

الوكسال®

اكسالى پلاتين

محلول غليظ برآى تهيه محلول جهت انفوزيون

پيش از شروع مصرف اين دارو محتوآى دفترچه راهنما
را به دقت مطالعه كنيد.

پیش از شروع مصرف دارو محتوای برگه راهنما را به دقت مطالعه کنید. این برگه راهنما در برگیرنده پاسخ شایع‌ترین سوالات در مورد داروی الوکسال® است. در صورتی که پاسخ تمامی سوالات شما در این برگه 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 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 دسترسی به آخرین ویرایش این بروشور می‌توانید به وبسایت شرکت داروسازی نانوالوند به آدرس www.nanoalvand.com، بخش آموزش به بیمار مراجعه فرمایید.



الوکسال® چیست و حاوی چه ترکیباتی است؟

نام اختصاصی داروی شما الوکسال® و نام ژنریک آن اکسالی‌پلاتین است. الوکسال® به دسته‌ای از داروهای ضد سرطان که مشتقات "پلاتینیوم" هستند، تعلق دارد.

الوکسال® در دو دوز ۵۰ میلی‌گرم در ۱۰ میلی‌لیتر و ۱۰۰ میلی‌گرم در ۲۰ میلی‌لیتر موجود می‌باشد.

هر ۱ میلی‌لیتر از محلول غلیظ برای تهیه محلول جهت انفوزیون، حاوی ۵ میلی‌گرم اکسالی‌پلاتین است.

ماده جانبی که در ساخت این فرآورده استفاده شده، آب قابل تزریق است.

این دارو، محلول شفاف، بدون رنگ و فاقد هرگونه ذره می‌باشد.



الُوکسال® در چه مواردی تجویز می‌شود؟

محلول تزریقی الُوکسال® در درمان انواع خاصی از سرطان‌های مقعد و کولون، به همراه داروهای دیگری تجویز می‌شود. استفاده از اکسالی پلاتین تنها در بالغین تایید شده است.



چه افرادی نباید داروی الُوکسال® را دریافت کنند؟

اگر در گذشته سابقه واکنش حساسیتی شناخته شده به الُوکسال® یا سایر داروهای حاوی پلاتینیوم مانند سیس پلاتین یا کربوپلاتین داشته‌اید، نباید این دارو را مصرف کنید. در صورتی که در این زمینه شک دارید، از پزشک یا داروساز خود سوال کنید.

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



- اگر نسبت به هر دارویی حساسیت خاصی دارید؛
- اگر مشکلات کلیوی دارید؛
- 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 تجویز پزشک و چه بدون نیاز به تجویز پزشک (OTC)، ویتامین‌ها، داروهای گیاهی) هستید؛
- در صورتی که مبتلا به هر نوع عفونتی هستید؛
- در صورتی که مبتلا به بیماری‌های قلبی هستید و یا

سابقه‌ی مشکلات قلبی داشته‌اید؛

- در صورتی که مبتلا به مشکلات ریه و یا کبد هستید؛
- در صورت وجود سابقه تغییر در سطح خونی پتاسیم، منیزیم و یا کلسیم که در آزمایش‌های قلبی شما قابل ردیابی است؛

مصرف در بارداری و شیردهی



در صورتی که باردار هستید، استفاده از الوکسال® 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 اکسالی پلاتین در شیر هنوز مشخص نشده است. لذا مصرف آن در دوران شیردهی توصیه نمی‌شود.

نہا آیا الوُکسال® 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.

الوُکسال® با برخی واکسن‌ها (بخصوص انواع زنده ضعیف شده) تداخل داشته و می‌تواند باعث کاهش پاسخ ایمنی به واکسن و بروز عوارض شدید شود. به علاوه این دارو نباید با سایر داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی استفاده شود.

دوز الوُکسال® 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 الوُکسال[®] لازم را محاسبه خواهد کرد.

محلول تزریقی الوُکسال[®] چگونه تجویز می‌شود؟



این دارو توسط کادر درمان برای شما از راه وریدی انفوزیون خواهد شد. انفوزیون دارو ۶-۲ ساعت به طول می‌انجامد.

نحوه آماده‌سازی محلول الوُکسال[®] برای تزریق وریدی به چه صورت است؟ (ویژه کادر درمان)



محلول غلیظ الوُکسال[®] باید در برابر نور و فریز شدن محافظت شود.

رقیق‌سازی نهایی نباید با محلول سدیم کلراید و هر محلول دیگری که حاوی کلراید است صورت گیرد. برای رقیق‌سازی نهایی از محلول انفوزیون دکستروز ۵ درصد با حجم ۲۵۰ تا ۵۰۰ میلی‌لیتر استفاده نمایید.

بعد از رقیق‌سازی، محلول باید بلافاصله انفوزیون شود. همچنین بعد از رقیق‌سازی نهایی محافظت از نور ضروری نمی‌باشد.

محلول تزریقی الوکسال® با محلول‌های حاوی داروهای آلکالینی (مانند محلول‌های بازی ۵-فلوئورواوراسیل) سازگاری ندارد و نباید با هم مخلوط گردد. همچنین نباید به صورت همزمان از یک لاین انفوزیون تزریق گردد. قبل از تجویز هر دارویی از لاین انفوزیون باید محلول دکستروز ۵ درصد از لاین انفوزیون عبور داده شود.

قبل از تزریق محلول باید از جهت وجود ذره خارجی و یا

تغییر رنگ مورد بررسی قرار گیرد و در صورت وجود ذره و یا تغییر رنگ از مصرف آن خودداری نمایید. سوزن‌ها و یا ست‌های انفوزیون حاوی آلومینیوم که احتمال تماس با محلول تزریقی الوُکسال® دارند نباید در آماده‌سازی و مخلوط کردن دارو مورد استفاده قرار بگیرند. گزارش‌هایی مبنی بر تخریب ترکیبات پلاتینیومی در مجاورت با آلومینیوم وجود دارد.

فواصل تجویز و طول دوره درمان الوُکسال® چگونه است؟



فواصل تجویز و طول دوره درمان دارو توسط پزشک تعیین می‌شود. این دارو معمولا همراه با دو داروی دیگر تجویز می‌شود. این ترکیب داروها در دو روز متوالی برای شما

تزریق خواهد شد ولی شما داروی الوُکسال® را تنها در روز اول دریافت می‌کنید. این درمان دو روزه به صورت هر دو هفته یکبار ادامه می‌یابد.

هشدار برای اعضای کادر درمان



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

در صورت مصرف بیش از حد دارو چه باید کرد؟



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

اگر الوکسال® 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 الوکسال® همواره به خاطر داشته باشید؟



- بیماری شما و دارویی که برای درمان آن استفاده می‌کنید، می‌تواند باعث کاهش تعداد سلول‌های خونی‌تان شود، به همین جهت انجام منظم آزمایش خون جهت ادامه درمان ضروری است.

- الوکسال® می‌تواند منجر به بروز واکنش‌های حساسیتی شدید و حتی تهدیدکننده حیات شود که نیازمند

مداخله سریع پزشکی است. در صورت مشاهده علائمی مانند بثورات جلدی، اسهال، تب و لرز، کهیر، خشونت صدا، خارش، گیجی، سختی در تنفس، اشکال در بلع و یا هرگونه تورم در نواحی دست‌ها، صورت و دهان پس از دریافت دارو، سریعاً پزشک خود را مطلع سازید.

- در طول درمان با الوکسال® 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 امکان‌پذیر نباشد، از ماسک و پوشش‌های مناسب بر روی بینی و دهان خود استفاده نمایید.

- الوُکسال® می‌تواند موقتا تعداد گلبول‌های سفید و پلاکت‌های خونی را که اجزاء اساسی در مقابله با عفونت و فرآیند لخته کردن خون هستند، 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، کمردرد یا درد پهلو، دفع ادرار همراه با اشکال و درد سریعاً پزشک خود را مطلع سازید.
- در هنگام استفاده از اجسام تیز مانند ریش‌تراش و یا ناخن‌گیر و همچنین در زمان مسواک‌زدن و یا استفاده از نخ یا خلال دندان، جوانب احتیاط را رعایت بفرمایید.
- از انجام ورزش‌هایی که احتمال بروز آسیب‌دیدگی یا

کبودی در آنها وجود دارد، پرهیز کنید.

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

- در صورت بروز علائمی مانند سرفه، نفس تنگی و یا هر اشکال دیگری در تنفس، پزشک خود را سریعاً مطلع سازید. این علائم می‌توانند نشانه‌های بیماری ریوی جدی باشند.

- در صورت وجود احساس سوزش، بی‌حسی، مور مور 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 حسی یا محیطی باشند. سرما می‌تواند باعث القا و در صورت وجود تشدید این عارضه گردد.

برای کاهش عوارضی که در اثر تماس با سرما ایجاد می‌شود، موارد زیر را رعایت کنید:



- در هنگام تزریق الوکسال® جهت پیشگیری از ابتلا به زخم‌های دهانی از عمل “قرار دادن یخ در دهان” استفاده نکنید.
- هنگام تزریق داروی الوکسال® خود را با پتو بپوشانید.
- در هوای سرد، نفس عمیق نکشید.
- وقتی هوا سرد است، لباس گرم بپوشید و دهان و بینی خود را بپوشانید تا هوای سرد وارد ریه شما نشود.
- هنگام خارج کردن غذا یا آب از یخچال یا فریزر دستکش دست کنید.
- هنگام دست زدن به اجسام سرد مانند فلزات از دستکش استفاده نمایید.

• از مصرف نوشیدنی‌های سرد اجتناب کنید و همواره سعی کنید که از نی برای نوشیدن مایعات استفاده نمایید.

- در صورت بروز علائمی مانند سردرد شدید و ناگهانی، از هوش رفتن، تشنج، خواب‌آلودگی غیرطبیعی، گیجی و وجود اشکال در بینایی، تکلم و راه رفتن، سریعاً پزشک خود را مطلع سازید. این علائم می‌توانند نشانه‌های نوعی سندرم برگشت‌پذیر در مغز باشند.

- الوُکسال® می‌تواند باعث تاری دید و یا سایر مشکلات در بینایی گردد که برگشت‌پذیر هستند. در صورت بروز چنین مشکلاتی از رانندگی و کار با ماشین‌آلاتی که نیاز به دقت دارند، اجتناب کنید.

- در صورت وجود علائمی مانند درد در ناحیه بالای شکم، مدفوع بی‌رنگ، ادرار تیره‌رنگ، بی‌اشتهایی، تهوع،

خستگی و ضعف غیر معمول، زردی چشم‌ها و پوست، سریعاً پزشک خود را مطلع سازید. این علائم می‌توانند نشانه‌های مشکلات جدی کبدی باشند.

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

- 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 الوکسال® بایستی بلافاصله قطع شده و از درمان‌های موضعی مناسب استفاده شود.

- در صورت از دست دادن هوشیاری و یا احساس تغییر در حالت طبیعی تپش قلب و احساس درد در قفسه سینه حتماً پزشک خود را مطلع سازید زیرا این علائم می‌تواند نشانه‌ای از مشکلات جدی قلبی باشد.

- در صورت احساس درد در ماهیچه‌ها و یا تورم در آنها همراه با احساس ضعف عمومی، تب و یا تغییر رنگ ادرار به قرمز-قهوه‌ای حتماً پزشک خود را مطلع سازید زیرا ممکن است نشانه‌ای از یک عارضه جدی دارو به نام رابدومیولیز باشد.

- در صورتی که مرد هستید و تحت درمان با الوکسال® قرار دارید، برای اطمینان از عدم بارداری همسر خود در طول دوره‌ی درمان و ۶ ماه بعد از آن از روش‌های مطمئن پیشگیری از بارداری استفاده کنید.

- قبل از استفاده از فراورده‌هایی که حاوی آسپرین، رقیق‌کننده‌های خون، سیر، جینسینگ، جینکو، ایبوپروفن، داروهای ضد درد و یا ویتامین ای (E) هستند پزشک خود را مطلع سازید.

الوكسال® ممكن است چه اثرات نامطلوبى داشته باشد؟



مانند تمام داروهای دیگر، الوكسال® نیز می‌تواند باعث بروز عوارضی شود. اگر چه این عوارض در همه افراد بروز پیدا نخواهد کرد. شدت عوارض جانبی الوكسال® بسته به نوع بیماری، دوز دارو، عملکرد کبدی و سایر داروهایی که همزمان با آن برای شما استفاده می‌شود، می‌تواند بیشتر یا کمتر شود.

عوارضی که در اینجا نام برده شده همه عوارض احتمالی الوكسال® را شامل نمی‌شوند. برای اطلاعات بیشتر 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 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.

عوارض بسیار شایع الوُکسال® عبارتند از:

تب، خستگی، سردرد، بی‌خوابی، تهوع، استفراغ، اسهال، درد شکم، یبوست، بی‌اشتهایی، زخم‌های دهانی، کاهش سلول‌های خونی، اختلال در سیستم اعصاب محیطی و درد پشت. برخی از پارامترهای بیوشیمیایی (پارامترهای کبدی، سطح قند خون، نمک و پتاسیم خون) ممکن است تغییر کند.

عوارض شایع الوُکسال® عبارتند از:

درد سینه، گر گرفتگی، تشکیل لخته، ادم، سرگیجه، ریزش مو، سوء هاضمه، نفخ، بازگشت غذا از معده به مری، درد هنگام بلع، درد مفاصل، ریزش اشک از چشم، آبریزش بینی، درد گلو و واکنش‌های حساسیتی (کهیر، خارش، گر گرفتگی در ناحیه صورت، تنگی نفس و انقباض عضلات راه‌های هوایی، تعریق، افت فشار خون و سنکوپ)

عوارض نادر و یا تهدیدکننده حیات الوُکسال® عبارتند از:

نارسایی حاد کلیه، افزایش آنزیم آلکالین فسفاتاز، شوک آنافیلاکسی، آنژیوادم، ناتوانی در تکلم، اختلال در کنترل حرکات بدن، ناشنوایی، کولیت، دوبینی، پنومونی ائوزینوفیلیک، دفع خون در ادرار، آنمی همولیتیک، خونریزی، اختلال و نارسایی کبدی، سندرم انسداد سینوزوئیدال کبدی، افزایش فشار خون، کاهش منیزیم، هایپوکسی، خونریزی مغزی، اسیدوز متابولیک، تب نوتروپنیک، نوتروپنیک سپسیس، سندرم لوکوانسفالوپاتی خلفی برگشت پذیر، رابدومیولوزیس، تشنج، ترومبوسایتوپنی، درد عصب سه‌قلو



الوڪسال® را در چه شرايطي بايد نگهداري كرد؟

الوڪسال® قبل از رقيق‌سازي بايد در دماي ۱۵ تا ۳۰ درجه سانتی‌گراد و دور از نور (داخل جعبه اصلي) نگهداري و از يخ‌زدگي محافظت شود.

رقيق‌سازي الوڪسال® نبايد در محلول سدیم كلريد و يا ساير فرآورده‌هاي حاوي يون كلريد صورت گيرد. به علت احتمال آلودگي ميكروبي، فرآورده بعد از رقيق‌سازي بايد فورا تزريق شود.

دارو را دور از دسترس کودکان نگهداري كنيد.

الوڪسال® نبايد پس از تاريخ انقضای چاپ شده بر روی جعبه استفاده شود.

توجه: فرآورده بی‌رنگ و شفاف است. در صورت تغییر رنگ و مشاهده ذرات از مصرف آن خودداری کنید

هشدار برای اعضای کادر درمان



مانند سایر داروهای سایتوتوکسیک، آماده‌سازی و کار کردن با الوُکسال[®] 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 الوُکسال[®] جهت تهیه محلول انفوزیون نیز به راهنمای انگلیسی فرآورده مراجعه فرمایید.

تاریخ آخرین بازنگری: فوریه ۲۰۱۸ برابر با بهمن ماه ۹۶



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

وبسایت: www.nanoalvand.com

پاسخگوی ۲۴ ساعته مرکز حمایت از بیمار: ۰۲۱-۴۲۵۹۳

Alvoxal[®]
Oxaliplatin

**Concentrate for Solution for
Infusion**

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

BOXED WARNING: ANAPHYLACTIC REACTIONS

Anaphylactic reactions to OXALIPLATIN Injection have been reported, and may occur within minutes of OXALIPLATIN Injection administration. Epinephrine, corticosteroids, and antihistamines have been employed to alleviate symptoms.

1. INDICATIONS AND USAGE

OXALIPLATIN Injection, used in combination with infusional 5-fluorouracil/leucovorin, is indicated for:

- Adjuvant treatment of stage III colon cancer in patients who have undergone complete

resection of the primary tumor.

- Treatment of advanced colorectal cancer.

2. DOSAGE AND ADMINISTRATION

OXALIPLATIN Injection should be administered under the supervision of a qualified physician experienced in the use of cancer chemotherapeutic agents.

Appropriate management of therapy and complications is possible only when adequate diagnostic and treatment facilities are readily available.

2.1. Dosage

Administer OXALIPLATIN Injection in combination with 5-fluorouracil/leucovorin every 2 weeks. For advanced disease, treatment is recommended until disease progression or unacceptable toxicity.

For adjuvant use, treatment is recommended for a total of 6 months (12 cycles).

Day 1 - OXALIPLATIN Injection 85 mg/m² intravenous infusion in 250-500 mL 5% Dextrose injection and leucovorin 200 mg/m² intravenous infusion in 5% Dextrose injection, both given over 120 minutes at the same time in separate bags using a

Y-line, followed by 5-fluorouracil 400 mg/m² intravenous bolus given over 2-4 minutes, followed by 5-fluorouracil 600 mg/m² intravenous infusion in 500 mL 5% Dextrose injection (recommended) as a 22-hour continuous infusion.

Day 2 - Leucovorin 200 mg/m² intravenous infusion over 120 minutes, followed by 5-fluorouracil 400 mg/m² intravenous bolus given over 2-4 minutes, followed by 5-fluorouracil 600 mg/m² intravenous infusion in 500 mL 5% Dextrose injection (recommended) as a 22-hour continuous infusion.

The administration of OXALIPLATIN Injection does not require prehydration.

Premedication with antiemetics, including 5-HT3 blockers with or without dexamethasone, is recommended.

2.2. Dose Modification Recommendations

Prior to subsequent therapy cycles, patients should be evaluated for clinical toxicities and recommended laboratory tests. Prolongation of infusion time for OXALIPLATIN Injection from 2 hours to 6 hours may mitigate acute toxicities. The infusion times for 5-fluorouracil and leucovorin do not need to be changed.

Adjuvant Therapy in Patients with Stage III

Colon Cancer

Neuropathy and other toxicities were graded using the NCI CTC scale version 1.

For patients who experience persistent Grade 2 neurosensory events that do not resolve, a dose reduction of OXALIPLATIN Injection to 75 mg/m² should be considered.

For patients with persistent Grade 3 neurosensory events, discontinuing therapy should be considered. The infusional 5-fluorouracil/leucovorin regimen need not be altered.

A dose reduction of OXALIPLATIN Injection to 75 mg/m² and infusional 5-fluorouracil to

300 mg/m² bolus and 500 mg/m² 22-hour infusion is recommended for patients after recovery from grade 3/4 gastrointestinal (despite prophylactic treatment) or grade 4 neutropenia or febrile neutropenia or grade 3/4 thrombocytopenia. The next dose should be delayed until: neutrophils $\geq 1.5 \times 10^9$ /L and platelets $\geq 75 \times 10^9$ /L.

Dose Modifications in Therapy in Previously Untreated and Previously Treated Patients with Advanced Colorectal Cancer

Neuropathy was graded using a study-specific neurotoxicity scale.

Other toxicities were graded by the NCI CTC,

Version 2.0.

For patients who experience persistent Grade 2 neurosensory events that do not resolve, a dose reduction of OXALIPLATIN Injection to 65 mg/m^2 should be considered.

For patients with persistent Grade 3 neurosensory events, discontinuing therapy should be considered.

The 5-fluorouracil/leucovorin regimen need not be altered.

A dose reduction of OXALIPLATIN Injection to 65 mg/m^2 and 5-fluorouracil by 20% (300 mg/m^2 bolus and 500 mg/m^2 22-hour infusion) is recommended for patients after

recovery from grade 3/4 gastrointestinal (despite prophylactic treatment) or grade 4 neutropenia or febrile neutropenia or grade 3/4 thrombocytopenia.

The next dose should be delayed until:

neutrophils $\geq 1.5 \times 10^9$ /L and platelets $\geq 75 \times 10^9$ /L.

Dose Modifications in Therapy for Patients with Renal Impairment

In patients with normal renal function or mild to moderate renal impairment, the recommended dose of OXALIPLATIN Injection is 85 mg/m².

In patients with severe renal impairment, the initial recommended OXALIPLATIN Injection dose should be reduced to 65 mg/m².

2.3. Preparation of Infusion Solution

Do not freeze the concentrated solution and protect it from light.

A final dilution must never be performed with a sodium chloride solution or other chloride-containing solutions.

The solution must be further diluted in an infusion solution of 250-500 mL of 5% Dextrose Injection.

After dilution, the solution must be used

immediately, After final dilution, protection from light is not required.

OXALIPLATIN Injection is incompatible in solution with alkaline medications or media (such as basic solutions of 5-fluorouracil) and must not be mixed with these or administered simultaneously through the same infusion line. **The infusion line should be flushed with 5% Dextrose injection, prior to administration of any concomitant medication.**

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration and

discarded if present.

Needles or intravenous administration sets containing aluminum parts that may come in contact with OXALIPLATIN Injection should not be used for the preparation or mixing of the drug. Aluminum has been reported to cause degradation of platinum compounds.

3.DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

OXALIPLATIN Injection is supplied in single-use vials containing 50 mg and 100 mg of OXALIPLATIN as a sterile, preservative-free, aqueous solution at a concentration of 5 mg/mL.

4. COMPATIBILITY

Stable in D5W; **incompatible** with alkaline solutions (eg, fluorouracil) and chloride containing solutions.

Flush infusion line with D5W prior to, and following, administration of concomitant medications via same I.V. line.

Y-site administration:

Compatible: Allopurinol, Aminophylline, Bumetanide, Buprenorphine, Butorphanol, Calcium Gluconate, Carboplatin, Chlorpromazine, Cimetidine, Cyclophosphamide, Dexamethasone, Diphenhydramine, Dobutamine, Docetaxel, Dolasetron, Dopamine, Doxorubicin,

Droperidol, Enalaprilat, Epirubicin, Etoposide Phosphate, Famotidine, Fentanyl, Furosemide, Gemcitabine, Granisetron, Haloperidol Lactate, Heparin, Hydrocortisone Sodium Succinate, Hydromorphone, Hydroxyzine, Ifosfamide, Irinotecan, Leucovorin Calcium, Lorazepam, Magnesium Sulfate, Mannitol, Meperidine, Mesna, Methotrexate, Methylprednisolone Sodium Succinate, Metoclopramide, Mitoxantrone, Morphine, Nalbuphine, Ondansetron, Paclitaxel, Palonosetron, Potassium Chloride, Prochlorperazine, Promethazine, Ranitidine, Sodium Bicarbonate, Theophylline, Topotecan, Verapamil, Vincristine, Vinorelbine

Incompatible: Diazepam

5. CONTRAINDICATIONS

OXALIPLATIN Injection should not be administered to patients with a history of known allergy to OXALIPLATIN Injection or other platinum compounds.

6. WARNING AND PRECAUTIONS

6.1. Allergic Reactions

Grade 3/4 hypersensitivity, including anaphylactic/anaphylactoid reactions, to OXALIPLATIN Injection has been observed in 2-3% of colon cancer patients.

These allergic reactions which can be fatal, can occur within minutes of administration and at any cycle, and were similar in nature and severity to those reported with other platinum-containing compounds, such as rash, urticaria, erythema, pruritus, and, rarely, bronchospasm and hypotension.

The symptoms associated with hypersensitivity reactions reported in the previously untreated patients were urticaria, pruritus, flushing of the face, diarrhea associated with OXALIPLATIN infusion, shortness of breath, bronchospasm, diaphoresis, chest pains, hypotension, disorientation and syncope.

These reactions are usually managed with standard Epinephrine, Corticosteroid, Antihistamine therapy, and require discontinuation of therapy.

Rechallenge is contraindicated in these patients.

Drug-related deaths associated with platinum compounds from anaphylaxis have been reported.

6.2. Neurologic Toxicity

Neuropathy

Oxaliplatin Injection is associated with two types of neuropathy:

An acute, reversible, primarily peripheral,

sensory neuropathy that is of early onset, occurring within hours or one to two days of dosing, that resolves within 14 days, and that frequently recurs with further dosing.

The symptoms may be precipitated or exacerbated by exposure to cold temperature or cold objects and they usually present as transient paresthesia, dysesthesia and hypoesthesia in the hands, feet, perioral area, or throat. Jaw spasm, abnormal tongue sensation, dysarthria, eye pain, and a feeling of chest pressure have also been observed. Ice (mucositis prophylaxis) should be avoided during the infusion of OXALIPLATIN Injection because cold temperature can exacerbate

acute neurological symptoms.

A persistent (>14 days), primarily peripheral, sensory neuropathy that is usually characterized by paresthesias, dysesthesias, hypoesthesias, but may also include deficits in proprioception that can interfere with daily activities (e.g., writing, buttoning, swallowing, and difficulty walking from impaired proprioception).

These symptoms may improve in some patients upon discontinuation of OXALIPLATIN Injection.

Table 1 - NCI CTC* Grading for Neuropathy in Adjuvant Patients

Grade	Definition
Grade 0	No change or none
Grade 1	Mild paresthesias, loss of deep tendon reflexes
Grade 2	Mild or moderate objective sensory loss, moderate paresthesias
Grade 3	Severe objective sensory loss or paresthesias that interfere with function
Grade 4	Not applicable

*National cancer Institute Common Toxicity

Table 2 - Grading Scale for Paresthesias/Dysesthesias in Advanced Colorectal Cancer Patients

Grade	Definition
Grade 1	Resolved and did not interfere with functioning
Grade 2	Interfered with function but not daily activities
Grade 3	Pain or functional impairment that interfered with daily activities
Grade 4	Persistent impairment that is disabling or life-threatening

Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome

Reversible Posterior Leukoencephalopathy

Syndrome (RPLS, also known as PRES, Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome) has been observed in clinical trials (<0.1%) and postmarketing experience. Signs and symptoms of RPLS could be headache, altered mental functioning, seizures, abnormal vision from blurriness to blindness, associated or not with hypertension.

6.3. Pulmonary Toxicity

OXALIPLATIN Injection has been associated with pulmonary fibrosis (<1% of study patients), which may be fatal. In case of unexplained respiratory symptoms such as non-productive cough, dyspnea, crackles,

or radiological pulmonary infiltrates, OXALIPLATIN Injection should be discontinued until further pulmonary investigation excludes interstitial lung disease or pulmonary fibrosis.

6.4. Hepatotoxicity

Hepatotoxicity is characterized by increase in transaminases and alkaline phosphatase and bilirubin.

Changes noted on liver biopsies include: peliosis, nodular regenerative hyperplasia or sinusoidal alterations, perisinusoidal fibrosis, and veno-occlusive lesions.

Hepatic vascular disorders should be considered, and if appropriate, should be

investigated in case of abnormal liver function test results or portal hypertension, which cannot be explained by liver metastases.

6.5. Recommended Laboratory Tests

Standard monitoring of the white blood cell count with differential, hemoglobin, platelet count, and blood chemistries (including ALT, AST, bilirubin and creatinine) is recommended before each OXALIPLATIN Injection cycle.

There have been reports while on study and from post-marketing surveillance of prolonged prothrombin time and INR occasionally associated with hemorrhage

in patients who received OXALIPLATIN Injection plus 5-fluorouracil/Leucovorin while on anticoagulants. Patients receiving OXALIPLATIN Injection plus 5-fluorouracil/Leucovorin and requiring oral anticoagulants may require closer monitoring.

6.6. Severe Neutropenia

Grade 3 or 4 neutropenia occurred in 41–44% of patients with colorectal cancer treated with OXALIPLATIN in combination with 5-fluorouracil (5-FU) and Leucovorin compared to 5% with 5-FU plus Leucovorin alone. Sepsis, neutropenic sepsis and septic shock have been reported in patients treated

with OXALIPLATIN, including fatal outcomes. Delay OXALIPLATIN until neutrophils are $\geq 1.5 \times 10^9$ /L. Withhold OXALIPLATIN for sepsis or septic shock. Dose reduce OXALIPLATIN after recovery from Grade 4 neutropenia or febrile neutropenia.

6.7. Cardiovascular Toxicity

QT prolongation and ventricular arrhythmias including fatal Torsade de Pointes have been reported in postmarketing experiences following OXALIPLATIN administration. ECG monitoring is recommended if therapy is initiated in patients with congestive heart failure, bradyarrhythmias, drugs known

to prolong the QT interval, including Class Ia and III antiarrhythmics, and electrolyte abnormalities.

Correct hypokalemia or hypomagnesemia prior to initiating OXALIPLATIN and monitor these electrolytes periodically during therapy. Avoid OXALIPLATIN in patients with congenital long QT syndrome.

6.8. Rhabdomyolysis

Rhabdomyolysis, including fatal cases, has been reported in patients treated with OXALIPLATIN.

Discontinue OXALIPLATIN if any signs or symptoms of rhabdomyolysis occur.

6.9. Pregnancy Category D

OXALIPLATIN may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no adequate and well-controlled studies of OXALIPLATIN in pregnant women. Women of childbearing potential should be advised to avoid becoming pregnant while receiving treatment with OXALIPLATIN.

7. ADVERSE REACTIONS

Percentages reported with monotherapy.

>10%:

Central nervous system: Fatigue (61%), fever

(25%), pain (14%), headache (13%), insomnia (11%)

Gastrointestinal: Nausea (64%), diarrhea (46%), vomiting (37%), abdominal pain (31%), constipation (31%), anorexia (20%), stomatitis (14%)

Hematologic: Anemia (64%; grades 3/4: 1%), thrombocytopenia (30%; grades 3/4: 3%), leukopenia (13%)

Hepatic: AST increased (54%; grades 3/4: 4%), ALT increased (36%; grades 3/4: 1%), total bilirubin increased (13%; grades 3/4: 5%)

Neuromuscular & skeletal: Peripheral neuropathy (may be dose limiting; 76%; acute 65%; grades

3/4: 5%; persistent 43%; grades 3/4: 3%), back pain (11%)

Respiratory: Dyspnea (13%), cough (11%)

1% to 10%:

Cardiovascular: Edema (10%), chest pain (5%), peripheral edema (5%), flushing (3%), thromboembolism (2%)

Central nervous system: Dizziness (7%)

Dermatologic: Rash (5%), alopecia (3%), hand-foot syndrome (1%)

Endocrine & metabolic: Dehydration (5%), hypokalemia (3%)

Gastrointestinal: Dyspepsia (7%), taste perversion (5%), flatulence (3%), mucositis (2%), gastroesophageal reflux (1%), dysphagia (acute 1% to 2%)

Genitourinary: Dysuria (1%)

Hematologic: Neutropenia (7%)

Local: Injection site reaction (9%; redness/swelling/pain)

Neuromuscular & skeletal: Rigors (9%), arthralgia (7%)

Ocular: Abnormal lacrimation (1%)

Renal: Serum creatinine increased (5% to 10%)

Respiratory: URI (7%), rhinitis (6%), epistaxis

(2%), pharyngitis (2%), pharyngolaryngeal dysesthesia (grades 3/4: 1% to 2%)

Miscellaneous: Allergic reactions (3%); hypersensitivity (includes urticaria, pruritus, facial flushing, shortness of breath, bronchospasm, diaphoresis, hypotension, syncope: grades 3/4: 2% to 3%); hiccup (2%)

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

reported with mono- and combination therapy): Acute renal failure, alkaline phosphatase increased, anaphylactic/anaphylactoid reactions, anaphylactic shock, angioedema, aphonia, ataxia, colitis, cranial

nerve palsies, deep tendon reflex loss, deafness, diplopia, dysarthria, dysphonia, eosinophilic pneumonia, extravasation (including necrosis), fasciculations, gait abnormal, hematuria, hemolysis, hemolytic anemia (immuno-allergic), hemolytic uremia syndrome, hemorrhage, hepatic failure, hepatic sinusoidal obstruction syndrome (SOS; veno-occlusive disease), hepatitis, hepatotoxicity, hypertension, hypomagnesemia, hypoxia, ileus, INR increased, interstitial lung disease, interstitial nephritis (acute), intestinal obstruction, intracerebral bleeding, Lhermittes' sign, metabolic acidosis, myoclonus, neutropenic

fever, neutropenic sepsis, neutropenic typhilitis, nodular regenerative hyperplasia, optic neuritis, pancreatitis, peliosis, prothrombin time increased, ptosis, rectal hemorrhage, reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS), rhabdomyolysis, seizure, sepsis, thrombocytopenia (immuno-allergic), trigeminal neuralgia, tubular necrosis (acute), visual disturbance (acuity decreased, field disturbance, transient loss)

8. DRUG INTERACTIONS

No specific cytochrome P-450-based drug interaction studies have been conducted.

No pharmacokinetic interaction between 85 mg/m² OXALIPLATIN Injection and 5-fluorouracil/leucovorin has been observed in patients treated every 2 weeks.

Increases of 5-fluorouracil plasma concentrations by approximately 20% have been observed with doses of 130 mg/m² OXALIPLATIN Injection dosed every 3 weeks.

Because platinum-containing species are eliminated primarily through the kidney, clearance of these products may be decreased by coadministration of potentially nephrotoxic compounds; although, this has not been specifically studied.

Interactions between OXALIPLATIN and other drugs are as follow:

8.1. Risk X (Avoid Combination):

BCG, Clozapine, Natalizumab, Pimecrolimus, Tofacitinib, Vaccines (Live), Tacrolimus (Topical)

8.2. Risk D (Consider therapy modification):

Echinacea, Leflunomide, Roflumilast, Taxane Derivatives, Topotecan

8.3. Risk C (Monitor therapy):

Cardiac Glycosides (Exceptions: Digitoxin), Coccidioidin Skin Test, Denosumab, Sipuleucel-T, Trastuzumab, Vaccines (Inactivated), Vitamin K Antagonists (eg, warfarin)

9. USE IN SPECIFIC POPULATIONS

9.1. Pregnancy

Pregnancy Category D

Based on direct interaction with DNA, OXALIPLATIN Injection may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no adequate and well-controlled studies of OXALIPLATIN Injection in pregnant women.

Reproductive toxicity studies in rats demonstrated adverse effects on fertility and embryo-fetal development at maternal doses that were below the recommended human dose based on body surface area.

If this drug is used during pregnancy or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus.

Women of childbearing potential should be advised to avoid becoming pregnant and use effective contraception while receiving treatment with OXALIPLATIN Injection.

9.2. Geriatric Use

No significant effect of age on the clearance of ultrafilterable platinum has been observed. The incidence of diarrhea, dehydration, hypokalemia, leukopenia, fatigue and syncope are higher in patients ≥ 65 years old.

No adjustment to starting dose is required in patients ≥ 65 years old.

9.3. Nursing Mothers

It is not known whether OXALIPLATIN Injection or its derivatives are 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 OXALIPLATIN Injection, a decision should be made whether to discontinue nursing or discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

9.4. Pediatric Use

The effectiveness of OXALIPLATIN in children has not been established.

9.5. Patients with Renal Impairment

The exposure (AUC) of unbound platinum in plasma ultrafiltrate tends to increase in renally impaired patients.

Caution and close monitoring should be exercised when OXALIPLATIN Injection is administered to patients with renal impairment.

The starting OXALIPLATIN Injection dose does not need to be reduced in patients with

mild (creatinine clearance=50-80 mL/min) or moderate (creatinine clearance=30-49 mL/min) renal impairment.

However, the starting dose of OXALIPLATIN Injection should be reduced in patients with severe renal impairment (creatinine clearance < 30 mL/min).

10. OVERDOSAGE

There is no known antidote for OXALIPLATIN Injection overdose.

In addition to thrombocytopenia, the anticipated complications of an OXALIPLATIN

Injection overdose include hypersensitivity reaction, myelosuppression, nausea, vomiting, diarrhea and neurotoxicity.

Several cases of overdoses have been reported with OXALIPLATIN Injection.

Adverse reactions observed were Grade 4 thrombocytopenia ($<25,000/\text{mm}^3$) without any bleeding, anemia, sensory neuropathy such as paresthesia, dysesthesia, laryngospasm and facial muscle spasms, gastrointestinal disorders such as nausea, vomiting, stomatitis, flatulence, abdomen enlarged and Grade 4 intestinal obstruction, Grade 4 dehydration, dyspnea, wheezing,

chest pain, respiratory failure, severe bradycardia and death.

Patients suspected of receiving an overdose should be monitored, and supportive treatment should be administered.

The maximum dose of OXALIPLATIN that has been administered in a single infusion is 825 mg.

11. CLINICAL PHARMACOLOGY

11.1. Mechanism of Action

OXALIPLATIN, a platinum derivative, is an alkylating agent.

Following intracellular hydrolysis, the

platinum compound binds to DNA forming cross-links which inhibit DNA replication and transcription, resulting in cell death.

Cytotoxicity is cell-cycle nonspecific.

11.2. Pharmacokinetics

Distribution: V_d : 440 L

Protein binding: >90% primarily albumin and gamma globulin (irreversible binding to platinum)

Metabolism: Nonenzymatic (rapid and extensive), forms active and inactive derivatives

Half-life elimination: Terminal: 391 hours

Excretion: Urine (~54%); feces (~2%)

12. HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

12.1. How Supplied

ALVOXAL[®](OXALIPLATIN) Injection is supplied in clear glass single-use vials with gray elastomeric stoppers and aluminum flip-off seals containing 50 mg and 100 mg of OXALIPLATIN as a sterile, preservative-free, aqueous solution at a concentration of 5 mg/ml.

Water for Injection, is present as an inactive ingredient.

50 mg single-use vial with Pale Green flip-off

seal individually packaged in a carton.

100 mg single-use vial with Dark Green flip-off seal individually packaged in a carton.

12.2. Storage

Store between 15-30°C

Do not freeze and protect from light (keep in original outer carton).

12.3. Handling and Disposal

As with other potentially toxic anticancer agents, care should be exercised in the handling and preparation of infusion solutions prepared from OXALIPLATIN Injection. The use of gloves is recommended.

If a solution of OXALIPLATIN Injection contacts the skin, wash the skin immediately and thoroughly with soap and water. If OXALIPLATIN Injection contacts the mucous membranes, flush thoroughly with water.

Procedures for the handling and disposal of anticancer drugs should be considered.

Several guidelines on the subject have been published

- 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. [http://www.osha.gov/
dts/osta/otm/otm_vi/otm_vi_2.html](http://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_vi/otm_vi_2.html)
- American Society of Health-System
Pharmacists. (2006) ASHP Guidelines on
Handling Hazardous Drugs.

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

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

February 2018



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

Pharmaceutical Incubation Center, Avicenna Tech. Park
of Tehran University of Medical Sciences, No. 1462, North
Kargar Ave., Tehran, Iran.

P.O.Box: 1439955991

Tel: +9821-88020579

Fax: +9821-88020597

E-mail: info@nanoalvand.com

URL: www.nanoalvand.com