附件

甲氨蝶呤口服制剂说明书修订要求

1. 【黑框警告】项下应包含以下内容

二、【不良反应】项下应包含以下内容

* 本品用于非肿瘤疾病的治疗时，常规用法为每周1次。患者须严格按照医生处方使用本品，不可自行改变用法用量。用法用量错误可能导致严重不良反应甚至危及生命（见【注意事项】）。

上市后经验

甲氨蝶呤片国内上市后主要收到了以下药品不良反应报告（按报告数量排序）。这些报告多来自于自发报告和文献检索，无法准确估计用药人数，难以计算发生率。

胃肠系统：恶心、呕吐、口腔溃疡、腹痛、腹泻、口腔黏膜炎、口咽疼痛、腹胀、反酸、胃肠出血、嘴唇溃疡、消化不良、便血、肠胃气胀、口干、口腔出血、嗳气、舌溃疡、吞咽困难、牙龈出血、消化性溃疡、黑便、肛门溃疡、舌痛。

肝胆系统：肝功能异常、肝细胞损伤、肝损伤、肝炎、黄疸、肝衰竭。

皮肤及皮下组织：皮疹、瘙痒、脱发、红斑、皮肤溃疡、瘀癍、多形性红斑、斑丘疹、水泡疹、丘疹、红斑性发疹、荨麻疹、脱皮、皮炎、瘙痒性皮疹、紫癜、瘀点、剥脱性皮炎、皮肤糜烂。

血液及淋巴系统：骨髓抑制、全血细胞减少症、粒细胞缺乏症、粒细胞减少症、贫血、白细胞减少症、再生障碍贫血、中性粒细胞减少症、血小板减少症、淋巴细胞减少症。

全身性反应：乏力、发热、粘膜溃疡、胸闷、疼痛、寒战、粘膜糜烂、畏寒、面部水肿、高热、外周水肿、疲乏。

神经系统：头晕、头痛、感觉减退、震颤。

免疫系统：超敏反应、过敏样反应、移植物抗宿主病。

呼吸系统：咳嗽、呼吸困难、肺炎、咽喉炎、间质性肺疾病、肺纤维化、呼吸衰竭。

感染及侵染：感染性肺炎、巨细胞病毒感染、真菌感染、疱疹病毒感染、脓毒症、带状疱疹、EB病毒感染。

肾脏及泌尿系统：肾功能损害、血尿症、出血性膀胱炎。

心血管系统：心悸、心动过速、血压升高。

其他：食欲减退、食欲障碍、关节痛、月经不调、视物模糊、视觉损害、潮红、耳鸣。

实验室检查异常：白细胞计数降低、血小板计数降低、丙氨酸氨基转移酶升高、血红蛋白降低、中性粒细胞计数降低、天门冬氨酸氨基转移酶升高、γ-谷氨酰转移酶升高、红细胞计数下降、血尿酸升高、血碱性磷酸酶升高。

三、【注意事项】项下应包含以下内容

本品使用期间应定期监测血常规和肝肾功能，发现异常可采取减量、停药等适当的处置措施。小剂量叶酸可以预防本品的不良反应，但应在甲氨蝶呤用药24小时后使用。

对于肝肾功能不全的患者，使用时建议酌情减量。

国内外均有甲氨蝶呤片用药错误导致严重不良反应甚至死亡的报告，主要发生在服药频率错误（多为将“每周1次”误为“每日1次”）的老年患者中。这些患者最常报告的不良反应为胃肠系统反应和血液系统反应，包括：口腔溃疡、口腔黏膜炎、咽痛、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、黑便、便潜血阳性、白细胞减少、粒细胞减少、血小板减少、贫血、全血细胞减少、骨髓抑制等，也有皮疹、瘙痒、瘀癍、发热、乏力、咳嗽、呼吸困难、转氨酶升高、肾功能异常等报告。医生/药师应充分告知患者及其家属甲氨蝶呤片的用药错误风险，指导患者严格按照医嘱服药，不可自行改变用法用量。如不慎过量服用本品，应尽快就医。亚叶酸（亚叶酸钙）和左亚叶酸是甲氨蝶呤的解毒剂，详见【药物过量】。

四、【药物过量】项下应包含以下内容

甲氨蝶呤过量的常见症状为胃肠系统反应和血液系统反应（参见【注意事项】）。国内外均有甲氨蝶呤片用药错误而引起过量，导致严重不良反应甚至死亡的报告，主要发生在服药频率错误（多为将“每周1次”误为“每日1次”）的老年患者中。

亚叶酸（亚叶酸钙）和左亚叶酸是甲氨蝶呤的解毒剂。发生甲氨蝶呤过量后应尽快给予解毒剂，并进行水化治疗和碱化尿液。甲氨蝶呤与解毒剂的给药间隔越长，解毒剂的效果越差。亚叶酸（亚叶酸钙）和左亚叶酸的具体使用方式参见相应的药品说明书。

（注：如原批准说明书的安全性内容较本修订要求内容更全面或更严格的，应保留原批准内容。说明书其他内容如与上述修订要求不一致的，应当一并进行修订。）