

# الوטר® دسه 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 دارو محتوای دفترچه راهنما را به دقت مطالعه کنید. این دفترچه راهنما دربرگیرنده پاسخ شایع‌ترین سوالات در مورد داروی الوتر® است. در صورتی که پاسخ تمامی سوالات شما در این دفترچه راهنما نیامده است، می‌توانید با پزشک یا داروساز خود مشورت کنید. 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 دفترچه راهنما در تاریخی که در آخرین صفحه آمده است، به روز رسانی شده و ممکن است دربرگیرنده 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](http://www.nanoalvand.com)، بخش آموزش به بیمار مراجعه فرمایید.



## الوتتر® چیست و حاوی چه ترکیباتی است؟

نام اختصاصی داروی شما الوتتر® و نام ژنریک آن دُسه تاکسل است. این دارو منشأ طبیعی داشته و از برگ‌های سوزنی شکل درخت سرخدار بدست می‌آید. الوتتر® به دسته‌ای از داروهای ضد سرطان تحت عنوان "مشتقات تاکسان" تعلق دارد.

این دارو در سه دوز ۲۰ میلی‌گرم در ۱ میلی‌لیتر، ۸۰ میلی‌گرم در ۴ میلی‌لیتر و ۱۶۰ میلی‌گرم در ۸ میلی‌لیتر موجود است.

هر ۱ میلی‌لیتر از محلول تزریقی، حاوی ۲۰ میلی‌گرم دُسه تاکسل است.

مواد جانبی: در ساخت این فرآورده از پلی سوربات ۸۰ و اتانول و اسید سیتریک استفاده شده است.



## الوتتر® در چه مواردی تجویز می‌شود؟

محلول تزریقی الوتتر® به همراه داروهای دیگری در درمان سرطان سینه، انواع خاصی از سرطان ریه (non-small cell lung cancer)، سرطان پروستات، سرطان معده و سرطان سر و گردن تجویز می‌شود.



## چه افرادی نباید داروی الوتتر® را دریافت کنند؟

داروی الوتتر® در موارد زیر نباید مصرف شود:

- اگر در گذشته سابقه واکنش حساسیتی جدی به دُسه تاکسل یا

سایر مواد جانبی موجود در فرآورده داشته‌اید (به عنوان مثال سابقه حساسیت به پلی سوربات ۸۰) احتمال بروز واکنش‌های شدید مانند شوک آنافیلاکسی وجود دارد.

- اگر تعداد گلبول‌های سفید شما بسیار پایین است.

- اگر بیماری حاد کبدی دارید.

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

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



- اگر نسبت به هر دارویی حساسیت خاصی دارید؛

- اگر به بیماری‌های قلبی مانند نارسایی احتقانی قلب

مبتلا هستید؛

- اگر دچار احتباس مایعات و تورم هستید؛

- اگر به بیماری کلیوی مبتلا هستید؛

- اگر مبتلا به سرطان ریه هستید و در گذشته سابقه‌ی شیمی درمانی با داروهایی مانند سیس‌پلاتین، کربوپلاتین و یا اکسالی‌پلاتین را دارید؛

- اگر مشکلات کبدی دارید؛

- اگر از وابستگی به الکل رنج می‌برید؛

- اگر به هر بیماری دیگری مبتلا هستید؛

- اگر باردار هستید و یا قصد باردار شدن دارید؛

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

- اگر در حال استفاده از هر داروی دیگری (چه طبق

## نہا آیا الوُتر® با سایر داروها تداخل دارد؟

در صورتی که در حال حاضر داروی خاصی استفاده می‌کنید و یا اخیراً دارویی استفاده کرده‌اید، حتی اگر این دارو جزو داروهایی بوده که مصرف آن نیازی به تجویز پزشک نداشته است، با پزشک یا داروساز خود مشورت کنید، زیرا الوُتر® با برخی داروها تداخل دارد. لذا مصرف همزمان این داروها می‌تواند باعث تشدید عوارض جانبی آنها یا کاهش اثربخشی الوُتر® شود.

به عنوان مثال، الوُتر® 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 سرکوب‌کننده سیستم ایمنی استفاده شود.

تجویز پزشک و چه بدون نیاز به تجویز پزشک (OTC)، ویتامین‌ها، داروهای گیاهی) هستید.

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



در صورتی که باردار هستید، استفاده از الوُتر® برای شما توصیه نمی‌شود. اگر در سنین باروری قرار دارید، از روش پیشگیری از بارداری مناسب استفاده کنید. چنانچه علی‌رغم آنچه گفته شد، باردار شدید، حتماً پزشک خود را آگاه کنید.

احتمال ترشح داروی دُسه‌تاکسل در شیر هنوز مشخص نشده است. لذا مصرف آن توصیه نمی‌شود.

محلول تزریقی الوتر® چگونه تجویز می‌شود؟



این دارو توسط کادر درمان برای شما از راه وریدی انفوزیون خواهد شد. انفوزیون دارو تقریباً یک ساعت به طول می‌انجامد.

نحوه‌ی آماده‌سازی الوتر® به چه صورت است؟ (ویژه اعضای کادر درمان)



محلول غلیظ الوتر® نیاز به رقیق‌سازی اولیه با رقیق‌کننده ندارد و آماده‌ی اضافه شدن به محلول انفوزیون می‌باشد. فقط از سوزن با گیج ۲۱ جهت کشیدن دارو با سرنگ از ویال استفاده شود. استفاده از سوزن با سطح مقطع بزرگ‌تر (گیج ۱۸ یا ۱۹) ریسک جداکردن بخشی از رابر استاپر توسط سوزن و ورود آن به محلول تزریق را بالا می‌برد.

دوز دارو جهت درمان چقدر است؟



دوز دارو به وزن، نوع بیماری و شرایط زمینه‌ای شما بستگی دارد. پزشک شما سطح بدنتان را ( $m^2$ ) بر اساس قد و وزن محاسبه کرده و دوز الوتر® لازم را 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.

• ویال‌های الوتر® باید در دمای بین ۲ تا ۲۵ درجه سانتی‌گراد نگهداری شود. اگر دارو در یخچال نگهداری شده بود، تعداد ویال مورد نیاز جهت تزریق برای بیمار باید به مدت حداقل ۵ دقیقه قبل از تزریق در دمای اتاق قرار داده شود.

• از سوزن با گیج ۲۱ میزان مورد نیاز از محلول غلیظ الوتر® (غلظت دارو ۲۰ میلی‌گرم در هر میلی‌لیتر می‌باشد) را در شرایط استریل با سرنگ کالیبره کشیده و با یک نوبت تزریق به ۲۵۰ میلی‌لیتر محلول انفوزیون که می‌تواند محلول سدیم کلراید ۰/۹ درصد و یا محلول دکستروز ۵ درصد باشد اضافه نمایید تا غلظت نهایی ۰/۳ میلی‌گرم در ۱ میلی‌لیتر تا ۰/۷۴ میلی‌گرم در ۱ میلی‌لیتر حاصل شود.

در صورت نیاز به دوزهای بالاتر از ۲۰۰ میلی‌گرم، باید از محلول انفوزیون با حجم بالاتر استفاده شود تا غلظت دارو

از ۰/۷۴ میلی‌گرم در هر میلی‌لیتر بالاتر نرود.

• بعد از اضافه کردن دارو به محلول انفوزیون با حرکات چرخشی آرام ترکیب را مخلوط کنید.


• قبل از انفوزیون محلول باید از لحاظ رنگ و وجود ذرات با چشم بررسی شود. در صورت تغییر رنگ و وجود ذرات داخل محلول از تزریق آن خودداری نمایید.

• محلول انفوزیون الوتر® فوق‌اشباع است. بنابراین ممکن است با گذشت زمان در آن کریستال تشکیل شود. در صورت وجود کریستال در محلول انفوزیون از استفاده دارو خودداری نمایید.


• انفوزیون الوتر® باید در طول یک ساعت در اتاقی که از لحاظ دما (زیر ۲۵ درجه سانتی‌گراد) و نور تحت کنترل

است صورت گیرد.


• برای جلوگیری از آلودگی میکروبی، الوتر® باید بلافاصله بعد از رقیق‌سازی با محلول انفوزیون تزریق گردد.

**فواصل تجویز و طول دوره درمان الوتر® چگونه است؟** 

فواصل تجویز دارو توسط پزشک تعیین می‌شود. عموماً دارو هر سه هفته یک‌بار تجویز می‌شود. دوز دارو و فواصل مصرف آن بسته به جواب آزمایشات خون، وضعیت عمومی و پاسخ درمانی شما به الوتر® ممکن است تغییر کند. 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 و یا دوز آن را تغییر دهد.

**در صورت مصرف بیش از حد دارو چه باید کرد؟** 

از آنجایی که داروی الوتر® تحت نظارت پزشک برای شما تجویز می‌شود، احتمال کمی وجود دارد که به اشتباه، دوز بیشتری از دارو به شما تزریق شود. اگر الوتر® بیشتر از دوز درمانی مناسب شما تزریق شد، پزشک باید درمان را متوقف کرده، ارزیابی‌های بالینی و آزمایشگاهی مناسب را آغاز کرده و در صورت لزوم، درمان علامتی انجام دهد.

**چه موارد احتیاطی را باید در طی مصرف الوتر® همواره به خاطر داشته باشید؟** 

- بیماری شما و دارویی که برای درمان آن استفاده



می‌کنید، می‌تواند باعث کاهش تعداد سلول‌های خونی تان شود، به همین جهت انجام منظم آزمایش خون جهت ادامه درمان ضروری است. اگر تعداد گلبول‌های سفید خون شما خیلی پایین باشد، ممکن است پزشک شما تا زمانی که تعداد گلبول‌های سفید خون به حد کافی برسد، درمان را متوقف نماید، زیرا پایین بودن تعداد این گلبول‌ها می‌تواند منجر به بروز عفونت‌های تهدیدکننده حیات شود.

- در طول درمان با الوتر® و پس از اتمام دوره درمان، بدون مشورت با پزشک خود از تزریق هر نوع واکسنی خودداری نمایید.

- از تماس با افرادی که طی چند روز و یا چند ماه اخیر واکسن زنده (مانند واکسن فلج اطفال) دریافت کرده‌اند، اجتناب کنید و در صورتی که این امر امکان پذیر نباشد، از ماسک و پوشش‌های مناسب بر روی بینی و دهان خود

استفاده نمایید.

- الوتر® می‌تواند موقتا تعداد گلبول‌های سفید و پلاکت‌های خونی را که اجزاء اساسی در مقابله با عفونت و فرآیند لخته کردن خون هستند را کاهش دهد، بنابراین برای کاهش خطر ابتلا به عفونت و یا خونریزی جوانب احتیاط زیر را رعایت کنید:

- برای جلوگیری از بروز عفونت از تماس با افراد بیمار خودداری کنید. در صورت بروز علائمی مانند تب و یا لرز، سرفه و خشونت صدا، کمر درد یا درد پهلو، دفع ادرار همراه با اشکال و درد سریعا پزشک خود را مطلع سازید.

- در هنگام استفاده از اجسام تیز مانند ریش‌تراش و یا ناخن‌گیر و همچنین در زمان مسواک زدن و یا استفاده از نخ یا خلال دندان، جوانب احتیاط را رعایت بفرمایید.

- تنگی نفس، اشکال در تنفس  
- تب یا لرز

- در صورت بروز علائمی چون افزایش سریع وزن، تنگی نفس، درد و ناراحتی در 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 ادم یا احتباس مایع در بدن شما باشد.

- ممکن است از شما خواسته شود یک روز قبل از شروع درمان با الوتر<sup>®</sup>، کورتیکواستروئید خوراکی (مانند دگزامتازون) را مصرف کرده و تا سه روز ادامه دهید. این کار به منظور به حداقل رساندن واکنش‌های حساسیتی و احتباس مایع ناشی از داروست. در صورتی که مصرف این دارو را فراموش کرده‌اید، حتماً پزشک یا پرستار خود را در

• از انجام ورزش‌هایی که احتمال بروز آسیب‌دیدگی یا کبودی در آنها وجود دارد، پرهیز کنید.

• قبل از انجام هر مداخله دندانپزشکی، با پزشک خود مشورت نمایید.

- الوتر<sup>®</sup> می‌تواند منجر به بروز واکنش‌های حساسیتی شدید و حتی تهدیدکننده حیات شود که مستلزم مداخله سریع پزشکی است.

**آیا می‌دانید علائم واکنش حساسیتی چیست؟**



- گر گرفتگی، بثورات جلدی، کهیر، قرمر شدن کل بدن، خارش  
- تورم ناگهانی در صورت، لب‌ها، زبان، گلو و یا اشکال در بلع  
- افت فشار خون، ضربان قلب سریع و نامنظم

جریان قرار دهید.

- در صورت وجود احساس سوزش، بی‌حسی، مورمور شدن و یا احساس دردناک شدن نواحی بازو، دست‌ها و پاها، پزشک خود را سریعاً مطلع سازید. این علائم می‌توانند نشانه وضعیتی به نام آسیب اعصاب محیطی باشند.

- در صورت بروز علائمی مانند تاول، پوسته پوسته شدن و یا بشورات جلدی قرمز رنگ بر روی بازوها و پاها، پس از دریافت الوتر®، سریعاً پزشک خود را مطلع نمایید. این علائم می‌توانند نشانه واکنش‌های پوستی شدید و جدی باشند.

- در صورت احساس تغییر در بینایی مانند تاری دید، اشکال در مطالعه و یا درد در چشم، سریعاً به پزشک خود اطلاع دهید. این علائم می‌توانند نشانه‌های نوعی از مشکلات جدی چشمی باشند.

- در حین تزریق امکان دارد دارو از رگ خارج شده و باعث

ایجاد درد و التهاب در محل تزریق شود. در صورت بروز این عارضه، تزریق الوتر® بایستی بلافاصله قطع شده و از درمان‌های موضعی مناسب استفاده شود.

- به منظور کاهش تهوع و استفراغ ناشی از دارو، پزشک شما ممکن است داروهای مناسبی در این زمینه تجویز کند.

- ممکن است در طی درمان برای جلوگیری از کاهش تعداد گلبول‌های خونی شما، مصرف یک سری داروهای دیگر نیز از سوی پزشک توصیه شود.

- الوتر® نباید با پوست تماس پیدا کند. اگر در حین تزریق این اتفاق افتاد، حتماً محل تماس را با صابون و آب بشویید.

- با توجه به اینکه در ترکیبات داروی الوتر® اتانول وجود دارد باید از مصرف الکل همزمان با دارو اجتناب شود.

- الوتر® می‌تواند ۱ تا ۲ ساعت بعد از تزریق بر توانایی فکر کردن و واکنش نشان دادن شما اثرگذار باشد. احتیاط لازم در صورت رانندگی و یا کارهایی که نیاز به هوشیاری دارند، باید در نظر گرفته شود.

- الوتر® می‌تواند به مایعات بدن (مدفوع، ادرار، استفراغ) وارد شود. حداقل ۴۸ ساعت بعد از تزریق از تماس مستقیم این مایعات با دست‌ها و سطوح مختلف جلوگیری نمایید.

- 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 ملحفه بیمار باید به صورت جداگانه شسته شود.

- قبل از استفاده از هر دارو و یا هر فراورده‌ای که حاوی

آسپرین، رقیق‌کننده‌های خون، سیر، جینسینگ، جینکو، ایبوپروفن، داروهای ضد درد و ویتامین E هست می‌بایست پزشک معالج خود را در جریان بگذارید.

- اگر زیاد از میوه و یا آب گریپ‌فروت استفاده می‌کنید پزشک خود را مطلع سازید.



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

- در صورت بروز هرگونه علائم حساسیتی شامل تحریک پوستی، کهیر، خارش، قرمزی، پوست پوست شدن پوست همراه یا بدون تب، خس‌خس سینه، احساس تنگی سینه و یا گلو، احساس سختی در تنفس و تکلم، خشونت غیرعادی صدا، تورم دهان، صورت، لب‌ها، زبان، و یا گلو فوراً با پزشک خود تماس بگیرید.

- در صورت بروز علائمی نظیر تب بالای ۳۸ درجه سانتی‌گراد، لرز، گلودرد شدید، گوش درد، درد سینوس‌ها، سرفه، تشدید خلط یا تغییر رنگ آن، درد در هنگام ادرار کردن، زخم‌های دهانی، زخم‌هایی که خوب نمی‌شوند و درد یا خارش مقعد بلافاصله با پزشک خود تماس بگیرید. این علائم می‌توانند نشانه بروز عفونت باشند.

- همچنین در صورت بروز علائم زیر فوراً با پزشک خود تماس بگیرید:

- بروز مشکل در تنفس

- تورم شدید

- خواب‌آلودگی شدید و بیهوشی

- تهوع شدید و یا استفراغ

- بی‌حسی و مورمور شدن پاها و دست‌ها

- تیرگی ادرار و یا زردی پوست و چشم‌ها

- هرگونه کبودی و خونریزی

- احساس خستگی و ضعف شدید

- افزایش وزن غیرطبیعی

- سوزش شدید چشم

- هرگونه راش پوستی

- عوارضی که بهبود نمی‌یابند و یا بدتر می‌شوند



## نظارت دارو ممکن است چه اثرات نامطلوبی داشته باشد؟

مانند تمام داروهای دیگر، الوتر® نیز می‌تواند باعث بروز عوارضی شود. اگرچه این عوارض در همه افراد بروز پیدا نخواهد کرد. عوارضی که در اینجا نام برده شده، همه عوارض احتمالی الوتر® را شامل نمی‌شوند. برای اطلاعات بیشتر از پزشک یا داروساز خود کمک بگیرید.

استفاده می‌شود، می‌تواند بیشتر یا کمتر شود.

عوارض بسیار شایع الؤتر عبارتند از:

تب، احتباس مایعات، اختلال در سیستم اعصاب محیطی، سردرد، التهاب در چشم یا افزایش ترشح اشک چشم، ریزش مو، عوارض روی پوست و ناخن، زخم دهانی، اسهال، تهوع و استفراغ، بی‌اشتهایی، کاهش سلول‌های خونی، افزایش آنزیم‌های کبدی، ضعف و درد عضلانی، تورم در دست‌ها، پاها و ساق پا، مشکلات ریوی، عفونت و واکنش‌های حساسیتی

عوارض شایع الؤتر عبارتند از:

اختلال در برون‌ده بطن چپ قلب، تغییر در حس چشایی، عوارض موضعی در محل تزریق (شامل افزایش رنگدانه در محل، التهاب، قرمزی، خشکی، تورم)، آسیب چشمی، درد

**آیا می‌دانید منظور از عوارض بسیار شایع چیست؟**



عارضه‌ای بسیار شایع است که در بیش از ۱۰٪ افراد مصرف‌کننده 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 مصرف‌کننده اتفاق بیافتد.

**آیا می‌دانید منظور از عوارض نادر چیست؟**



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

شدت عوارض جانبی الؤتر\* بسته به نوع بیماری، دوز دارو، عملکرد کبدی، سایر داروهایی که همزمان با آن برای شما

مفاصل، گیجی، آسیب شنوایی، ضربان قلب نامنظم و سریع، خشکی دهان، بلع دشوار

عوارض نادر و یا تهدیدکننده حیات الوتر® عبارتند از:

لوسمی میلوئید حاد، سندرم تنگی نفس حاد، شوک آنافیلاکسی، اختلال در ریتم قلب، آسیت، فیبریلاسیون دهلیزی، خونریزی، کاهش ضربان قلب، برونکواسپاسم، درد قفسه سینه، التهاب روده، ورم ملتحمه، یبوست، ترومبوز عروق تحتانی، کم‌آبی، التهاب و زخم سیستم گوارشی، انسداد و سوراخ‌شدگی در سیستم گوارشی، سندرم دست و پا، هیپاتیت، افت فشار خون، مشکلات ریوی، از دست دادن هوشیاری (گذرا)، سکتة قلبی، مشکلات شنوایی، کاهش سلول‌های خونی، ادم ریوی، آمبولی ریوی، نارسایی کلیوی، تشنج، سپسیس، سندرم استیون-جانسون، سنکوب، توکسیک اپیدرمال نکروزیس، ترومبوفلبییتیس، آنژین صدری ناپایدار، مشکلات بینایی (گذرا)



الوتر® را در چه شرایطی باید نگهداری کرد؟

الوتر® قبل از رقیق‌سازی باید در دمای بین ۲ تا ۲۵ درجه سانتی‌گراد و دور از نور (داخل جعبه اصلی) نگهداری و از یخ زدگی محافظت شود. به علت احتمال آلودگی میکروبی، فرآورده بعد از رقیق‌سازی باید فوراً تزریق شود.

دارو را دور از دسترس کودکان نگهداری کنید.

الوتر® نباید پس از تاریخ انقضای چاپ شده بر روی جعبه استفاده شود.



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

- در صورتی که علائم و مشکلات مربوط به بیماری‌تان

و یا سایر اعضای کادر درمان تماس بگیرید.

توجه: فرآورده ویسکوز و شفاف است. رنگ زرد یا زرد-قهوه ای دارد. در صورت تغییر رنگ و یا مشاهده ذرات از مصرف آن خودداری کنید.



- 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 الوتر® در شرایطی به جز موارد تجویز شده توسط پزشک خودداری کنید.
- تمام داروهای خود از جمله الوتر® 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.
- چنانچه در مورد الوتر® سوالی در ذهن دارید که در این دفترچه به آن پاسخی داده نشده است، با پزشک، داروساز



تاریخ آخرین بازنگری:  
جولای ۲۰۱۸ برابر با مرداد ۹۷



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)

پاسخگوی ۲۴ ساعته مرکز حمایت از بیمار: ۰۲۱-۴۲۵۹۳

هشدار برای اعضای کادر درمان



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

**Alvotere<sup>®</sup>**  
Docetaxel

**Concentrate for Solution for  
Infusion**

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

**BOXED WARNING: TOXIC DEATHS, HEPATOTOXICITY, NEUTROPENIA, HYPERSENSITIVITY REACTIONS, and FLUID RETENTION**

- Treatment-related mortality increases with abnormal liver function, at higher doses, and in patients with NSCLC and prior platinum-based therapy receiving Docetaxel at 100 mg /m<sup>2</sup>.
- Should not be given if bilirubin > ULN, or if AST and/or ALT > 1.5 × ULN concomitant with alkaline phosphatase > 2.5 × ULN. LFT elevations increase risk of severe or life-threatening complications. Obtain LFTs before each treatment cycle.
- Should not be given if neutrophil counts are < 1500 cells/mm<sup>3</sup>. Obtain frequent blood counts to monitor for neutropenia.

- Severe hypersensitivity, including very rare fatal anaphylaxis, has been reported in patients who received dexamethasone premedication. Severe reactions require immediate discontinuation of Docetaxel and administration of appropriate therapy.
- Contraindicated if history of severe hypersensitivity reactions to Docetaxel or to drugs formulated with polysorbate 80.
- Severe fluid retention may occur despite dexamethasone. It was characterized by one or more of the following events: poorly tolerated peripheral edema, generalized edema, pleural effusion requiring urgent drainage, dyspnea at rest, cardiac tamponade, or pronounced abdominal distention (due to ascites).

## **1. INDICATIONS AND USAGE**

Docetaxel is a microtubule inhibitor indicated for:

### **1.1. Breast Cancer (BC):**

Single agent for locally advanced or metastatic BC after chemotherapy failure; and with doxorubicin and cyclophosphamide as adjuvant treatment of operable node-positive BC.

### **1.2. Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC):**

Single agent for locally advanced or metastatic NSCLC after platinum therapy failure; and with cisplatin for unresectable, locally advanced or metastatic untreated NSCLC.

### **1.3. Hormone Refractory Prostate Cancer (HRPC):**

With prednisone in androgen independent (hormone refractory) metastatic prostate cancer.

### **1.4. Gastric Adenocarcinoma (GC):**

With cisplatin and fluorouracil for untreated, advanced GC, including adenocarcinoma of the gastroesophageal junction.

### **1.5. Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Cancer (SCCHN):**

With cisplatin and fluorouracil for induction treatment of locally advanced SCCHN.

## **2. DOSAGE AND ADMINISTRATION**

### **2.1. DOSAGE**

For all indications, toxicities may warrant dosage adjustments. Administer in a facility equipped to manage possible complications (e.g. anaphylaxis). Administer intravenously (IV) over 1 hr every 3 weeks. PVC equipment is not recommended. Use only a 21 gauge needle to withdraw Docetaxel from the vial. Dose Adjustment should be considered as needed.

- **BC locally advanced or metastatic:** 60 mg/m<sup>2</sup> to 100 mg/m<sup>2</sup> single agent.
- **BC adjuvant:** 75 mg/m<sup>2</sup> administered 1 hour after doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> and

cyclophosphamide 500 mg/m<sup>2</sup> every 3 weeks for 6 cycles. Prophylactic G-CSF may be used to mitigate the risk of hematological toxicities.

- **NSCLC:** after platinum therapy failure: 75 mg/m<sup>2</sup> single agent. A dose of 100 mg/m<sup>2</sup> in patients previously treated with chemotherapy was associated with increased hematologic toxicity, infection, and treatment-related mortality in randomized, controlled trials.

- **NSCLC:** chemotherapy-naive: 75 mg/m<sup>2</sup> followed by cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> administered intravenously over 1 hour immediately followed by cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> over 30-60

minutes every 3 weeks.

- **HRPC:** 75 mg/m<sup>2</sup> with 5 mg prednisone twice a day continuously.

- **GC:** 75 mg/m<sup>2</sup> followed by cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> as a 1 to 3 hour intravenous infusion, (both on day 1 only) followed by fluorouracil 750 mg/m<sup>2</sup> per day as a 24-hr IV (days 1–5), starting at end of cisplatin infusion. Patients must receive premedication with antiemetics and appropriate hydration for cisplatin administration.

- **SCCHN:** Patients must receive premedication with antiemetics, and appropriate hydration (prior to and after cisplatin administration).

Prophylaxis for neutropenic infections should be administered.

- Induction chemotherapy followed by radiotherapy:

75 mg/m<sup>2</sup> followed by cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> IV (day 1), followed by fluorouracil 750 mg/m<sup>2</sup> per day as a 24-hr IV (days 1–5), starting at end of cisplatin infusion; for 4 cycles. Following chemotherapy, patients should receive radiotherapy.

- Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy:

75 mg/m<sup>2</sup> followed by cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> IV (day 1), followed by fluorouracil 1000 mg/m<sup>2</sup>

per day as a 24-hr IV (days 1-4); for 3 cycles. Following chemotherapy, patients should receive chemoradiotherapy.

- **Premedication Regimen:** All patients should be premedicated with oral corticosteroids such as dexamethasone 16 mg per day (e.g., 8 mg twice daily) for 3 days starting 1 day prior to Docetaxel Injection administration in order to reduce the incidence and severity of fluid retention as well as the severity of hypersensitivity reactions.

For hormone-refractory metastatic prostate cancer, given the concurrent use of prednisone, the recommended premedication regimen

is oral dexamethasone 8 mg, at 12 hours, 3 hours and 1 hour before the Docetaxel Injection infusion.

## **2.2. Dosage Adjustments During Treatment** **Breast Cancer**

Patients who are dosed initially at 100 mg/m<sup>2</sup> and who experience either febrile neutropenia, neutrophils <500 cells/mm<sup>3</sup> for more than 1 week, or severe or cumulative cutaneous reactions during Docetaxel Injection therapy should have the dosage adjusted from 100 mg/m<sup>2</sup> to 75 mg/m<sup>2</sup>.

If the patient continues to experience these reactions, the dosage should either be

decreased from 75 mg/m<sup>2</sup> to 55 mg/m<sup>2</sup> or the treatment should be discontinued.

Conversely, patients who are dosed initially at 60 mg/m<sup>2</sup> and who do not experience febrile neutropenia, neutrophils <500 cells/mm<sup>3</sup> for more than 1 week, severe or cumulative cutaneous reactions, or severe peripheral neuropathy during Docetaxel Injection therapy may tolerate higher doses.

Patients who develop ≥ grade 3 peripheral neuropathy should have Docetaxel Injection treatment discontinued entirely.

## **Combination Therapy with Docetaxel Injection, in the Adjuvant Treatment of Breast Cancer**



Docetaxel Injection in combination with doxorubicin and cyclophosphamide should be administered when the neutrophil count is  $\geq 1,500$  cells/mm<sup>3</sup>. Patients who experience febrile neutropenia should receive G-CSF in all subsequent cycles. Patients who continue to experience this reaction should remain on G-CSF and have their Docetaxel Injection dose reduced to 60 mg/m<sup>2</sup>. Patients who experience grade 3 or 4 stomatitis should have their Docetaxel Injection dose decreased to 60 mg/m<sup>2</sup>. Patients who experience severe or cumulative cutaneous reactions or moderate neurosensory signs and/or symptoms during Docetaxel

Injection therapy should have their dosage of Docetaxel Injection reduced from 75 mg/m<sup>2</sup> to 60 mg/m<sup>2</sup>.

If the patient continues to experience these reactions at 60 mg/m<sup>2</sup>, treatment should be discontinued.

### **Non-Small Cell Lung Cancer**

#### **Monotherapy with Docetaxel Injection for NSCLC treatment after failure of prior platinum-based chemotherapy**

Patients who are dosed initially at 75 mg/m<sup>2</sup> and who experience either febrile neutropenia, neutrophils  $< 500$  cells/mm<sup>3</sup> for more than one week, severe or cumulative cutaneous

reactions, or other grade 3/4 non-hematological toxicities during Docetaxel Injection treatment should have treatment withheld until resolution of the toxicity and then resumed at 55 mg/m<sup>2</sup>. Patients who develop ≥grade 3 peripheral neuropathy should have Docetaxel Injection treatment discontinued entirely.

#### Combination therapy with Docetaxel Injection for chemotherapy-naïve NSCLC

For patients who are dosed initially at Docetaxel Injection 75 mg/m<sup>2</sup> in combination with cisplatin, and whose nadir of platelet count during the previous course

of therapy is <25,000 cells/mm<sup>3</sup>, in patients who experience febrile neutropenia, and in patients with serious non-hematologic toxicities, the Docetaxel Injection dosage in subsequent cycles should be reduced to 65 mg/m<sup>2</sup>.

In patients who require a further dose reduction, a dose of 50 mg/m<sup>2</sup> is recommended.

For cisplatin dosage adjustments, see manufacturers' prescribing information.

#### Prostate Cancer

#### Combination therapy with Docetaxel Injection for hormone-refractory metastatic prostate cancer

Docetaxel Injection should be administered when the neutrophil count is  $\geq 1,500$  cells/mm<sup>3</sup>.

Patients who experience either febrile neutropenia, neutrophils  $< 500$  cells/mm<sup>3</sup> for more than one week, severe or cumulative cutaneous reactions or moderate neurosensory signs and/or symptoms during Docetaxel Injection therapy should have the dosage of Docetaxel Injection reduced from 75 mg to 60 mg/m<sup>2</sup>.

If the patient continues to experience these reactions at 60 mg/m<sup>2</sup>, the treatment should be discontinued.

### **Gastric or Head and Neck Cancer**

#### **Docetaxel Injection in combination with cisplatin and fluorouracil in gastric cancer or head and neck cancer**

Patients treated with Docetaxel Injection in combination with cisplatin and fluorouracil must receive antiemetics and appropriate hydration according to current institutional guidelines.

In both studies, G-CSF was recommended during the second and/or subsequent cycles in case of febrile neutropenia, or documented infection with neutropenia, or neutropenia lasting more than 7 days.

If an episode of febrile neutropenia,

prolonged neutropenia or neutropenic infection occurs despite G-CSF use, the Docetaxel Injection dose should be reduced from 75 mg/m<sup>2</sup> to 60 mg/m<sup>2</sup>.

If subsequent episodes of complicated neutropenia occur the Docetaxel Injection dose should be reduced from 60 mg/m<sup>2</sup> to 45 mg/m<sup>2</sup>.

In case of grade 4 thrombocytopenia the Docetaxel Injection dose should be reduced from 75 mg/m<sup>2</sup> to 60 mg/m<sup>2</sup>.

Patients should not be retreated with subsequent cycles of Docetaxel Injection until neutrophils recover to a level >1,500 cells/mm<sup>3</sup> and platelets recover to a level

>100,000 cells/mm<sup>3</sup>.

Discontinue treatment if these toxicities persist.

Recommended dose modifications for toxicities in patients treated with Docetaxel Injection in combination with cisplatin and fluorouracil are shown in Table 1.

**Table 1** - Recommended Dose Modifications for Toxicities in Patients Treated with Docetaxel Injection in Combination with Cisplatin and Fluorouracil

| Toxicity         | Dosage Adjustment  |
|------------------|--|
| Diarrhea grade 3 | First episode: reduce fluorouracil dose by 20%. Second episode: then reduce Docetaxel Injection dose by 20%. |

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Diarrhea grade 4             | First episode: reduce Docetaxel Injection and fluorouracil doses by 20%. Second episode: discontinue treatment.  |
| Stomatitis/mucositis grade 3 | First episode: reduce fluorouracil dose by 20%. Second episode: stop fluorouracil only, at all subsequent cycles. Third episode: reduce Docetaxel Injection dose by 20%. |
| Stomatitis/mucositis grade 4 | First episode: stop fluorouracil only, at all subsequent cycles. Second episode: reduce Docetaxel Injection dose by 20%.   |

Liver dysfunction: In case of AST/ALT >2.5 to ≤5 x ULN and AP (alkaline phosphatase) ≤2.5 x ULN, or AST/ALT >1.5 to ≤5 x ULN and AP

>2.5 to ≤5 x ULN, Docetaxel Injection should be reduced by 20%.

In case of AST/ALT >5 x ULN and/or AP >5 x ULN Docetaxel Injection should be stopped.

### **Combination Therapy with Strong CYP3A4 Inhibitors**

Avoid using concomitant strong CYP3A4 inhibitors (e.g., ketoconazole, itraconazole, clarithromycin, atazanavir, indinavir, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin and voriconazole). There are no clinical data with a dose adjustment in patients receiving strong CYP3A4 inhibitors. Based on extrapolation from a

pharmacokinetic study with ketoconazole in 7 patients, consider a 50% docetaxel dose reduction if patients require co-administration of a strong CYP3A4 inhibitor.

### **2.3. Administration Precautions**

Docetaxel Injection is a cytotoxic anticancer drug and, as with other potentially toxic compounds, caution should be exercised when handling and preparing Docetaxel Injection solutions. The use of gloves is recommended.

If Docetaxel Injection or diluted solution for intravenous infusion should come into contact with the skin, immediately and

thoroughly wash with soap and water.

If Docetaxel Injection or diluted solution for intravenous infusion should come into contact with mucosa, immediately and thoroughly wash with water.

Contact of the Docetaxel Injection with plasticized PVC equipment or devices used to prepare solutions for infusion is not recommended. In order to minimize patient exposure to the plasticizer DEHP (di-2-ethylhexyl phthalate), which may be leached from PVC infusion bags or sets, the Docetaxel Injection diluted solution for infusion should be stored in bottles (glass, polypropylene) or

plastic bags (polypropylene, polyolefin) and administered through polyethylene-lined administration sets.

Docetaxel Injection requires dilution prior to administration. Please follow the preparation instructions provided below.

#### **2.4. Preparation and Administration**

**Docetaxel Injection (20 mg/mL) requires NO prior dilution with a diluent and is ready to add to the infusion solution.**

##### Dilution for Infusion

- Using only a 21 gauge needle, aseptically withdraw the required amount of Docetaxel

Injection (20 mg docetaxel/mL) with a calibrated syringe and inject via a single injection (one shot) into a 250 mL infusion bag or bottle of either 0.9% Sodium Chloride solution or 5% Dextrose solution to produce a final concentration of 0.3 mg/mL to 0.74 mg/mL.

If a dose greater than 200 mg of docetaxel is required, use a larger volume of the infusion vehicle so that a concentration of 0.74 mg/mL docetaxel is not exceeded.

- Thoroughly mix the infusion by gentle manual rotation and avoid foaming.
- As with all parenteral products, Docetaxel Injection should be inspected visually for

particulate matter or discoloration prior to administration whenever the solution and container permit. If the Docetaxel Injection or diluted solution is not clear or appears to have precipitation, it should be discarded.

- Docetaxel infusion solution is supersaturated, therefore may crystallize over time. If crystals appear, the solution must no longer be used and shall be discarded.
- The Docetaxel Injection diluted solution for infusion should be administered intravenously as a 1-hour infusion under ambient room temperature (below 25°C) and lighting conditions.

## **2.5. Stability**

Docetaxel Injection infusion solution, should be stored between 2° to 25°C., protected from light and freezing (should be stored in secondary packaging). After reconstitution from microbiological point of view, should be used promptly.

## **3. DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**

20 mg/mL Single use vial

80 mg/4 mL Single use vial

160 mg/8 mL Single use vial



#### 4. COMPATIBILITY

Stable in D5W, LR, NS.

##### **Y-site administration:**

**Compatible:** Acyclovir, amifostine, amikacin, aminophylline, ampicillin, ampicillin/sulbactam, anidulafungin, aztreonam, bumetanide, buprenorphine, butorphanol, calcium gluconate, cefazolin, cefepime, cefotaxime, cefotetan, cefoxitin, ceftazidime, cefuroxime, chlorpromazine, cimetidine, ciprofloxacin, clindamycin, dexamethasone sodium phosphate, dexrazoxane, diphenhydramine, dobutamine, dopamine, doripenem, doxycycline, droperidol, enalaprilat, famotidine, fluconazole,

furosemide, gallium nitrate, ganciclovir, gemcitabine, gentamicin, granisetron, haloperidol, heparin, hydrocortisone sodium succinate, hydromorphone, hydroxyzine, imipenem/cilastatin, leucovorin calcium, lorazepam, magnesium sulfate, mannitol, meperidine, meropenem, mesna, metoclopramide, metronidazole, minocycline, morphine, ondansetron, oxaliplatin, palonosetron, pemetrexed, piperacillin, piperacillin/tazobactam, potassium chloride, prochlorperazine edisylate, promethazine, ranitidine, sodium bicarbonate, sulfamethoxazole/trimethoprim, ticarcillin/clavulanate, tobramycin, vancomycin, zidovudine.

**Incompatible:** Amphotericin B, doxorubicin liposome, methylprednisolone sodium succinate, nalbuphine.

**Variable (consult detailed reference):**

Ceftriaxone

## 5. CONTRAINDICATIONS

Docetaxel Injection is contraindicated in patients who have a history of severe hypersensitivity reactions to docetaxel or to other drugs formulated with polysorbate 80. Severe reactions, including anaphylaxis, have occurred.

Docetaxel Injection should not be used in patients with neutrophil counts of  $<1500$  cells/mm<sup>3</sup>.

## 6. WARNINGS AND PRECAUTIONS

### 6.1. Toxic Deaths

#### Breast Cancer

Docetaxel administered at 100 mg/m<sup>2</sup> was associated with deaths considered possibly or probably related to treatment in 2.0% (19/965) of metastatic breast cancer patients, both previously treated and untreated, with normal baseline liver function and in 11.5%

(7/61) of patients with various tumor types who had abnormal baseline liver function (AST and/or ALT >1.5 times ULN together with AP >2.5 times ULN). Among patients dosed at 60 mg/m<sup>2</sup>, mortality related to treatment occurred in 0.6% (3/481) of patients with normal liver function, and in 3 of 7 patients with abnormal liver function. Approximately half of these deaths occurred during the first cycle. Sepsis accounted for the majority of the deaths.

#### Non-Small Cell Lung Cancer

Docetaxel administered at a dose of 100 mg/m<sup>2</sup> in patients with locally advanced or metastatic

non-small cell lung cancer who had a history of prior platinum-based chemotherapy was associated with increased treatment-related mortality (14% and 5% in two randomized, controlled studies). There were 2.8% treatment-related deaths among the 176 patients treated at the 75 mg/m<sup>2</sup> dose in the randomized trials.

#### **6.2. Hepatic Impairment**

Patients with combined abnormalities of transaminases and alkaline phosphatase should not be treated with Docetaxel Injection.

### 6.3. Hematologic Effects

Perform frequent peripheral blood cell counts on all patients receiving Docetaxel Injection.

Patients should not be retreated with subsequent cycles of Docetaxel Injection until neutrophils recover to a level  $>1500$  cells/mm<sup>3</sup> and platelets recover to a level  $>100,000$  cells/mm<sup>3</sup>.

A 25% reduction in the dose of Docetaxel Injection is recommended during subsequent cycles following severe neutropenia ( $<500$  cells/mm<sup>3</sup>) lasting 7 days or more, febrile neutropenia, or a grade 4 infection in a Docetaxel Injection cycle. Neutropenia

( $<2000$  neutrophils/mm<sup>3</sup>) occurs in virtually all patients given 60 mg/m<sup>2</sup> to 100 mg/m<sup>2</sup> of docetaxel and grade 4 neutropenia ( $<500$  cells/mm<sup>3</sup>) occurs in 85% of patients given 100 mg/m<sup>2</sup> and 75% of patients given 60 mg/m<sup>2</sup>.

Frequent monitoring of blood counts is, therefore, essential so that dose can be adjusted. Docetaxel Injection should not be administered to patients with neutrophils  $<1500$  cells/mm<sup>3</sup>.

Febrile neutropenia occurred in about 12% of patients given 100 mg/m<sup>2</sup> but was very uncommon in patients given 60 mg/m<sup>2</sup>.

Hematologic responses, febrile reactions

and infections, and rates of septic death for different regimens are dose related.

Patients receiving docetaxel in combination with cisplatin and fluorouracil should be closely monitored during the first and subsequent cycles for febrile neutropenia and neutropenic infection.

#### **6.4. Hypersensitivity Reactions**

Patients should be observed closely for hypersensitivity reactions, especially during the first and second infusions.

Severe hypersensitivity reactions characterized by generalized rash/erythema, hypotension and/or bronchospasm, or very rarely fatal

anaphylaxis, have been reported in patients premedicated with 3 days of corticosteroids.

Severe hypersensitivity reactions require immediate discontinuation of the Docetaxel Injection infusion and aggressive therapy.

Patients with a history of severe hypersensitivity reactions should not be rechallenged with Docetaxel Injection.

Hypersensitivity reactions may occur within a few minutes following initiation of a Docetaxel Injection infusion.

If minor reactions such as flushing or localized skin reactions occur, interruption of therapy is not required.

All patients should be premedicated with an oral corticosteroid prior to the initiation of the infusion of Docetaxel Injection.

### **6.5. Fluid Retention**

Severe fluid retention has been reported following docetaxel therapy. Patients should be premedicated with oral corticosteroids prior to each Docetaxel Injection administration to reduce the incidence and severity of fluid retention. Patients with pre-existing effusions should be closely monitored from the first dose for the possible exacerbation of the effusions.

When fluid retention occurs, peripheral

edema usually starts in the lower extremities and may become generalized with a median weight gain of 2 kg.

Fluid retention was completely, but sometimes slowly, reversible with a median of 16 weeks from the last infusion of docetaxel to resolution (range: 0 to 42+ weeks).

Patients developing peripheral edema may be treated with standard measures, *e.g.*, salt restriction, oral diuretic(s).

### **6.6. Acute Myeloid Leukemia**

Treatment-related acute myeloid leukemia (AML) or myelodysplasia has occurred in patients given anthracyclines and/or

cyclophosphamide, including use in adjuvant therapy for breast cancer.

### **6.7. Cutaneous Reaction**

Localized erythema of the extremities with edema followed by desquamation has been observed. In case of severe skin toxicity, an adjustment in dosage is recommended. The discontinuation rate due to skin toxicity was 1.6% (15/965) for metastatic breast cancer patients. Among 92 breast cancer patients premedicated with 3-day corticosteroids, there were no cases of severe skin toxicity reported and no patient discontinued docetaxel due to skin toxicity.

### **6.8. Neurologic Reactions**

Severe neurosensory symptoms (e.g. paresthesia, dysesthesia, pain) were observed in 5.5% (53/965) of metastatic breast cancer patients, and resulted in treatment discontinuation in 6.1%. When these symptoms occur, dosage must be adjusted. If symptoms persist, treatment should be discontinued.

Patients who experienced neurotoxicity in clinical trials and for whom follow-up information on the complete resolution of the event was available had spontaneous reversal of symptoms with a median of 9

weeks from onset (range: 0 to 106 weeks).

Severe peripheral motor neuropathy mainly manifested as distal extremity weakness occurred in 4.4% (42/965).

### **6.9. Eye Disorders**

Cystoid macular edema (CME) has been reported in patients treated with Docetaxel.

Patients with impaired vision should undergo a prompt and comprehensive ophthalmologic examination.

If CME is diagnosed, Docetaxel treatment should be discontinued and appropriate treatment initiated.

Alternative non-taxane cancer treatment should be considered.

### **6.10. Asthenia**

Severe asthenia has been reported in 14.9% (144/965) of metastatic breast cancer patients but has led to treatment discontinuation in only 1.8%.

Symptoms of fatigue and weakness may last a few days up to several weeks and may be associated with deterioration of performance status in patients with progressive disease.

### **6.11. Ethanol Content**

cases of intoxication have been reported with



some formulation of Docetaxel due to the ethanol content. The ethanol content in a dose of Docetaxel Injection may affect the central nervous system and should be taken into account for patients in whom alcohol intake should be avoided or minimized. consideration should be given on the ability to drive or use machines immediately after the infusion.

### **6.12. Use in Pregnancy**

Docetaxel can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. If Docetaxel 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 during therapy with Docetaxel.

## **7. ADVERSE REACTIONS**

The most serious adverse reactions from docetaxel are:

Toxic Deaths, Hepatotoxicity, Neutropenia, Hypersensitivity, Fluid Retention.

Percentages reported for docetaxel monotherapy; frequency may vary depending on diagnosis, dose, liver function,

prior treatment, and premedication.

The incidence of adverse events was usually higher in patients with elevated liver function tests.

**>10%:**

**Cardiovascular:** Fluid retention (13% to 60%; dose dependent)

**Central nervous system:** Neurosensory events (20% to 58%; including neuropathy), fever (31% to 35%), neuromotor events (16%)

**Dermatologic:** Alopecia (56% to 76%), cutaneous events (20% to 48%), nail disorder (11% to 41%)

**Gastrointestinal:** Stomatitis (19% to 53%; severe 1% to 8%), diarrhea (23% to 43%; severe: 5% to 6%), nausea (34% to 42%), vomiting (22% to 23%)

**Hematologic:** Neutropenia (84% to 99%; grade 4: 75% to 86%; nadir (median): 7 days, duration (severe neutropenia): 7 days; dose dependent), leukopenia (84% to 99%; grade 4: 32% to 44%), anemia (65% to 94%; dose dependent; grades 3/4: 8% to 9%), thrombocytopenia (8% to 14%; grade 4: 1%; dose dependent), febrile neutropenia (6% to 12%; dose dependent)

**Hepatic:** Transaminases increased (4% to 19%)

**Neuromuscular & skeletal:** Weakness (53% to 66%; severe 13% to 18%), myalgia (3% to 23%)

**Respiratory:** Pulmonary events (41%)

**Miscellaneous:** Infection (1% to 34%; dose dependent), hypersensitivity (1% to 21%; with premedication 15%)

**1% to 10%:**

**Cardiovascular:** Left ventricular ejection fraction decreased (prostate cancer: 10%; metastatic breast cancer: 8%), hypotension (3%)

**Gastrointestinal:** Taste perversion (6%)

**Hepatic:** Bilirubin increased (9%), alkaline phosphatase increased (4% to 7%)

**Local:** Infusion-site reactions (4%, including hyperpigmentation, inflammation, redness, dryness, phlebitis, extravasation, swelling of the vein)

**Neuromuscular and skeletal:** Arthralgia (3% to 9%)

**Ocular:** Epiphora associated with canalicular stenosis ( $\leq 77\%$  with weekly administration;  $\leq 1\%$  with every 3-week administration)

**<1% (Limited to important or life-**

**threatening):** Acute myeloid leukemia (AML), acute respiratory distress syndrome (ARDS), anaphylactic shock, arrhythmia, ascites, atrial fibrillation, atrial flutter, AV block, bleeding episodes, bradycardia, bronchospasm, cardiac tamponade, chest pain, chest tightness, colitis, conjunctivitis, constipation, cutaneous lupus erythematosus, deep vein thrombosis, dehydration, disseminated intravascular coagulation (DIC), drug fever, duodenal ulcer, dyspnea, dysrhythmia, ECG abnormalities, erythema multiforme, esophagitis, gastrointestinal hemorrhage, gastrointestinal obstruction, gastrointestinal perforation, hand and foot syndrome, hearing

loss, heart failure, hepatitis, hypertension, ileus, interstitial pneumonia, ischemic colitis, lacrimal duct obstruction, loss of consciousness (transient), MI, multiorgan failure, myelodysplastic syndrome, myocardial ischemia, neutropenic enterocolitis, neutropenic typhlitis, ototoxicity, pericardial effusion, pleural effusion, pruritus, pulmonary edema, pulmonary embolism, pulmonary fibrosis, radiation pneumonitis, radiation recall, renal failure, renal insufficiency, scleroderma-like changes, seizure, sepsis, sinus tachycardia, Stevens-Johnson syndrome, syncope, toxic epidermal necrolysis, tachycardia, thrombophlebitis, unstable

angina, visual disturbances (transient)

## **8. DRUG INTERACTIONS**

### **Risk C: Monitor therapy**

Aripiprazole, Bosentan, Ceritinib, Ciclosporin, Coccidioidesimmitis Skin Test, CYP3A4 Inhibitors (Moderate), Dasatinib, Deferasirox, Denosumab, Dofetilide, Erythromycin, Hydrocodone, Ivacaftor, Luliconazole, Netupitant, P-glycoprotein/ABCB1 Inducers, P-glycoprotein/ABCB1 Inhibitors, Siltuximab, Simeprevir, Sipuleucel-T, Sorafenib, Tocilizumab, Trastuzumab, Vaccines (Inactivated)

### **Risk D: Consider therapy modification**

Antifungal Agents (Azole Derivatives like ketoconazole, Systemic), Antineoplastic Agents (Anthracycline, Systemic), CYP3A4 Inducers (Strong), CYP3A4 Inhibitors (Strong), Dabrafenib, Dronedarone, Echinacea, Herbs (CYP3A4 Inducers), Leflunomide, Lomitapide, Mifepristone, Mitotane, Platinum Derivatives, Ritonavir, Roflumilast, St Johns Wort, Stiripentol

### **Risk X: Avoid combination**

BCG, Clozapine, Conivaptan, Dipyrrone, Fusidic Acid (Systemic), Idelalisib, Natalizumab, Pimecrolimus, Pimozide, Tacrolimus (Topical),

Tofacitinib, Vaccines (Live)

### **Ethanol/Nutrition/Herb Interactions**

Ethanol: Avoid ethanol (due to GI irritation)

Herb/Nutraceutical: Avoid St John's wort (may decrease docetaxel levels).

## **9. USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

### **9.1. Pregnancy**

#### **Pregnancy Category: D**

Based on its mechanism of action and findings in animals, Docetaxel Injection can cause fetal harm when administered to a pregnant woman.

If Docetaxel 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 during therapy with Docetaxel Injection.

### **9.2. Nursing Mothers**

It is not known whether docetaxel is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from Docetaxel Injection a decision should be made whether

to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

### **9.3. Pediatric Use**

The efficacy of Docetaxel in pediatric patients as monotherapy or in combination has not been established. The overall safety profile of Docetaxel in pediatric patients receiving monotherapy or Docetaxel in combination with cisplatin and fluorouracil was consistent with the known safety profile in adults.

### **9.4. Geriatric Use**

In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, reflecting the greater

frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function and of concomitant disease or other drug therapy in elderly patients.

### **9.5. Hepatic Impairment**

Patients with bilirubin >ULN should not receive Docetaxel Injection. Also, patients with AST and/or ALT >1.5 x ULN concomitant with alkaline phosphatase >2.5 x ULN should not receive Docetaxel Injection.

## **10. OVERDOSAGE**

There is no known antidote for Docetaxel Injection overdose.

In case of overdose, the patient should be kept in a specialized unit where vital functions can be closely monitored.

Anticipated complications of overdose include: bone marrow suppression, peripheral neurotoxicity, and mucositis.

Patients should receive therapeutic G-CSF as soon as possible after discovery of overdose.

Other appropriate symptomatic measures should be taken, as needed.

## **11. DESCRIPTION**

ALVOTERE® (DOCETAXEL) is an antineoplastic

agent belonging to the taxoid family. It is prepared by semisynthesis beginning with a precursor extracted from the renewable needle biomass of yew plants.

Docetaxel Injection is a clear, colorless to pale yellow solution. ALVOTERE® is sterile, non-pyrogenic and is available in single use vials containing 20 mg (1 mL), 80 mg (4mL) and 160 mg (8 mL) Docetaxel (anhydrous).

It contains polysorbate 80, ethanol anhydrous and citric acid as excipients.

ALVOTERE® Concentrate requires NO prior dilution with a diluent and is ready to add to the infusion solution.



## 12. CLINICAL PHARMACOLOGY

### 12.1. Mechanism of Action

Docetaxel is an antineoplastic agent that promotes the assembly of microtubules from tubulin dimers, and inhibits the depolymerization of tubulin which stabilizes microtubules in the cell. This results in inhibition of DNA, RNA, and protein synthesis. Most activity occurs during the M phase of the cell cycle.

### 12.2. Pharmacokinetics

Exhibits linear pharmacokinetics at the recommended dosage range

Distribution: Extensive extravascular

distribution and/or tissue binding;  $V_{dss}$ : 113 L (mean steady state)

Protein binding: ~94% to 97%, primarily to  $\alpha_1$ -acid glycoprotein, albumin, and lipoproteins

Metabolism: Hepatic; oxidation via CYP3A4 to metabolites

Half-life elimination: Terminal: ~11 hours

Excretion: Feces (~75%, <8% as unchanged drug); urine (~6%)

### 12.3. Effect of Age

The pharmacokinetics of docetaxel were not influenced by age.

#### **12.4. Effect of Gender**

gender did not influence the pharmacokinetics of docetaxel.

#### **12.5. Hepatic Impairment**

The population pharmacokinetic analysis described above indicated that in patients with clinical chemistry data suggestive of mild to moderate liver impairment (AST and/or ALT > 1.5 times ULN concomitant with alkaline phosphatase > 2.5 times ULN), total body clearance was lowered by an average of 27%, resulting in a 38% increase in systemic exposure (AUC).

This average, however, includes a substantial

range and there is, at present, no measurement that would allow recommendation for dose adjustment in such patients.

Patients with combined abnormalities of transaminase and alkaline phosphatase should not be treated with Docetaxel Injection. Patients with severe hepatic impairment have not been studied

#### **12.6. Renal Impairment**

Renal excretion is minimal (~6%), therefore, the need for dosage adjustments for renal dysfunction is unlikely.

## **13. NONCLINICAL TOXICOLOGY**

### **13.1. Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility**

Carcinogenicity studies with docetaxel have not been performed. Docetaxel was not mutagenic in the Ames test or the CHO/HGPRT gene mutation assays. Docetaxel did not reduce fertility in rats when administered in multiple intravenous doses of up to 0.3 mg/kg (about 1/50<sup>th</sup> the recommended human dose on a mg/m<sup>2</sup> basis), but decreased testicular weights were reported. This correlates with findings of a 10-cycle toxicity study (dosing once every 21

days for 6 months) in rats and dogs in which testicular atrophy or degeneration was observed at intravenous doses of 5 mg/kg in rats and 0.375 mg/kg in dogs (about 1/3<sup>rd</sup> and 1/15<sup>th</sup> the recommended human dose on a mg/m<sup>2</sup> basis, respectively). An increased frequency of dosing in rats produced similar effects at lower dose levels.

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

### **14.1. How Supplied**

ALVOTERE® (DOCETAXEL) is supplied in single use vials as a sterile, pyrogen-free, non-aqueous solution. The following strengths

are available in a one-vial formulation:

ALVOTERE®(DOCETAXEL), 20 mg/mL single use vials in cartons containing 1 vial.

ALVOTERE®(DOCETAXEL), 80 mg/4mL single use vials in cartons containing 1 vial.

ALVOTERE®(DOCETAXEL), 160 mg/8mL single use vials in cartons containing 1 vial.

#### **14.2. Storage**

Store between 2°C to 25°C. Retain in original package to protect from light.

#### **14.3. Handling and Disposal**

Procedures for proper handling and disposal of cytotoxic 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 July 2018 . This content should not be considered complete and may not include all the information needed to use docetaxel for injection safely and effectively.

To access the latest revision of this prescribing information, please visit our website: [www.nanoalvand.com](http://www.nanoalvand.com)

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