

الوٲم[®]

ٲمتركسد

ٲودر برای تهیه محلول غلیظ جهت انفوزیون

ٲیش از شروع مصرف این دارو محتوای دفترچه راهنما
را به دقت مطالعه کنید.

پیش از شروع مصرف الوپم® محتوای دفترچه راهنما را به دقت مطالعه کنید. این دفترچه راهنما دربرگیرنده پاسخ شایع‌ترین سوالات در مورد داروی الوپم® است. در صورتی که پاسخ تمامی سوالات شما در این دفترچه راهنما نیامده است، می‌توانید با پزشک یا داروساز خود تماس بگیرید. این دارو برای بیماری فعلی شما تجویز شده است؛ لذا از مصرف آن در موارد مشابه یا توصیه‌ی آن به دیگران خودداری نمایید. اطلاعات این دفترچه راهنما در تاریخی که در آخرین صفحه آمده است، به روز رسانی شده و ممکن است در برگیرنده آخرین اطلاعات علمی در مورد داروی شما نباشد. برای اطلاع از آخرین داده‌های علمی در مورد داروی خود با پزشک یا داروساز مشورت کنید. همچنین برای دسترسی به آخرین ویرایش این بروشور می‌توانید به وبسایت شرکت داروسازی نانوالوند به آدرس www.nanoalvand.com، بخش آموزش به بیمار مراجعه فرمایید.



الُوپِم® چیست و حاوی چه ترکیباتی است؟

نام اختصاصی داروی شما الُوپِم® و نام ژنریک آن پمترکسد است. الُوپِم® یک داروی ضد سرطان است که با ایجاد اختلال در رشد سلول‌های سرطانی، از گسترش آنها در بدن جلوگیری می‌کند.

این دارو به شکل پودر لیوفیلیزه استریل بوده و به صورت بسته‌بندی‌های تک عددی و دو دوز ۱۰۰ و ۵۰۰ میلی‌گرمی موجود است.

مواد جانبی: در ساخت این فرآورده از مانیتول و آب و در صورت نیاز برای تنظیم pH از هیدروکلریک اسید و سدیم هیدروکسید استفاده شده است.



الُوپِم® در چه مواردی تجویز می‌شود؟

الُوپِم® در درمان نوعی از سرطان ریه به نام سرطان سلول‌های غیر کوچک ریه (non-squamous) تجویز می‌شود. همچنین به همراه دارویی به نام سیس پلاتین در درمان مزوتلیومای بدخیم - نوعی از سرطان ریه که معمولاً در اثر تماس با آزیست به وجود می‌آید - به کار می‌رود.

این دارو ممکن است در مواردی که در این بروشور به آن اشاره نشده است نیز تجویز شود.

ایمنی و اثربخشی مصرف الُوپِم® در کودکان ثابت شده نیست.



چه افرادی نباید الوپم® را دریافت کنند؟

- افرادی که در گذشته سابقه واکنش حساسیتی جدی به پمترکسد یا سایر مواد جانبی موجود در فرآورده (به عنوان مثال مانیتول) داشته‌اند؛

- افرادی که در دوران شیردهی هستند؛

- افرادی که اخیراً از واکسن تب زرد استفاده کرده‌اند و یا این واکسن برای آنها تجویز شده است؛

قبل از دریافت داروی الوپم® چه مواردی را حتماً باید به پزشک خود اطلاع دهید؟



- اگر در گذشته سابقه واکنش حساسیتی جدی به پمترکسد و یا سایر اجزای سازنده الوپم® از جمله مانیتول داشته‌اید؛

- اگر سابقه‌ی حساسیت به داروهای دیگر، مواد غذایی، رنگ و یا هر ماده دیگری دارید؛

- اگر باردار هستید و یا احتمال می‌دهید که باردار باشید. مصرف این دارو می‌تواند موجب آسیب به جنین شود.

- اگر به نوزاد خود شیر می‌دهید و یا قصد این کار را دارید؛

- اگر در حال مصرف هر دارویی اعم از داروهای نسخه‌ای، داروهای بدون نسخه، مکمل‌های گیاهی یا ویتامین‌ها هستید؛

- اگر به بیماری‌های کلیوی مبتلا هستید (به‌خصوص اگر همزمان در حال مصرف داروهای ضد درد نظیر ایبوپروفن و یا سایر داروهای ضدالتهاب غیر استروئیدی هستید)؛

- اگر به بیماری‌های کبدی مبتلا هستید؛

- اگر دچار ضعف سیستم ایمنی هستید؛

- اگر مایع اضافی در فضای اطراف ریه، کبد و یا سایر اعضای داخلی بدن شما وجود دارد؛ به عبارت دیگر اگر دچار پلورال افیوژن (جمع شدن مایع در اطراف ریه) و یا آسیت (جمع شدن مایع در اطراف کبد) هستید؛

- اگر سابقه انجام رادیوتراپی دارید یا در حال انجام آن هستید؛

- اگر اخیراً واکسیناسیون انجام داده‌اید؛

- اگر مبتلا به مشکلات قلبی هستید و یا سابقه بیماری قلبی دارید؛

- اگر تحت رژیم کنترل شده سدیم قرار دارید؛

ایمنی مصرف الوپم® در دوران بارداری و شیردهی چگونه است؟



مطالعات کافی در زمینه‌ی ایمنی مصرف الوپم® در دوران بارداری و شیردهی وجود ندارد.

در صورتی که باردار هستید، استفاده از داروی الوپم® برای شما توصیه نمی‌شود. همچنین اگر در سنین باروری قرار دارید، توصیه می‌شود از روش مناسبی جهت پیشگیری از بارداری استفاده کنید. چنانچه علی‌رغم آنچه گفته شد باردار شدید، فوراً پزشک خود را مطلع سازید.

استفاده از روش‌های مطمئن پیشگیری از بارداری در طول درمان و در خانم‌های مصرف‌کننده دارو تا ۶ ماه بعد از پایان درمان و در آقایان مصرف‌کننده دارو تا ۳ ماه پس از پایان درمان باید صورت گیرد.

داروی الوپم® ممکن است وارد شیر مادر شود. لذا مصرف آن طی شیردهی توصیه نمی‌شود.

نپا آیا الوپم® با سایر داروها تداخل دارد؟

در صورتی که اکنون در حال مصرف هر نوع دارویی اعم از داروهای نسخه‌ای، بدون نسخه، فرآورده‌های طبیعی یا گیاهی

و ویتامین‌ها هستند و یا حتی اخیراً دارویی مصرف کرده‌اید، با پزشک یا داروساز خود مشورت کنید. زیرا الوپم® با برخی از داروها تداخل داشته و مصرف همزمان آن با این داروها می‌تواند موجب کاهش اثربخشی و یا تشدید عوارض جانبی شود.

الوپم® می‌تواند موجب آسیب به کلیه‌ها شود که این عارضه بخصوص در مصرف همزمان آن با برخی از داروها تشدید می‌گردد. این داروها شامل برخی داروهای مورد مصرف در درمان آرتрит یا داروهای ضد درد غیر استروئیدی (از جمله ایبوپروفن، ناپروکسن، دیکلوفناک، ایندومتاسین، پیروکسیکام، سلکوکسیب، ملوکسیکام، استامینوفن، آسپرین) داروهای ضد ویروس، داروهای تزریقی درمان‌کننده پوکی استخوان، داروهای درمان‌کننده بیماری‌های روده‌ای، آنتی بیوتیک‌های تزریقی، داروهای جلوگیری‌کننده از پس‌زدن پیوند و برخی از دیگر داروهای شیمی درمانی می‌باشد.

لازم به ذکر است که داروهای ضد درد غیراستروئیدی طیف وسیعی را

شامل می‌شوند، بنابراین اگر نسبت به داروی خود مطمئن نیستید حتماً از پزشک و یا داروساز در مورد داروی ضد درد مصرفی خود مشاوری بگیرید.

الوپم® همچنین با برخی واکسن‌ها تداخل داشته و می‌تواند باعث کاهش پاسخ ایمنی به واکسن و بروز عوارض شدید شود. به علاوه این دارو نباید، با داروهای تضعیف‌کننده سیستم ایمنی استفاده شود.

نحوه آماده‌سازی محلول الوپم® برای انفوزیون وریدی به چه صورت است؟ (ویژه کادر درمان)



برای انحلال اولیه پودر و رقیق‌سازی ثانویه جهت انفوزیون وریدی داروی الوپم® باید از تکنیک آسپتیک استفاده شود.

ابتدا میزان دوز دارو و بر اساس آن تعداد ویال مورد نیاز برای هر بیمار را محاسبه نمایید. ویال‌های داروی الوپم® شامل دو دوز ۱۰۰ میلی‌گرم و ۵۰۰ میلی‌گرم است.

به هر ویال ۱۰۰ میلی گرمی الوپم® ۴/۲ میلی لیتر و به هر ویال ۵۰۰ میلی گرمی الوپم® ۲۰ میلی لیتر از محلول ۰/۹ درصد سدیم کلراید (بدون نگهدارنده) اضافه نمایید. غلظت محلول نهایی پس از رقیق سازی در هر دو دوز به ۲۵ میلی گرم در هر میلی لیتر می رسد. برای انحلال کامل پودر، ویال را روی سطح میز قرار دهید و به آرامی با حرکات چرخشی بگردانید.

محلول به دست آمده باید شفاف و بی رنگ تا زرد کم رنگ و یا زرد مایل به سبز باشد. pH این محلول باید بین ۶/۶ تا ۷/۸ باشد. این محلول غلیظ قبل از انفوزیون حتما نیاز به رقیق سازی مجدد دارد و باید بلافاصله بعد از تهیه مصرف شود.

ویال های الوپم® برای یک بار مصرف است. باقیمانده دارو را دور بریزید.

برای تهیه محلول انفوزیون، حجم مناسب از محلول غلیظ آماده شده (بر اساس دوز تجویز شده) را به محلول ۰/۹ درصد سدیم کلراید اضافه کرده

تا حجم نهایی محلول انفوزیون به ۱۰۰ میلی لیتر برسد. انفوزیون وریدی داروی الوپم® باید طی ۱۰ دقیقه انجام شود. محلول انفوزیون را بلافاصله بعد از آماده سازی انفوزیون کنید. جهت انحلال اولیه و رقیق سازی ثانویه تنها از محلول ۰/۹ درصد سدیم کلراید (بدون نگهدارنده) استفاده کنید. پمترکسد با رقیق کننده های حاوی کلسیم شامل محلول تزریقی رینگر لاکتات و محلول های تزریقی رینگر سازگاری ندارد. پمترکسد با ست های تزریق و بگ های محلول انفوزیون استاندارد از جنس پلی وینیل کلراید (پی وی سی) سازگاری دارد.

قبل از انفوزیون فرآورده را از جهت وجود ذرات معلق و تغییر رنگ حتما بررسی نمایید. در صورت مشاهده ذره و یا تغییر رنگ از استفاده از دارو برای بیمار خودداری کنید.

طبق صلاح دید پزشک معالج، ممکن است همزمان با الوپم® داروهای دیگری نیز تجویز گردد.

در صورت همراه بودن سیس پلاتین با الوپم® در یک رژیم درمانی، سیس پلاتین را با فاصله زمانی تقریباً ۳۰ دقیقه پس از پایان تزریق الوپم®، تقریباً به مدت ۲ ساعت انفوزیون نمایید.

دوز الوپم® جهت درمان چقدر است؟



دوز دارو بسته به نوع بیماری، سطح بدن، پاسخ به درمان و شرایط زمینه‌ای شما متفاوت است. پزشک معالج بر اساس این موارد، دوز مورد نیاز را برای شما تجویز خواهد کرد.

فواصل تجویز و طول دوره درمان با الوپم® چگونه است؟



فواصل تجویز دارو توسط پزشک تعیین می‌شود. به طور معمول الوپم® هر سه هفته یکبار تجویز می‌گردد. دوز دارو و فواصل مصرف آن بسته به نتایج آزمایش‌ها، وضعیت عمومی و میزان

پاسخ شما به درمان، ممکن است تغییر کند.

طول دوره درمان شما با داروی الوپم® نیز بسته به نوع بیماری، شرایط زمینه‌ای و میزان پاسخ به درمان متفاوت است.

جهت پیشگیری از بروز برخی عوارض خطرناک الوپم®، نیاز است تا مکمل اسید فولیک و آمپول ویتامین B₁₂ دریافت کنید. دریافت این دو مکمل بسیار مهم بوده و در مورد مقدار و نحوه مصرف آنها حتماً با پزشک یا داروساز خود مشورت کنید. به طور معمول مصرف روزانه نصف یا یک قرص اسید فولیک ۱ میلی‌گرمی از ۷ روز قبل شروع درمان با الوپم® آغاز شده و تا ۲۱ روز بعد از اتمام آخرین دوز درمانی الوپم® ادامه می‌یابد. آمپول ویتامین B₁₂ نیز بصورت ۱ میلی‌گرم ۷ روز قبل از شروع درمان با الوپم® و سپس هر ۹ هفته یکبار بصورت عضلانی تزریق می‌شود.

همچنین ممکن است پزشک معالج جهت کاهش برخی عوارض

الْوَيْم® (نظیر واکنش‌های پوستی حین تزریق) برای شما داروهای استروئیدی (یا کورتون) تجویز کند که در مورد مقدار و نحوه مصرف آنها به دقت به توصیه‌های پزشک‌تان توجه فرمایید. به طور معمول قرص دگزامتازون ۴ میلی‌گرمی را باید به صورت روزی دو بار در روز قبل از تجویز، روز بعد از تجویز و همان روز تجویز الوَیْم® (یعنی به مدت ۳ روز) دریافت کنید.

از آنجایی که مصرف همزمان الوَیْم® با داروی سیس‌پلاتین با افزایش احتمال بروز تهوع و استفراغ همراه است، ممکن است پزشک معالج داروهای را جهت کنترل این عارضه برای شما تجویز نماید.

الْوَيْم® می‌تواند موجب کاهش سلول‌های خونی شما - که در مبارزه با عفونت نقش مهمی دارند- شود. لذا نیاز است تا در فواصل منظم آزمایش خون انجام داده تا پزشک شما بر آن اساس، زمان‌های تزریق بعدی را تعیین کند.



در صورت مصرف بیش از حد الوَیْم® چه باید کرد؟

از آنجایی که داروی الوَیْم® تحت نظارت پزشک برای شما تجویز می‌شود، احتمال کمی وجود دارد که به اشتباه، دوز بیشتری از دارو به شما تزریق گردد.

چنانچه الوَیْم® بیشتر از دوزهای درمانی مناسب به شما تزریق شد، بلافاصله پزشک خود را در جریان بگذارید. در این شرایط پزشک درمان را متوقف کرده و ارزیابی‌های بالینی و آزمایشگاهی مناسب را انجام می‌دهد. در صورت لزوم ممکن است درمان علامتی برای شما انجام گیرد.



طی مصرف الوَیْم® چه موارد احتیاطی را باید همواره به خاطر داشته باشید؟

- شما در معرض خطر بیشتر ابتلا به عفونت قرار دارید. لذا دست‌های خود را مرتب با آب و صابون بشویید و از تماس با افراد مبتلا به

- عفونت، آنفولانزا، سرماخوردگی، آبله مرغان و سرخک خودداری کنید.
- در صورت مشاهده‌ی علائمی از عفونت، با پزشک خود تماس بگیرید.
- از آنجایی که ضمن دریافت الوپیم® ممکن است به راحتی دچار خونریزی شوید، از بروز هرگونه جراحت پیشگیری کنید.
- هنگام استفاده از اجسام تیز مانند ریش تراش یا ناخن گیر و همچنین در زمان مسواک زدن و یا استفاده از نخ یا خلال دندان، جوانب احتیاط را رعایت کنید. توصیه می‌شود از مسواک نرم و ریش تراش برقی استفاده نمایید.
- از انجام فعالیت‌ها یا ورزش‌هایی که ضمن انجام آنها احتمال بروز آسیب دیدگی یا کبودی وجود دارد، خودداری کنید.
- قبل از انجام هر مداخله‌ی دندانپزشکی و یا سایر اعمال جراحی با پزشک خود و پزشک بیهوشی مشورت کنید.
- در طول درمان با الوپیم® و حداقل تا سه ماه بعد از اتمام درمان، بدون

- مشورت با پزشک خود از تزریق هر نوع واکسنی خودداری نمایید.
- در طول درمان با الوپیم® از تماس با افرادی که اخیراً واکسن‌های زنده دریافت کرده‌اند خودداری کنید. زیرا ممکن است میکروب ناشی از واکسن وارد بدن شما شود. چنانچه این امر امکان پذیر نبود، از ماسک و پوشش مناسب بر روی بینی و دهان خود استفاده کنید. برخی از واکسن‌های زنده‌ی موجود در کشور ما شامل واکسن سه‌گانه یا MMR (سرخک، اوریون، سرخجه)، واکسن خوراکی فلج اطفال، واکسن آبله مرغان و واکسن حصبه می‌باشند.
- الوپیم® می‌تواند وارد مایعات بدن شما (از جمله ادرار، مدفوع یا محتویات استفراغ) شود. لذا حداقل تا ۴۸ ساعت بعد از تزریق الوپیم®، از تماس این مایعات با دست‌ها و سایر سطوح بدن خود خودداری کنید.
- افرادی که مراقبت از بیمار را بر عهده دارند باید در زمان نظافت بیمار از مایعات بدن، حمل زباله‌ها و یا تعویض لباس و پوشینه بهداشتی بیمار از دستکش پلاستیکی استفاده کنند و دست‌های

خود را قبل و بعد از پوشیدن دستکش بشویند. لباس و ملحفه‌ی بیمار باید به صورت جداگانه شسته شود.

- زباله های آغشته به مایعات بدن بیمار را در یک کیسه پلاستیکی قرار داده درب آن را کاملاً بسته و در سطل زباله قرار دهید.

- لیست تمام داروهایی را که مصرف می‌کنید (اعم از داروهای نسخه‌ای، فرآورده‌های گیاهی، ویتامین‌ها و داروهای بدون نسخه) به همراه داشته باشید و این لیست را به پزشک و داروساز خود بدهید. الوپم® ممکن است با برخی داروها ناسازگار باشد.

- قبل از مصرف فرآورده‌های حاوی آسپیرین، رقیق‌کننده‌های خون، سیر، جین‌سینگ، جینکو، داروهای ضد درد (مانند ایبوپروفن)، ویتامین E و یا ترکیباتی مشابه با پزشک و داروساز خود مشورت کنید. مصرف همزمان این داروها با الوپم® ممکن است موجب افزایش خطر بروز خونریزی شود.

- در صورتی که خانم هستید و در سنین باروری قرار دارید، از روش‌های مناسب پیشگیری از بارداری در طول درمان با این دارو و تا ۶ ماه بعد از اتمام مصرف استفاده کنید تا از عدم بروز بارداری طی مصرف دارو مطمئن شوید. توصیه می‌شود همزمان از دو روش پیشگیری از بارداری استفاده نمایید.

- در صورتی که آقا هستید و روابط جنسی دارید، جهت جلوگیری از بارداری همسر خود، از یک روش مطمئن پیشگیری از بارداری استفاده کنید. توصیه می‌شود حداقل تا ۳ ماه پس از اتمام دوره‌ی درمان با الوپم® از اقدام برای فرزندآوری خودداری نمایید.

- الوپم® ممکن است در برخی افراد سبب خستگی و خواب‌آلودگی گردد، در صورت وجود این علائم از رانندگی و کار با ماشین‌آلات بپرهیزید.

- در صورتی که سابقه رادیوتراپی داشته‌اید و بعد از مصرف الوپم® دچار بروز عارضه پوستی در ناحیه رادیوتراپی خود شدید (مانند

بروز چه علائمی را باید فوراً به پزشک اطلاع دهید؟



- الوپم® می‌تواند منجر به بروز واکنش‌های حساسیتی شدید و حتی تهدیدکننده‌ی حیات شود که مستلزم مداخله‌ی سریع پزشکی است. لذا در صورت بروز این علائم فوراً پزشک خود را در جریان بگذارید.

آیا می‌دانید علائم واکنش حساسیتی چیست؟



- گر گرفتگی، بشورات جلدی، کهیر، قرمز شدن کل بدن، خارش، تاول، پوسته پوسته شدن پوست
- تورم ناگهانی در صورت، لب‌ها، زبان، گلو، اشکال در بلع
- خس خس سینه، تنگی نفس، مشکل در نفس کشیدن یا صحبت کردن، خشن شدن غیر معمول صدا
- افت فشار خون، افزایش ضربان قلب، ضربان قلب نامنظم
- تب یا لرز

التهاب و یا پوسته پوسته شدن) حتماً پزشک خود را مطلع سازید.

- با توجه به احتمال بروز عارضه سمیت پوستی جدی و تهدیدکننده حیات به دنبال مصرف الوپم®، در صورت بروز عوارض پوستی حتماً پزشک خود را مطلع سازید.

- تمام داروهای مکمل درمان، مانند فولیک اسید خوراکی و یا تزریق‌های ویتامین B12 خود را مطابق دستور پزشک ادامه دهید و از قطع خودسرانه آن بپرهیزید.

- با توجه به عارضه تهوع و استفراغ طی مصرف الوپم®، خوردن وعده‌های کوچک غذا، محافظت مناسب از دهان، مکیدن آب‌نبات‌های بدون شکر و جویدن آدامس بدون شکر می‌تواند کمک‌کننده باشد.

- در طی زمان انفوزیون الوپم® از دست زدن به چشم‌ها، بینی و دهان خود خودداری کنید. حتماً پس از تزریق دارو دست‌های خود را با آب و صابون بشویید.

- در صورت بروز علائمی چون افزایش سریع وزن، تنگی نفس، درد و ناراحتی قفسه سینه، ضعف و خستگی بسیار شدید، تنفس نامنظم، ضربان قلب نامنظم، تورم بیش از حد دست‌ها، پاها، مچ و قوزک پا با پزشک خود تماس بگیرید. این علائم می‌توانند نشانه‌های احتباس مایع (یا ادم) در بدن شما باشند.
- در صورت بروز علائمی نظیر تب، تورم لثه‌ها، زخم‌های دردناک دهانی، علائم سرماخوردگی یا آنفلوآنزا، گلو درد، رنگ‌پریدگی، خونریزی یا کبودی، زخم‌های پوستی، ادرار قرمز یا صورتی رنگ، ضربان قلب تند، احساس سبکی سر و تنگی نفس با پزشک خود تماس بگیرید. این علائم می‌توانند نشانه‌های سرکوب مغز استخوان باشند.
- در صورت بروز علائمی نظیر تب، لرز، تعریق، گلودرد خیلی شدید، درد گوش‌ها و سینوس، سرفه، خلط زیاد یا تغییر رنگ در خلط، زخم دهانی، عدم بهبود زخم، خارش یا درد مقعد و احساس درد هنگام دفع ادرار با پزشک خود تماس بگیرید. این علائم می‌توانند نشانه‌های عفونت باشند.

- در صورت بروز علائمی نظیر تورم، افزایش وزن ناگهانی، کاهش یا قطع ادرار و مشکل در ادرار کردن با پزشک خود تماس بگیرید. این علائم می‌توانند نشانه‌های بروز مشکلات کلیوی باشند.
- در صورت بروز علائمی نظیر دردهای عضلانی، احساس تشنگی شدید یا عطش، تعریق شدید، عدم توانایی ادرار کردن و خشکی یا داغ شدن پوست با پزشک خود تماس بگیرید. این علائم می‌توانند نشانه‌های کم آبی بدن شما باشند.
- در صورت بروز علائمی نظیر تب، گلودرد، تورم در صورت یا زبان، احساس سوزش چشم‌ها و احساس درد در ناحیه‌ی پوست که به دنبال ظاهر شدن بثورات صورتی یا قرمز رنگ بر روی پوست (بخصوص در ناحیه‌ی صورت و تنه) ایجاد شده و سبب ایجاد تاول و پوسته می‌گردد، با پزشک خود تماس بگیرید. این علائم می‌توانند نشانه‌های واکنش‌های شدید پوستی باشند.
- همچنین در صورت اسهال و استفراغ شدید که ادامه‌دار باشد فوراً با

پزشک خود تماس بگیرید.

- در صورتی که علی‌رغم استفاده از روش‌های پیشگیری مطمئن، حین مصرف دارو باردار شدید، حتماً پزشک خود را مطلع سازید.
- عوارضی که در طول درمان از بین نرفته‌اند و یا تشدید شدند را به پزشک خود اطلاع دهید.



الوپیوم® ممکن است چه اثرات نامطلوبی داشته باشد؟

مانند تمامی داروهای دیگر، الوپیوم® نیز می‌تواند موجب بروز عوارض ناخواسته‌ای شود.

قابل ذکر است که این عوارض در همه افراد مصرف کننده بروز نخواهد کرد. به نظر می‌رسد سالمندان نسبت به بروز برخی عوارض مانند عوارض کلیوی حساس‌تر باشند.

عوارضی که در اینجا نام برده می‌شوند، همه عوارض احتمالی

الوپیوم® را شامل نمی‌شوند. جهت کسب اطلاعات بیشتر در این زمینه از پزشک یا داروساز خود کمک بگیرید.



آیا می‌دانید منظور از عوارض بسیار شایع چیست؟

عارضه‌ای بسیار شایع است که در بیش از ۱۰٪ افراد مصرف کننده دارو اتفاق بیافتد یا به عبارتی از هر ۱۰ نفر حداقل یک نفر این عارضه را تجربه کنند.



آیا می‌دانید منظور از عوارض شایع چیست؟

عارضه‌ای شایع است که در ۱-۱۰٪ افراد مصرف کننده دارو اتفاق بیافتد.



آیا می‌دانید منظور از عوارض نادر چیست؟

عارضه‌ای نادر است که در کمتر از ۱٪ افراد مصرف کننده دارو اتفاق بیافتد.

شدت عوارض جانبی الوپم® بسته به نوع بیماری، دوز دارو، میزان عملکرد کبدی و داروهای مصرفی همزمان می‌تواند بیشتر یا کمتر شود.

عوارض بسیار شایع الوپم® عبارتند از:

- احساس خستگی (بخصوص در چند روز اول پس از تزریق الوپم®)
- بشورات پوستی که معمولاً در فواصل بین تزریق‌های الوپم® بروز کرده و تا زمان تزریق بعدی از بین می‌روند.
- بی‌اشتهایی، تهوع، استفراغ، اسهال، یبوست، التهاب دهان و لب‌ها
- خونریزی که ممکن است با علائمی مانند خونریزی از لثه، مدفوع تیره رنگ و کبودی‌های زیر پوست بروز کند.
- کم‌خونی، کاهش گلبول‌های سفید خونی
- گلودرد چرکی

عوارض شایع الوپم® عبارتند از:

- تورم
- تب
- خارش، ریزش مو، قرمزی پوست
- یبوست، کاهش وزن، درد شکمی
- کاهش پلاکت‌های خونی، تب نوتروپنی
- افزایش آنزیم‌های کبدی
- نوروپاتی حسی و حرکتی
- ورم ملتحمه چشم، افزایش اشک چشم
- کاهش عملکرد کلیه
- واکنش حساسیتی
- عفونت

عوارض نادر و یا تهدیدکننده حیات الوُپم® عبارتند از :

اختلالات ریتم قلب، التهاب روده، کاهش آب بدن، التهاب مری، انسداد در سیستم گوارش، آنمی همولایتیک، نارسایی کبد و کیسه صفرا، افزایش فشار خون، التهاب پانکراس، مشکلات ریوی، کاهش سلول‌های خونی، ایسکمی محیطی، آمبولی ریوی، نارسایی کلیوی، سندرم استیون-جانسون، سنکوب، ترومبوز و آمبولی، توکسیک اپیدرمال نکروزیس، تاکی‌کاردی بطنی، واکنش پوستی شبه آفتاب‌سوختگی، شوک آنافیلاکسی و دیابت نفروژنیک



الوُپم® را در چه شرایطی باید نگهداری کرد؟

الوُپم® را قبل از باز کردن باید در دمای بین ۱۵ تا ۳۰ درجه سانتی‌گراد و دور از تابش مستقیم نور (داخل جعبه اصلی) نگهداری نمایید.

به علت احتمال ایجاد آلودگی میکروبی، فرآورده بعد از رقیق‌سازی اولیه باید فوراً مصرف شود.

الوُپم® نباید بعد از موعد تاریخ انقضا که بر روی آن درج شده است، مصرف شود.

توجه: فرآورده بصورت پودر سفید مایل به زرد روشن یا زرد-سبز بوده و بعد از رقیق‌سازی محلولی شفاف و بی‌رنگ یا با رنگ سفید مایل به زرد-سبز خواهد بود.

پس از آماده‌سازی فرآورده باید شفاف و عاری از ذره باشد، در غیر این صورت از مصرف آن خودداری کنید.



نکات کلی که ضمن مصرف الوپم® باید همواره به یاد داشته باشید:

- در صورتی که علائم و مشکلات مربوط به بیماری تان بهبود نیافته و یا بدتر شد، با پزشک خود تماس بگیرید.
- داروهای خود را با دیگران سهیم نشوید و نیز از مصرف داروهای افراد دیگر خودداری کنید.
- از مصرف الوپم® در شرایطی که به جز موارد تجویز شده توسط پزشک خودداری کنید.
- تمام داروهای خود از جمله الوپم® را به دور از دید و دسترس کودکان و نیز حیوانات خانگی قرار دهید.
- روش صحیح دور انداختن داروهای بلااستفاده را بیاموزید.
- قبل از شروع مصرف هر داروی جدیدی اعم از داروهای نسخه‌ای، بدون نسخه، فرآورده‌های طبیعی یا گیاهی و ویتامین‌ها، با

پزشک یا داروساز خود مشورت کنید.

- الوپم® تنها توسط پزشک فوق تخصص انکولوژی قابل تجویز است.
- چنانچه در مورد الوپم® سوالی در ذهن دارید که در این دفترچه به آن پاسخی داده نشده است، با پزشک، داروساز و یا سایر اعضای کادر درمان تماس بگیرید.



هشدار برای اعضای کادر درمان

مانند سایر داروهای سایتوتوکسیک، آماده‌سازی و کار کردن با الوپم® نیازمند رعایت احتیاط‌های ویژه است. جهت کسب اطلاعات بیشتر می‌توانید به گایدلاین‌های مفید بین‌المللی که توسط OSHA، NIOSH و ASHP ارائه شده است و یا از اطلاعاتی که در بروشور انگلیسی فرآورده آورده شده است، استفاده بفرمایید. همچنین برای آگاهی از روش آماده‌سازی پودر الوپم® برای تهیه‌ی محلول غلیظ جهت تهیه‌ی محلول انفوزیون نیز به راهنمای انگلیسی فرآورده مراجعه کنید.

تاریخ آخرین بازنگری:

سپتامبر ۲۰۱۸ برابر با شهریور ماه ۱۳۹۷



ساخت شرکت نانوفناوران دارویی الوند
تهران-ایران

ایران، تهران، خیابان کارگر شمالی، شماره ۱۴۶۲، مرکز رشد واحدهای
فناوری فرآورده‌های دارویی دانشگاه علوم پزشکی تهران

کد پستی: ۱۴۳۹۹۵۵۹۹۱

تلفن: ۰۲۱-۸۸۰۲۰۵۷۹

فاکس: ۰۲۱-۸۸۰۲۰۵۹۷

پست الکترونیکی: info@nanoalvand.com

وب سایت: www.nanoalvand.com

پاسخگویی ۲۴ ساعته مرکز حمایت از بیمار: ۰۲۱-۴۲۵۹۳

Alvopem[®]

Pemetrexed

Powder for Concentrate for
Solution for Infusion

**Read all of this leaflet carefully for complete
instruction**

1. INDICATIONS AND USAGE

1.1. Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)

PEMETREXED is indicated:

- in combination with cisplatin for the initial treatment of patients with locally advanced or metastatic, non-squamous, non-small cell lung cancer (NSCLC).
- in combination with carboplatin and pembrolizumab for the initial treatment of patients with metastatic, non-squamous NSCLC. This indication is approved under accelerated approval based on tumor response rate and progression-free survival. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in the confirmatory trials.
- as a single agent for the maintenance treatment of patients with locally advanced or metastatic, non-squamous NSCLC whose disease has not progressed after four cycles of platinum-based first-line chemotherapy.

- as a single agent for the treatment of patients with recurrent, metastatic non squamous, NSCLC after prior chemotherapy.

Limitations of use: PEMETREXED is not indicated for the treatment of patients with squamous cell, non-small cell lung cancer.

1.2. Mesothelioma:

PEMETREXED in combination with cisplatin is indicated for the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma whose disease is unresectable or who are otherwise not candidates for curative surgery.

2. DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1. Recommended Dosage for Non-Squamous NSCLC

- The recommended dose of PEMETREXED when administered with cisplatin for initial treatment of NSCLC in patients with a creatinine clearance (calculated by Cockcroft-Gault equation) of 45 mL/min or greater is 500 mg/m² as an intravenous

infusion over 10 minutes administered prior to cisplatin on Day 1 of each 21-day cycle for up to six cycles in the absence of disease progression or unacceptable toxicity.

- The recommended dose of PEMETREXED for maintenance treatment of NSCLC in patients with a creatinine clearance (calculated by Cockcroft-Gault equation) of 45 mL/min or greater is 500 mg/m² as an intravenous infusion over 10 minutes on Day 1 of each 21-day cycle until disease progression or unacceptable toxicity after four cycles of platinum-based first-line chemotherapy.
- The recommended dose of PEMETREXED for treatment of recurrent NSCLC in patients with a creatinine clearance (calculated by Cockcroft-Gault equation) of 45 mL/min or greater is 500 mg/m² as an intravenous infusion over 10 minutes on Day 1 of each 21-day cycle until disease progression or unacceptable toxicity.

- The recommended dose of PEMETREXED when administered with carboplatin and pembrolizumab for the initial treatment of NSCLC in patients with a creatinine clearance (calculated by Cockcroft-Gault equation) of 45 mL/min or greater is 500 mg/m² administered as an intravenous infusion over 10 minutes prior to carboplatin on Day 1 of each 21-day cycle for 4 cycles. Following completion of platinum-based therapy, PEMETREXED may be administered as maintenance therapy, alone or with pembrolizumab, until disease progression or unacceptable toxicity. Pembrolizumab should be administered prior to PEMETREXED when given on the same day. Please refer to the full prescribing information for pembrolizumab and for carboplatin.

2.2. Recommended Dosage for Mesothelioma

The recommended dose of PEMETREXED when administered with cisplatin in patients with a creatinine clearance (calculated by Cockcroft-Gault

equation) of 45 mL/min or greater is 500 mg/m² as an intravenous infusion over 10 minutes on Day 1 of each 21-day cycle until disease progression or unacceptable toxicity.

Renal Impairment

PEMETREXED dosing recommendations are provided for patients with a creatinine clearance (calculated by Cockcroft-Gault equation) of 45 mL/min or greater. There is no recommended dose for patients whose creatinine clearance is less than 45 mL/min.

2.3. Premedication Regimen and Concurrent Medications: Vitamin Supplementation:

Instruct patients to initiate folic acid 400 mcg to 1000 mcg orally once daily beginning 7 days before the first dose of PEMETREXED for injection. Continue folic acid during the full course of therapy and for 21 days after the last dose of PEMETREXED for injection.

Administer vitamin B₁₂ 1 mg intramuscularly 1 week prior to the first dose of PEMETREXED for

injection and every 3 cycles thereafter. Subsequent vitamin B₁₂ injections may be given the same day as treatment with PEMETREXED.

Do not substitute oral vitamin B₁₂ for intramuscular vitamin B₁₂.

Corticosteroids:

Administer dexamethasone 4 mg by mouth twice daily the day before, the day of, and the day after PEMETREXED administration

2.4. Dosage Modification of Ibuprofen in Patients with Mild to Moderate Renal Impairment Receiving PEMETREXED

In patients with creatinine clearances between 45 mL/min and 79 mL/min, modify administration of ibuprofen as follows:

- Avoid administration of ibuprofen for 2 days before, the day of, and 2 days following administration of PEMETREXED.

- Monitor patients more frequently for myelosuppression, renal, and gastrointestinal toxicity, if concomitant administration of ibuprofen cannot be avoided.

2.5. Dosage Modifications for Adverse Reactions

Obtain complete blood count on Days 1, 8, and 15 of each cycle. Assess creatinine clearance prior to each cycle. Do not administer PEMETREXED if the creatinine clearance is less than 45 mL/min.

Delay initiation of the next cycle of PEMETREXED until:

- recovery of non-hematologic toxicity to Grade 0-2,
- absolute neutrophil count (ANC) is 1500 cells/mm³ or higher, and
- platelet count is 100,000 cells/mm³ or higher.

Upon recovery, modify the dosage of PEMETREXED in the next cycle as specified in Table 1.

For dosing modifications for cisplatin, refer to the prescribing information for cisplatin.

Table 1: Recommended Dosage Modifications for Adverse Reactions^a

Toxicity in Most Recent Treatment Cycle	PEMETREXED Dose Modification for Next Cycle
Myelosuppressive toxicity	
ANC less than 500/mm ³ and platelets greater than or equal to 50,000/mm ³ OR Platelet count less than 50,000/mm ³ without bleeding.	75% of previous dose
Platelet count less than 50,000/mm ³ without bleeding.	50% of previous dose
Recurrent Grade 3 or 4 myelosuppression after 2 dose reductions	Discontinue
Non-hematologic toxicity	

Any Grade 3 or 4 toxicities EXCEPT mucositis or neurologic toxicity OR Diarrhea requiring hospitalization	75% of previous dose
Grade 3 or 4 mucositis	50% of previous dose
Renal toxicity	Withhold until creatinine clearance is 45 mL/min or greater
Grade 3 or 4 neurologic toxicity	Permanently discontinue
Recurrent Grade 3 or 4 non-hematologic toxicity after 2 dose reductions	Permanently discontinue
Severe and life-threatening Skin Toxicity	Permanently discontinue
Interstitial Pneumonitis	Permanently discontinue

^a National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events version 2 (NCI CTCAE v2).

2.6. Preparation and Administration Precautions:

As with other potentially toxic anticancer agents, care should be exercised in the handling and preparation of infusion solutions of PEMETREXED. The use of gloves is recommended. If a solution of PEMETREXED contacts the skin, wash the skin immediately and thoroughly with soap and water. If PEMETREXED contacts the mucous membranes, flush thoroughly with water. Several published guidelines for handling and disposal of anticancer agents are available.

PEMETREXED is not a vesicant. There is no specific antidote for extravasation of PEMETREXED. To date, there have been few reported cases of PEMETREXED extravasation, which were not assessed as serious by the investigator. PEMETREXED extravasation should be managed with local standard practice for extravasation as with other non-vesicants.

2.7. Preparation for Intravenous Administration:

Use aseptic technique during the reconstitution and further dilution of PEMETREXED for intravenous infusion administration.

Calculate the dose of PEMETREXED and determine the number of vials needed. Vials contain either 100 mg or 500 mg of PEMETREXED for injection. The vials contain an excess of PEMETREXED to facilitate delivery of label amount.

Reconstitute each 100-mg vial with 4.2 mL of 0.9% Sodium Chloride Injection (preservative free). Reconstitute each 500-mg vial with 20 mL of 0.9% Sodium Chloride Injection (preservative free). Reconstitution of either size vial gives a solution containing 25 mg/mL PEMETREXED. Gently swirl each vial until the powder is completely dissolved. The resulting solution is clear and ranges in color from colorless to yellow or green-yellow without adversely affecting product quality. The pH of the

reconstituted PEMETREXED solution is between 6.6 and 7.8. **FURTHER DILUTION IS REQUIRED.**

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. If particulate matter is observed, do not administer.

An appropriate quantity of the reconstituted PEMETREXED solution must be further diluted into a solution of 0.9% Sodium Chloride Injection (preservative free), so that the total volume of solution is 100 mL. PEMETREXED is administered as an intravenous infusion over 10 minutes.

Reconstitution and further dilution prior to intravenous infusion is only recommended with 0.9% Sodium Chloride Injection (preservative free). PEMETREXED is physically incompatible with diluents containing calcium, including Lactated Ringer's Injection, USP and Ringer's Injection, USP and therefore these should not

be used. Coadministration of PEMETREXED with other drugs and diluents has not been studied, and therefore is not recommended. PEMETREXED is compatible with standard polyvinyl chloride (PVC) administration sets and intravenous solution bags.

2.8. Stability:

Unopened vials of PEMETREXED are stable until the date indicated on the package when stored in the original package protected from light.

PEMETREXED contains no antimicrobial preservative. Reconstituted PEMETREXED should be administered immediately after preparation because of microbiological concerns. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of user.

3. DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

ALVOPEM®, Pemetrexed for injection, is a white to either light-yellow or green-yellow lyophilized powder available in sterile single-use vials containing 100 mg or 500 mg PEMETREXED.

4. COMPATIBILITY

4.1. Stability:

PEMETREXED for Injection, is stable in D₅W, NS. PEMETREXED physically **incompatible** with calcium-containing products, including Ringer's and lactated Ringer's injection.

4.2. Y-site administration:

Compatible: Acyclovir, amifostine, amikacin, aminophylline, ampicillin, ampicillin/sulbactam, aztreonam, bumetanide, buprenorphine, butorphanol, carboplatin, cefuroxime, cimetidine, cisplatin, clindamycin, cyclophosphamide, cytarabine, dexamethasone sodium phosphate,

dexrazoxane, diphenhydramine, docetaxel, dopamine, enalaprilat, famotidine, fluconazole, fluorouracil, ganciclovir, granisetron, haloperidol, heparin, hydromorphone, hydroxyzine, ifosfamide, leucovorin calcium, lorazepam, mannitol, meperidine, mesna, methylprednisolone sodium succinate, metoclopramide, morphine, paclitaxel, potassium chloride, promethazine, ranitidine, sodium bicarbonate, ticarcillin/clavulanate potassium, trimethoprim/sulfamethoxazole, vancomycin, vinblastine, vincristine, zidovudine.

Incompatible: Amphotericin B, calcium gluconate, cefazolin, cefotaxime, cefotetan, cefoxitin, ceftazidime, chlorpromazine, ciprofloxacin, dobutamine, doxorubicin, doxycycline, droperidol, gemcitabine, gentamicin, irinotecan, metronidazole, minocycline, mitoxantrone, nalbuphine, ondansetron, prochlorperazine edisylate, tobramycin, topotecan.

Variable (consult detailed reference): Ceftriaxone.

5. CONTRAINDICATIONS

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients, Breast-feeding, Concomitant yellow fever vaccine.

6. WARNINGS AND PRECAUTIONS:

6.1. Requirement for Premedication and Concomitant Medication to Reduce Toxicity:

PEMETREXED can cause severe myelosuppression resulting in a requirement for transfusions and which may lead to neutropenic infection. The risk of myelosuppression is increased in patients who do not receive vitamin supplementation.

Vitamin Supplementation: Prior to treatment with PEMETREXED, initiate supplementation with oral folic acid and intramuscular vitamin B₁₂ to reduce the severity of hematologic and gastrointestinal toxicity of PEMETREXED. Do not substitute oral vitamin B₁₂ for intramuscular vitamin B₁₂.

Corticosteroids: Administer dexamethasone the day

before, the day of, and the day after PEMETREXED administration.

6.2. Bone Marrow Suppression:

PEMETREXED can suppress bone marrow function, as manifested by neutropenia, thrombocytopenia, and anemia (or pancytopenia).

Myelosuppression is usually the dose-limiting toxicity. Dose reductions for subsequent cycles are based on nadir ANC, platelet count, and maximum nonhematologic toxicity seen in the previous cycle. Do not administer PEMETREXED until the ANC is at least 1500 cells/mm³ and platelet count is at least 100000 cells/mm³. Permanently reduce PEMETREXED in patients with an ANC of less than 500 cells/mm³ or platelet count of less than 50,000 cells/mm³ in previous cycles.

6.3. Decreased Renal Function:

PEMETREXED can cause severe, and sometimes fatal, renal toxicity. PEMETREXED is primarily eliminated

unchanged by renal excretion. No dosage adjustment is needed in patients with creatinine clearance ≥ 45 mL/min. Insufficient numbers of patients have been studied with creatinine clearance < 45 mL/min to give a dose recommendation. Therefore, PEMETREXED should not be administered to patients whose creatinine clearance is < 45 mL/min.

6.4. Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Pemetrexed is mainly eliminated unchanged renally by tubular secretion and to a lesser extent by glomerular filtration. Concomitant administration of nephrotoxic drugs (e.g., aminoglycoside, loop diuretics, platinum compounds, cyclosporin) could potentially result in delayed clearance of pemetrexed. This combination should be used with caution. If necessary, creatinine clearance should be closely monitored.

Concomitant administration of substances that are

also tubularly secreted (e.g., probenecid, penicillin) could potentially result in delayed clearance of pemetrexed. Caution should be made when these drugs are combined with pemetrexed. If necessary, creatinine clearance should be closely monitored.

In patients with normal renal function (creatinine clearance ≥ 80 mL/min), high doses of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, such as ibuprofen > 1600 mg/day) and acetylsalicylic acid at higher doses (≥ 1.3 g daily) may decrease pemetrexed elimination and, consequently, increase the occurrence of pemetrexed adverse events. Therefore, caution should be made when administering higher doses of NSAIDs or acetylsalicylic acid, concurrently with pemetrexed to patients with normal function (creatinine clearance ≥ 80 mL/min). In patients with mild to moderate renal insufficiency (creatinine clearance from 45 to 79 mL/min), the concomitant administration of pemetrexed with NSAIDs (e.g.,

ibuprofen) or acetylsalicylic acid at higher doses should be avoided for 2 days before, on the day of, and 2 days following pemetrexed administration.

In the absence of data regarding potential interaction with NSAIDs having longer half-lives such as piroxicam or rofecoxib, the concomitant administration with pemetrexed in patients with mild to moderate renal insufficiency should be interrupted for at least 5 days prior to, on the day of, and at least 2 days following pemetrexed administration. If concomitant administration of NSAIDs is necessary, patients should be monitored closely for toxicity, especially myelosuppression and gastrointestinal toxicity.

Pemetrexed undergoes limited hepatic metabolism. Results from in vitro studies with human liver microsomes indicated that pemetrexed would not be predicted to cause clinically significant inhibition of the metabolic clearance of drugs metabolised by CYP3A, CYP2D6, CYP2C9, and CYP1A2.

Interactions Common to all Cytotoxics

Due to the increased thrombotic risk in patients with cancer, the use of anticoagulation treatment is frequent. The high intra-individual variability of the coagulation status during diseases and the possibility of interaction between oral anticoagulants and anti-cancer chemotherapy require increased frequency of INR (International Normalised Ratio) monitoring, if it is decided to treat the patient with oral anticoagulants.

6.5. Required Laboratory Monitoring:

Obtain a complete blood count and renal function tests at the beginning of each cycle and as needed. Do not initiate a cycle of treatment unless the ANC is ≥ 1500 cells/mm³, the platelet count is $\geq 100,000$ cells/mm³, and creatinine clearance is ≥ 45 mL/min.

6.6. Embryo-Fetal Toxicity:

Based on its mechanism of action, PEMETREXED can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. If PEMETREXED is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus. Women of childbearing potential should be advised to avoid becoming pregnant. Women should be advised to use effective contraceptive measures to prevent pregnancy during treatment with PEMETREXED.

6.7. Bullous and Exfoliative Skin Toxicity

Serious and sometimes fatal, bullous, blistering and exfoliative skin toxicity, including cases suggestive of Stevens-Johnson Syndrome/Toxic epidermal necrolysis can occur with PEMETREXED. Permanently discontinue PEMETREXED for severe and life-threatening bullous, blistering or exfoliating skin toxicity.

6.8. Interstitial Pneumonitis

Serious interstitial pneumonitis, including fatal cases, can occur with PEMETREXED treatment. Withhold PEMETREXED for acute onset of new or progressive unexplained pulmonary symptoms such as dyspnea, cough, or fever pending diagnostic evaluation. If pneumonitis is confirmed, permanently discontinue PEMETREXED.

The effect of third-space fluid, such as pleural effusion or ascites, on pemetrexed is not fully defined. A Phase 2 study of pemetrexed in 31 solid tumour patients with stable third-space fluid demonstrated no difference in pemetrexed dose normalized plasma concentrations or clearance compared to patients without third-space fluid collections. Thus, drainage of third-space fluid collection prior to PEMETREXED treatment should be considered, but may not be necessary.

6.9. Radiation Recall

Radiation recall can occur with PEMETREXED in patients who have received radiation weeks to years previously. Monitor patients for inflammation or blistering in areas of previous radiation treatment.

Permanently discontinue PEMETREXED for signs of radiation recall.

6.10. Gastrointestinal toxicity

Due to the gastrointestinal toxicity of PEMETREXED given in combination with cisplatin, severe dehydration has been observed. Therefore, patients should receive adequate anti-emetic treatment and appropriate hydration prior to and/or after receiving treatment.

6.11. Cardiovascular events

Serious cardiovascular events, including myocardial infarction and cerebrovascular events, have been uncommonly reported during clinical studies with

pemetrexed, usually when given in combination with another cytotoxic agent. Most of the patients in whom these events have been observed had pre-existing cardiovascular risk factors.

6.12. Genetically damaging effects

Pemetrexed can have genetically damaging effects. Sexually mature males are advised not to father a child during the treatment and up to 3 months thereafter. Contraceptive measures or abstinence are recommended. Owing to the possibility of pemetrexed treatment causing irreversible infertility, men are advised to seek counselling on sperm storage before starting treatment.

Women of childbearing potential must use effective contraception during treatment with pemetrexed.

7. ADVERSE REACTIONS

Adverse reactions and incidences reported are associated with monotherapy.

>10%:

Central nervous system: Fatigue (18% to 34%; dose-limiting)

Dermatologic: Rash/desquamation (10% to 14%)

Gastrointestinal: Nausea (12% to 31%), anorexia (19% to 22%), vomiting (6% to 16%), stomatitis (5% to 15%), diarrhea (5% to 13%)

Hematologic: Anemia (15% to 19%; grades 3/4: 3% to 5%), leukopenia (6% to 12%; grades 3/4: 2% to 4%), neutropenia (6% to 11%; grades 3/4: 3% to 5%; dose-limiting; nadir: 8-10 days; recovery: 4-8 days after nadir)

Respiratory: Pharyngitis (15%)

1% to 10%:

Cardiovascular: Edema (1% to 5%)

Central nervous system: Fever (1% to 8%)

Dermatologic: Pruritus (1% to 7%), alopecia (1% to 6%), erythema multiforme ($\leq 5\%$)

Gastrointestinal: Constipation (1% to 6%), weight loss (1%), abdominal pain ($\leq 5\%$)

Hematologic: Thrombocytopenia (1% to 8%; grades 3/4: 2%; dose-limiting), febrile neutropenia (grades 3/4: 2%)

Hepatic: ALT increased (8% to 10%; grades 3/4: $\leq 2\%$), AST increased (7% to 8%; grades 3/4: $\leq 1\%$)

Neuromuscular & skeletal: Sensory neuropathy ($\leq 9\%$), motor neuropathy ($\leq 5\%$)

Ocular: Conjunctivitis ($\leq 5\%$), lacrimation increased ($\leq 5\%$)

Renal: Creatinine increased/creatinine clearance decreased (1% to 5%)

Miscellaneous: Allergic reaction/hypersensitivity ($\leq 5\%$), infection ($\leq 5\%$), sepsis (1%)

<1% (Limited to important or life-threatening):

Arrhythmia, colitis, dehydration, esophagitis, gastrointestinal obstruction, hemolytic anemia,

hepatobiliary failure, hypertension, interstitial pneumonitis, pancreatitis, pancytopenia, peripheral ischemia, pulmonary embolism, radiation recall (median onset: 6 days; range: 1-35 days), renal failure, Stevens-Johnson syndrome, supraventricular arrhythmia, syncope, thrombosis/embolism, toxic epidermal necrolysis, ventricular tachycardia, Nephrogenic diabetes, anaphylactic shock, renal tubular necrosis

8. DRUG INTERACTIONS

8.1. Risk C (Monitor therapy):

Coccidioidin Skin Test, Denosumab, Sipuleucel-T, Trastuzumab, Vaccines (Inactivated)

8.2. Risk D (Consider therapy modification):

Echinacea, Leflunomide, NSAID (Nonselective), Roflumilast

8.3. Risk X (Avoid Combination):

BCG, Clozapine, Natalizumab, Pimecrolimus,

Tacrolimus (Topical), Tofacitinib, Vaccines (Live)

9. USE IN SPECIAL POPULATIONS

9.1. Pregnancy:

Pregnancy Risk Factor: **D**

Pregnancy Implications: Adverse effects (embryotoxicity, fetotoxicity and teratogenicity) were observed in animal reproduction studies. Based on the mechanism of action, may cause fetal harm if administered to a pregnant woman. Women of childbearing potential should have a negative serum pregnancy test prior to treatment and should use effective contraceptive measures to avoid becoming pregnant during treatment and for at least 6 months after the final dose of PEMETREXED. Irreversible infertility has been reported in males; prior to receiving treatment, males should be counseled on sperm storage. It is recommended that males receiving therapy use effective contraceptive measures and not father a

child during, and for up to 3 months after therapy.

9.2. Nursing Mothers:

Enters breast milk/not recommended

Breast-Feeding Considerations: The decision to continue or discontinue breast-feeding during therapy should take into account the risk of exposure to the infant and the benefits of treatment to the mother.

9.3. Elderly:

PEMETREXED is known to be substantially excreted by the kidney, and the risk of adverse reactions to this drug may be greater in patients with impaired renal function. Renal function monitoring is recommended with administration of PEMETREXED.

No dose reductions other than those recommended for all patients are necessary for patients 65 years of age or older.

9.4. Pediatrics:

Efficacy of PEMETREXED in pediatric patients has not been demonstrated.

9.5. Patients with Hepatic Impairment:

There was no effect of elevated AST, ALT, or total bilirubin on the pharmacokinetics of PEMETREXED. However, no formal studies have been conducted to examine the pharmacokinetics of PEMETREXED in patients with hepatic impairment.

9.6. Patients with Renal Impairment:

PEMETREXED is known to be primarily excreted by the kidneys. Decreased renal function will result in reduced clearance and greater exposure (AUC) to PEMETREXED compared with patients with normal renal function. Cisplatin coadministration with PEMETREXED has not been studied in patients with moderate renal impairment.

10. OVERDOSAGE

There have been few cases of PEMETREXED overdose. Reported toxicities included neutropenia, anemia, thrombocytopenia, mucositis, and rash. Anticipated complications of overdose include bone marrow suppression as manifested by neutropenia, thrombocytopenia, and anemia. In addition, infection with or without fever, diarrhea, and mucositis may be seen. If an overdose occurs, general supportive measures should be instituted as deemed necessary by the treating physician.

No drugs are approved for the treatment of pemetrexed overdose. Based on animal studies, administration of leucovorin may mitigate the toxicities of pemetrexed overdosage.

The ability of PEMETREXED to be dialyzed is unknown.

11. DESCRIPTION

ALVOPEM® is supplied as a sterile lyophilized powder for solution for intravenous infusion available in single-dose vials. The product is a white to either light yellow or green-yellow lyophilized solid. Each 100-mg or 500-mg vial of ALVOPEM® contains pemetrexed disodium equivalent to 100 mg pemetrexed and 106 mg mannitol or 500 mg pemetrexed and 500 mg mannitol, respectively. Hydrochloric acid and/or sodium hydroxide may have been added to adjust pH.

12. CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1. Mechanism of Action:

Antifolate; disrupts folate-dependent metabolic processes essential for cell replication. Inhibits thymidylate synthase (TS), dihydrofolate reductase (DHFR), glycinamide ribonucleotide formyltransferase (GARFT), and aminoimidazole carboxamide ribonucleotide formyltransferase

(AICARFT), the enzymes involved in folate metabolism and DNA synthesis, resulting in inhibition of purine and thymidine nucleotide and protein synthesis.

12.2. Pharmacokinetic:

Distribution: V_{dss} : 16.1 L

Protein binding: ~73% to 81%

Metabolism: Minimal

Half-life elimination: Normal renal function: 3.5 hours; Cl_{cr} 40-59 mL/minute: 5.3-5.8 hours

Excretion: Urine (70% to 90% as unchanged drug)

12.3. Effect of Age, Gender or Race:

No effect of age on the pharmacokinetics of PEMETREXED was observed over a range of 26 to 80 years.

The pharmacokinetics of PEMETREXED were not different in male and female patients.

The pharmacokinetics of PEMETREXED were

similar in Caucasians and patients of African descent. Insufficient data are available to compare pharmacokinetics for other ethnic groups.

12.4. Effect of Hepatic Insufficiency:

There was no effect of elevated AST, ALT, or total bilirubin on the pharmacokinetics of PEMETREXED. However, studies of hepatically impaired patients have not been conducted.

12.5. Effect of Renal Insufficiency:

Pharmacokinetic analyses of PEMETREXED included 127 patients with reduced renal function. Plasma clearance of PEMETREXED decreases as renal function decreases, with a resultant increase in systemic exposure. Patients with creatinine clearances of 45, 50, and 80 mL/min had 65%, 54%, and 13% increases, respectively in PEMETREXED total systemic exposure (AUC) compared to patients with creatinine clearance of 100 mL/min.

12.6. Effect of Third Space Fluid:

The effect of third space fluid, such as pleural effusion and ascites, on PEMETREXED is not fully defined. A study shows that drainage of mild or moderate third space fluid collection prior to PEMETREXED treatment should be considered, but is probably not necessary. The effect of severe third space fluid on pharmacokinetics is not known.

12.7. Effect of Ibuprofen:

Ibuprofen doses of 400 mg four times a day reduce PEMETREXED's clearance by about 20% (and increase AUC by 20%) in patients with normal renal function. The effect of greater doses of ibuprofen on PEMETREXED pharmacokinetics is unknown.

12.8. Effect of Aspirin:

Aspirin, administered in low to moderate doses (325 mg every 6 hours), does not affect the pharmacokinetics of PEMETREXED. The effect

of greater doses of aspirin on PEMETREXED pharmacokinetics is unknown.

12.9. Effect of Cisplatin:

Cisplatin does not affect the pharmacokinetics of PEMETREXED and the pharmacokinetics of total platinum are unaltered by PEMETREXED.

12.10. Effect of Vitamins:

Coadministration of oral folic acid or intramuscular vitamin B₁₂ does not affect the pharmacokinetics of PEMETREXED.

12.11. Drugs Metabolized by Cytochrome P450 Enzymes:

Results from in vitro studies with human liver microsomes predict that PEMETREXED would not cause clinically significant inhibition of metabolic clearance of drugs metabolized by CYP3A, CYP2D6, CYP2C9, and CYP1A2.

13. HOW SUPPLIED / STORAGE AND HANDLING

13.1. How supplied:

ALVOPEM®, lyophilized powder for solution for infusion, is available in sterile single-use vials containing 100 mg and 500 mg PEMETREXED.

13.2. Storage Conditions:

ALVOPEM® should be stored between 15-30°C (59-86°F). Unopened vials of PEMETREXED are stable until the date indicated on the package when stored in the original package protected from light.

PEMETREXED contains no antimicrobial preservative. Reconstituted PEMETREXED should be administered immediately after preparation because of microbiological concerns. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of user.

13.3. Handling and Disposal:

Follow guidelines for handling and disposal for cytotoxic drugs, including the use of gloves and other protective clothing to prevent skin contact. Several guidelines on this subject have been published. References for some of these guidelines are as below:

- **NIOSH Alert:** Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings. 2004. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication No. 2004-165.
- **OSHA Technical Manual,** TED 1-0.15A, Section VI: Chapter 2. Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs. OSHA, 1999.
- **American Society of Health-System Pharmacists.** (2006) ASHP Guidelines on Handling Hazardous

Drugs. Am J Health-Syst Pharm. 2006; 63:1172-1193.

Disclaimer: This leaflet was last approved in September 2018 . This content should not be considered complete and may not include all the information needed to use Pemetrexed for injection safely and effectively.

To access the latest revision of this prescribing information, please visit our website: www.nanoalvand.com

Last revision: September 2018



Manufacturing Authorization Holder & Manufacturing Site:
Nanoalvand Co.
Tehran, IRAN

Pharmaceutical Incubation Center, Avicenna Tech. Park
of Tehran University of Medical Sciences, No. 1462, North
Kargar Ave., Tehran, Iran.
P.O.Box: 1439955991
Tel: +9821-88020579
Fax: +9821-88020597
E-mail: info@nanoalvand.com
URL: www.nanoalvand.com