性。由於絨毛上皮癌之前

可能先發生水瘤狀胎塊，曾有人建議使用methotrexate做預防性化學療法。破壞性絨毛上皮瘤可視為水瘤狀胎塊之侵犯型，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細胞白血病對現有化學療法反應最佳，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細胞白血病之初期導入緩解，近期以副腎皮質類固醇療法，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 mg/m²合併prednisone 60 mg/m²通常在四至六週內有50%之治療病患獲得緩解。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，當獲得緩解且其支療法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經口或肌肉注射一週二次，一週總劑量為30 mg/m²，亦有人使用靜脈注射2.5 mg/kg，每十四天一次，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。

腦膜性白血病：

在治療或預防腦膜性白血病時，methotrexate必須經椎管給藥，以不含防腐劑之methotrexate製劑並使用適當之無菌且不含防腐劑之溶液0.9%之氯化鈉注射液稀釋至1 mg/ml之濃度。腦脊髓容積依年齡而變化，並非依體表面積而變，新生兒之腦脊髓液為成人容積之40%，且在往後數年内會變成成人之容積。因此methotrexate經椎管給藥，以體表面積12 mg/m²之劑量(最高達15 mg)給藥時，對孩童會發現Methotrexate在腦脊髓液之濃度過低而療效減低現象，但對成人則產生濃度過高而產生神經毒性現象，下列劑量療法乃依年齡而非依體表面積計算：

年齡(歲)	劑量(mg)
<1	6
1	8
2	10
3或>3	12

在某一試驗中，病患年齡為四十歲以下，依上述劑量療法，顯示其腦脊髓液之methotrexate濃度較為平穩並且神經毒性較少，在另一試驗中，對患有急性淋巴細胞白血病孩童，以上述劑量療法與12 mg/m²之劑量(最高達15 mg)比較，在依年齡給藥之試驗群對於腦脊髓液之復發率有明顯之降低。

因爲腦脊髓液容積及轉換率可能依年齡而降低，對於年老病患宜降低其劑量。

治療腦膜性白血病methotrexate可間隔二至五天經椎管給藥，不過給藥期間隔少於一週時，可能導致增加其亞急性毒性，methotrexate繼續給藥直至腦脊髓液之血球計數恢復正常為止，恢復正常後再追加一劑為宜，對預防腦膜性白血病，其劑量與治療時相同，但其用藥間隔不同，醫師宜參考有關醫藥文獻。

任一椎管注射均可引起副作用，而且通常多屬於神經方面，大劑量可能引發痙攣，methotrexate經椎管給藥顯然會進入全身循環並且可能導致全身性毒性，因此使用本藥作全身性抗白血病治療時，應視狀況適當地調整，減量或停藥。如有涉及中枢神經系統之白血病局部病灶時，其對椎管內化學療法可能反應不佳，此時最好進行放療線療法。

淋巴瘤：

對於Bartt癌瘤之第一、二期，methotrexate在某些病例中會產生持久之緩解，推薦劑量為一天口服10至25 mg達四至八天，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七至十天之停藥期。第三期淋巴肉腫對於包括Methotrexate之合併藥物療法可能有所反應，此時Methotrexate之劑量為一天0.625至25 mg/kg。

淋巴瘤：

如首段警惕事項欄所述其詳細用法用量參考新近發表之文獻著作，在不同之研究中，其劑量劑量差異很大，病害之性質及其嚴重性，以及研究人員之過往經驗為影響劑量之選擇與治療期間之一些決定因素。須強調者為高劑量療法，祇有在具備合格之專科醫師與必要之設備資源之醫院才得以實施。

準備投予這些較高劑量的methotrexate時，應嚴格遵守下列安全準則：

Methotrexate療法併用Folinic acid解毒之準則

1. 如有下列問題須延緩Methotrexate之使用，直至回復：

- 白血球計數每微毫升少於1500個
- 中性白血球計數每微毫升少於200個
- 血小板計數每微毫升少於75,000個
- 血清膽紅素值大於1.2 mg/dl
- SGPT值大於450U
- 患有黏膜炎，直到出現復原的現象
- 持續存在有腹膜滲出液：在輸液前應當被引流

2. 應確認有適當的腎功能

- a. 治療開始前，血清肌酸酐值必須正常，肌酸酐清除率必須大於每分鐘60毫升。
- b. 在下一個療程開始前須測量血清肌酸酐值。如果血清肌酸酐值比前一次測量時增加大於50%，則需要測量肌酸酐清除率，並且要大於每分鐘60毫升(即使血清肌酸酐值在正常範圍內)。

3. 病患需補充足夠的水份和給予碳酸氫鈉使尿液成鹼性。

- a. 先以6小時給予1000 ml/m²的靜脈液於注射Methotrexate前，再持續給予125 ml/m²/hr (3 liters/m²/day)的水於注射Methotrexate時及用完Methotrexate後的兩天內。

b. 注射Methotrexate與接受Folinic acid Calcium治療時，維持尿液於鹼性pH 7.0以上。可利用口服的碳酸氫鈉或加入碳酸氫鈉於個別的靜脈液來完成。

- 4. 開始給予Methotrexate之24小時內，重複測量血清肌酸酐值及血清Methotrexate值，至少每天一次，直到Methotrexate濃度降至每公升0.05微莫耳以下。

5. 下表為依據血清Methotrexate濃度值給予Folinic acid Calcium劑量的準則。產生前期Methotrexate排除延遲的病人，可能會發生不可逆性的寡尿型腎衰竭。除了適當的Folinic acid療法外，這些病人

需要持續補充水分及鹼化尿液，並嚴密監測體液及電解質狀態，直到血清Methotrexate濃度值降至每公升0.05微莫耳以下，而且腎衰竭狀態被緩解。

6. 有些病人對於Methotrexate之排除會有不正常現象，或是給予Methotrexate後產生腎功能不正常現象，這些現象是顯著的，但以下表所描述的不正常現象較不嚴重。這些不正常現象可能會，或可能不會與顯著的臨床毒性有關。假如觀察到顯著的臨床毒性，在每一次的療程時，Folinic acid解毒必須延長至另外的24小時(全部14個劑量共84小時)。當觀察到檢驗數值下正常或臨床上之毒性時，病人併用其他藥品而造成與Methotrexate產生交互作用(如可能干擾Methotrexate與血清白蛋白結合或排除的藥品)的可能性應被再次考慮。

Methotrexate高劑量治療後Folinic acid解毒劑之用法

	臨床狀況	檢驗數值	Folinic acid 之劑量與時間
Methotrexate	用藥後24小時，Methotrexate 排泄正常	之血清濃度約為10微莫耳， 48小時約為1微莫耳，72小時 則低於0.2微莫耳。	每6小時一次，每次 15 mg經口服，肌肉 或靜脈給藥達60小時 (開始以Methotrexate 靜脈輸液後24小時， 開始使用Folinic acid 共10次)。
Methotrexate	用藥後72小時之Methotrexate 後期排泄遲延	血清濃度仍在0.2微莫耳以上 ，而且96小時之濃度在0.05 微莫耳以上。	繼續每6小時一次每 次15 mg經口服，肌 肉或靜脈給藥直到 Methotrexate濃度低於 0.05微莫耳為止。 每3小時靜脈給藥 150 mg直道
Methotrexate	前期排泄遲延 及/或急性 腎臟損害	48小時之濃度為5微莫耳或以 上，或24小時之血清肌氨酸 肝增加達100%或以上(例如自 0.5 mg/dL增加至1 mg/dL或以 上)	Methotrexate濃度低於 1微莫耳，然後每3小 時靜脈給藥15 mg直到 Methotrexate濃度低於 0.05微莫耳。

4. 禁忌症

• 曾對Methotrexate藥物的任何成分有過敏反應者。

• 哺乳

• 嚴重腎功能受損。

• Methotrexate成分以及其含防腐劑稀釋液不可用於脊髓腔內注射或高劑量治療。

罹患乾癬或風濕性關節炎患者如有以下情況不得使用本藥：

• 酒精中毒之病史、酒精性肝病患者或其它慢性肝病

• 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

• 懶孕

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)，因此只能用於惡性疾病的(依照應症使用)或罹患嚴重、頑強且對其他療法沒有適當反應的病理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7、8節。

• 猶豫乾癬與類風濕性關節炎的病患強調劑量以每週的形式給予，若每天服用建議劑量會帶來致命毒性。參見第12節。

• Methotrexate曾有導致死亡及或先天性異常之報告，本藥不推薦用於懷孕婦女的癌症治療。

• 與其他細胞毒素藥物一樣，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可避免或減緩此副作用。

• 單次或多次服用Methotrexate曾發生嚴重、偶發性致死的皮膚反應，例如 Stevens-Johnson 症候群、上皮毒性壞死(Lyell's syndrome)。

• 使用Methotrexate可能發生潛在致死性的伺機感染，包括卡氏肺孢子蟲肺炎(Pneumocystis carinii pneumonia)。

• Methotrexate(通常為高劑量)與某些非類固醇抗炎藥物(NSAIDs)併用時，會發生未能預期之嚴重(有時為致命性)骨髓抑制、再生不良性貧血及胃腸道毒性。參見第9節。

• Methotrexate會引起肝毒性，肝臟維變性及肝硬化，但通常只在長期使用後發生。急性和發作時，常見肝臟酶素上升，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，且會有纖維變性及肝破裂之報告；在乾癬病人中，後二者之病灶時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，有些病例甚至因而死亡。有些B型肝炎感染再度活化的病例是發生於停用Methotrexate之後。對先前曾感染B型或C型肝炎的患者，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，有些患者可能不適合使用methotrexate治療。

• 由Methotrexate引發之肺病(包括急性和慢性的間質性肺病)，在用藥任何時間皆可能會急性和慢性的間質性肺病。其病灶並非一定為急性和死亡的報告。風濕性關節炎患者有發展成風濕性肺病的風險，通常和間質性肺病有關。Methotrexate可能會潛在地在肺部病變。肺病狀出現時(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極端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)，而導致末梢血清半衰期長並產生無法預期之毒性。對有明顯第三體腔蓄積病患，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用於治療腎功能受損患者應極度小心，並且應減低劑量；因為腎功能不會延緩Methotrexate藥物之排泄。

• 使用本藥之病患應予嚴密觀察。Methotrexate具有潛在嚴重毒性，

其發生毒性之頻度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會發現其毒性作用。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患應予嚴密觀察；大多數不良反應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。

• 應告知病人使用本藥之潛在利弊(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。

• 使用高劑量Methotrexate($\geq 500 \text{ mg/m}^2$)治療骨肉瘤時需細心照顧。

參見第3節。高劑量用法治療其它惡性癌症仍在研究中，其治療之優勢尚未確立。

• 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，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。

• 含有防腐劑benzyl alcohol的methotrexate注射配方不建議用於新生兒。曾有新生兒(未滿一個月大的幼兒)在施打含有防腐劑benzyl alcohol的靜脈注射液後發生致死性「喘息症候群」的報告。其症狀包括明顯的喘息性呼吸、低血壓、心搏徐緩、以及心血管萎陷。參見第7節。

器官系統毒性

• 胃腸

如發生嘔吐、腹瀉或口炎時，導致脫水，應考慮停藥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。對患者有既存之造血功能不全病人，應謹慎使用本藥(參見第9節)。治療惡性癌症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治療的理由。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。

在乾癬病人的肝臟損害與功能檢測，在用藥前應定期做肝功能檢驗，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，此類病灶祇有經活體檢查，才可查出。建議作肝活體檢查的時機有：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個月後再做一次肝活體檢視。更輕微的組織學發現如脂肪變化與低密度脈管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methotrexate治療類風濕性關節炎的患者，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的病人有：有酒過量歷史、長時期肝功能不正常、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。

如果肝活體檢測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、拒絕肝活體檢測或肝活體檢查出現中度或重度變化(Roenigk grades IIIb or IV)時，應中斷Methotrexate的給予。

• 免疫或免疫狀態

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陷症候群之病人，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

曾接受顱內照射之病人，在靜脈注射Methotrexate後會有腦白質病變之報告。參見第7節兒童之使用。此症狀病人通常用診斷影像來偵測腦白質病變(或小血管鈣化)。

病人在接受多劑高劑量Methotrexate與使用Folinic acid解毒後，會有慢性腦白質病變之報告，即使此類病人不曾接受頭顱照射。在接受口服Methotrexate治療的患者中，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。

使用高劑量療法之病人會發生短暫之急性神經性症候群，此種神經異常表現可能包括行為異常，局部感覺運動病徵包括暫時失明以及反射異常，但其真正原因不明。

Methotrexate在椎管內給藥後，其可能發生之中樞神經系統毒性可分類如下：急性化學性蜘蛛膜炎，其症狀包括頭痛、背痛、頭骨僵硬以及發燒。亞急性脊髓病變症狀包括部分癱瘓/下身癱瘓，其症狀可能涉及單個或多脊髓神經根；慢性腦白質病變，其症狀如昏亂、躁動、嗜眠、運動失調、痴呆、癲癇發作與昏迷。此中樞神經系統毒性可能惡化甚至導致死亡。有證據顯示合併腰椎穿刺與椎管注射methotrexate會增加腦白質病變的發生率。椎管注射methotrexate後應監測神經毒性的徵兆(腦膜刺激、暫時或永久性輕度癱瘓、腦膜炎)。

以椎管注射與靜脈注射Methotrexate可能會造成急性腦炎和急性腦膜病並且致命。

報告指出periventricular中樞神經系統淋巴瘤的病患如以椎管注射methotrexate會產生大腦突形成。

曾經報告有嚴重神經性不良反應包括頭痛、麻痺、昏迷和類似中風的症狀，主要發生在併用椎管內注射methotrexate與靜脈注射cytarabine的少年及青少年。

• 腎臟

使用methotrexate治療期間如發生肺部症狀例如乾咳、喉嚨、發燒、胸痛、呼吸困難、血氣過少以及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。

• 肺臟

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足夠之水份，尿液之鹼化以及測定血清methotrexate濃度與腎功能指標。

尤其是腎功能不全的患者，應避免併用氫離子幫浦抑制劑(PPI)與高劑量的Methotrexate。

• 皮膚

Methotrexate以口服、肌肉注射、靜脈注射或椎管注射下，會有嚴重、偶發性致死的皮膚反應的報告，包括上皮毒性壞死(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)。

實驗室監測

• 一般

應嚴密觀察使用本藥之病患，如此可以立刻查出其毒性作用。

用藥前之檢查包括血球完全計數並含分類及血小板計數，肝酶、B肝及C肝測試，腎功能以及胸部X光檢查。乾癬與類風濕性關節炎患者治療期間應監測下列數值，血液檢查每月至少一次，肝臟酵素、腎功能則每一至二月檢查一次，抗貧血病治療時，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Methotrexate引起之肺臟疾病(如間質性肺炎)則肺功能檢查或許有用，尤其是用藥前之檢查數值可供參考時。

• Methotrexate濃度

監測血中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。

有下列狀況的患者較容易發生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：膀胱積水、腹水、胃腸道阻塞、先前曾使用cisplatin治療、脫水、酸尿、腎功能受損。

有些患者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小時內確認患者的狀況，因為這延遲超過42至48小時未施行適當的folic 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濃度應該包括確認24、48或72小時的methotrexate濃度，以及評估methotrexate濃度的下降速率(藉以判定folic acid解毒治療應持續多久)。

6. 生育能力、懷孕、哺乳

生育能力

曾有人類的使用報告指出，接受Methotrexate治療中，以及停藥短時間後，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、流產及畸形作用。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可能懷孕之婦女，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。配偶之任何一方在用藥期間應避免受孕。

配偶之任何一方中斷Methotrexate治療與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的患者，無論男女，皆應與患者討論生育能力的風險。

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

兒童患者之安全性與療效，目前僅確立於作為癌症治療的患者。

曾有因靜脈及椎管內注射劑量計算錯誤，而發生藥物過量的報告(特別是幼童)。計算劑量時應特別注意。參見第3節。

罹患急性和慢性淋巴瘤的兒童，會有嚴重的神經毒性的報告，並且常以全身性或局部性神經病變的方式，比預期中增高的頻率出現。

8. 老年人的使用

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，尤其是老年病患。應向患者強調，治療類風濕性關節炎與乾癬的建議劑量是每週服用一次的劑量。

由於老年病患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，而且對此類病患之早期毒性表現應予嚴密觀察。

9. 交互作用

化療藥物

高劑量methotrexate與有潛在腎毒之化療藥物如cisplatin併用時可能會出現腎毒性增強的現象。

Cytarabine：椎管注射Methotrexate與靜脈注射cytarabine同時使用會增加發生嚴重神經性不良反應的風險，例如：頭痛、麻痺、昏迷和類似中風的症狀。

L-asparaginase：投予L-asparaginase有拮抗MTX作用的報告。

Meraptopurine：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)

非類固醇抗炎藥物(NSAIDs)不應在高劑量methotrexate療法之前或同時使用(例如使用於骨肉瘤的治療)，NSAIDs與高劑量之methotrexate同時使用，會有升高及持續methotrexate之血清濃度而導致因嚴重

血液(包括骨髓抑制與再生不良性貧血)及胃腸毒性而死亡之報告。NSAIDs與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，並可能會因後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產生治療反應的患者，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15 mg)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或細胞毒性藥物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(PPI)

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。尤其是腎功能不全的患者，應避免併用氫離子幫浦抑制劑(PPI)與高劑量的Methotrexate。

• 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的清除率。當與高劑量的methotrexate同時使用時，曾檢測有血液與腸胃的毒性反應。

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抑制細菌對藥物之代謝而干擾其肝臟循環。

Trimethoprim/Sulfamethoxazole：使用methotrexate之病患同時服用時，較少數會對骨髓抑制有增加現象，此現象可能因腎小管分泌減少或(或)附加之葉酸吸收效用而產生。

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，造成嚴重、難以預測的骨髓抑制與口腔炎。使用folic acid解毒，可降低影響。

• 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。

• 錫培他

含有葉酸及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。高劑量folic acid可能會降低methotrexate椎管內給藥的效果。

• Amiodarone

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

• 和血蛋白結合高的藥物

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。此類藥物包括sulfonylureas、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。

• 紅血球輸血

同時輸注紅血球並投予methotrexate的患者應特別謹慎：輸注methotrexate 24小時後輸血的患者，會發現毒性增加，原因可能是血清methotrexate濃度的長時間過高所致。

• 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(methoxalen與紫外線)的患者發生皮膚癌。

• 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的患者，有骨髓抑制與葉酸濃度降低的報告。

10. 對於駕駛和操作機械能力的影響

第11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。

11. 不良反應

通常急性和嚴重性與藥物劑量及次數有關。

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，其它常見副作用為不舒服、過度疲倦、冷顫與發燒、眩晕以及對感染抵抗力之降低。口腔黏膜潰瘍通常是最先出現的病徵。

其它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)，參閱第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
--------	------

感染與侵染

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)、組織胞叢菌病(Histoplasmosis)、隱球菌感染(Cryptococcosis)、帶狀皰疹、單純皰疹性肝炎、Disseminated H. simplex、巨細胞病毒感染包括cytomegaloviral pneumonia、B型肝炎感染再度活化、C型肝炎感染惡化
良性、隱性與非特定腫瘤(包括水瘤與息肉)	
不常見	淋巴瘤，包括可回復之淋巴瘤
極罕見	腫瘤溶解症候群(tumor lysis syndrome)*
血液與淋巴系統疾病	
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	無類粒性白血球症、全血球減少症、白血球過低、嗜中性白血球減少、淋巴瘤與類淋巴組織增生(包括可回復者)、嗜伊紅性白血球增高、巨母紅血球性貧血。
免疫系統疾病	
不常見	類過敏反應
極罕見	血丙種球蛋白減少(hypogammaglobulinemia)
代謝與營養疾病	
罕見	糖尿病
精神疾病	
罕見	情緒改變、短暫認識力障礙
神經系統疾病	
常見	感覺異常
不常見	單側輕度痙攣、腦病變/腦白質病*、抽搐*、頭痛
罕見	輕度痙攣、發音困難、失語症、困倦
極罕見	顛神經異常
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
眼疾	
罕見	視力模糊、嚴重視覺變化
極罕見	結膜炎、短暫失明/視覺消失
心臟疾病	
罕見	低血壓
極罕見	心包膜積水、心包炎
血管疾病	
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
呼吸、胸部與縱膈疾病	
不常見	間質性肺炎(包括致死性)、胸膜滲出液
罕見	咽炎、肺臟纖維變性
極罕見	慢性阻塞性肺部疾病
未知	慢性間質性肺病、肺泡炎、呼吸困難、胸痛、缺氧、咳嗽
胃腸疾病	
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
肝膽疾病	
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	血漿蛋白減少
未知	肝衰竭
皮膚與上皮組織疾病	
不常見	上皮毒性壞死(Lyell's syndrome)、Stevens-Johnson Syndrome、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	瘤病、毛細管擴張
未知	伴隨嗜伊紅性白血球增高等全身症狀的藥物反應、皮膚炎、丘狀出血
肌肉骨骼、結締組織與骨骼疾病	
罕見	關節痛/肌肉痛、骨質疏鬆、壓迫性骨折
未知	骨骼壞死症
腎臟與膀胱疾病	
不常見	腎衰竭、腎病
罕見	排尿困難
極罕見	血尿、高氮血症、膀胱炎
未知	蛋白尿
懷孕、產前與產後	
不常見	胎兒缺損
罕見	流產
未知	胎兒死亡
生殖系統與乳房疾病	
罕見	月經功能不全
極罕見	卵子或精子生成不全、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
一般疾病與施藥部位症狀	
罕見	結節
極罕見	突發性死亡
未知	發燒、發冷、不適、疲倦

*僅注射劑型

· 幼年型類風濕關節炎研究中的不良事件

在口服使用每週劑量之methotrexate(每週5至20 mg/m²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患中，不良反應的發生率大致如下(幾乎所有患者都同時使用非類固醇抗發炎藥，部份患者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/m²之劑量治療JRA的經

驗，但由於每週20 mg/m²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。

12.過量

臨床上，過量反應雖然有發生於靜脈注射或肌肉注射，但通常發生於口服或推管治療。

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癥，長期過量致死的報告，參見第5節。某些案例只有敗血性休克，腎臟衰竭，再生不良性貧血的報告。

椎管治療過量的症狀一般為中樞神經系統症狀，包括：頭痛、噁心與嘔吐、癲癇發作或抽搐、急性和慢性腦病變。某些案例則沒有症狀出現的報告。曾有椎管治療過量致死的報告，某些案例甚至有因腹內壓增加引起的小脳突竄(herniation)，以及急性毒性腦病的報告。

· 建議治療法

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鹹化尿液以防止methotrexate及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、急性和間歇的血液透析有助於methotrexate的清除。

若經由椎管給藥而發生的過量則需要全身性的照護、全身性高劑量folinic acid、試以鹼性利尿劑(alkaline diuretics)、快速脊髓液引流與ventriculolumbar灌注法。

有些已發表的病例報告指出，靜脈注射及椎管注射carboxypeptidase G2可加速使用過量之methotrexate的廓清。

13.藥效學特性

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甘酸以及胸腺核甘酸鹽，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會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—多核苷酸接連酶(polymerase ligase)。

增生活躍之組織如惡性細胞、骨髓、胎兒細胞，類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。

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

使用高劑量methotrexate再以folinic acid解毒，可治療某些腫瘤疾病如非轉移性骨肉瘤。Methotrexate高劑量療法之理論基礎源於使用folinic acid對正常組織作選擇性解毒之概念，近來有更多證據顯示，對於主動運輸功能受損或methotrexate之葉酸鹽化作用之能力降低，而引起對methotrexate藥物之抗藥性，或methotrexate對二氫葉酸還原酶親和力之降低，或對由基因擴充而導致二氫葉酸還原酶之濃度上升，高劑量之methotrexate均能一一加以克服，惟真正的作用機構尚未明瞭。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，且與其他藥物結合治療。在類風濕性關節炎的治療上，methotrexate被界定為disease modifying antirheumatic drug (DMARD)。

14.藥物動力學

吸收

肌肉注射吸收快速而完全，0.25-2小時內會達到最高血清濃度。對於成人，口服之吸收顯示依劑量而定，在一至二小時內可達最高血清濃度，在劑量不起過30 mg/m²時，通常methotrexate之吸收良好，其平均生物半減期約可達60%。劑量大於80 mg/m²時，可能由於飽和作用其吸收量有意義的減少。

但研究曾發現，藥物造成上皮剥落、胃腸道蠕動與腸道菌相改變的患者，接受methotrexate口服治療後，吸收會產生差異。口服治療能達到的最高血清濃度略低於肌肉注射；口服後1-4小時內會達到最高濃度。

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20 mg/m²以後，其C_{max}為0.11-2.3微莫耳)，各病患達到最高血清濃度之時間亦有意義之差異(口服15 mg/m²以後，其T_{max}為0.67-4小時)，其吸收劑量亦顯著不同。曾有報告指出，高於40 mg/m²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的孩童與白血病孩童相同，不同患者之間的methotrexate血漿濃度差異很大。罹患幼年型類風濕性關節炎的孩童，每週口服6.4至11.2 mg/m²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治療急性和慢性白血病(6.3至30 mg/m²)或幼年型類風濕性關節炎(3.75至26.2 mg/m²)的兒童病患中，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

靜脈注射，其初期分佈容積約為0.18升/公斤(佔體重之18%)，其穩定狀態之分佈容積約為0.4至0.8升/公斤(佔體重之40%至80%)，藉單媒介主動運輸作用，methotrexate與還原葉酸競爭

經主動運輸通過細胞膜，當血清濃度大於100毫克分子時被動擴散變成主要之運輸路徑而得以達成有效之細胞內濃度，methotrexate在血清內之蛋白結合率約為50%。

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經由口服或注射在治療劑量下不能穿過血腦障壁，其在腦脊髓液中之高濃度可經椎管內給藥獲得。

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。

般以口服劑量後，狗的發炎關節之滑液被檢測出來的劑量比未發炎關節之滑液多。雖然水揚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；高劑量的methotrexate經由肝臟及細胞內代謝，轉變成聚氫酸鹽酸鹽形態，此種形態可經由水解酵素，轉變為原有之methotrexate。此類聚氫酸鹽酸鹽可抑制二氫葉酸還原酶以及胸腺核甘酸鹽酸鹽合酶，少量之methotrexate聚氫酸鹽酸鹽可能積留在組織中達相當的時間，此類有效代謝物之蓄積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。

在用於治療骨肉瘤的高劑量下，此種代謝物之蓄積現象可能較明顯，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-對治療乾癥或類風濕性關節炎或接受低劑量抗腫瘤療法(低於30 mg/m²)之病人，其methotrexate之半衰期約為3至10小時；而接受高劑量之病人，其半衰期則達8至15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/m²)或幼年型類風濕性關節炎(3.75至26.2 mg/m²)的兒童病患中，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。

排泄

腎臟排泄為排除本藥之主要路徑，且與其劑量及給藥路徑有關，以靜脈注射時，給藥劑量之80%至90%在24小時內以原形藥物自尿液中排泄，自腸道排泄之量有限約達給藥劑量之10%或更少，曾有報告methotrexate於腸肝再循環現象。

腎臟排泄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/m²之劑量的乾癥患者中發現，排泄作用會因腎小管再吸收作用飽和而呈現非線性關係。腎功能受損者，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之廓清與內生性肌酸酐之廓清有極佳之相關性。

Methotrexate的總廓清率平均為12 L/h，但差異很大，而且一般在較高劑量時均有降低現象。遲緩之藥物廓清已被認為引起methotrexate毒之主要原因之一，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泄遲緩現象時methotrexate之血清濃度可能會持續升高較長的時間。

由高劑量累積或排泄遲緩而引起之潛在毒性可在methotrexate血漿排泄之最終階段給與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。

15.臨床前的安全性資料

Methotrexate腹膜內注射的LD₅₀，小鼠為94 mg/kg，大鼠為6至25 mg/kg。大鼠口服methotrexate的LD₅₀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會造成大隻死亡。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、腎臟、睪丸、卵巢、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的致敏性，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。

16.操作

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。

17.保存特殊注意事項

本藥需避光儲存於25°C以下。

請置於孩童無法取得之處。

版本：CDS 20151029-1

製造廠：Excella GmbH

廠址：Nürnberger Strasse 12, D-90537 Feucht, Germany

包裝廠：Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH

廠址：Pfaffenrieder Strasse 5, D-82515 Wolfratshausen, Germany

藥商：輝瑞生技股份有限公司

地址：新北市淡水區中正東路二段177號