

# الوپکس®

## پکلی تاکسل

محلول غلیظ برای تهیه محلول جهت انفوزیون

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

پیش از شروع مصرف الوُپکس® محتوای دفترچه راهنما را به دقت مطالعه کنید. این دفترچه راهنما دربرگیرنده پاسخ شایع‌ترین سوالات در مورد داروی الوُپکس® است. در صورتی که پاسخ تمامی سوالات شما در این برگه 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 توصیه آن به دیگران خودداری نمایید. اطلاعات این برگه 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 کسب اطلاعات بیشتر می‌توانید به وب سایت شرکت داروسازی نانوالوند به آدرس [www.nanoalvand.com](http://www.nanoalvand.com) بخش راهنمای بیماران مراجعه فرمایید.



## الوپکس<sup>®</sup> چیست و حاوی چه ترکیباتی است؟

نام اختصاصی داروی شما الوپکس<sup>®</sup> و نام ژنریک آن پکلی تاکسل است. این دارو منشا طبیعی داشته و از برگ‌های سوزنی شکل درخت سرخدار بدست می‌آید. الوپکس<sup>®</sup> به دسته‌ای از داروهای ضد سرطان به نام "مشتقات تاکسان" تعلق دارد.

این دارو در چهار دوز ۳۰ میلی‌گرم در ۵ میلی‌لیتر، ۱۰۰ میلی‌گرم در ۱۶/۷ میلی‌لیتر، ۱۵۰ میلی‌گرم در ۲۵ میلی‌لیتر و ۳۰۰ میلی‌گرم در ۵۰ میلی‌لیتر موجود می‌باشد.

هر ۱ میلی‌لیتر از محلول تزریقی الوپکس<sup>®</sup> حاوی ۶ میلی‌گرم پکلی تاکسل است.

مواد جانبی: در ساخت این فرآورده از اتانول، اسید سیتریک و کرموفور استفاده شده است.



## الوٲكس® در چه مواردی تجویز می‌شود؟

محلول تزریقی الوٲكس® به همراه داروهای دیگر در درمان سرطان سینه، سرطان تخمدان، انواع خاصی از سرطان ریه (سرطان سلول‌های غیر کوچک ریه) و بدخیمی کاپوزی (نوعی از سرطان پوست در بیماران مبتلا به ایدز) تجویز می‌شود.

همچنین الوٲكس® ممکن است تحت شرایط خاصی در بیماران مبتلا به سرطان مثانه، سرطان رحم، سرطان دهانه رحم، سرطان مری، سرطان معده، سرطان بیضه، سرطان پروستات، سرطان سر و گردن، سرطان ریه و بدخیمی آدنوم تجویز شود.

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

چه افرادی نباید داروی الوپکس® را دریافت کنند؟



داروی الوپکس® در موارد زیر نباید مصرف شود:

- اگر در گذشته سابقه واکنش حساسیتی جدی به الوپکس® یا سایر مواد جانبی موجود در فرآورده داشته اید (به عنوان مثال سابقه حساسیت به کرموفور)؛

- اگر تعداد گلبول‌های سفید خون شما بسیار پایین است؛

- اگر مبتلا به نارسایی شدید کبدی هستید؛

در صورتی که در مورد ابتلا به هر یک از موارد فوق شک دارید، از پزشک یا داروساز خود در این زمینه سوال کنید.

قبل از دریافت داروی الوُپکس® چه مواردی را حتما باید به پزشک خود اطلاع دهید؟



- اگر به داروی الوُپکس® و یا اجزای سازنده این دارو حساسیت دارید؛
- اگر سابقه 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 کبدی مبتلا هستید؛

- اگر به بیماری‌های اعصاب محیطی مبتلا هستید؛
- اگر به بیماری‌های قلبی و عروقی مبتلا هستید؛

## ایمنی مصرف الوُپکس® در دوران بارداری و شیردهی چگونه است؟



مطالعات کافی در زمینه ایمنی مصرف الوُپکس® در دوران بارداری و شیردهی وجود ندارد.

در صورتی که باردار هستید، استفاده از داروی الوُپکس® 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 آگاه کنید.

داروی الوُپکس® وارد شیر مادر می‌شود. لذا مصرف آن در طی شیردهی توصیه نمی‌شود.

## نہا آیا الوُپکس® 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 هستید و یا حتی اخیراً دارویی مصرف کرده‌اید، با پزشک یا داروساز خود مشورت کنید، زیرا الوُپکس® با برخی از داروها تداخل داشته و مصرف همزمان آن با این داروها می‌تواند موجب کاهش اثربخشی و یا تشدید عوارض جانبی شود. به طور مثال الوُپکس® با برخی واکسن‌ها تداخل داشته و می‌تواند منجر به کاهش پاسخ ایمنی به واکسن و بروز عوارض شدید شود.



همچنین مصرف همزمان الوپکس® با داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی می تواند باعث تشدید برخی عوارض گردد.

**محللول تزریقی الوپکس® چگونه تجویز می شود؟**



الوپکس® در بیمارستان یا مراکز درمانی ویژه توسط اعضای کادر درمان برای شما تجویز می شود. این دارو به صورت تزریق داخل رگ در طی زمان مشخصی (انفوزیون) تجویز می شود. انفوزیون دارو حداقل یک ساعت به طول می انجامد. این دارو باید توسط ستهای فاقد DEHP تجویز گردد. طبق صلاحدید پزشک معالج، ممکن است همزمان با الوپکس® داروهای دیگری نیز دریافت نمایید.

## دوز الویکس® جهت درمان چقدر است؟



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

### هشدار برای اعضای کادر درمان



با توجه به رژیم درمانی بیمار، مقدار محاسبه شده‌ی دارو از داخل ویال کشیده شده و محلول باقیمانده دور ریخته شود.

## فواصل تجویز و طول دوره درمان با الوُپکس® چگونه است؟



فواصل تجویز دارو توسط پزشک تعیین می‌شود. به طور معمول الوُپکس® هر سه هفته یک بار 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 الوُپکس® بسته به نوع بیماری، شرایط زمینه‌ای و میزان پاسخ به درمان متفاوت است. در صورت بروز عوارض جانبی جدی در طی مدت دریافت دارو، ممکن است پزشک شما تصمیم بگیرد که درمان را متوقف سازد و یا اینکه زمان یا دوز آن را تغییر دهد.

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



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

چنانچه الوُپکس® بیشتر از دوزهای درمانی مناسب به شما تزریق شد، پزشک باید درمان را متوقف کرده و ارزیابی‌های بالینی و آزمایشگاهی مناسب را انجام دهد. در صورت لزوم ممکن است درمان علامتی برای شما انجام گیرد.

در طی مصرف الوپکس® 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 بشوید و از تماس با افراد مبتلا به عفونت، آنفلوانزا و سرماخوردگی خودداری کنید.

- الوپکس® می‌تواند اثرات نامطلوبی بر روی مغز استخوان داشته باشد که به موجب آن مغز استخوان برای مدتی قادر به ساخت سلول‌های خونی نمی‌باشد. به همین جهت انجام منظم آزمایش‌های خون جهت ادامه درمان ضروری است. چنانچه گلبول‌های سفید خون شما خیلی پایین باشد، ممکن است پزشک معالج تا زمانی که تعداد گلبول‌های سفید به حد کافی برسد، درمان را متوقف نماید.

- تمام داروهایی را که مصرف می کنید با پزشک خود در میان بگذارید. الوُپکس® ممکن است با برخی داروها ناسازگار باشد.

- لیست تمام داروهایی را که مصرف می کنید (اعم از داروهای نسخه‌ای، فرآورده های گیاهی، ویتامین‌ها و داروهای بدون نسخه) به همراه داشته باشید و این لیست را به پزشک خود بدهید.

- در طول درمان با الوُپکس® و پس از اتمام دوره درمان (حداقل تا سه ماه بعد از اتمام درمان)، بدون مشورت با پزشک خود از تزریق هر نوع واکسنی خودداری نمایید.

- از تماس با افرادی که طی روزها یا ماه‌های اخیر واکسن‌های زنده (نظیر واکسن فلج اطفال) دریافت کرده‌اند، اجتناب کنید. چنانچه این امر امکان‌پذیر نبود، از ماسک و پوشش مناسب بر روی بینی و دهان خود استفاده کنید.

- قبل از مصرف فرآورده‌های حاوی آسپیرین، رقیق کننده‌های خون، سیر، جین سینگ، جینکو، ایبوپروفن، داروهای ضد درد، ویتامین E و یا ترکیباتی مشابه با پزشک خود مشورت کنید. مصرف همزمان این داروها با الوپکس<sup>®</sup> ممکن است موجب افزایش خطر بروز خون‌ریزی شود.

- از مصرف آبجو، مشروب و نوشیدنی‌های مخلوط خودداری کنید.  
- از استعمال سیگار و تنباکو پرهیز کنید.

- در صورتی که اغلب اوقات در رژیم غذایی خود از عصاره یا میوه ی گریپ فروت استفاده می‌کنید با پزشک خود مشورت کنید.

- از آنجایی که ضمن دریافت این دارو ممکن است به راحتی دچار خون‌ریزی شوید مراقب بوده و از بروز هر گونه جراحی پیشگیری کنید.

- به 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 ورزش‌هایی که ضمن انجام آنها احتمال بروز آسیب دیدگی یا کبودی وجود دارد، خودداری کنید.
- قبل از انجام هر مداخله دندانپزشکی با پزشک خود مشورت کنید.
- از روش‌های مناسب پیشگیری از بارداری استفاده کنید تا از عدم بروز بارداری در طی مصرف دارو مطمئن شوید.
- در صورتی که آقا هستید و روابط جنسی دارید، جهت جلوگیری از بارداری همسر خود، از یک روش مطمئن پیشگیری از بارداری استفاده کنید.
- در طی زمان انفوزیون الوپکس® از دست‌زدن به چشم‌ها،



بینی و دهان خود خودداری کنید. حتما پس از تزریق دارو دست‌های خود را با آب و صابون بشویید.

**بروز چه علائمی را باید فوراً به پزشک اطلاع دهید؟**



- الوپکس<sup>®</sup> می‌تواند منجر به بروز واکنش‌های حساسیتی شدید و حتی تهدیدکننده حیات شود که مستلزم مداخله 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

- 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، سریعاً پزشک خود را مطلع نمایید. این علائم می‌توانند نشانه‌های احتباس مایع (یا ادم) در بدن شما باشند.

- ممکن است پزشک از شما درخواست کند که چند روز قبل از شروع درمان با الوپکس®، یک کورتیکواستروئید

خوراکی (مانند دگزامتازون) را به مدت یک تا سه روز مصرف نمایید. این کار به منظور به حداقل رساندن واکنش‌های حساسیتی و احتباس مایع ناشی از داروست. چنانچه مصرف این دارو را فراموش کردید، حتما پزشک، داروساز یا پرستار خود را در جریان بگذارید.


- در صورت بروز علائم عفونت شامل تب بالای ۳۸ درجه سانتی‌گراد (۱۰۰/۵ درجه فارنهایت)، لرز، گلو درد شدید، درد گوش یا سینوس‌ها، سرفه، ایجاد خلط و یا تغییر رنگ خلط، درد در هنگام ادرار کردن، زخم در دهان، زخم‌هایی که بهبود نمی‌یابند، خارش یا درد مقعد، فورا پزشک خود را در جریان بگذارید.

- در صورت وجود سوزش، بی‌حسی، احساس گزگز یا مورمور شدن، و یا احساس دردناک شدن نواحی بازو، دست‌ها و پاها، سریعاً پزشک خود را مطلع سازید. این

- علائم می توانند نشانه های آسیب به اعصاب محیطی باشند.
- در صورت بروز علائمی مانند تاول، پوسته پوسته شدن و یا بثورات جلدی قرمز رنگ بر روی بازوها و پاها، پس از دریافت الوپکس<sup>®</sup>، سریعا پزشک خود را مطلع سازید. این علائم می توانند نشانه واکنش های پوستی شدید و جدی باشند.
  - در صورت احساس تغییر در بینایی مانند تاری دید، اشکال در مطالعه، یا احساس درد در چشم ها، سریعا پزشک خود را مطلع سازید. این علائم می توانند نشانه مشکلات جدی چشمی باشند.
  - در صورت بروز هرگونه خونریزی غیر عادی نظیر خون دماغ، خونریزی لثه، وجود خون در ادرار و یا مدفوع قیری رنگ، فورا پزشک معالج را در جریان بگذارید.
  - در حین تزریق الوپکس<sup>®</sup> ممکن است دارو از رگ خارج

شده و بر روی پوست نشت کند. این وضعیت موجب بروز درد، قرمزی، تورم و التهاب در محل تزریق می‌شود. در صورت بروز این عارضه فوراً پرستار خود را مطلع سازید که ضمن قطع تزریق الوُپکس® از درمان‌های موضعی مناسب استفاده گردد.

- اغلب داروهای مورد استفاده در درمان سرطان‌ها موجب بروز تهوع و استفراغ می‌شوند. به منظور کاهش عارضه تهوع و استفراغ ناشی از الوُپکس® ممکن است پزشک معالج داروهای بی‌اثر را جهت کنترل این عارضه تجویز نماید.

**الوُپکس® ممکن است چه اثرات نامطلوبی داشته باشد؟** 


مانند تمامی داروهای دیگر، الوُپکس® 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 عوارض حساس‌تر باشند. عوارضی که در اینجا نام برده می‌شوند، همه عوارض احتمالی الوپکس® 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 ۱۰٪-۱٪ 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 الوپکس<sup>®</sup> بسته به نوع بیماری، دوز دارو، میزان عملکرد کبدی و داروهای مصرفی همزمان می‌تواند بیشتر یا کمتر شود.

عوارض بسیار شایع الوپکس<sup>®</sup> عبارتند از:

- بروز علائم واکنش‌های حساسیتی نظیر تب، لرز، خارش، کهیر، درد یا فشار قفسه سینه و تنگی نفس. جهت جلوگیری از این علائم ممکن است قبل از تزریق الوپکس<sup>®</sup>، داروهای دیگری نظیر دگزامتازون، دیفن هیدرامین یا سایمتیدین برایتان تجویز شود.

- کم‌خونی، کاهش تعداد گلبول‌های سفید خون و کاهش تعداد پلاکت‌ها

- احساس ضعف و خستگی

- ایجاد تحریک و التهاب در ناحیه‌ی تزریق

- احساس ناراحتی معده، تهوع، استفراغ، اسهال، مدفوع سیاه‌رنگ

- بروز زخم در لب و دهان. استفاده از مسواک نرم و یا

پنبه‌ای برای پاک کردن ناحیه‌ی دهان کمک‌کننده است.

توجه داشته باشید که از مصرف دهان‌شویه‌های حاوی الکل

خودداری کنید.

- ریزش مو که اغلب با قطع دارو برگشت پذیر است.



- گر گرفتگی، تعریق
- احتباس مایع، کاهش فشار خون، افزایش فشار خون. این علائم بیشتر در یک ساعت اول انفوزیون رخ می‌دهند که پرستار شما آنها را تحت نظر دارد.
- احساس کرختی و گزگز در دست‌ها و پاها. در صورتی که این علائم شدید باشد، پزشک معالج میزان دوز مصرفی الوپکس® را کاهش خواهد داد.
- دردهای مفصلی و ماهیچه‌ای، ضعف عضلانی
- تاری دید
- سرفه، خشونت صدا، گلو درد
- عوارض شایع الوپکس® عبارتند از:
- سرگیجه
- وجود خون در ادرار یا مدفوع
- تنگی نفس شدید، مشکل در نفس کشیدن

- تغییرات ناخن‌ها
- کاهش یا افزایش ضربان قلب
- افزایش بیلی روبین خون

عوارض **نادر الوُپکس®** عبارتند از اضطراب، تنگی نفس شدید و ناگهانی، اختلالات ریتم قلب، نارسایی قلبی، درد پشت، اختلالات کبدی، انسداد گوارشی، افزایش ترشح اشک، وزوز گوش و کاهش شنوایی، التهاب پانکراس، اختلالات بینایی، نارسایی کلیوی و فیبروز پوستی.



**الوُپکس®** را در چه شرایطی باید نگهداری کرد؟

الوُپکس® را قبل از رقیق سازی باید در دمای کمتر از ۲۵ درجه سانتی‌گراد و دور از تابش مستقیم نور (داخل جعبه

اصلی) نگهداری کرد.  
به علت احتمال ایجاد آلودگی میکروبی، فرآورده  
بلافاصله پس از رقیق سازی باید مصرف شود.  
الوِپکس® نباید بعد از موعد تاریخ انقضا که بر روی آن درج  
شده است، مصرف شود.  
**توجه:** فرآورده ویسکوز و شفاف است و رنگی مایل به زرد دارد. در  
صورت تغییر رنگ و یا مشاهده ذرات از مصرف آن خودداری کنید.

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



- در صورتی که علائم و مشکلات مربوط به بیماری تان بهبود  
نیافت 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 الوپکس® در شرایطی به جز موارد تجویز شده توسط پزشک خودداری کنید.
- تمام داروهای خود از جمله الوپکس® را 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.
- الوپکس® تنها توسط پزشک متخصص انکولوژی قابل تجویز است.
- چنانچه در مورد الوپکس® 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 و یا می‌توانید به آدرس سایت [www.nanoalvand.com](http://www.nanoalvand.com) مراجعه کنید

### هشدار برای اعضای کادر درمان



مانند سایر داروهای سایتوتوکسیک، آماده سازی و کار کردن با الوُپکس<sup>®</sup> 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 محلول غلیظ الوُپکس<sup>®</sup> جهت تهیه محلول انفوزیون نیز به راهنمای انگلیسی فرآورده مراجعه کنید.

## تاریخ آخرین بازنگری:

سپتامبر ۲۰۱۵ برابر با شهریور ماه ۱۳۹۴



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](mailto:info@nanoalvand.com)

وب سایت: [www.nanoalvand.com](http://www.nanoalvand.com)

**AIVOPAX<sup>®</sup>**  
Paclitaxel

**Concentrate for Solution for  
Infusion**

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





## **BOXED WARNING:**

**• Paclitaxel Injection should be administered under the supervision of a physician experienced in the use of cancer chemotherapeutic agents. Appropriate management of complications is possible only when adequate diagnostic and treatment facilities are readily available.**

**• Anaphylaxis and severe hypersensitivity reactions characterized by dyspnea and hypotension requiring treatment, angioedema, and generalized urticaria**

have occurred in 2 to 4% of patients receiving paclitaxel in clinical trials. Fatal reactions have occurred in patients despite premedication. All patients should be pretreated with corticosteroids, diphenhydramine, and H<sub>2</sub> antagonists. Patients who experience severe hypersensitivity reactions to paclitaxel should not be rechallenged with the drug.

- Paclitaxel Injection therapy should not be given to patients with solid tumors who have baseline neutrophil counts of less than 1500 cells/mm<sup>3</sup> and

should not be given to patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma if the baseline neutrophil count is less than 1000 cells/mm<sup>3</sup>. In order to monitor the occurrence of bone marrow suppression, primarily neutropenia, which may be severe and result in infection, it is recommended that frequent peripheral blood cell counts be performed on all patients receiving Paclitaxel Injection.

## **1. INDICATIONS AND USAGE**

### **1.1. Ovarian cancer:**

Paclitaxel Injection is indicated as first-line and subsequent therapy for the treatment of advanced carcinoma of the ovary. As first-line therapy, Paclitaxel Injection is indicated in combination with cisplatin.

### **1.2. Breast cancer:**

Paclitaxel Injection is indicated for the adjuvant treatment of node-positive breast cancer administered sequentially to standard doxorubicin-containing

combination chemotherapy. In the clinical trial, there was an overall favorable effect on disease-free and overall survival in the total population of patients with receptor-positive and receptor-negative tumors, but the benefit has been specifically demonstrated by available data (median follow-up 30 months) only in the patients with estrogen and progesterone receptor-negative tumors. Paclitaxel Injection is indicated for the treatment of breast cancer after failure of combination chemotherapy for metastatic disease or relapse within 6 months of

adjuvant chemotherapy. Prior therapy should have included an anthracycline unless clinically contraindicated.

### **1.3. Non-small cell lung cancer:**

Paclitaxel Injection in combination with cisplatin, is indicated for the first-line treatment of non-small cell lung cancer in patients who are not candidates for potentially curative surgery and/or radiation therapy.

### **1.4. AIDS-related Kaposi's sarcoma:**

Paclitaxel Injection is indicated for the

second-line treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma.

### **1.5. Un-labeled uses:**

Treatment of bladder, cervical, small cell lung, and head and neck cancers; treatment of (unknown primary) adenocarcinoma.

## **2. DOSAGE AND ADMINISTRATION**

### **2.1. Dosage:**

- For patients with carcinoma of the ovary, the following regimens are recommended:
  - For previously untreated patients with

carcinoma of the ovary, one of the following recommended regimens may be given every 3 weeks. In selecting the appropriate regimen, differences in toxicities should be considered.

- Paclitaxel administered intravenously over 3 hours at a dose of  $175 \text{ mg/m}^2$  followed by cisplatin at a dose of  $75 \text{ mg/m}^2$ ; or

- Paclitaxel administered intravenously over 24 hours at a dose of  $135 \text{ mg/m}^2$  followed by cisplatin at a dose of  $75 \text{ mg/m}^2$ .



- In patients previously treated with chemotherapy for carcinoma of the ovary, paclitaxel has been used at several doses and schedules; however, the optimal regimen is not yet clear. The recommended regimen is paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> or 175 mg/m<sup>2</sup> administered intravenously over 3 hours every 3 weeks.

- For patients with **carcinoma of the breast**, the following regimens are recommended:

- For the adjuvant treatment of

node-positive breast cancer, the recommended regimen is paclitaxel, at a dose of 175 mg/m<sup>2</sup> intravenously over 3 hours every 3 weeks for 4 courses administered sequentially to doxorubicin-containing combination chemotherapy. The clinical trial used 4 courses of doxorubicin and cyclophosphamide.

- After failure of initial chemotherapy for metastatic disease or relapse within 6 months of adjuvant chemotherapy, paclitaxel at a dose of 175 mg/m<sup>2</sup>

administered intravenously over 3 hours every 3 weeks has been shown to be effective.

□ For patients with **non-small cell lung carcinoma**, the recommended regimen, given every 3 weeks, is paclitaxel administered intravenously over 24 hours at a dose of 135 mg/m<sup>2</sup> followed by cisplatin, 75 mg/m<sup>2</sup>.

□ For patients with **AIDS-related Kaposi's sarcoma**, paclitaxel administered at a dose of 135 mg/m<sup>2</sup> given intravenously

over 3 hours every 3 weeks or at a dose of 100 mg/m<sup>2</sup> given intravenously over 3 hours every 2 weeks is recommended (dose intensity 45 to 50 mg/m<sup>2</sup>/week). In the 2 clinical trials evaluating these schedules, the former schedule (135 mg/m<sup>2</sup> every 3 weeks) was more toxic than the latter. In addition, all patients with low performance status were treated with the latter schedule (100 mg/m<sup>2</sup> every 2 weeks). Based upon the immunosuppression in patients with advanced HIV disease, the following modifications are recommended in these patients:

- Reduce the dose of dexamethasone as 1 of the 3 premedication drugs to 10 mg PO (instead of 20 mg PO);
- Initiate or repeat treatment with Paclitaxel Injection only if the neutrophil count is at least 1000 cells/mm<sup>3</sup>;
- Reduce the dose of subsequent courses of Paclitaxel Injection by %20 for patients who experience severe neutropenia (neutrophil <500 cells/mm<sup>3</sup> for a week or longer); and

- Initiate concomitant hematopoietic growth factor (G-CSF) as clinically indicated.

□ For the therapy of patients with **solid tumors** (ovary, breast, and NSCLC), courses of paclitaxel injection should not be repeated until the neutrophil count is at least **1500 cells/mm<sup>3</sup>** and the platelet count is at least **100,000 cells/mm<sup>3</sup>**. Paclitaxel Injection should not be given to patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma if the baseline or subsequent neutrophil count is less than **1000 cells/**

**mm<sup>3</sup>**. Patients who experience severe neutropenia (neutrophil <500 cells/mm<sup>3</sup> for a week or longer) or severe peripheral neuropathy during paclitaxel injection therapy should have dosage reduced by %20 for subsequent courses of paclitaxel injection. The incidence of neurotoxicity and the severity of neutropenia increase with dose.

## **2.2. Dosage Adjustment:**

- **Hepatic Impairment:** Patients with hepatic impairment may be at increased risk of toxicity, particularly grade III–IV

myelosuppression. Recommendations for dosage adjustment for the first course of therapy are shown Table (1) for both 3- and 24-hour infusions. Further dose reduction in subsequent courses should be based on individual tolerance. Patients should be monitored closely for the development of profound myelosuppression.

Table (1): Recommendations for Dosing in Patients with Hepatic Impairment Based on Clinical Trial Data <sup>a</sup>

<b>Degree of Hepatic Impairment</b>		<b>Recommended Paclitaxel Injection Dose <sup>c</sup></b>
<b>Transaminase Levels</b>	<b>Bilirubin Levels <sup>b</sup></b>	



<b>24-hour infusion</b>			
<2 × ULN	and	≤1.5 mg/dL	135 mg/m <sup>2</sup>
2 to <10 × ULN	and	≤1.5 mg/dL	100 mg/m <sup>2</sup>
<10 × ULN	and	1.6 to 7.5 mg/dL	50 mg/m <sup>2</sup>
≥10 × ULN	or	>7.5 mg/dL	Not recommended
<b>3-hour infusion</b>			
<10 × ULN	and	≤1.25 × ULN	175 mg/m <sup>2</sup>
<10 × ULN	and	1.26 to 2.0 × ULN	135 mg/m <sup>2</sup>
<10 × ULN	and	2.01 to 5.0 × ULN	90 mg/m <sup>2</sup>
≥10 × ULN	or	>5.0 × ULN	Not recommended

<sup>a</sup> These recommendations are based on dosages for patients without hepatic impairment of 135 mg/m<sup>2</sup> over 24 hours or 175 mg/m<sup>2</sup> over 3 hours; data are not available to make dose adjustment recommendations for other regimens (e.g., for AIDS-related Kaposi's sarcoma).

<sup>b</sup> Differences in criteria for bilirubin levels between the 3- and 24-hour infusion are due to differences in clinical trial design.

<sup>c</sup> Dosage recommendations are for the first course of therapy; further dose reduction in subsequent courses should be based on individual tolerance.

**Note:** All patients should be **premedicated** prior to Paclitaxel administration in order to prevent severe hypersensitivity reactions. Such premedication may

consist of dexamethasone 20 mg PO administered approximately 12 and 6 hours before Paclitaxel, diphenhydramine (or its equivalent) 50 mg IV 30 to 60 minutes prior to Paclitaxel.

### **2.3. Preparation and Administration Precautions:**

Procedures for proper handling and disposal of anticancer drugs should be considered. Several guidelines on this subject have been published. To minimize the risk of dermal exposure, always wear impervious gloves when handling vials

containing Paclitaxel Injection. If Paclitaxel Injection solution contacts the skin, wash the skin immediately and thoroughly with soap and water. Following topical exposure, events have included tingling, burning, and redness. If Paclitaxel Injection contacts mucous membranes, the membranes should be flushed thoroughly with water. Upon inhalation, dyspnea, chest pain, burning eyes, sore throat, and nausea have been reported. Given the possibility of extravasation, it is advisable to closely monitor the infusion site for possible infiltration during drug administration.

## **2.4. Preparation for Intravenous Administration:**

Paclitaxel Injection must be diluted prior to infusion. Paclitaxel Injection should be diluted in 0.9% Sodium Chloride Injection, 5% Dextrose Injection, 5% Dextrose and 0.9% Sodium Chloride Injection or 5% Dextrose in Ringer's Injection to a final concentration of 0.3 to 1.2 mg/mL. Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration whenever solution and container permit. Upon preparation, solutions may show

haziness, which is attributed to the formulation vehicle. No significant losses in potency have been noted following simulated delivery of the solution through IV tubing containing an in-line (0.22 micron) filter.

The use of **DEHP containing** containers and administration sets is not recommended. Paclitaxel Injection solutions should be prepared and stored in glass, polypropylene, polyolefin, or DEHP free container.

Paclitaxel Injection should be administered through an in-line filter with a microporous

membrane not greater than 0.22 microns. Use of filter devices which incorporate short inlet and outlet PVC-coated tubing has not resulted in significant leaching of DEHP.

The devices with spikes should not be used with vials of Paclitaxel Injection since they can cause the stopper to collapse resulting in loss of sterile integrity of the Paclitaxel Injection solution.

### **2.5. Stability:**

Unopened vials of Paclitaxel Injection are stable until the date indicated on the

package when stored below 25° C (77° F), in the original package. Neither freezing nor refrigeration adversely affects the stability of the product. Upon refrigeration, components in the Paclitaxel Injection vial may precipitate, but will redissolve upon reaching room temperature with little or no agitation. There is no impact on product quality under these circumstances. If the solution remains cloudy or if an insoluble precipitate is noted, the vial should be discarded. Solutions for infusion prepared as recommended—from microbiological point of view- should be used promptly.



### 3. COMPATIBILITY

#### 3.1. Stability:

Paclitaxel Injection is stable in D<sub>5</sub>W, NS, D<sub>5</sub>S.

#### 3.2. Y-site administration:

**Compatible:** Acyclovir, amikacin, aminophylline, ampicillin/sulbactam, anidulafungin, bleomycin, butorphanol, calcium chloride, carboplatin, cefepime, cefotetan, ceftazidime, cimetidine, cisplatin, cladribine, cyclophosphamide, cytarabine, dacarbazine, dexamethasone sodium phosphate, diphenhydramine,

doripenem, doxorubicin, droperidol, etoposide, etoposide phosphate, famotidine, floxuridine, fluconazole, zhaloperidol, heparin, hydrocortisone sodium phosphate, hydrocortisone sodium succinate, hydromorphone, ifosfamide, linezolid, lorazepam, magnesium sulfate, mannitol, meperidine, mesna, methotrexate, metoclopramide, morphine, nalbuphine, ondansetron, ondansetron with ranitidine, oxaliplatin, palonosetron, pemetrexed, pentostatin, potassium chloride, prochlorperazine edisylate, propofol, ranitidine, sodium bicarbonate, thiotepa, topotecan, vancomycin,

vinblastine, vincristine, zidovudine.

**Incompatible:** AmphotericinB, amphotericin B cholesteryl sulfate complex, chlorpromazine, doxorubicin liposome, hydroxyzine, methylprednisolone sodium succinate, mitoxantrone.

**Variable (consult detailed reference):**  
Ceftriaxone.

### **3.3. Compatibility in syringe:**

**Incompatible:** Ceftriaxone.

#### **4. CONTRAINDICATIONS**

- Paclitaxel Injection is contraindicated in patients who have a history of hypersensitivity reactions to Paclitaxel Injection or other drugs formulated in Cremophor® EL (polyoxyethylated castor oil).
  
- Paclitaxel Injection should not be used in patients with solid tumors who have baseline neutrophil counts of  $<1500$  cells/ $\text{mm}^3$  or in patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma with baseline neutrophil counts of  $<1000$  cells/ $\text{mm}^3$ .

## 5. WARNINGS:

**5.1. Hypersensitivity Reaction:** Anaphylaxis and severe hypersensitivity reactions characterized by dyspnea and hypotension requiring treatment, angioedema, and generalized urticaria have occurred in 2 to 4% of patients receiving paclitaxel in clinical trials. Fatal reactions have occurred in patients despite premedication. All patients should be pretreated with corticosteroids, diphenhydramine, and H<sub>2</sub> antagonists. Patients who experience severe hypersensitivity reactions to

paclitaxel should not be rechallenged with the drug.

**5.2. Bone Marrow Suppression:** Bone marrow suppression (primarily neutropenia) is dose-dependent and is the dose-limiting toxicity. Neutrophil nadirs occurred at a median of 11 days. Paclitaxel Injection should not be administered to patients with baseline neutrophil counts of less than 1500 cells/mm<sup>3</sup> (<1000 cells/mm<sup>3</sup> for patients with KS). Frequent monitoring of blood counts should be instituted during Paclitaxel Injection treatment. Patients should not

be re-treated with subsequent cycles of Paclitaxel Injection until neutrophils recover to a level  $>1500$  cells/ $\text{mm}^3$  ( $>1000$  cells/ $\text{mm}^3$  for patients with KS) and platelets recover to a level  $>100,000$  cells/ $\text{mm}^3$ .

**5.3. Conduction Abnormalities:** Severe conduction abnormalities have been documented in  $<1\%$  of patients during paclitaxel therapy and in some cases requiring pacemaker placement. If patients develop significant conduction abnormalities during paclitaxel infusion, appropriate therapy should be

administered and continuous cardiac monitoring should be performed during subsequent therapy with paclitaxel.

## **6. PRECAUTIONS**

**6.1. Hematologic effects:** Paclitaxel therapy should not be administered to patients with baseline neutrophil counts of less than 1500 cells/mm<sup>3</sup>. In order to monitor the occurrence of myelotoxicity, it is recommended that frequent peripheral blood cell counts be performed on all patients receiving paclitaxel. Patients



should not be re-treated with subsequent cycles of paclitaxel until neutrophils recover to a level  $>1500$  cells/ $\text{mm}^3$  and platelets recover to a level  $>100,000$  cells/ $\text{mm}^3$ . In the case of severe neutropenia ( $<500$  cells/ $\text{mm}^3$  for 7 days or more) during a course of paclitaxel therapy, a 20% reduction in dose for subsequent courses of therapy is recommended. For patients with advanced HIV disease and poor-risk AIDS-related Kaposi's sarcoma, paclitaxel, at the recommended dose for this disease, can be initiated and repeated if the neutrophil count is at least  $1000$  cells/ $\text{mm}^3$ .

**6.2. Hypersensitivity Reactions:** Patients with a history of severe hypersensitivity reactions to products containing Cremophor® EL (e.g., cyclosporin for injection concentrate and teniposide for injection concentrate) should not be treated with Paclitaxel Injection. In order to avoid the occurrence of severe hypersensitivity reactions, all patients treated with paclitaxel should be premedicated with corticosteroids (such as dexamethasone), diphenhydramine and H<sub>2</sub> antagonists (such as cimetidine or ranitidine). Minor symptoms such

as flushing, skin reactions, dyspnea, hypotension, or tachycardia do not require interruption of therapy. However, severe reactions, such as hypotension requiring treatment, dyspnea requiring bronchodilators, angioedema, or generalized urticaria require immediate discontinuation of paclitaxel and aggressive symptomatic therapy. Patients who have developed severe hypersensitivity reactions should not be rechallenged with paclitaxel.

**6.3. Cardiovascular effects:** Hypotension, bradycardia, and hypertension have

been observed during administration of paclitaxel, but generally do not require treatment. Occasionally paclitaxel infusions must be interrupted or discontinued because of initial or recurrent hypertension. Frequent vital sign monitoring, particularly during the first hour of paclitaxel infusion, is recommended. Continuous cardiac monitoring is not required except for patients with serious conduction abnormalities. When paclitaxel is used in combination with doxorubicin for treatment of metastatic breast cancer,

monitoring of cardiac function is recommended.

**6.4. Peripheral neuropathy:** Although the occurrence of peripheral neuropathy is frequent, the development of severe symptomatology is unusual and requires a dose reduction of 20% for all subsequent courses of Paclitaxel Injection. Paclitaxel Injection contains dehydrated alcohol; consideration should be given to possible CNS and other effects of alcohol.

**6.5. Hepatic impairment:** There is limited evidence that the myelotoxicity of paclitaxel may be exacerbated in patients with serum total bilirubin  $>2$  times ULN. Extreme caution should be exercised when administering paclitaxel to such patients, with dose reduction as recommended in.

**6.6. Injection Site Reactions:** Injection site reactions, including reactions secondary to extravasation, were usually mild and consisted of erythema, tenderness, skin discoloration, or swelling at the injection site. These reactions have been observed

more frequently with the 24-hour infusion than with the 3-hour infusion. Recurrence of skin reactions at a site of previous extravasation following administration of paclitaxel at a different site, i.e., “recall”, has been reported. More severe events such as phlebitis, cellulitis, induration, skin exfoliation, necrosis, and fibrosis have been reported. In some cases the onset of the injection site reaction either occurred during a prolonged infusion or was delayed by a week to 10 days. A specific treatment for extravasation reactions is unknown at this time. Given

the possibility of extravasation, it is advisable to closely monitor the infusion site for possible infiltration during drug administration.

**6.7. Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility:** The carcinogenic potential of paclitaxel has not been studied.

Paclitaxel has been shown to be clastogenic in vitro (chromosome aberrations in human lymphocytes) and in vivo (micronucleus test in mice). Paclitaxel was not mutagenic in the Ames test or the CHO/HGPRT gene mutation assay.



Administration of paclitaxel prior to and during mating produced impairment of fertility in male and female rats at doses equal to or greater than 1 mg/kg/day (about 0.04 the daily maximum recommended human dose on a mg/m<sup>2</sup> basis). At this dose, paclitaxel caused reduced fertility and reproductive indices, and increased embryo- and fetotoxicity.

## **7. ADVERSE REACTIONS**

Percentages reported with single-agent therapy.  
**Note:** Myelosuppression is dose related,

schedule related, and infusion-rate dependent (increased incidences with higher doses, more frequent doses, and longer infusion times) and, in general, rapidly reversible upon discontinuation.

**>10%:**

Cardiovascular: Flushing (28%), ECG abnormal (14% to 23%), edema (21%), hypotension (4% to 12%)

Dermatologic: Alopecia (87%), rash (12%)

Gastrointestinal: Nausea/vomiting (52%), diarrhea (38%), mucositis (17% to 35%; grades 3/4: up to 3%), stomatitis (15%;

most common at doses  $>390$  mg/m<sup>2</sup>), abdominal pain (with intraperitoneal paclitaxel)

Hematologic: Neutropenia (78% to 98%; grade 4: 14% to 75%; onset 8-10 days, median nadir 11 days, recovery 15-21 days), leukopenia (90%; grade 4: 17%), anemia (47% to 90%; grades 3/4: 2% to 16%), thrombocytopenia (4% to 20%; grades 3/4: 1% to 7%), bleeding (14%)

Hepatic: Alkaline phosphatase increased (22%), AST increased (19%)

Local: Injection site reaction (erythema, tenderness, skin discoloration, swelling):

13%

Neuromuscular & skeletal: Peripheral neuropathy (42% to 70%; grades 3/4: up to 7%), arthralgia/myalgia (60%), weakness (17%)

Renal: Creatinine increased (observed in KS patients only: 18% to 34%; severe: 5% to 7%)

Miscellaneous: Hypersensitivity reaction (31% to 45%; grades 3/4: up to 2%), infection (15% to 30%)

**1% to 10%:**

Cardiovascular: Bradycardia (3%), tachycardia (2%), hypertension (1%), rhythm abnormalities (1%), syncope (1%), venous thrombosis (1%)

Dermatologic: Nail changes (2%)

Hematologic: Febrile neutropenia (2%)

Hepatic: Bilirubin increased (7%)

Respiratory: Dyspnea (2%)

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

Anaphylaxis, arrhythmia, ataxia, atrial fibrillation, AV block, back pain, cardiac

conduction abnormalities, cellulitis, CHF, chills, conjunctivitis, dehydration, enterocolitis, extravasation recall, hepatic encephalopathy, hepatic necrosis, induration, intestinal obstruction, intestinal perforation, interstitial pneumonia, ischemic colitis, lacrimation increased, maculopapular rash, malaise, MI, myocardial ischemia, necrotic changes and ulceration following extravasation, neuroencephalopathy, neutropenic enterocolitis, neutropenic typhlitis, ototoxicity (tinnitus and hearing loss), pancreatitis, paralytic ileus, phlebitis, pneumonitis, pruritus, pulmonary

embolism, pulmonary fibrosis, radiation recall, radiation pneumonitis, renal insufficiency, seizure, skin exfoliation, skin fibrosis, skin necrosis, Stevens-Johnson syndrome, supraventricular tachycardia, toxic epidermal necrolysis, ventricular tachycardia (asymptomatic), visual disturbances (scintillating scotomata)

## **8. DRUG INTERACTIONS**

### **8.1. Risk C (Monitor therapy):**

Aprepitant, Bexarotene (Systemic), Bosentan, Ceritinib, Coccidioidin Skin

Test, CYP2C8 Inhibitors (Moderate), CYP3A4 Inhibitors (Moderate), Dasatinib, Deferasirox, Denosumab, Fosaprepitant, Hydrocodone, Ivacaftor, Luliconazole, Netupitant, P-glycoprotein/ABCB1 Inducers, P-glycoprotein/ABCB1 Inhibitors, Saxagliptin, Siltuximab, Sipuleucel-T, Tocilizumab, Trastuzumab, Vaccines (Inactivated), Vinorelbine

**8.2. Risk D (Consider therapy modification):**  
Antineoplastic Agents (Anthracycline, Systemic), Aripiprazole, CYP2C8 Inducers (Strong), CYP2C8 Inhibitors (Strong), CYP3A4



Inducers (Strong), CYP3A4 Inhibitors (Strong), Dabrafenib, Doxorubicin, Echinacea, Herbs (CYP3A4 Inducers), Ibrotoninib, Leflunomide, Mifepristone, Mitotane, Platinum Derivatives, Roflumilast, St Johns Wort, Stiripentol

### **8.3. Risk X (Avoid Combination):**

Atazanavir, Axitinib, BCG, Clozapine, Conivaptan, Dipyron, Fusidic acid (Systemic), Idelalisib, Natalizumab, Pimecrolimus, Simeprevir, Sorafenib, Tacrolimus(Topical), Tofacitinib, Vaccines (Live)

## 9. USE IN SPECIAL POPULATIONS

### 9.1. Pregnancy

Pregnancy Risk Factor: **D**

Paclitaxel can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Administration of paclitaxel during the period of organogenesis to rabbits at doses of 3.0 mg/kg/day (about 0.2 the daily maximum recommended human dose on a mg/m<sup>2</sup> basis) caused embryo- and fetotoxicity, as indicated by intrauterine mortality, increased resorptions, and increased fetal deaths. Maternal toxicity was also observed at

this dose. No teratogenic effects were observed at 1.0 mg/kg/day (about 1/15 the daily maximum recommended human dose on a mg/m<sup>2</sup> basis); teratogenic potential could not be assessed at higher doses due to extensive fetal mortality.

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. If Paclitaxel Injection is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while receiving 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.

## **9.2. Nursing Mothers:**

Enters breast milk/not recommended.

It is not known whether the drug is excreted in human milk. Following intravenous administration of carbon 14-labeled paclitaxel to rats on days 9 to 10 postpartum, concentrations of radioactivity in milk were higher than in plasma and declined in parallel with the plasma concentrations. Because

many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants, it is recommended that nursing be discontinued when receiving paclitaxel injection therapy.

### **9.3. Geriatric Use:**

Use with caution in the elderly; increased risk of toxicity (neutropenia, neuropathy).

### **9.4. Pediatric Use:**

The safety and effectiveness of paclitaxel injection in pediatric patients have not

been established. There have been reports of central nervous system (CNS) toxicity (rarely associated with death) which is most likely attributable to the high dose of the ethanol component of the paclitaxel vehicle given over a short infusion time. The use of concomitant antihistamines may intensify this effect. Although a direct effect of the paclitaxel itself cannot be discounted, the high doses used in this study (over twice the recommended adult dosage) must be considered in assessing the safety of paclitaxel for use in this population.

## **10. OVERDOSAGE**

There is no known antidote for paclitaxel overdose.

The primary anticipated complications of overdose would consist of bone marrow suppression, peripheral neurotoxicity, and mucositis. Overdoses in pediatric patients may be associated with acute ethanol toxicity.

## **11. DESCRIPTION**

Paclitaxel is a natural product with antitumor activity. Paclitaxel is obtained via a semi-synthetic process from *Taxus baccata*.

Paclitaxel Injection is a clear colorless to slightly yellow viscous solution. It is supplied as a nonaqueous solution intended for dilution with a suitable parenteral fluid prior to intravenous infusion. Paclitaxel Injection is available in 30 mg (5 mL), 100 mg (16.7 mL), 150 mg (25 mL), and 300 mg (50 mL) single dose vials. Each mL of sterile nonpyrogenic solution contains 6 mg paclitaxel, 527 mg of purified Cremophor® EL (polyoxyethylated castor oil), 2 mg anhydrous citric acid, and 49.8% (v/v) dehydrated ethanol.



## **12. CLINICAL PHARMACOLOGY**

### **12.1. Mechanism of Action:**

Paclitaxel promotes microtubule assembly by enhancing the action of tubulin dimers, stabilizing existing microtubules, and inhibiting their disassembly, interfering with the late G2 mitotic phase, and inhibiting cell replication. In addition, the drug can distort mitotic spindles, resulting in the breakage of chromosomes.

Paclitaxel may also suppress cell proliferation and modulate immune response.

## 12.2. Pharmacokinetic:

Distribution:  $V_d$ : Widely distributed into body fluids and tissues; affected by dose and duration of infusion.  $V_{dss}$ : 1- to 6-hour infusion: 67.1 L/m<sup>2</sup>, 24-hour infusion: 227-688 L/m<sup>2</sup>.

Protein binding: 89% to 98%

Metabolism: Hepatic via CYP2C8 and 3A4; forms metabolites (primarily 6 $\alpha$ -hydroxypaclitaxel)

Half-life elimination: 1- to 6-hour infusion: Mean (beta): 6.4 hours, 3-hour infusion: Mean (terminal): 13.1-20.2 hours, 24-hour infusion: Mean (terminal): 15.7-52.7

hours.

Excretion: Feces (~70%, 5% as unchanged drug); urine (14%)

Clearance: Mean: Total body: After 1- and 6-hour infusions: 5.8-16.3 L/hour/m<sup>2</sup>; After 24-hour infusions: 14.2-17.2 L/hour/m<sup>2</sup>

### **13. HOW SUPPLIED / STORAGE AND HANDLING**

#### **13.1. How supplied:**

Paclitaxel Injection is supplied in single use vials as a sterile, pyrogen-free, nonaqueous solution. The following

strengths are available in a one-vial formulation:

Paclitaxel Injection, 30 mg/5 mL single-use vials in cartons containing 1 vial.

Paclitaxel Injection, 100 mg/16.7 mL single-use vials in cartons containing 1 vial.

Paclitaxel Injection, 150 mg/25 mL single-use vials in cartons containing 1 vial.

Paclitaxel Injection, 300 mg/50 mL single-use vials in cartons containing 1 vial.

### **13.2. Storage Conditions:**

Store below 25°C (77°F).

Protect from light. Retain in carton until

time of use.

### **13.3. Handling and Disposal:**

Procedures for proper handling and disposal of anticancer drugs should be considered. 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 2015. This content should not be considered complete and may not include all the information needed to use Paclitaxel for injection safely and effectively.

**Last Revision date: September 2015**



**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](mailto:info@nanoalvand.com)  
URL: [www.nanoalvand.com](http://www.nanoalvand.com)