



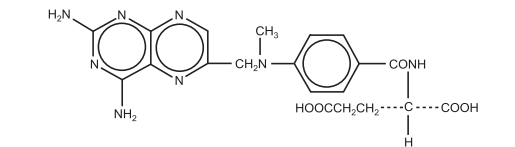
滅殺除炎錠2.5毫克Methotrexate Sodium Tablets 2.5mg

衛署藥輸字第022726號本藥須由醫師處方使用

- 概論**
 - 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
C₂₀H₂₄N₆O₅
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。
幾乎不溶於水、酒精、氯仿及乙醚；可溶於碳酸鈣、鹼性氫氧化鈉及鹼性硫酸鹽的稀釋溶液。

- 代表商品名**

Methotrexate®
- 藥理分類、治療分類**

抗腫瘤劑與免疫抑制劑

ATC 代碼：L01BA01
- 劑型與投藥途徑**

供口服使用的片劑釋出型錠劑。
- 組成與藥劑學特性**

僅適用於 Methotrexate 立即釋放型錠劑；每顆錠劑含有2.5毫克活性成分。

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

- 適應症**

絨毛膜癌腫、白血病、淋巴瘤、水囊狀胎塊、乾癬。
- 效能**

醫瘤疾病

妊娠性絨毛膜癌、破壞性絨毛上皮腺瘤以及水囊狀胎塊。
- 劑量與用法**

醫瘤疾病

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15 mg至30 mg 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，可測量之病況能夠完全消退。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瘤細胞白血病，對現行之化學療法反應最佳，對於年輕及老年病人，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，可用於急性淋巴瘤細胞白血病之初期導入緩解，近期以皮膚癌固瘤治療，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數種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改善一般之臨床狀況時，即可開始維持治療，其用法如下：
Methotrexate 經口服一週二次，一週總劑量為30 mg/m²，如果出現復發狀況，可重複初期的導入療法而通常可獲得再導入緩解。
對急性淋巴瘤細胞白血病，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25 mg連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數個療程，而療程間需7至10天之停藥期。

第三期淋巴瘤內瘤對於包括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25 mg/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5.0 mg，共三次，每週重複一次，此療程，劑量每週可能重複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。

- 禁忌症**
 - 曾對Methotrexate藥物的任何成分有過敏反應者。
 - 哺乳
 - 嚴重腎功能不全。
- 嚴重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他慢性肝病
 - 明顯或檢驗數據顯示有免疫不全症狀候群的病人
 - 先前曾罹患血液病變，如骨髓發育不全、白血病、血小板缺乏症及類白血病
 - 懷孕
- 特殊**

僅適用於 Methotrexate 立即釋放型錠劑；每顆錠劑含有2.5毫克活性成分。

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

- 禁忌語法及使用注意事項**

一般情況

Methotrexate 具有潛在在嚴重毒性(可能致死)，因此只能用於急性疾患(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7、8節)。

 - 若每天服用建議劑量曾帶來致命毒性，須緊密風濕性關節炎與乾癬的病人強調劑量以每週的式給予(參見第12節)。
 - Methotrexate 曾有導致死亡及/或先天性異常之報告，本藥不推薦用於生育能力婦女的癌症治療。
 - 與其他具有細胞毒性藥物一樣，Methotrexate 在腫瘤細胞快速死亡的病人身上可能誘發「腫瘤溶解候群症(tumor lysis syndrome)」，適當的支持性與藥物治療測量值可避免或減低此副作用。
 - 單獨或多劑使用Methotrexate 有報告曾發現其嚴重、偶發性致死的皮膚反應，例如史蒂芬生-強生症狀群、毒性表皮壞疽溶解症(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，後二者之病性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，以評估其先前的肝病的現況。根據這些評估，有些人可能不能適合使用Methotrexate 引發。
 - 由Methotrexate 引發之肝病(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，但在低劑量時仍有發生之報告，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 可能會急性潛在的肺部疾病。肺腺癌出現時(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痢疾及致命性腸穿孔。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(如腹膜腔液或腹水)，而導致終端半衰期延長並產生無法預期之毒性。對有明顯第三體腔管積病人，在治療前宜先清除其管腔的體液並注意觀察Methotrexate 之血清濃度。
- Methotrexate 用於治療對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長Methotrexate 藥物的排除。
- 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。由於其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時均可逆轉。當此類不良反應發生時，應降低劑量或停用本藥而應給予適當之矯正措施，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之潛在副作用(包括早期發生與毒性症狀)，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，包括定期之檢查以確認其毒性。
- 服用低劑量Methotrexate之急性淋巴瘤病人，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。
- 身體藏在葉酸缺乏的狀態會增加Methotrexate的毒性。

- 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25 mg連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數個療程，而療程間需7至10天之停藥期。

- 劑量**：因為腎功能不全會延長Methotrexate 藥物的排除。
- 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。由於其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時均可逆轉。當此類不良反應發生時，應降低劑量或停用本藥而應給予適當之矯正措施，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之潛在副作用(包括早期發生與毒性症狀)，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，包括定期之檢查以確認其毒性。
- 服用低劑量Methotrexate之急性淋巴瘤病人，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。
- 身體藏在葉酸缺乏的狀態會增加Methotrexate的毒性。

- 器官系統毒性**
 - 胃腸**
 - 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、嗜中性白血球缺乏及/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8節)。治療骨髓衰竭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 具有潛在在急性肝炎及慢性(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，且曾因酒精中毒、肥胖、糖尿病、年紀較老而增加其毒性。

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 療法的原因。持續的肝功能不正常，且/或血清蛋白的降低有可能是肝臟慢性毒性的指標。

在乾癬病人的肝臟檢查與功能檢測，在用藥前應定期做肝功能檢驗，包括血清蛋白與膽紅血酶兩時間之檢驗，即使使用之纖維變性及硬化在進行中，其檢驗數據亦常呈正常，此類病性祇有經切片檢查，才可查出，檢驗作肝臟切片檢查的時機有：1)開始治療前或治療中期(2到4個月)；2)總劑量達到1.5g時；3)顯著增加1.0到1.5g時。如果有中度纖維變性存在任何肝硬化，要中斷Methotrexate 的給予。輕微的纖維變性通常每個個月再做一次切片檢查。更輕微的組織病變現如脂肪變化或低度門靜脈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使用的理由，仍須謹慎使用。

- 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臟纖維變性或肝硬化之前發生。對使用接受methotrexate 治療風濕性關節炎的病人，應於治療前進行肝功能檢查，之後並每隔4-8週檢查一次。治療前或做肝體檢檢測肝功能的病人有：有酒精攝量的歷史、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最佳值)時，需要再做一次肝體檢檢測肝臟切片檢查。
- 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反應不足症狀候之病人，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(Pneumocystic 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**

Methotrexate 曾使用活疫苗接種而導致急性肝炎變，因此在Methotrexate 療法期間實施疫苗接種，可能免役原性較差，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與/或血管鈣化。在接受口服Methotrexate 治療的病人中，也有發生腦白質病變的報告。
 - 肺癆**

使用Methotrexate 治療期間如發生肺部現象和症狀，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异性肺炎時，可能顯示潛伏有危險之病性，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。建議嚴密觀察腎臟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，包括毒性表皮壞疽溶解症(Lyell's Syndrome)、史蒂芬生-強生症狀群、多形性紅斑。

乾癬的病死可能因為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Methotrexate 的病人，如此可以立刻查出其毒性作用。
- 基線期評估包括血球完全計數並含分類及血小板計數、肝酶、B型肝酶或C型肝酶測試、腎功能以及胸膈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，泌尿腎臟疾病治療時，其監測時間則更久。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)，亦應增加監測。
- 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，尤其是在有基線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现象，也較容易因定期監測濃度而受益。1.腹膜腔、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 血清延遲的现象，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小時未進行適當的folicinic acid解毒治療，methotrexate 的毒性可能無法逆轉。

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小時後的methotrexate 濃度，以及評估methotrexate 濃度的下降速率(藉以判定folicinic acid解毒治療應持續多久)。

- 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，以及短時間停藥後，發生生殖能力受損，精子減少、月經不調。
 - 懷孕**
- 懷孕婦女服用methotrexate 會引起胎兒死亡、胚胎毒性、流產或畸胎作用。對患有乾癬或類風濕性關節炎之懷孕病人，本藥仍屬禁忌。
- 除非有確定沒有懷孕，否則本藥不得使用於具生育能力婦女，如果在治療期間受孕時應充分估計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。

- 哺乳**
- Methotrexate 曾在人乳中檢測出現，因此methotrexate 禁止於哺乳期間使用。

- 兒童之使用**
- 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。

- 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，尤其是老年病人。應向病人強調，治療類風濕性關節炎與乾癬的建議劑量是每週服用一次劑的劑量。

由於老年病人之肝腎功能降低以及葉酸的儲量減少，相對地應考慮降低其劑量(特別在用於乾癬病人時)，而且對此類病人之早期毒性反應應予嚴密觀察。

- 交互作用**
 - 化療藥物**
- L*-asparaginase：授予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，並可能會因對免疫抵抗之力降低。口腔黏膜潰瘍通常是中毒最早出現的徵候。
- 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，可對對methotrexate 產生治療反應的病人，或可逐步減少類固醇的用量。雖然沒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不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 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，造成methotrexate 血藥濃度上升，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。

 - 利尿劑**

噻嗪利尿劑與呋塞米：噻嗪利尿劑與呋塞米可能減少腎臟對methotrexate 的廓清率。當與高或低劑量的methotrexate 同時使用時，曾檢測有血液與腎臟的毒性反應。

- 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，極少數導致骨髓抑制有增加現象，此現象可能因腎小管分泌減少及(或)增加之拮抗葉酸鹽效果所致。

- 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，但已有中毒反應的報告，所以使用methotrexate 與其他肝毒性藥物(例如：leflunomide、azathioprine、sulfasalazine、retinoids)併用的病人，應嚴密監控發生肝毒性可能增加的危險性，同時，應注意觀察。

- 一氧化氮酶抑制剂**
- 使用一氧化氮酶抑制剂，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、口腔炎與胸膈內給藥神經毒性。使用folicinic acid解毒，可降低影響(參見第3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劑可能降低methotrexate 全身性毒性之效果。然而，葉酸鹽缺乏可能增加Methotrexate之毒性。
 - Amiodarone**

Methotrexate 治療乾癬的病人，授予amiodarone 會造成皮膚潰瘍。
 - 和血漿蛋白結合的藥物**

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，此類藥物含拮sulfonylureas, aminobenzoic acid, salicylates, phenylbutazone, phenytoin, Sulfonamides, 以及部分抗生素，例如噻嗪西林、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，罹患乾癬或蕁狀性皮炎(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。

- 對於駕駛和操作機械能力的影響**
- 第1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。

- 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 之不良反應的詳細描述請參見其它相關段落の説明。最常見之不良反應包括潰瘍性口炎、白血球減少、噁心以及腹瀉等不適等，其它報告常見副作用為不舒服、過度疲疲、冷熱與發燒、光敏感、皮膚潰爛、荨麻疹、粉刺、瘀血、色素異常、瘙癢。

其它報告不良反應則依器官系統與頻率列舉如下，但是在藥物疾病環境中，當因多種藥物之合併治療以及潛伏之疾病等因素，使得確判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(≥1/10)、常見(≥1/100 但<1/10)、不常見(≥1/1,000 但<1/100)、罕見(≥1/10,000 但<1/1,000 但<1/10,000)、未知(無法從已知資料評估)。

系統器官類別	不良反應
感染與寄生蟲傳染	
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)、組織胞漿菌病(Histoplasmosis)、隱球菌肺炎(Cryptococcosis)、帶狀皰疹、單純皰疹性肝炎、傳播性單皰疹(Disseminated H. simplex)、巨細胞病毒感染(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
良性、惡性與非特定贅瘤(包括水腫與息肉)	
不常見	淋巴瘤，包括可回覆之淋巴瘤
血液與淋巴系統異常	
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、白血球減少、嗜中性白血球減少、淋巴瘤與類淋巴瘤組織增生(包括可回覆者)、嗜酸性粒增高、巨母紅血球性貧血。
免疫系統異常	
不常見	類過敏性反應

罕見	血內種球蛋白減少 (hypogammaglobulinemia)
代謝與營養異常	
罕見	糖尿病
精神異常	
罕見	情緒改變、短暫認知力障礙
神經系統異常	
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	顫抖性異常
未知	腦脊髓液壓力增加、神經毒性、蛛網膜炎、下半身癱瘓、癱瘓、運動失調、失智、意識
眼睛異常	
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
心臟異常	
罕見	低血壓
極罕見	心包膜積水、心包炎
血管異常	
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、胸部與縱膈異常	
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	慢性間質性肺炎、肺泡炎、呼吸困難、胸痛、缺氧、咳嗽
胃腸異常	
不常見	心臟衰竭、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
罕見	腸穿孔、非感染性腹膜炎、舌炎、噁心
肝臟異常	
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
皮膚與上皮組織異常	
不常見	毒性表皮壞疽溶解症 (Lyell's syndrome)、史蒂芬生-強生症狀群、瘡、水皰、光敏感
罕見	多形性紅斑、紅斑性皮疹、疼痛腐蝕之乾癬區域、光敏感、皮膚潰爛、毛癬疹、粉刺、瘀血、色素異常、瘙癢
極罕見	瘡瘍、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
肌肉骨骼、結締組織與骨異常	
罕見	關節痛/肌肉痛、骨質疏鬆、壓迫性骨折
未知	骨髓壞死症
腎臟與膀胱異常	
不常見	腎衰竭、腎病
罕見	排尿困難
極罕見	血尿、氣血症、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
生殖系統與乳房異常	
罕見	月經功能不全
極罕見	精子/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	淚液生殖系統功能障礙
全身性異常與投藥部位異常	
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/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炎藥

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%；暈車：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。

- 測量**
- 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。曾有自行服用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。某些案例甚至有敗血症或敗血性休克，腎臟衰竭，再生不良性貧血。

- 建議治療**
- Folicinic 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folicinic acid 越越好，因為使用methotrexate 與同時使用folicinic acid 之間隔越長，則folicinic acid 對抗毒性之效果越好，注意觀察methotrexate 之血清濃度決定folicinic 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 及其代謝物在腎小管內沉澱，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、間歇性血液透析有助於乾癬病人的清除。
- 有些已發表的案例報告指出，靜脈注射及椎管內注射carboxymethylc G2治療可加速使用過量之methotrexate 的廓清。

- 藥效學特性**
- Methotrexate (4-amino-10 methyl folic acid) 是葉酸的抗代謝物與類似物，藥物藉由尿酸鹽的主动運輸系統進入細胞，並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，才能被利用於諸般單環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，即使使用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甘三磷酸(deoxyadenosine triphosphate)增加，一般認為去氧腺甘三磷酸能抑制核糖核苷酸，以及對細胞與DNA合成與修復有關的酵素—多種核苷酸連接酶(polynucleotide ligase)。
- 增生活潑之組織如急性細胞、骨髓、胎兒細胞、類及腸黏膜以及膀胱細胞一般對Methotrexate 之作用相當敏感。由於細胞增殖，methotrexate 會阻礙新生組織的生長，但對正組織通常不至引起永久性傷害。

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。此種增生速率的不同是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。在類風濕關節炎的治療，methotrexate 並與其他方式結合治療，在類風濕關節炎的治療，methotrexate 被界定為disease modifying antieumatic drug (DMARD)。