

ট্রেক্সল® ট্যাবলেট ২.৫ মি.গ্রা. : প্রতিটি ফিল্ম-কোটেড ট্যাবলেটে রয়েছে মেথোট্রেক্সেট ইউএসপি ২.৫ মি.গ্রা. ।

ট্রেক্সল® ট্যাবলেট ১০ মি.গ্রা. : প্রতিটি ফিল্ম-কোটেড ট্যাবলেটে রয়েছে মেথোটেক্সেট ইউএসপি ১০ মি.গ্রা. ।

ফার্মাকোলজি

মেথোটেক্সেট, ডাইহাইডোফলিক অ্যাসিড রিডাকটেস এনজাইমের কার্যকারীতা রোধ করার মাধ্যমে তার কার্যক্রম প্রকাশ করে। এই এনজাইমটি দ্বারা ডাইহাইডোফলেট ট্টোহাইডফলেটে পরিণত হয়ে ডিএনএ তৈরির মূল উপাদান- পিউরিন নিউক্লিওটাইড এবং থাইমিডাইলেট সৃষ্টি করে। মেথোটেক্সেট যেহেতু এই ডিএনএ তৈরির প্রক্রিয়া রোধ করে, তার ফলশ্রুতিতে ক্যান্সার কোষ ধ্বংস হয়।

সোরিয়াসিসের ক্ষেত্রে, তৃকের সাধারণ কোষের তুলনায় তৃকের এপিথেলিয়াল কোষগুলির উৎপত্তির হার অনেক বেড়ে যায়। এই উৎপত্তি হার নিয়ন্ত্রণের জন্য মেথোটেক্সেট ব্যবহৃত হয়।

নির্দেশনা

i) নিওপ্লাস্টিক রোগ

- গর্ভকালীন কোরিওকার্সিনোমা, কোরিওএডেনোমা ডেস্ট্রুয়েঙ্গ এবং হাইডাটিডিফর্ম মোলের চিকিৎসায় নির্দেশিত
- একিউট লিম্বোব্লাসটিক লিউকিমিয়াতে নির্দেশিত
- এডভ্যান্সড পর্যায়ের নন-হজকিনস লিফোমাতে নির্দেশিত
- রিউম্যাটয়েড আর্প্রাইটিস এবং পলিআর্টিকুলার জুভেনাইল রিউম্যাটয়েড আপ্রাইটিস

মেথোটেক্সেট গুরুতর, সক্রিয়, রিউম্যাটয়েড আর্থ্রাইটিস, বা সক্রিয় পলিআর্টিকুলার কোর্স রিউম্যাটয়েড আর্থ্রাইটিসে আক্রান্ত শিশুদের ক্ষেত্রে নির্দেশিত যারা ননস্টেরয়েডাল অ্যান্টি-ইনফ্ল্যামেটরি এক্সেন্ট (এনএসএআইডি) সহ প্রথম-লাইনের থেরাপির বিরুদ্ধে অপর্যাপ্ত সাড়া পেয়েছে

iii) সোরিয়াসিস

মেথোটেক্সেট গুরুতর সোরিয়াসিস নিয়ন্ত্রণের ক্ষেত্রে নির্দেশিত, যারা অন্যান্য থেরাপির বিরুদ্ধে যথাযথভাবে সাড়া পায়নি

মাত্রা ও প্রয়োগ

i) নিওপ্লাস্টিক রোগ

- কোরিওকার্সিনোমা এবং এরূপ ট্রোফোব্লাস্টিক রোগ
 ১৫-৩০ মি.গ্রা. করে ৫ দিনের কোর্স প্রতিদিন মুখে বা ইন্ট্রামাসকুলার
 ইনজেকশনের মাধ্যমে প্রয়োগ করতে হবে, কোর্সটি ১ বা এর বেশি সপ্তাহ
 ব্যবধানের পর ৩ থেকে ৫ বার প্রয়োজন অনুযায়ী পুনরায় নিতে হবে।
 যেহেতু হাইডাটিডিফর্ম মোল কোরিওকার্সিনোমার আগে হতে পারে,
 মেথোট্রেক্সট প্রোফাইল্যাকটিক কেমোথেরাপির সাথে প্রয়োগ করা
 নির্দেশিত। কোরিওএডেনোমা ডেস্ট্রয়েঙ্গ হাইডাটিডিফর্ম মোলের
 ইনভেসিব রূপ হিসেবে ধরা হয়। এই সব রোগের ক্ষেত্রে মেথোট্রেক্সট
 একই ডোজে দিতে হবে যেটি কোরিওকার্সিনোমার ক্ষেত্রে নির্দেশিত।
- একিউট লিক্ষোব্লাসটিক লিউকিমিয়া
 - -ইভাকশান ডোজ: ৩.৩ মি.গ্রা./মি. ^২ মেথোটেক্সেটের সাথে ৬০
 মি.গ্রা./মি. ^২ প্রেডনিসন প্রতিদিন ৪ থেকে ৬ সপ্তাহ পর্যন্ত
 -মেইনটিনেস ডোজ: সপ্তাহে ২ বার মোট সাপ্তাহিক ডোজ ৩০
 মি.গ্রা./মি. ^২ মুখে বা ইন্টামাসকুলার ইনজেকশনের মাধ্যমে
 -বিকল্প মেইনটিনেস ডোজ: ২.৫ মি.গ্রা./কেজি ইন্টোভেনাস ইনজেকশনের মাধ্যমে প্রতি ১৪ দিন পর পর। যদি রিল্যান্স ঘটে, তবে পুনরায় প্রাথমিক ইভাকশান ডোজ প্রয়োগ করতে হবে
- লিফোম
 - -বুর্কিট টিউমার স্টেজ ১ থেকে ২: ১০-২৫ মি.গ্রা. দৈনিক একবার ৪-৮ দিন পর্যন্ত
 - -বুর্কিট টিউমার স্টেজ ৩: মেথোটেক্সেট অন্যান্য অ্যান্টিটিউমার ড্রাগের সাথে সাধারনত দেওয়া হয়
 - -থেরাপির সময়কাল: সবগুলো স্টেজে ৭-১০ দিনের বিশ্রামের পর কয়েকবার কোর্স পুনরায় নিতে হবে
 - -লিক্ষোসারকোমা স্টেজ ৩: দৈনিক ০.৬২৫- ২.৫ মি.গ্রা./কেজি কম্বিনেশন কেমোথেরাপির অংশ হিসেবে নিতে হবে
- মাইকোসিস ফাংগয়েডিস
 - -প্রাথমিক স্টেজে ডোজিং: ৫-৫০ মি.গ্রা. সপ্তাহে ১ বার; অথবা যে সব রোগীর ক্ষেত্রে সাপ্তাহিক থেরাপিতে ভাল ফলাফল পাওয়া যায়নি তাদেরকে ১৫-৩৭.৫ মি.গ্রা. সপ্তাহে ২ বার দেওয়া যেতে পারে
- স্তন ক্যান্সার
 - মেথোট্রেক্সেট ৪০ মি. গ্রা./মি.^২ প্রথম এবং অষ্টম দিনে প্রতি ৪ সপ্তাহ পর পর সাইক্লোফসফামাইড এবং ফ্লুরোউরাসিলের কম্বিনেশনের সাথে ইন্ট্রোভেনাস ইনফিউশানের মাধ্যমে প্রয়োগ করতে হবে ৬-১২ সাইকেল পর্যন্ত।
- মাথা এবং গলার ক্যান্সার
 - ৪০ মি.গ্রা./মি.^২ প্রতি সপ্তাহে ইন্ট্রান্ডেনাস ইনফিউশানের মাধ্যমে প্রয়োগ করতে হবে (৩ সপ্তাহে মিলে ১ সাইকেল পূরণ হয়, কমপক্ষে ৬টি সাইকেল পূরণ করতে হবে)
- ii) রিউম্যাটয়েড আর্থ্রাইটিস
 - ৭.৫ মি.গ্রা. সপ্তাহে একবার, সর্বোচ্চ সাপ্তাহিক ডোজ: ২০ মি.গ্রা.
 - পলিআর্টিকুলার-কোর্স জুভেনাইল রিউম্যাটয়েড আর্থ্রাইটিস ১০ মি.গ্রা./মি.^২ সপ্তাহে একবার
- iii) সোরিয়াসিস
 - ১০-২৫ মি.গ্রা. প্রতি সপ্তাহে একবার সর্বোচ্চ ডোজ: প্রতি সপ্তাহে ৩০ মি.গ্রা.

প্রতিনির্দেশনা

- মদ্যাশক্তি, অ্যালকোহলিক লিভার রোগ অথবা অন্য ক্রনিক লিভার রোগ
- ইমিউনোডেফেশিয়েন্সি সিদ্রুম
- রক্তের অস্বাভাবিকতা যেমন অস্থি মজ্জার হাইপোপ্লাসিয়া, লিউকোপিনিয়া,
 প্রোমোসাইটোপিনিয়া, অথবা গুরুতর এনিমিয়া

- মেথোটেক্সেটের প্রতি অতিসংবেদনশীলতা
- সোরিয়াসিস বা রিউম্যাটয়েড আর্থ্রাইটিসে আক্রান্ত গর্ভবতী মহিলা
- সন্তান জন্মদানের সম্ভাবনা আছে যেসব মহিলাদের
- মাতৃদুগ্ধদানকালীন মায়েদের
- সামী-স্ত্রী যে কোনো একজনও যদি মেথোটেক্সেট সেবন করে থাকেতাহলে গর্ভধারণ থেকে বিরত থাকতে হবে, পুরুষ রোগীদের ক্ষেত্রে চিকিৎসা চলাকালীন সময়ে এবং সেটি বন্ধ হওয়ার কমপক্ষে ৩ মাস পর পর্যন্ত এবং মহিলাদের ক্ষেত্রে চিকিৎসা চলাকালীন সময়ে এবং সেটি বন্ধ হওয়ার কমপক্ষে একটি ডিম্বাশয় চক্রের সময় পর্যন্ত গর্ভাবস্থা এড়ানো উচিত

সতর্কতা

- প্রিজারভেটিভ যুক্ত মেথোটেক্তেটের ফর্মুলেশনগুলি ইন্ট্রাখ্যাকাল বা হাই-ডোজ মেথোটেক্তেট থেরাপির জন্য ব্যবহার করা যাবেনা
- মেথোট্রেক্সট সেবন করা রোগীদেরকে বিষাক্ত প্রভাবের পর্যবেক্ষণ করা প্রয়োজন
- পার্শ্ব প্রতিক্রিয়া দেখা দিলে ঔষধের পরিমাণ কমাতে বা বন্ধ করতে হবে এবং যথাযথ ব্যবস্থা নিতে হবে, যেমন লিউকোভরিন ক্যালসিয়াম ব্যবহার করা যেতে পারে
- যদি মেথোটেক্সেট থেরাপি রিকনস্টিটিউট করা হয়, তবে সতর্কতার সাথে ঔষধের পরবর্তী ব্যবহার এবং সম্ভাব্য বিষাক্ত প্রভাবের পুনরাবৃত্তির জন্য বিবেচনা করতে হবে
- ফোলেটের ঘাটতি: মেথোটেক্সেটের বিষাক্ততা বাড়িয়ে তুলতে পারে

পাৰ্শ্ব প্ৰতিক্ৰিয়া

- আলসারেটিভ স্টোমাটাইটিস, লিউকোপিনিয়া, বমি বমি ভাব এবং পেট ব্যথা
 পার্শ্ব প্রতিক্রিয়াগুলি প্রায়্ত দেখা যায়
- অন্য পার্শ্ব প্রতিক্রিয়াগুলি হচ্ছে অসুস্থতাবোধ, ক্লান্তি, কাঁপুনি এবং জ্বর, মাথা ঘোরা এবং ইনফেকশন প্রতিরোধ করার অক্ষমতা
- মেথোটেক্সেট থেরাপি চলাকালীন সময়ে এবং বন্ধ করার পর অল্প সময়ের জন্য বন্ধ্যাতৃ, অলিগোস্পার্মিয়া এবং মাসিকের সমস্যা হতে পারে

গর্ভবতী এবং মাতৃদুগ্ধদানকালীন মায়েদের ক্ষেত্রে ব্যবহার

- গর্ভবতী সময়ে: মেখোটেয়েউ ইউএস এফডিএ প্রেগনেঙ্গি ক্যাটাগরি এয়,
 নিওপ্লাস্টিক রোগের চিকিৎসার ক্ষেত্রে কেবল তখনই ব্যবহার করা উচিত যখন
 সম্ভাব্য সুবিধা ভূণের ঝুঁকির বেশি হয়
- মাতৃদুগ্ধদানকালীন সময়ে: মাতৃদুগ্ধদানকালীন মায়েদের ক্ষেত্রে প্রতি নির্দেশিত

শিশু ও বয়স্ক রোগীদের ক্ষেত্রে ব্যবহার

- শিশুদের ক্ষেত্রে: বিশেষত পেডিয়াট্রিক রোগী বা অল্প বয়য়্কদের ক্ষেত্রে
 মেথোট্রেক্সট আলাদা বা অন্যান্য ঔষুধের সাথে ব্যবহার করার আগে সম্ভাব্য
 ঝুঁকির বিরুদ্ধে সুবিধার বিবেচনা করা উচিত
- বয়ফ রোগীদের ক্ষেত্রে: হেপাটিক, অস্থি মজ্জা এবং রেনাল বিষাক্ততার প্রাথমিক লক্ষণগুলির জন্য পর্যবেক্ষণ করা উচিত

ঔষধের মিথক্রিয়া

- এনএসএআইডি: হাই-ভোজ মেথোটেক্সেট ব্যবহারের আগে বা একই সাথে দেওয়া উচিত নয়, যেমন অস্টিওসারকোমার চিকিৎসার ক্ষেত্রে
- স্যালিসায়লেটস, ফিনাইলবুটাজোন, ফেনিটোইন এবং সালফোনামাইডসঃ বিষাক্ততা বৃদ্ধি পেতে পারে
- পেনিসিলিন, থিওফায়লিন, প্রোবিনিসিড, এজাথিয়োপ্রিন, রেটিনয়েড, সালফাসেলাজিন: লিভারের বিষাক্ততার ঝুঁকি বৃদ্ধির জন্য রোগীকে পর্যবেক্ষন করা উচিত
- সিসপ্ল্যাটিন: হাই-ডোজ মেথোটেক্সেট একই সাথে দেওয়া হলে সাবধানতা অবলম্বন করা আবশ্যক
- মারকেন্টোপিউরিন: মেখোটেক্সেট প্লাজমাতে মারকেন্টোপিউরিনের মাত্রা বাড়িয়ে দেয়
- টেটাসাইক্লিন, ক্লোরামফেনিকল এবং ব্রড স্পেক্টাম অ্যান্টিবায়োটিক: অল্রে মেথোটেক্সেটের শোষণ হাস করতে পারে
- ফলিক অ্যাসিড বা এর ডেরিভেটিভযুক্ত ভিটামিনের প্রস্তুতি: মেথোটেক্সেট এই
 ড্রাগগুলির রেস্পন্স কমিয়ে দেয়
- ট্রাইমেথোপ্রিম/ সালফামেথক্সাজল: খুব কম ক্ষেত্রে অস্থি মজ্জার দমন বৃদ্ধি করে

মাত্রাধিক্য

মেখোটেক্সেটের অত্যাধিক মাত্রা নিবারণ করতে লিউকোভরিন নির্দেশিত এবং এটি যত দ্রুত সম্ভব প্রয়োগ করতে হবে।

সংরক্ষণ

শুষ্ক স্থানে অনধিক ৩০° সে. তাপমাত্রায় সংরক্ষণ করুন । আলো ও আর্দ্রতা থেকে দূরে রাখুন।

সরবরাহ

ট্রেক্সল® ট্যাবলেট ২.৫ মি. গ্রা.: প্রতিটি বাণিজ্যিক বাক্সে অ্যালু- অ্যালু ব্লিস্টার প্যাকে ৩০ টি ট্যাবলেট রয়েছে।

ট্রেক্সল® ট্যাবলেট ১০ মি. গ্রা.: প্রতিটি বাণিজ্যিক বাক্সে অ্যালু- অ্যালু ব্লিস্টার প্যাকে ৩০ টি ট্যাবলেট রয়েছে।

ঔষধ: শিশুদের নাগালের বাহিরে রাখুন।



Healthcare
প্রস্কুতকারক
হেলথ্কেয়ার ফার্মাসিউটিক্যালস লিমিটেড গজারিয়াপাড়া, রাজেন্দ্রপুর গাজীপুর-১৭০৩, বাংলাদেশ



COMPOSITION

Trexall $^{\$}$ Tablet 2.5 mg : Each film-coated tablet contains Methotrexate USP 2.5 mg.

Trexall* Tablet 10 mg : Each film-coated tablet contains Methotrexate USP 10 mg.

PHARMACOLOGY

Methotrexate inhibits dihydrofolic acid reductase. Dihydrofolates must be reduced to tetrahydrofolates by this enzyme before they can be utilized as carriers of one-carbon groups in the synthesis of purine nucleotides and thymidylate. Therefore, methotrexate interferes with DNA synthesis, repair, and cellular replication. Actively proliferating tissues such as malignant cells, bone marrow, fetal cells, buccal and intestinal mucosa, and cells of the urinary bladder are in general more sensitive to this effect of methotrexate. When cellular proliferation in malignant tissues is greater than in most normal tissues, methotrexate may impair malignant growth without irreversible damage to normal tissues.

In psoriasis, the rate of production of epithelial cells in the skin is greatly increased over normal skin. This difference in proliferation rates is the basis for the use of methotrexate to control the psoriatic process.

INDICATIONS

i) Neoplastic Diseases

- Treatment of gestational choriocarcinoma, chorioadenoma destruens and hydatidiform mole
- In acute lymphoblastic leukemia
- Used in combination with other chemotherapeutic agents in the treatment of advanced stage non-Hodgkin's lymphomas
- Treatment of breast cancer, epidermoid cancers of the head and neck, advanced mycosis fungoides (cutaneous T-cell lymphoma) and lung cancer, particularly squamous cell and small cell types

ii) Rheumatoid Arthritis including Polyarticular-Course Juvenile Rheumatoid Arthritis

 Indicated in the management of selected adults with severe, active rheumatoid arthritis, or children with active polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis, who have had an insufficient therapeutic response to, or are intolerant of, an adequate trial of first-line therapy including full dose non-steroidal anti-inflammatory agents (NSAIDs)

iii) Psoriasis

 Indicated in the symptomatic control of severe, recalcitrant, disabling psoriasis that is not adequately responsive to other forms of therapy

DOSAGE AND ADMINISTRATION

i) Neoplastic Diseases

- Choriocarcinoma and similar trophoblastic diseases: Orally or intramuscularly in doses of 15 to 30 mg daily for a five-day course. The courses are usually repeated for 3 to 5 times as required, with rest periods of one or more weeks interposed between courses, until any manifesting toxic symptoms subside. Since hydatidiform mole may precede choriocarcinoma, prophylactic chemotherapy with methotrexate has been recommended. Chorioadenoma destruens is considered to be an invasive form of hydatidiform mole. Methotrexate is administered in these disease states in doses similar to those recommended for choriocarcinoma
- Acute Lymphoblastic Leukemia
 - -Induction dose: 3.3 mg/m² in combination with prednisone 60 mg/m² daily for 4 to 6 weeks -Maintenance dose: Orally or IM administration 2 times a
 - week in total weekly doses of 30 mg/m²
- -Alternate maintenance dose: 2.5 mg/kg IV every 14 days. If and when relapse does occur, reinduction of remission can again usually be obtained by repeating the initial induction regimen
- Lymphoma
 - -Burkitt's tumor Stages I to II: 10 to 25 mg once a day for 4 to 8 days
- -Burkitt's tumor Stage III: Methotrexate is commonly given concomitantly with other antitumor agents
- -Duration of therapy: All stages usually require several courses of therapy interposed with 7 to 10 day rest periods
- -Lymphosarcoma Stage III: 0.625 to 2.5 mg/kg daily as a part of combination chemotherapy
- Mycosis Fungoides
 - -Early stage dosing: 5 to 50 mg once a week; alternatively, 15 to 37.5 mg 2 times a week may be used in patients who have responded poorly to weekly therapy
- Breast Cancer
 - 40 mg/m² intravenously on the 1st and 8th day every 4 weeks in combination with cyclophosphamide and fluoracil for 6-12 cycles
- Head and Neck Cancer
 - 40 mg/m² IV weekly until disease progression or unacceptable toxicity (3 weeks equals one cycle; goal is to complete at least six cycles)

ii) Adult Rheumatoid Arthritis

Single doses of 7.5 mg once per week, Maximum dose: 20 mg/week in adults

Polyarticular-Course Juvenile Rheumatoid Arthritis 10 mg/m² once weekly

10 mg/m² once weekly

iii) Psoriasis

Single dose: 10 to 25 mg once per week, maximum dose: 30 mg/week

CONTRAINDICATIONS

- Alcoholism, alcoholic liver disease or other chronic liver disease
- Immunodeficiency syndromes
 Pre-existing blood dyscras
- Pre-existing blood dyscrasias, such as bone marrow hypoplasia, leukopenia, thrombocytopenia, or significant anemia

- Hypersensitivity to methotrexate
- Pregnant women with psoriasis or rheumatoid arthritis
- Women of childbearing potential
- Nursing mothers
- Pregnancy should be avoided if either partner is receiving methotrexate; during and for a minimum of three months after therapy for male patients, and during and for at least one ovulatory cycle after therapy for female patients

WARNINGS & PRECAUTIONS

- Methotrexate formulations and diluents containing preservatives must not be used for intrathecal or high dose methotrexate therapy
- It is necessary to follow patients on methotrexate closely for toxic effects
- If adverse reactions occur, the drug should be reduced in dosage or discontinued and appropriate corrective measures should be taken. If necessary, this could include the use of leucovorin calcium
- If methotrexate therapy is reinstituted, it should be carried out with caution, with adequate consideration of further need for the drug and increased alertness as to possible recurrence of toxicity
- Persistent liver function test abnormalities, &/or depression of serum albumin may be indicators of serious liver toxicity & require evaluation
- Folate deficiency: May increase methotrexate toxicity

ADVERSE REACTIONS

- The most frequently reported adverse reactions include ulcerative stomatitis, leukopenia, nausea and abdominal distress
- Other frequently reported adverse effects are malaise, undue fatigue, chills and fever, dizziness and decreased resistance to infection
- Methotrexate has been reported to cause impairment of fertility, oligospermia and menstrual dysfunction in humans, during and for a short period after cessation of therapy

USE IN PREGNANCY & LACTATION

- **Pregnancy:** US FDA Pregnancy Category X. Methotrexate should be used in the treatment of neoplastic diseases only when the potential benefit outweighs the risk to the fetus
- Lactation: It is contraindicated in nursing mothers

USE IN SPECIAL POPULATION

- **Pediatric patients:** Benefits should be weighed against the potential risk before using methotrexate alone or in combination with other drugs, especially in pediatric patients or young adults
- **Geriatric patients:** Elderly patients should be closely monitored for early signs of hepatic, bone marrow and renal toxicity

DRUG INTERACTIONS

- NSAIDs: Should not be administered prior to or concomitantly with high doses of methotrexate, such as used in the treatment of osteosarcoma
- Salicylates, Phenylbutazone, Phenytoin and Sulfonamides: Toxicity may be increased
- Penicillin, Theophylline, Probenecid, Azathioprine, Retinoids, Sulfasalazine: Should be closely monitored for possible increased risk of hepatotoxicity
- Cisplatin: Caution must be exercised if high-dose methotrexate is administered in combination
- Mercaptopurine: Methotrexate increases the plasma levels of mercaptopurine
- Tetracycline, Chloramphenicol and Nonabsorbable Broad Spectrum Antibiotics: May decrease intestinal absorption of methotrexate
- Vitamin preparations containing folic acid or its derivatives:
 Decreases responses to systemically administered methotrexate
- Trimethoprim/Sulfamethoxazole: Rarely increases bone marrow suppression

OVERDOSAGE

Leucovorin is indicated to diminish the toxicity and counteract the effect of inadvertently administered overdosages of methotrexate and its administration should begin as promptly as possible.

STORAGE

Store at temperature not exceeding 30°C in a dry place. Protect from light & moisture.

PRESENTATION AND PACKAGING

 $\mbox{Trexall}^{\$}$ Tablet 2.5 mg : Each commercial box contains 30 tablets in Alu-Alu blister pack.

Trexall® Tablet 10 mg : Each commercial box contains 30 tablets in Alu-Alu blister pack.

Medicine: Keep out of reach of children



Manufactured by
Healthcare Pharmaceuticals Ltd.
Gazariapara, Rajendrapur
Gazipur-1703, Bangladesh