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
修改日期：2023年12月19日
修改日期：2024年01月11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

细胞毒药物

警 示

胚胎-胎儿毒性、超敏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评估的风险，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敏反应（包括速发严重过敏反应）史的患者（见【禁忌】）。

3. 治疗新生儿和低出生体重婴儿时，仅使用不含防腐剂的甲氨蝶呤注射液，并采取期内给药。

4. 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。应密切监控以骨髓、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】）。

5. 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。

6. 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）。

7. 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则制定适当的治疗方案。

8. 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。

9. 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。

10. 使用甲氨蝶呤的同时进行放射治疗可能会增加皮肤组织坏死和骨坏死的风险。

11. 严重胃功能紊乱是完星的禁忌。

12. 腹泻和溃疡性口腔黏膜炎是常见的毒性反应，需要中断治疗；否则可能发生出血性肠炎和致死性的肠穿孔。

13. 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】）。

14. 当接受鼎子泵抑制剂（PPI）治疗的患者给予大剂量甲氨蝶呤时应谨慎，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（初始或用大剂量）合用，可能会升高并延长甲氨蝶呤和/或其代谢产物肾脏从甲氨蝶呤的血清浓度，据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合并治疗时，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。

15. 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，是一种潜在的危险报害，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。这种报告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（尤其是无致性干咳、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。

16. 大剂量甲氨蝶呤与结合亚叶酸（亚叶酸钙）解救用于特定的肿瘤适应证的情况的安全性和有效性的实验性治疗。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混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。

17. 医生和药剂师应向患者说明每周给药方案的重要性；错误的每日用药则可能导致严重、有时危及生命或致命的毒性反应。

【药品名称】

通用名称：注射用甲氨蝶呤

英文名称：Methotrexate for Injection

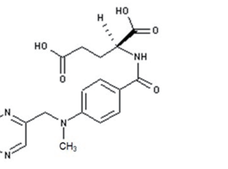
汉语拼音：Zhusheyong Jia'an Dieling

【成份】

本品活性成分为甲氨蝶呤。

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：$C_{20}H_{22}N_8O_5$

分子量：454.43

辅料：氯化钠、氢氧化钠。

【性状】

本品为黄色或棕黄色疏松块状物或粉末。

【适应症】

甲氨蝶呤具有广谱抗肿瘤活性，可单独使用或与其它化疗药物联合使用。具体适应症如下：

1. 抗肿瘤治疗，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. 抗肿瘤治疗，联合使用：急性白血病（特别是急性淋巴细胞性白血病）、Burkitts淋巴瘤、晚期淋巴肉瘤（III和IV期，据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表皮癌。大剂量甲氨蝶呤应用时，必须应用亚叶酸钙进行解救，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，应在经过活检和/或皮肤科医生会诊明确诊断后使用。

【规格】

5mg

【用法用量】

抗肿瘤化疗：本品可供肌内、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。当大剂量静脉给药时，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。

成毛熙病及其联系细胞疾病：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HOC（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。可测量的病灶通常在4~6周后可完全消除。在HCG未平恢复正常后，建议继续给予1或2个疗程甲氨蝶呤的治疗。

每个疗程开始前，必须进行详细的临床评估。甲氨蝶呤可与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患者，作为乳腺癌根治切除术后的辅助治疗，甲氨蝶呤联合环磷酰胺、氟尿嘧啶进行长期间期性化疗可取得较好的疗效。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，早期复发比较常见。在慢性淋巴细胞性白血病中，化疗被感性不佳。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，皮质类固醇与其它白血病药物联合与包括甲氨蝶呤在内的联合用药方案多用期治疗，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3.3mg/m²/日联合泼尼松60mg/m²/日，50%接受治疗的患者一般在4周内缓解。

甲氨蝶呤单用或与其它药物合用，可选择用于巩固维持治疗。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2.5mg/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：白血病患者在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极少，因此为获得充分的治疗本品应该鞘内给药。

如今作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。初生儿的脑脊液的相当于成人的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。

甲氨蝶呤经鞘内注射途径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、减少或停用全身抗白血病治疗药物。

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。

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

淋巴瘤：对于I-II期的Burkitt's淋巴瘤，甲氨蝶呤在一些病例中产生了长期缓解。推荐剂量为每日口服10至25mg，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。任何一周的治疗一般都由几个周期组成，每个周期间隔7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药解单惹。

要释霉菌病：甲氨蝶呤50mg每周一次或25mg每周二次肌注，可以做为口服疗法的替代方法。

大剂量疗法（参见“注意事项”）：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。大剂量给药方案只能在具备处理不良反应的充分设备的条件下，由有资质的专家执行。

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。

应事先告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，对骨功能、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。

依据每周给外切敏性大剂量用法制定常用注射剂量计划表：

所有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。建议胃肠外给药的剂量范围是5-10mg。

推荐起始剂量方案：每周肌肉或静脉注射单药给药方案：每周10-25 mg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50mg/周。

要逐渐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。应该监除甲氨蝶呤使用可以恢复常规的局部治疗。

肾功能损害患者：甲氨蝶呤主要由肾脏排泄。有肾功能损伤的患者可能需要调整剂量以预防药物蓄积（参见“注意事项”）。

【不良反应】

甲氨蝶呤的主要毒性反应发生在正常和增殖迅速的组织，特别是骨髓和胃肠道。口腔粘膜溃疡通常是毒性反应的最早期症状。当不良反应确实发生时，需要减少药物的剂量或停药并且给予相应的解救措施。其中包括使用亚叶酸（亚叶酸钙）（参见“注意事项”）。

最常见的甲氨蝶呤不良反应为骨髓抑制和粘膜损伤，主要表现为溃疡性口腔黏膜炎、白细胞减少、恶心和其它胃肠道异常。其它报道的不良反应包括有不适、过度疲劳、寒战发热、头痛、头晕、嗜睡、耳鸣、视力模糊、眼睛不适和红斑皮疹瘙痒。

通常，不良反应的发生率和严重性与用药的剂量、给药频率、给药方式和暴露时间有关。使用大剂量和重复甲氨蝶呤给药治疗恶性肿瘤时不良反应最常见。

不同的系统的不良反应报道如下：

•免疫系统异常：

•皮肤和皮下组织类异常：中毒性表皮坏死松解症（Lyell综合征）、Stevens-Johnson综合征、剥脱性皮炎、银屑病斑块型红斑狼、皮肤溃疡、皮肤坏死、多形红斑、药物反应伴有嗜酸性粒细胞增多症和全身性症状的（DRESS综合征）、荨麻疹、瘙痒、弹痒疹、光敏性、色素沉着异常（色素减退/色素沉着）、痤疮、疱疹、脓疱、毛细血管扩张、痤疮、毛囊炎、疖病、指甲疾病、指甲色素沉着过度和急性甲肉炎。

•血液和淋巴系统异常：骨髓功能衰竭、白细胞减少、中性粒细胞减少、血小板减少、贫血、再生障碍性贫血、伴幼红细胞性贫血、嗜酸性粒细胞增多、全血细胞减少、粒细胞缺乏、淋巴结病、淋巴增生性障碍（包括可逆性疾病）、出血（不同部位）、敷血症。

•胃肠道异常：粘膜炎、牙龈炎、口腔黏膜炎、舌炎、食欲减退（厌食症）、恶心、呕吐、腹泻、腹部不适、呕血、黑便、胃肠道溃疡与出血、胰腺炎、肠穿孔、非感染性腹膜炎、中毒性巨结肠、吸收不良、肠炎。

•肝胆异常：肝功能衰竭、急性和慢性肝脏毒性、急性肝萎缩、肝坏死、脂肪变性、慢性纤维化、门静脉周围纤维化、肝硬化、肝酶升高、转氨酶升高、血乳酸脱氢酶升高、血清白蛋白下降。常有肝功能检查结果改变（转氨酶和LDH水平升高）的报道，但是一般停药后一个月内恢复。

•肾脏和泌尿系统异常：肾衰竭、严重的肾病、排尿困难、尿氮血症、脓尿、血尿、蛋白尿、泌尿生殖功能障碍。

•妊娠期、产褥期和围产期异常：流产、胎儿缺陷、死胎。

•生殖系统异常：睾丸产生精子发生缺陷、暂时性精液缺乏、月经异常、不育症、阴道出血、阴道溃疡、阴道炎、阴道排液、男性乳腺发育、性欲减弱、阳痿。

•心脏异常：心包炎、心包积液和心包膜填塞。

•血管异常：血栓、血栓事件（包括动脉血栓形成、脑血栓形成、深静脉血栓形成、视网膜静脉血栓形成、血性性静脉炎和静脉炎）。

•神经系统异常：感觉异常、头痛、头晕、嗜睡、惊厥、失语、轻偏瘫、语言障碍、局部麻痹、构音障碍、困倦、运动功能障碍、颅神经障碍、颅神经麻痹、脑白质病、脑病、CSF压力增加、神经毒性、蛛网膜炎、昏迷、栽瘫、木僵、共济失调、痴呆、颅骨感觉障碍、格林巴利综合征。

•精神异常：抑郁、意识模糊状态、易怒、短暂的认知功能障碍、情绪改变。

•呼吸系统、胸及纵隔异常：肺炎、间质性肺炎（包括死亡）、呼吸衰竭、呼吸系统纤维化、间质性肺纤维化、可逆性肺部嗜酸粒细胞浸润症、慢性间质性肺病、咽炎、肺泡炎、胸腔积液、胸膜炎、呼吸困难、胸痛、缺氧、咳嗽（尤其是无痰干咳）。报报道，在风湿病和相关适应症中使用甲氨蝶呤可导致肺泡出血。

•眼部异常：结膜炎、视力模糊、眼睛不适、严重视力改变，包括短暂失明/视觉丧失。

•耳和迷路异常：耳鸣。

•良性、恶性和性质未明的肿瘤（包括囊肿和息肉）：淋巴瘤（包括可逆性淋巴瘤）、肿瘤溶解综合征、黑色素瘤和非黑色素瘤皮肤癌。

•感染和侵染：感染（包括致死性脓毒症）、感染抵抗力下降、机会性感染（有时对正在接受甲氨蝶呤治疗肿瘤和非肿瘤疾病的患者来说是致命的）、耶氏肺孢子虫肺炎（最常见的感染）、呼吸道感染、带状疱疹、单纯疱疹性疹、弥散性单纯疱疹、白念珠病菌感、肺炎、脓毒症、诺卡氏菌病、组织胞浆菌病、隐球菌病、带状疱疹、单纯疱疹性疹、弥散性单纯疱疹、白念珠病菌感染（包括白细胞病毒性肺炎）、乙型肝炎感染再活化、丙型肝炎感染加重。

•代谢和营养异常：糖尿病、代谢异常。

•肌肉骨骼、结缔组织和骨异常：骨质疏松、骨坏死（股骨头无菌性坏死）、软骨卵坏死、组织细胞肝溶改变、关节痛/肌痛、应力性骨折、骨痛、强强直。

•全身异常及给药部位状况：坏死、结节、发热、寒战、乏力、疲劳。

【禁忌】

有以下情况时禁用甲氨蝶呤

- 对甲氨蝶呤或本品中任一成分有已知超敏反应的患者；
- 妊娠期妇女（参见“孕妇及哺乳期妇女用药”）；
- 哺乳期妇女（参见“孕妇及哺乳期妇女用药”）；
- 有严重肝功能损害的患者；
- 有严重肾功能损害的患者；
- 有酒精中毒或酒精性肝病的患者；
- 有明显的或可见的实验室检查证实的免疫缺陷综合征患者；
- 已存在血液系统损害的患者，如骨髓发育不全、白细胞减少、血小板减少或贫血；
- 有严重急性或慢性感染的患者；
- 有消化性溃疡病或溃疡性结肠炎的银屑病患者；
- 甲氨蝶呤治疗过程中不可接种活疫苗；
- 已有甲氨蝶呤和依曲替酯联合用药增加肝炎风险的报道。因此，同样禁止甲氨蝶呤和维甲酸（如：阿维A酸）联合使用；
- 接受中枢神经系统放疗的患者不应同时接受甲氨蝶呤鞘内注射。

【注意事项】

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，在开始用甲氨蝶呤治疗前，医生必须充分告知患者存在的风险，并且应该在其监督下用药。

在整个治疗过程中必须严密监测药物毒性反应，特别是在大剂量使用或药物排泄会减弱（肾功能损害、胸腔积液、腹水）的情况下。

甲氨蝶呤从第三间隙腔内慢排出（如胸腔积液或腹水），这会导致末相半衰期的延长和不可预期的毒性。如果患者有显著的第三间隙囊积，建议在治疗前抽出体液并且监测甲氨蝶呤的血浆浓度。此类患者无其需要密切监测的毒性，并应减少剂量，或者在某些情况下，停止甲氨蝶呤给药（参见“注意事项”）。

曾有过关于使用甲氨蝶呤治疗恶性肿瘤和银屑病后导致死亡的报道。

在下述情况下需慎用

- 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。
- 当体质虚弱的患者和儿童患者使用甲氨蝶呤时要格外谨慎（参见“儿童用药”和“老年用药”）。
- 接受低剂量甲氨蝶呤治疗的患者可能出现恶性淋巴瘤，这些淋巴瘤可能在甲氨蝶呤停药后消退，因而不需要治疗。淋巴瘤没有自发消退症状的情况需要动细胞毒治疗。
- 跟其它细胞毒药物一样，甲氨蝶呤可导致患有快速生长肿瘤的患者出现肿瘤溶解综合征。
- 在年老使用甲氨蝶呤化疗时临床医师必须对比风险、不及反应或毒性作用评估病例的需求和潜在价值。如果能及早发现，大部分不良反应是可逆转的。甲氨蝶呤有产生严重毒性作用的危险。毒性反应可能与剂量频度和强度成给药频率相关，但已足于所有剂量。由于毒性作用可以发生在治疗的任何时间，有必要非常严密地监测接受甲氨蝶呤治疗的患者。
- 当上述情况发生时，需要减少药物的剂量或停药并且给予相应的解救措施。如果要新开始甲氨蝶呤治疗，用药需极为谨慎，充分考虑再次用药的必要性，并且更加注意重新出现毒性反应的可能性。
- 医生和药剂师应向患者强调采用每周给药方案的重要性；错误的每日用药则可能引起严重、有时危及生命或致命的毒性（参见“警示”）。
- 不建议与具有肝脏毒性或血液毒性的抗风湿药物（DMARD，如：来氟米特）同时使用。
- **亚叶酸缺乏**

叶酸缺乏是造成可能增加甲氨蝶呤的毒性。

大剂量甲氨蝶呤治疗过程中需用足量的亚叶酸（亚叶酸钙）进行保护。在给予亚叶酸钙解救、水化和碱化尿液的同时密切监测毒性作用和甲氨蝶呤清除情况。当甲氨蝶呤血清浓度低于10^{-8} M时，可停止亚叶酸钙给药（参见“药物过量”）。

在患者出现甲氨蝶呤急性毒性，需用亚叶酸进行处理。在银屑病患者中，给予叶酸或亚叶酸可能减少甲氨蝶呤的毒性，例如胃肠道症状、口腔炎、脱发和肝酶升高。

在补充叶酸之前，建议先检查B12的水平，因为给予叶酸可能掩盖B12缺乏的症状。

- **亚叶酸缺乏**

叶酸缺乏是造成可能增加甲氨蝶呤的毒性。

大剂量甲氨蝶呤治疗过程中需用足量的亚叶酸（亚叶酸钙）进行保护。在给予亚叶酸钙解救、水化和碱化尿液的同时密切监测毒性作用和甲氨蝶呤清除情况。当甲氨蝶呤血清浓度低于10^{-8} M时，可停止亚叶酸钙给药（参见“药物过量”）。

在患者出现甲氨蝶呤急性毒性，需用亚叶酸进行处理。在银屑病患者中，给予叶酸或亚叶酸可能减少甲氨蝶呤的毒性，例如胃肠道症状、口腔炎、脱发和肝酶升高。

在补充叶酸之前，建议先检查B12的水平，因为给予叶酸可能掩盖B12缺乏的症状。

大剂量治疗

大剂量甲氨蝶呤结合亚叶酸解救用于特定的肿瘤性疾病的实验性治疗。其它肿瘤性疾病的大剂量给药方案尚在研究中并且是危险的，也未发现具有治疗优势。在没有必要的专业技术和资源组合的设施下不应尝试使用这些方案。有必要查阅最新的文献。大剂量甲氨蝶呤不能应用于有胃功能不全或有第三间隙积液，如腹水或大量胸腔积液的患者，因为药物快速排泄对随制毒性是很重要的。为了能发现将出现的毒性作用，必须仔细监测药功能和甲氨蝶呤血清浓度。使用大剂量甲氨蝶呤治疗时必须给予亚叶酸钙，在给予亚叶酸钙解救、水化和碱化尿液的同时密切监测毒性作用和甲氨蝶呤清除情况。

使用推荐用于骨肉瘤的甲氨蝶呤大剂量给药方案（2500 mg/m²）时，须对患者精心照顾。大剂量用于治疗骨肉瘤时会引起肾功能损伤而导致急性肾功能衰竭。肾毒性的发生主要是由于甲氨蝶呤和7-羟基甲氨蝶呤在肾小管内的沉积。密切监测肾功能包括充分的水化、碱化和测定血清甲氨蝶呤浓度及肌酐浓度，这些对安全作用和是必须的。

全身高剂量或鞘内注射甲氨蝶呤会引起明显的中枢神经系统毒性。严重监测患者的神经系统症状，如果在治疗期间发生异常，需要停止用药并给予相应的治疗（参见“药物过量”）。

尿以系统毒性

胃肠道

有消化道溃疡和溃疡性结肠炎存在的情况下的患者，甲氨蝶呤的使用要非常慎重。有消化道溃疡和溃疡性结肠炎的患者禁用甲氨蝶呤（参见“禁忌”）。

胃肠系统紊乱经常需要调整剂量。呕吐、腹泻和溃疡性口腔黏膜炎是常见的毒性反应，需要中断治疗。此外也可能发生出血性肠炎和致死性的肠穿孔。应给与支持性治疗（包括预防脱水）直至恢复。

甲氨蝶呤对肠粘膜的损伤极少会导致吸收不良或中毒性巨结肠。

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。可能会出现下列临床表现如发热、感染、不明原因的出血和败血症。

之前患有造血功能损伤的患者不应使用甲氨蝶呤（参见“禁忌”）。

由于甲氨蝶呤有常见的造血抑制作用，因此在给予使用甲氨蝶呤时必须进行预防性治疗和定期的血液学检查。这些不良反应可能会突然出现，也可能在明显的安全剂量范围内出现，血细胞计数重度下降表明应立即停止甲氨蝶呤治疗，并应采取适当的治疗措施。

如果在治疗期间发生白细胞重度下降，可能会发生细菌性感染并引发败血症。通常需要停药并给予适当的抗生素治疗。在发生严重骨髓抑制时，输注全血或血小板可能是必要的。

肿瘤性疾病治疗过程中，只有当潜在益处大于严重骨髓抑制的风险时才可继续使用甲氨蝶呤。银屑病治疗过程中，如血细胞计数显著下降，须立即停用甲氨蝶呤。

补充叶酸减轻贫血的情况下允许连续给予甲氨蝶呤治疗。

报报道，同时使用叶酸拮抗剂（如：甲氧苄啶/磺胺甲基异噁唑）可导致罕见的急性全血细胞减少型巨幼红细胞性贫血（参见“药物相互作用”）。

也有报道发生巨幼红细胞性贫血，主要发生在长期接受甲氨蝶呤治疗的老年患者。

肝脏

甲氨蝶呤可导致急性和慢性肝脏毒性，尤其是大剂量或长期治疗的情况。其中包括肝萎缩、肝坏死、肝硬化、急性肝炎、脂肪变性和门静脉周围纤维化。短暂性和无症状的肝酶升高在甲氨蝶呤用药后比较常见，通常不是甲氨蝶呤治疗方案调整的因素或随后发生肝脏疾病的预兆。

持续性肝脏异常和/或血清白蛋白降低可能提示存在严重肝毒性。

应特别注意肝脏毒性的出现情况。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。

甲氨蝶呤可导致乙型肝炎感染再活化或丙型肝炎感染恶化，某些情况下可导致死亡。有部分病例在甲氨蝶呤停药后出现乙型肝炎再活化，对之前患有乙型或丙型肝炎感染的患者应开展临床和实验室评估，对其已有的肝病情况进行评估。基于这些评估结果，甲氨蝶呤治疗可能对某些患者不适合。

由于甲氨蝶呤有肝脏毒性，严重肝酒色的主要风险因素包括：既往肝病、反复出现肝功能检查异常、饮酒/酒精滥用、肝病（包括慢性乙型和丙型肝炎）和肝病家族病史。次要的风险因素包括糖尿病（接受过胰岛素治疗的患者）、肥胖症以及暴露于具有肝脏毒性的药物或化学物质。甲氨蝶呤治疗期间，不应使用其它具有肝脏毒性的药物，除非有明确需要；且应避免饮酒（参见“药物相互作用”）。

在银屑病患者研究中，肝脏毒性似乎不仅与药物的累积剂量有关，也与下述情况的同时存在有关，如酒精中毒、肥胖症、糖尿病、老年以及接入合神病的化合物。慢性毒性是潜在致死的，通常在长期使用（一般为2年或更长）和总累积剂量至少为1.5g时发生。

肌肉骨骼

甲氨蝶呤治疗同时进行放疗可能会增加软组织坏死和骨坏死的风险。

感染或免疫状态

开始甲氨蝶呤治疗前应注意任何感染风险。有活动性感染存在时，甲氨蝶呤的使用要非常慎重，有明显的或实验室检查证实的免疫缺陷综合征患者通常禁止使用甲氨蝶呤。甲氨蝶呤治疗有免疫抑制活性，可能导致严重的甚至致死性的感染。在免疫反应可患者可能是非常重要或必要时，评估甲氨蝶呤的使用必须要考虑该因素。

可能发生肺炎（某些情况会导致呼吸衰竭）。在甲氨蝶呤治疗中可能会发生潜在致死性的机会性感染，特别是耶氏肺孢子虫肺炎。患者出现肺部症状时，应考虑耶氏肺孢子虫肺炎的可能性。

此外，报报道，在风湿病和相关适应症中使用甲氨蝶呤可导致肺泡出血。这一事件也可能与血管炎和其他合并症有关。当怀疑肺泡出血时，应考虑立即检查以确认诊断。

应特别注意东结的慢性感染（如：带状疱疹、结核病、乙型或丙型肝炎）。因为它们可能会再活化。

接受免疫抑制打法（包括甲氨蝶呤）的患者发生皮肤癌（黑色素瘤和非黑色素瘤）的风险增加。该风险似乎与免疫抑制的强度和持续时间有关而与任何特定药物的使用无关。建议所有皮肤癌风险增加的患者进行定期皮肤检查，并应通过穿防护衣和使用高效的晴霜限制阳光和紫外线暴露。

接种

甲氨蝶呤具有一定免疫抑制活性，因此甲氨蝶呤治疗期间行免疫接种可能是无效的。治疗期间禁用活病毒疫苗进行接种（参见“禁忌”）。曾报告患者在甲氨蝶呤治疗期间接种天花疫苗后发生播散性疫苗感染。

神经病学

有报道接受椎脊柱照射的患者静脉内输注大剂量甲氨蝶呤后出现脑白质病。（参见“儿童用药”）。出现症状的患者进行诊断性造影检查时通常被发现患有脑白质病和/或微血管钙化。

也有报道称，大剂量甲氨蝶呤重复给药同时进行亚叶酸解救但无大剂量时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，一般为智时性的，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、偶见的剧烈惊厥和和昏迷，该中枢神经系统毒性为进展性的，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、短智性或永久性麻痹、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病和急性脑病。

据报道，有患有颅穿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病。

严重神经学不良反应报告最常发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（尤其是无致性干咳）或非特异性肺炎可能是潜在危险性报告的先兆，此时需要中断治疗并给予仔细的检查。尽管临床表现多变，但是典型的甲氨蝶呤诱发的肺部疾病的患者有发热、咳嗽、胸痛、呼吸困难、低氧血症和胸部X线片上浸润的表现。任何肺量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疾病，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。

每次临床治疗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

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。甲氨蝶呤主要由肾脏排泄。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中毒发生的累积甚至加重肾功能损伤。有肾功能损伤的患者应慎用甲氨蝶呤治疗。

药物应该减少剂量并且调整肾功能改善或恢复。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量和碱化尿液至**pH 6.5-7.0**（甲氨蝶呤是弱酸性的，当**pH**低于**6.0**时会发生沉淀）。

三磷酸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、皮肤溃疡/坏死和皮肤红斑。肿瘤和非