核准日期：2003年3月17日
修改日期：2011年1月11日
修改日期：2012年10月18日
修改日期：2012年12月7日
修改日期：2013年1月14日
修改日期：2019年9月10日
修改日期：2020年04月26日
修改日期：2023年11月20日

注射用甲氨蝶呤说明书

Methotrexate for Injection

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警 示

胚胎-胎儿毒性、超级反应和其他严重不良反应

甲氨蝶呤只能由有抗代谢药物化疗经验的医生使用，如果是非肿瘤的情况则必须由专科医生使用。

因为有致命或严重的毒性反应的可能，患者应被医师充分告知所涉及的风险，并在整个治疗过程中接受医师的持续监督。

在治疗银屑病时甲氨蝶呤仅限用于对其它治疗方式疗效不明显的严重、顽固和致残性病例，并且只能在组织活检和/或适当会诊明确诊断后使用。

1. 注射用甲氨蝶呤可导致胚胎-胎儿毒性，包括胎儿死亡和/或先天性畸形。因此除非有适当的医学证据表明预期的获益大于所估的风险，否则不推荐有可能怀孕的妇女使用本品。禁止在妊娠期将其用于非肿瘤性疾病。患有银屑病的孕妇不应接受甲氨蝶呤的治疗。应告知具有生育能力的女性和男性，在接受注射用甲氨蝶呤治疗期间及治疗后采取有效的避孕措施。有怀孕可能的妇女在排除怀孕之前不能使用甲氨蝶呤，且要被充分告知如果在治疗期间怀孕对胎儿有严重的风险（见【禁忌】、【注意事项】及【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

2. 禁止将注射用甲氨蝶呤用于有甲氨蝶呤严重超级反应（包括过敏反应）史的患者（见【禁忌】）。

3. 其他与甲氨蝶呤相关的严重不良反应（包括死亡）也曾被报告过。应密切监控与骨髓、肾脏、肝脏、神经系统、胃肠道、肺部和皮肤有关的感染和不良反应。应适时暂停或中止注射用甲氨蝶呤给药（见【注意事项】）。

4. 甲氨蝶呤可以引起显著的骨髓抑制、贫血、再生障碍性贫血、白细胞减少、中性粒细胞减少、血小板减少和出血。

5. 甲氨蝶呤可能具有肝脏毒性，特别是在大剂量或长时间治疗的情况下。曾报道有肝萎缩、肝坏死、肝硬化、脂肪变性和门静脉周围纤维化。由于这些反应可以在没有胃肠道或血液学毒性的预兆下发生，所以必须在治疗开始前评估肝功能，并且在治疗的过程中定期监测。在已有肝细胞损害或肝功能受损的情况下要特别注意。必须避免同时使用其它有潜在肝脏毒性的药物（包括酒精）。

6. 接受低剂量甲氨蝶呤治疗的患者可能出现恶性淋巴瘤，在甲氨蝶呤停药后恶性淋巴瘤可能消退，这些患者可能不需要细胞毒药物治疗。首先应停止使用甲氨蝶呤，如果淋巴瘤没有消退须制定适当的治疗方案。

7. 潜在的致死性的机会性感染，特别是耶氏肺孢子虫肺炎，可以发生在甲氨蝶呤治疗过程中。

8. 正在使用化疗药物的患者接种活疫苗可能导致重度且致命的感染。

9. 使用甲氨蝶呤的同时进行放射治疗可能会增加软组织坏死和骨坏死的风险。

10. 严重肾功能损害是常见的毒性反应，需要减量治疗；否则可能发生出血性肠炎和致死性的肠穿孔。

11. 已有报道使用甲氨蝶呤（通常为大剂量）的同时使用非甾体类抗炎药（NSAIDs）后出现未预期的严重的（有时是致死的）骨髓抑制、再生障碍性贫血和胃肠道毒性（见【药物相互作用】）。

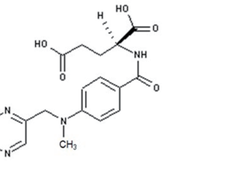
13. 当接受质子泵抑制剂（PPI）治疗的患者给予大剂量甲氨蝶呤时应慎用，病例报告和已发表的群体药代动力学研究表明某些质子泵抑制剂，如，奥美拉唑、艾司奥美拉唑、泮托拉唑，与甲氨蝶呤（初始采用大剂量）合用，可能会升高并延长甲氨蝶呤和/或其代谢产物羟基甲氨蝶呤的血清浓度，很可能导致甲氨蝶呤毒性作用。在其中两个病例中，当大剂量甲氨蝶呤与PPI合用时，观察到甲氨蝶呤清除延迟，但未在甲氨蝶呤与雷尼替丁合用时观察到。然而，尚未进行甲氨蝶呤与雷尼替丁的药物相互作用的正研究。

14. 甲氨蝶呤诱发的肺部疾病，包括急性或慢性的间质性肺炎和胸腔积液，是一种潜在的危险损害，有报道在低剂量用药时它们可能急性发作于治疗的任何时期。这种损伤并不都是完全可逆的，并且有因此死亡的报道。如出现肺部症状（尤其是无痰性干咳、呼吸困难、可能需要中断治疗并且给予仔细的检查。肺部损伤在任何剂量下都会发生。需要排除感染（包括肺炎）。需要密切监测患者的肺部症状。

15. 大剂量甲氨蝶呤结合亚叶酸（亚叶酸钙）解救用于特定的肿瘤性疾病的实验性治疗。上述操作程序尚在研究中并且是危险的。在没有必要的专业技术和资源组合的设施下不能尝试使用大剂量甲氨蝶呤。有必要查阅最新发表的文献。

【药品名称】
通用名称：注射用甲氨蝶呤
英文名称：Methotrexate for Injection
汉语拼音：Zhusheyong Jia'an Dieling

【成份】
本品的主要成分为甲氨蝶呤。
化学名称：L-(+)-N-[4-[[(2，4-二氨基-6-蝶啶基)甲基]甲氨基]苯甲酰基]谷氨酸。
化学结构式：



分子式：C20H22N8O5
分子量：454.43
辅料：氯化钠、氢氧化钠。

【适应症】
甲氨蝶呤单药或与其他化疗药物联合使用。具体适应症如下：

1、扰肿瘤治疗，单独使用：乳腺癌、妊娠性绒毛膜癌、恶性葡萄胎(或葡萄胎、卵巢癌、宫颈癌、睾丸癌、多发性骨髓瘤和各种软组织肉瘤。

2、扰肿瘤治疗，联合使用：急性白血病（特别是急性淋巴细胞白血病）、Burkitts淋巴瘤、晚期淋巴肉瘤（III和IV期，Peter分期法）和晚期蕈样霉菌病。

3、大剂量治疗，大剂量甲氨蝶呤单独应用或与其它化疗药物联合应用治疗

下列肿瘤：成骨肉瘤、急性白血病、支气管肺癌或头颈部上皮癌，大剂量甲氨蝶呤应用时，必须应用亚叶酸进行解救，亚叶酸是四氢叶酸酯的衍生物，可与甲氨蝶呤竞争进入细胞内，这种"亚叶酸解救"可在大剂量甲氨蝶呤应用时保护正常组织细胞免受损害。

4、银屑病化疗：甲氨蝶呤可用于治疗对常规疗法不敏感的严重、顽固、致残性银屑病。但因使用时有较大危险，应在经活检及皮肤科医生确诊后使用。

【规格】
5mg

【用法用量】 本品可供肌肉、静脉、鞘内注射，每瓶5mg的冻干粉针用大约2ml注射用水重溶为2.5mg/ml的浓度。如有需要可用无菌和不含防腐剂的溶媒进一步稀释使用，如注射用氯化钠溶液或5%葡萄糖溶液。当天剂量静脉给药时，适宜用5%葡萄糖注射液稀释。

当鞘内注射给药时，适宜用无菌和不含防腐剂的溶媒，例如注射用氯化钠溶液将重溶液进一步稀释到1mg/ml的浓度给药，规格5mg的经常用于鞘内注射。

绒毛膜癌及类似退养细胞疾病，常规剂量是15~30mg/日，肌注5天。通常一至数周后，在所有毒性反应全部消失后，再开始下一个疗程。通常需要3~5个疗程。

治疗的有效性可采用24小时尿HCG（人绒毛膜促性腺激素）定量分析进行评估。在第三次或第四次疗程后，HCG水平应回到正常或低于50IU/24h，通常可测量的病灶在约4~6周后可完全消除。在HCG水平恢复正常后，建议继续给予4或5个疗程甲氨蝶呤的治疗。

每个治疗开始前，必须进行仔细地临床评估，甲氨蝶呤与可其它抗肿瘤药物联合使用。

乳腺癌：对于淋巴结阳性的早期乳腺癌病人，作为孤房根治切除术后的辅助疗法，甲氨蝶呤与环磷酰胺、氟尿嘧啶联合应用，父替进行长期化疗取得较好的疗效。甲氨蝶呤的剂量为40mg/m²，于第一天和第八天静脉给药。

白血病：儿童和青少年急性淋巴细胞性（淋巴母细胞性）白血病患者对目前的化疗反应性最强。青年和老年患者更难获得临床缓解。早期发现比较常见。在慢性淋巴细胞白血病中，化疗敏感性不佳。甲氨蝶呤单用或与类固醇联用最初用于淋巴母细胞性白血病的诱导缓解治疗。近年来，皮质类固醇与其它抗白血病药物或者与包括甲氨蝶呤在内的联合用药方案多周期治疗，能引起迅速而有效的缓解。当用于诱导缓解治疗时，甲氨蝶呤给药剂量为3.3 mg/m²/日联合泼尼松60 mg/m²/日，50%接受治疗的患者一数在4周内得缓解。

甲氨蝶呤单用或与其它药物合用，可选择用于风湿维持治疗。当获得缓解并且支持治疗改善了临床一般状况之后可以开始维持治疗，用法为本品 30mg/m²每周两次肌肉注射，或者每14天2.5 mg/kg静脉内给药。当出现复发时，重复最初的诱导方案可以再次获得缓解。

脑膜白血病：白血病患者有中枢神经系统受侵犯的倾向，可以有特征性的症状和体征，或者一直没有症状和体征，仅通过脑脊液检查找到白血病细胞而被诊断。因此，应该检查所有白血病患者的脑脊液。由于从血清中进入脑脊液中的甲氨蝶呤的量较少，因此为获得充分的治疗本品应该鞘内给药。

如今仅为淋巴细胞性白血病的预防性治疗，甲氨蝶呤鞘内给药是一种常用的治疗方法。

鞘内注射能使甲氨蝶呤分布于脑脊液中，其用量根据年龄而不是体表面积。初生儿的脑脊液约相当于成人的40%，数年之后可达到成人水平。根据年龄推荐的剂量如下：

1岁以下	6mg
1岁	8mg
2岁	10mg
3岁及3岁以上	12mg

对70岁或70岁以上的成人，以及小于四个月的婴儿，毒性可能会增加，因此可适当减量。

给药应间隔2—5天，有些适应症所给剂量间隔少于一周可能导致毒性增加。切勿超过推荐的最大单次给药剂量15mg。可持续使用甲氨蝶呤直至脑脊液中的细胞总数恢复正常，随后建议再给一次甲氨蝶呤。

用于预防脑膜白血病的剂量，除了给药间隔以外，与治疗的剂量相同。关于这点，医生应查阅医学文献。

持续性肝脏转移的初步证给药可在循环系统中大量出现，引起全身甲氨蝶呤毒性反应。因此应适当调整、减少或停用全身性白血病治疗药物。

用于鞘内注射，应该用适当的无防腐剂溶剂如0.9%氯化钠注射液稀释。稀释后浓度为1mg/ml。取出的脑脊液的体积应与正给与的甲氨蝶呤的体积相当。

大剂量甲氨蝶呤可致惊厥和其它难以处理的副作用，主要表现在神经系统。

鞘内化疗可能对氨及中枢神经系统的局部性白血病没有疗效，最好的方法是给予放射治疗。

淋巴瘤：对于 I-II 期的 Burkit's 淋巴瘤，甲氨蝶呤在一个疗程内中产生了长期缓解。推荐剂量为每日口服 10 至 25 mg，治疗 4 至 8 天，对于 III 期患者，甲氨蝶呤通常与其它抗肿瘤药物联用。任何一期的治疗一般都由几个周期组成，每个周期间隔了至 10 天。

III 期淋巴肉瘤可能对含甲氨蝶呤 0.625-2.5 mg/kg/日剂量的联合治疗有效。霍奇金病对甲氨蝶呤和大多数化疗缓解率低。

蕈样霉菌病：甲氨蝶呤50mg每周一次或25mg每周二次给药，可以做为口服疗法的替代方法。

大剂量疗法：给药方案应根据病史、疾病的严重程度以及医师的临床经验加以调整。大剂量给药方案应在具备处理不良反应的充分设备的条件下，由专家执行（参见"注意事项"）。

银屑病化疗：治疗银屑病的给药方案主要依据病情的性质和严重程度及医师自身的经验而定。

应单次为知患者所有可能的危险，并在治疗过程中持续监测患者情况。对异功能、肝功能和血液成分的评估应该有历史记录。在甲氨蝶呤开始治疗之前、治疗期间定期的以及间隔一段时间后重新开始本品治疗之前都需要进行体格检查和实验室检查（例如全血细胞计数、尿检验、血清肌酐测定、肝功能测定以及必要时行肝脏穿刺活检）。在接受和结束甲氨蝶呤治疗后至少6个月内应该采取适当的措施避孕。

依据每周剂量外间歇性大剂量用法制定常用注射剂量计划表。计划表应该针对个体患者不断调整。下述引用的剂量计划表适用于平均体重70kg的成年人。推荐在开始治疗前的一周使用初始尝试剂量来检测任何特异体质。建议剂量外给药的剂量范围是5-10 mg。

推荐起始剂量
每周肌肉或静脉注射单药给药方案：每周10-25mg直到出现适当的疗效。在这个剂量计划表中，剂量一般不能超过25mg/周。

鞘注射调整剂量以达到最佳的临床疗效，但在每个疗程中都不能超过最大剂量。一旦出现最佳临床疗效，剂量计划表应该减到可能的最低剂量和最长的休息间期。甲氨蝶呤的使用可以使患者恢复到正常的骨髓抑制状态，也有报道称，大剂量甲氨蝶呤重复给药时进行亚叶酸解救但无法预期的患者出现慢性脑白质病。也有接受口服甲氨蝶呤治疗的患者出现脑白质病的报道。

停用甲氨蝶呤并不总能出现完全恢复。

在接受大剂量方案治疗的患者中观察到短暂的急性神经综合征。临床表现包括行为异常、局灶性感觉运动症状（包括短暂失明）和异常反射。确切原因尚不清楚。

鞘内注射或大剂量使用甲氨蝶呤后，可引起中枢神经系统毒性，这些毒性可分为以下几类：(1) 急性化学性蛛网膜炎，表现为头痛、背痛、颈强直、发热等症状；(2) 亚急性脊髓病，一般为暂时的性的，表现为局部麻痹、瘫痪和 CSF 压力增高甚及一个或多个脊神经根；(3) 治疗后数月至数年可出现一种迟发综合症，其特征为慢性脑白质病，表现为意识模糊、木僵、易激惹、嗜睡、共济失调、痴呆、偶见的剧烈惊厥和昏迷。该中枢神经系统毒性为迟发性的，甚至致命的。上述反应均与剂量相关，而且当鞘内注射甲氨蝶呤剂量超过50 mg并联合头颅照射及全身甲氨蝶呤治疗时容易发生。甲氨蝶呤鞘内给药后应监测神经毒性的症状（脑膜刺激、短暂性或永久性麻痹、脑病）。

甲氨蝶呤鞘内给药以及静脉给药也会导致致死性急性脑炎和急性脑病。

报报道，有患有脑室周围中枢神经系统淋巴瘤的患者在甲氨蝶呤鞘内给药后出现脑疝。

严重神经学不良反应报告最常见于鞘内甲氨蝶呤与阿糖胞苷合用的青少年和成人患者中，这些不良反应包括头痛、麻痹、昏迷和卒中样发作（参见"药物相互作用"）。

肺部

可能会出现急性或慢性间质性肺炎和胸腔积液（通常伴有血液嗜酸性粒细胞增多症），已有死亡报道。

在甲氨蝶呤治疗期间出现肺部症状（尤其是无痰性干咳）或者特异性肺炎可能是潜在危险性损伤的先兆，此时需要中断治疗并给予仔细的检查。尽管临床表现多变，但是典型报告出现的毒性作用为发热、咳嗽、胸痛、呼吸困难、低氧血症和胸部 X 线片上浸润的表现。任何肺部都可能出现肺部损伤。有肺毒性症状表现的患者需排除感染（包括肺炎）。

若怀疑出现甲氨蝶呤诱发的肺部症状时，应开始采用皮质类固醇进行治疗，且不应重新开始甲氨蝶呤治疗。

每次随访时均应密切监测患者的肺部症状和体征。

治疗期间任一时间均有可能出现甲氨蝶呤诱发的肺毒性，并且可能并非完全可逆。

肾脏

可能会出现急性或慢性间质性肺炎和胸腔积液（通常伴有血液嗜酸性粒细胞增多症），已有死亡报道。

在甲氨蝶呤治疗期间出现肺部症状（尤其是无痰性干咳）或者特异性肺炎可能是潜在危险性损伤的先兆，此时需要中断治疗并给予仔细的检查。尽管临床表现多变，但是典型报告出现的毒性作用为发热、咳嗽、胸痛、呼吸困难、低氧血症和胸部 X 线片上浸润的表现。任何肺部都可能出现肺部损伤。有肺毒性症状表现的患者需排除感染（包括肺炎）。

若怀疑出现甲氨蝶呤诱发的肺部症状时，应开始采用皮质类固醇进行治疗，且不应重新开始甲氨蝶呤治疗。

治疗期间任一时间均有可能出现甲氨蝶呤诱发的肺毒性，并且可能并非完全可逆。

肾脏

甲氨蝶呤禁用于严重肾功能受损的患者（参见"禁忌"）。

甲氨蝶呤会引起肾功能损伤而导致急性肾功能衰竭。需密切观察肾功能包括给予足够的水化、碱化尿液和测定甲氨蝶呤血清浓度，同时推荐监测肾功能。甲氨蝶呤主要由肾排泄。甲氨蝶呤治疗前、治疗期间及治疗后均应密切监测肾功能。肾功能损伤会导致甲氨蝶呤血清浓度和其尿加重肾毒性损伤。有肾功能损伤的患者应慎用甲氨蝶呤治疗。

药物应该减量或停用直到肾功能改善或恢复。建议在甲氨蝶呤治疗的过程中采取预防措施保持高液体出入量和碱化尿液至 pH 6.5 - 7.0（甲氨蝶呤是弱酸性的，当 pH≤7.6 时会发生沉淀）。

应避免同时使用质子泵抑制剂（PPI）和大剂量甲氨蝶呤，特别是患者有肾功能损伤的情况（参见"药物相互作用"）。

皮肤

曾报道甲氨蝶呤用药后几天内儿童和成年患者发生严重的，偶尔致死的皮肤反应，包括中毒性表皮坏死松解症（Lyell 综合征）、Stevens Johnson 综合征、剥脱性皮炎、红斑狼疮综合征和瘙痒。

在甲氨蝶呤治疗期间出现新症状（尤其是无痰性干咳）或者特异性肺炎可能是潜在危险性损伤的先兆，此时需要中断治疗并给予仔细的检查。尽管临床表现多变，但是典型报告出现的毒性作用为发热、咳嗽、胸痛、呼吸困难、低氧血症和胸部 X 线片上浸润的表现。任何肺部都可能出现肺部损伤。有肺毒性症状表现的患者需排除感染（包括肺炎）。

若怀疑出现甲氨蝶呤诱发的肺部症状时，应开始采用皮质类固醇进行治疗，且不应重新开始甲氨蝶呤治疗。

治疗期间任一时间均有可能出现甲氨蝶呤诱发的肺毒性，并且可能并非完全可逆。

胃肠

可能会出现急性或慢性间质性肺炎和胸腔积液（通常伴有血液嗜酸性粒细胞增多症）。已有死亡报道。

在甲氨蝶呤治疗期间出现肺部症状（尤其是无痰性干咳）或者特异性肺炎可能是潜在危险性损伤的先兆，此时需要中断治疗并给予仔细的检查。尽管临床表现多变，但是典型报告出现的毒性作用为发热、咳嗽、胸痛、呼吸困难、低氧血症和胸部 X 线片上浸润的表现。任何肺部都可能出现肺部损伤。有肺毒性症状表现的患者需排除感染（包括肺炎）。

若怀疑出现甲氨蝶呤诱发的肺部症状时，应开始采用皮质类固醇进行治疗，且不应重新开始甲氨蝶呤治疗。

治疗期间任一时间均有可能出现甲氨蝶呤诱发的肺毒性，并且可能并非完全可逆。

肝脏

甲氨蝶呤禁用于严重肾功能受损的患者（参见"禁忌"）。

甲氨蝶呤会引起肾功能损伤而导致急性肾功能衰竭。需密切观察肾功能包括给予足够的水化、碱化尿液和测定甲氨蝶呤血清浓度，同时推荐监测肾功能。甲氨蝶呤主要由肾排泄。甲氨蝶呤治疗前、治疗期间及治疗后均应密切监测肾功能。肾功能损伤会导致甲氨蝶呤血清浓度和其尿加重肾毒性损伤。有肾功能损伤的患者应慎用甲氨蝶呤治疗。

血液学

甲氨蝶呤可以引起显著的骨髓抑制，并导致贫血、再生障碍性贫血、全血细胞减少、白细胞减少、中性粒细胞减少、血小板减少和出血。

应立即停用甲氨蝶呤，并导致贫血、再生障碍性贫血、全血细胞减少、白细胞减少、中性粒细胞减少、血小板减少和出血的情况的报道。这些情况可能与剂量相关，而且当鞘内注射氨甲蝶呤剂量超过50 mg并联合头颅照射及全身甲氨蝶呤治疗时容易发生。甲氨蝶呤鞘内给药后应监测神经毒性的症状（脑膜刺激、短暂性或永久性麻痹、脑病）。

甲氨蝶呤鞘内给药以及静脉给药也会导致致死性急性脑炎和急性脑病。

报报道，有患有脑室周围中枢神经系统淋巴瘤的患者在甲氨蝶呤鞘内给药后出现脑疝。

严重神经学不良反应报告最常见于鞘内甲氨蝶呤与阿糖胞苷合用的青少年和成人患者中，这些不良反应包括头痛、麻痹、昏迷和卒中样发作（参见"药物相互作用"）。

肺部

可能会出现急性或慢性间质性肺炎和胸腔积液（通常伴有血液嗜酸性粒细胞增多症）。已有死亡报道。

在甲氨蝶呤治疗期间出现肺部症状（尤其是无痰性干咳）或者特异性肺炎可能是潜在危险性损伤的先兆，此时需要中断治疗并给予仔细的检查。尽管临床表现多变，但是典型报告出现的毒性作用为发热、咳嗽、胸痛、呼吸困难、低氧血症和胸部 X 线片上浸润的表现。任何肺部都可能出现肺部损伤。有肺毒性症状表现的患者需排除感染（包括肺炎）。

若怀疑出现甲氨蝶呤诱发的肺部症状时，应开始采用皮质类固醇进行治疗，且不应重新开始甲氨蝶呤治疗。

治疗期间任一时间均有可能出现甲氨蝶呤诱发的肺毒性，并且可能并非完全可逆。

胃肠

甲氨蝶呤禁用于严重肾功能受损的患者（参见"禁忌"）。

甲氨蝶呤会引起肾功能损伤而导致急性肾功能衰竭。需密切观察肾功能包括给予足够的水化、碱化尿液和测定甲氨蝶呤血清浓度，同时推荐监测肾功能。甲氨蝶呤主要由肾排泄。甲氨蝶呤治疗前、治疗期间及治疗后均应密切监测肾功能。肾功能损伤会导致甲氨蝶呤血清浓度和其尿加重肾毒性损伤。有肾功能损伤的患者应慎用甲氨蝶呤治疗。

肝脏

在给药前需要多次测定有无肝损害和肝功能是否正常，包括血清白蛋白和凝血酶原时间。进展期的肝纤维化或肝硬化，患者肝功能测定通常是正常的，这些损伤可能只有通过穿刺活检才能观察到。建议在下述情况下行肝脏活检：1)治疗开始前或初次给药后2-4个月内；2)当总累积剂量达到1.5g时；3)每次加量1.0-1.5g后。一旦发生中度肝纤维化或任何程度的肝硬化时须停止用药；如果有轻度肝纤维化则建议6个月内重复行一次肝脏活检。在治疗开始之前比较易易感染的组织学改变如脂肪变性和坏疽肝门静脉炎。尽管这些较轻度的改变通常不是避免该停止使用甲氨蝶呤治疗的因素，但是用药必须谨慎。

患者须知：

应告知患者使用甲氨蝶呤（包括毒性早期症状和体征）的风险，如果症状一旦发生立即去看医生，以及必要的进行适当的检查。

应告知患者定期进行血液检查以监测毒性反应。

应建议患者对所有感染症状和体征进行报告。

应告知患者存在肺炎风险，并建议患者出现持续性咳嗽或呼吸困难时立即联系医生。

应告知患者使用甲氨蝶呤后潜在的致畸风险，应该和男性及女性患者讨论接受甲氨蝶呤治疗后对生殖能力影响的风险。

因为有光敏反应的可能性和增加皮肤癌（黑色素瘤和非黑色素瘤）的风险，接受甲氨蝶呤治疗的患者应该避免无防护下过度的接受阳光或太阳灯的照射。

应告知患者甲氨蝶呤的不良反应，如头晕和疲劳可能会影响驾驶或操作机械的能力。

驾驶或操作机械的能力

甲氨蝶呤治疗期间可能出现中枢神经系统症状（如：疲劳和头晕），这对驾驶或操作机械的能力有轻至中度的影响。

处理说明

与所有抗肿瘤药物相同，配制甲氨蝶呤注射液必须由受过训练的专业人员完成。该操作应在指定地点完成（最好在指定操作抗肿瘤性层流柜中）。处理甲氨蝶呤时应穿戴防护罩衣，面罩和采取适当的护目措施。如果发现或粘膜意外接触甲氨蝶呤溶液，污染部位应立即用肥皂和清水彻底清洗。建议怀孕妇女不要接触细胞毒药物例如甲氨蝶呤。

建议使用配有Luer—lock的注射器，建议使用大孔针头以减小压力，避免形成气雾。在配制药液过程中，使用带排气孔的注射针头，也可减少气雾的形成。

用于配制甲氨蝶呤注射液的所有物品或和媒体有关的废物应装入双层密封的聚乙烯口袋中，在1100℃下焚化。

溢漏和处置

如果发生溢漏，限制进入污染区域，戴双层乳胶手套，呼吸面罩，防护罩衣和护目镜，用吸附性材料（如吸水毛巾或吸附性颗粒）吸附溢漏物，防止其扩展。从溢漏区域收集的吸水毛巾/吸附性材料，置于防漏的塑料容器中，贴上相应的标签。细胞毒性废弃物作为有害和有毒物质，应明确标上"细胞毒性废弃物，于1100℃下焚烧"字样。废弃物应在1100℃下至少焚烧1秒钟。随后用大量的清水冲洗污染区域。

【孕妇及哺乳期妇女用药】
怀孕期间禁用甲氨蝶呤（参见"禁忌"）。
甲氨蝶呤具有致畸性。孕妇使用甲氨蝶呤可导致胚胎毒性、流产、死胎和/或先天性畸形。
甲氨蝶呤不推荐用于可能怀孕的妇女，除非有适当的医学证据证明潜在的获益大于被评估的风险。
有怀孕可能的妇女在排除怀孕之前不能使用甲氨蝶呤（如：开始治疗前进行妊娠试验）。
要充分告知男性和女性患者如果在治疗期间怀孕对胎儿有严重的风险。
尽管甲氨蝶呤治疗停止与怀孕之间的最佳间隔时间还没有确定，但是配偶任意一方正在接受甲氨蝶呤治疗或治疗结束后至少6个月内都应该避孕并采取可靠有效的避孕措施。
致畸作用：有证据表明对人类（颅面、心血管和四肢畸形）和某些动物有致畸风险。
哺乳期用药
甲氨蝶呤可以渗入母乳中。哺乳期禁用（参见"禁忌"）。甲氨蝶呤在母乳中的最高浓度与血清浓度的比值可达到0.08:1。由于哺乳婴儿时有在未自母乳中的甲氨蝶呤产生严重副反应的潜在危险，所以哺乳期妇女禁止使用本品。
对生育能力的影响
有报道在用药期间和停药后短时间内甲氨蝶呤会引起人类生育能力的损伤、卵子产生或精子发生缺陷、精液缺乏、月经失调和闭经。
男性使用甲氨蝶呤进行治疗时需避孕，且在治疗期间和治疗后 6 个月内不应让伴侣怀孕。甲氨蝶呤有遗传毒性，在临床研究中曾导致异常和死亡精子的数量增加。
由于甲氨蝶呤治疗可导致精子形成时出现严重和可能不可逆的异常，因此男性在治疗前应先寻求有关保护精子生育能力的建议。
应与具有生育能力的患者讨论对生殖能力影响的可能风险（参见"孕妇及哺乳期妇女用药"）。

【儿童用药】
曾出现因剂量计算错误（尤其是青少年患者）导致用药过量的情况。剂量计算时应特别注意（参见"用量用法"）。
曾报道接受静脉内输注甲氨蝶呤（1g/m2）的患有急性淋巴细胞性白血病的儿童患者，出现非预期发病率的严重神经毒性（通常表现为全身性或局经性癫痫发作）。
有报道接受鞘内注射甲氨蝶呤同时头颅照射的患儿出现认知缺损。
脑膜白血病：鞘内注射给药剂量甲氨蝶呤分布于脑脊液中，其用量根据年龄而不是体表面积。初生儿的脑脊液约相当于成人的40%，数年之后可达到成人水平。根据年龄推荐的剂量如下：

1岁以下	6mg
1岁	8mg
2岁	10mg
3岁及3岁以上	12mg

小于四个月的婴儿，毒性可能会增加，因此可适当减量。

【老年用药】
由于老年患者的肝功能和肾功能都减弱而且体内叶酸也减少，需要给予相对的低剂量，而且此类患者用药时需严密监测。
脑膜白血病：鞘内注射能使甲氨蝶呤分布于脑脊液中，对70 岁或70 岁以上的成人，毒性可能会增加，因此可适当减量。

【药物相互作用】
化疗药物
如果大剂量甲氨蝶呤与有潜在肾毒性的化疗药物（如顺铂）联用，可能会出现肾毒性加重。
在骨肉瘤患者的治疗中，如果大剂量甲氨蝶呤与有潜在肾毒性的化疗药物（如顺铂）联用，需要慎重。
阿糖胞苷
鞘内甲氨蝶呤与阿糖胞苷合用会增加产生神经学不良反应的风险，如头痛、麻痹、昏迷和卒中样发作。
口务酶胞酶
有报道使用口务酶胞酶后括抗甲氨蝶呤的疗效。
巯嘌呤
甲氨蝶呤增加了巯嘌呤的血浆浓度。因此巯嘌呤与甲氨蝶呤联用时可能需要调整用药剂量。

降血脂化合物
降血脂化合物（例如考来烯胺）与甲氨蝶呤合用时，其结合甲氨蝶呤能力大于血清蛋白。这些药物（尤其是水纳酸和摄胶类药物）不应是抗菌药，降糖药或利尿剂，均不能同时给药，除非能够说明这些结果的意义。

丙磺舒和减少肾小管分泌的药物
由于丙磺舒和弱有机酸（如：糖神利尿剂和吡唑）可减少肾小管分泌，因此这些药物与甲氨蝶呤合用时须非常谨慎。

非甾体抗炎药物（NSAIDs）
在骨肉瘤治疗中非甾体抗炎药等药物不应该在大剂量甲氨蝶呤给药之前或同时使用。有报道大剂量甲氨蝶呤同时使用NSAIDs，能提高并延长甲氨蝶呤血清浓度，结果导致患者因为严重的血液学（包括骨髓抑制和再生障碍贫血）和胃肠道毒性而死亡。
当NSAIDs和水杨酸盐与低剂量甲氨蝶呤同时使用时要慎重。有报道这些药物在某一动物模型中会降低甲氨蝶呤的肾小管分泌并且因提高甲氨蝶呤的水平而可能加重毒性作用。
①有报道甲氨蝶呤（通常大剂量用药）与NSAIDs包括阿司匹林和其它水杨酸盐、阿扎丙宗、二氯芬酸、吲哚美辛和酮洛芬同时给药时出现未预期的严重的（有时致命的）骨髓抑制、再生障碍性贫血和胃肠道毒性。
已有报道甲氧苯丙酸不会影响甲氨蝶呤的药代动力学，但是曾报道有致死性的药物相互作用。

抗生素
- **环丙沙星**
环丙沙星能减少肾小管的转运功能，因此，甲氨蝶呤与此药合用时应仔细监测。
- **青霉素和磺胺类药物**
青霉素和磺胺类药物可能降低甲氨蝶呤的肾清除率，从而增加甲氨蝶呤的血清浓度。已观察到与大剂量和小剂量甲氨蝶呤合用具有血液学和胃肠道毒性。甲氨蝶呤与青霉素或磺胺类药合用时应密切监测。
- **口服抗生素**
口服抗生素例如四环素、氯霉素和不能吸收的广谱抗生素可能通过抑制肠道菌群和通过细菌抑制药物代谢，从而降低甲氨蝶呤肠道吸收或下比肠肝循环。
罕有报道甲氧苯丙酸或/碳胺甲嘧啶可能通过降低外分泌分泌和/或一种累加的抗叶酸效应而增加甲氨蝶呤治疗患者的骨髓抑制。
同时使用抗原虫药乙胺嘧啶可能由于累加的抗叶酸效应导致甲氨蝶呤的毒性反应加重。也有报道患者接受甲氨蝶呤和乙胺嘧啶治疗后骨髓抑制增加。

维生素
含有叶酸或其衍生物的维生素制品可能降低甲氨蝶呤的疗效，所以不能同时给予。叶酸缺乏状态可能增加甲氨蝶呤的毒性。

其它细胞毒药物
甲氨蝶呤给药与其它细胞毒药物联用。如果化疗方案中包含了同样药理学效应的药物，那么毒性反应可能会增加。此时，要对骨髓抑制、肾、胃肠道和肺毒性进行特别的监测。如果甲氨蝶呤与其它有交叉毒性作用的化疗药物联合使用时其剂量需要调整。

肝脏毒性药物
由于有肝脏毒性作用的药物，因此应避免同时使用其它潜在具有肝脏毒性的药物（如：来氟米特、柳氮磺吡啶和酒精）。当氨喹物与甲氨蝶呤同时给药时应特别谨慎。禁止甲氨蝶呤和维甲酸（如：阿维A酸）联合使用（参见"禁忌"）。

来氟米特
甲氨蝶呤与来氟米特联用也可以增加全血细胞减少的风险。

一氧化二氮麻醉
使用一氧化二氮麻醉增强了甲氨蝶呤对叶酸代谢的作用而产生毒性增加，　如产重的、不可预知的骨髓抑制、口腔黏膜炎和鞘内给药神经毒性。尽管使用亚叶酸解救可以降低该效应（参见"药物过量"），但应避免将一氧化二氮用于接受甲氨蝶呤治疗的患者。近期一氧化二氮给药后应慎用甲氨蝶呤。

胺碘酮
给予接受甲氨蝶呤治疗的银屑病患者使用胺碘酮可以诱发浓郁性皮肤损伤。

补骨脂素和紫外线（PUVA）治疗
有报道一些银屑病或蕈样霉菌病（一种皮肤T淋巴细胞瘤）的患者接受甲氨蝶呤加PUVA治疗（甲氧沙林和紫外线照射）后患皮肤癌。

红细胞浓缩液
当红细胞浓缩液和甲氨蝶呤同时给予时应小心。接受24小时甲氨蝶呤输注之后行输血的患者出现毒性反应增强，这可能是由于血清 - 甲氨蝶呤浓度持续时间延长所致。

疫苗
甲氨蝶呤是一种免疫抑制剂，可能会降低接种疫苗后的免疫应答。如果同时接种某种活疫苗，可能会引起严重的后果反应。

茶碱
甲氨蝶呤可以降低茶碱的清除率；当与甲氨蝶呤同时给药时需要监测茶碱水平。

利尿剂
骨髓抑制和叶酸水平降低在氨苯蝶啶和甲氨蝶呤同时用药时已有发生。

质子泵抑制剂
质子泵抑制剂（PPI）（如奥拉唑、泮托拉唑）和甲氨蝶呤同时给药会降低甲氨蝶呤的清除率，从而导致甲氨蝶呤血浆水平升高并伴有甲氨蝶呤毒性的临床症状和体征。因此应避免同时使用质子泵抑制剂和大剂量甲氨蝶呤。特别是患者有肾功能损伤的情况（参见"注意事项"）。

苯妥英
细胞毒药物可减少苯妥英的吸收，从而降低苯妥英的疗效并增加惊厥加重的风险。苯妥英增加肝代谢可能导致出现毒性增加或细胞毒药物疗效降低的风险。

环孢霉素
环孢霉素可增加甲氨蝶呤的疗效和毒性。二者合用时会有过度免疫抑制和溃烂组织增生的风险。
已有报道，甲氨蝶呤与一些药物合用能改变细胞对甲氨蝶呤的摄取率，所以病人在接受甲氨蝶呤期间，仅能使用神瘾专家同意的其他药物。这些药物包括：就响酸氨化可的松、头孢噻呋、甲流尼龙、门冬酰胺酶、博来霉素、青霉素、卡那霉素、长春新碱和长春碱。

配伍禁忌
有报道甲氨蝶呤与阿糖胞苷、氟尿嘧啶及强的松龙存在配伍禁忌。

【药物过量】
根据上市后的经验，尽管静脉内和肌肉内给药也有报道药物过量，但甲氨蝶呤用药过量多发生在口服和鞘内给药的情况。

症状和体征
第一次出现溃疡或出血，腹泻或造血功能显著抑制时应停用甲氨蝶呤。
在口服过量之后常见的症状包括药理学剂量水平出现的症状和体征，特别是血液系统和胃肠道的反