

بتداست[®]

بتداموستین هیدروکلراید

پودر برای تهیه محلول غلیظ جهت انفوزیون

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

پیش از شروع مصرف بندانیت® محتوای دفترچه راهنما را به دقت مطالعه کنید. این دفترچه راهنما دربرگیرنده پاسخ شایع ترین سوالات در مورد داروی بندانیت® است. در صورتی که پاسخ تمامی سوالات شما در این برگه راهنما نیامده است، می توانید با پزشک یا داروساز خود تماس بگیرید. این دارو برای بیماری فعلی شما تجویز شده است؛ لذا از مصرف آن در موارد مشابه یا توصیه آن به دیگران خودداری نمایید. اطلاعات این برگه راهنما در تاریخی که در آخرین صفحه آمده است، به روز رسانی شده و ممکن است در برگیرنده آخرین اطلاعات علمی در مورد داروی شما نباشد. برای اطلاع از آخرین داده های علمی در مورد داروی خود با پزشک یا داروساز مشورت کنید. همچنین برای کسب اطلاعات بیشتر می توانید به وب سایت شرکت داروسازی نانوالوند به آدرس www.nanoalvand.com، بخش آموزش به بیمار مراجعه فرمایید.



بندانیت[®] چیست و حاوی چه ترکیباتی است ؟

نام اختصاصی داروی شما بندانیت[®] و نام ژنریک آن بنداموستین است. بندانیت[®] به گروهی از داروها به نام "عوامل آلکیله کننده" تعلق دارد. این دارو با ایجاد اختلال در رشد سلول‌های سرطانی، از گسترش آنها در بدن جلوگیری می‌کند.

این دارو به شکل پودر لیوفیلیزه استریل بوده و به صورت بسته بندی‌های تک عددی و در دوز ۲۵ و ۱۰۰ میلی‌گرم موجود می‌باشد.

مواد جانبی: در ساخت این فرآورده از مانیتول استفاده شده است.



بندانیت[®] در چه مواردی تجویز می‌شود؟

بندانیت[®] در درمان نوعی از سرطان سلول‌های سفید خون به نام لوکمی لنفوسیتیک مزمن بکار می‌رود. این دارو همچنین در درمان نوعی از لنفوم به نام لنفوم غیر هوچکین سلول‌های B در بیمارانی که پاسخ مناسبی به داروهای دیگر نداده‌اند، استفاده می‌شود.

بندانیت[®] هم چنین ممکن است در درمان سایر بیماری‌ها که در اینجا به آنها اشاره نشده است نیز بکار رود.

چه افرادی نباید بندانیت[®] را دریافت کنند؟



داروی بندانیت[®] در موارد زیر نباید مصرف شود:

- اگر در گذشته سابقه واکنش حساسیتی جدی به بنداموستین یا سایر مواد جانبی موجود در فرآورده داشته‌اید (به عنوان مثال سابقه حساسیت به مانیتول)؛

- اگر دچار مشکلات کبدی متوسط تا شدید هستید؛

- اگر دچار مشکلات کلیوی شدید هستید؛

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



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

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

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

- اگر در سنین باروری قرار دارید؛

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

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

- اگر دچار بیماری‌های عفونی (نظیر ایدز)، بیماری‌های کبدی یا کلیوی، مشکلات قلبی (نظیر نارسایی قلبی یا ضربان نامنظم قلب)، فشار خون بالا، اسید اوریک بالا، میزان پتاسیم پایین، مشکلات مغز استخوان (نظیر اختلال سلول‌های سفید یا قرمز خون، یا اختلالات

پلاکتی)، مشکلات پوستی و یا سایر انواع سرطان
هستید؛

- اگر سیگار می‌کشید و یا در گذشته سابقه مصرف
سیگار یا تنباکو دارید؛

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



بندانیت® می‌تواند موجب آسیب به جنین شود. در طی
مصرف این دارو تا ۳ ماه بعد از قطع آن، از وقوع بارداری
جلوگیری کنید. چنانچه احتمال می‌دهید که باردار
باشید، بلافاصله پزشک خود را در جریان بگذارید.

آقایانی هم که این دارو را دریافت می‌کنند باید در طی
دوره درمان و تا ۳ ماه بعد از قطع دارو از یک روش مطمئن

برای پیشگیری از بارداری استفاده کنند.

میزان ترشح بندانیت® در شیر مادر شناخته شده نیست؛
لذا مصرف این دارو در طی شیردهی توصیه نمی‌شود.

نپا آیا بندانیت® با سایر داروها تداخل دارد؟

در صورتی که اکنون در حال مصرف هر نوع دارویی اعم
از داروهای نسخه‌ای، بدون نسخه، فرآورده‌های طبیعی
یا گیاهی و ویتامین‌ها هستید و یا حتی اخیراً دارویی
مصرف کرده‌اید، با پزشک یا داروساز خود مشورت کنید.
زیرا بندانیت® با برخی از داروها تداخل داشته و مصرف
همزمان آن با این داروها می‌تواند موجب کاهش اثربخشی
و یا تشدید عوارض جانبی شود.



پودر لیوفیلیزه قابل تزریق بندانیت® چگونه تجویز می‌شود؟

بندانیت® در بیمارستان یا مراکز درمانی ویژه توسط اعضای کادر درمان برای شما تجویز می‌شود. این دارو به صورت تزریق داخل رگ در طی زمان مشخصی (انفوزیون) تجویز می‌گردد.

- پودر موجود در ویال‌های ۲۵ میلی‌گرمی با ۵ میلی‌لیتر و پودر موجود در ویال‌های ۱۰۰ میلی‌گرمی با ۲۰ میلی‌لیتر آب استریل قابل تزریق حل می‌شود. پس از حل شدن پودرها، رقیق سازی بیشتر جهت انفوزیون وریدی با محلول سدیم کلراید ۰/۹ درصد صورت می‌گیرد.

- اگر ویال بندانیت® کدر، تغییر رنگ یافته و یا حاوی

- از مصرف همزمان بندانیت® با داروی آلپورینول خودداری کنید. زیرا مصرف همزمان این دو موجب تشدید بروز واکنش‌های شدید پوستی می‌شود.

- از مصرف همزمان بندانیت® با داروی سیپروفلوکساسین و یا لووفلوکساسین خودداری کنید. زیرا مصرف همزمان این‌ها موجب تشدید بروز عوارض بندانیت® می‌شود.

- از مصرف همزمان بندانیت® با داروی امپرازول خودداری کنید. زیرا مصرف همزمان این دو موجب کاهش اثربخشی بندانیت® می‌شود.

دوز بندانیت®، فواصل تجویز و طول دوره درمان جهت درمان چقدر است؟

دوز دارو بسته به نوع بیماری، سطح بدن و شرایط زمینه‌ای شما متفاوت است. پزشک معالج بر اساس این موارد، دوز مورد نیاز را برای شما تجویز خواهد کرد. فواصل مصرف دارو و طول دوره درمان نیز بسته به نتایج آزمایش‌ها، وضعیت عمومی و میزان پاسخ شما به درمان، ممکن است تغییر کند.

دوز متداول این دارو در بیماری لوکمی لنفوسیتیک مزمن، ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر متر مربع از سطح بدن است که در طی روزهای اول و دوم یک دوره درمان ۲۸ روزه تجویز می‌گردد. این دوره‌های درمان می‌تواند تا حداکثر ۶ بار تکرار شود.

ذرات قابل مشاهده بود، از مصرف آن خودداری نمایید.

- اگر ضمن تزریق بندانیت®، دارو بر روی پوست شما نشست کرد، بلافاصله محل را با آب و صابون بشوئید.

- این دارو و سوزن و سرنگ‌های مربوط به آن را دور از دسترس کودکان و حیوانات خانگی قرار دهید. هم چنین از مصرف مجدد سوزن، سرنگ و سایر مواد بکار رفته جهت تزریق بندانیت® خودداری نمایید.

- اگر مصرف یک دوز از بندانیت® را فراموش کردید، بلافاصله با پزشک معالج خود تماس بگیرید.

چنان چه در ارتباط با نحوه مصرف بندانیت® سوال دیگری در ذهن دارید، با پزشک، داروساز یا سایر اعضای کادر درمان مشورت کنید.

دوز متداول این دارو در بیماری لنفوم غیر هوچکین سلول‌های B، ۱۲۰ میلی‌گرم به ازای هر متر مربع از سطح بدن است که در طی روزهای اول و دوم یک دوره درمان ۲۱ روزه تجویز می‌گردد. این دوره‌های درمان می‌تواند تا حداکثر ۸ بار تکرار شود.

در صورت بروز عوارض جانبی جدی در طی مدت دریافت دارو، ممکن است پزشک شما تصمیم بگیرد که درمان را متوقف سازد و یا اینکه زمان یا دوز آن را تغییر دهد.

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



از آنجایی که داروی بندانیت® تحت نظارت پزشک برای شما تجویز می‌شود، احتمال کمی وجود دارد که به

اشتباه، دوز بیشتری از دارو به شما تزریق شود.

چنان چه بندانیت® بیشتر از دوزهای درمانی مناسب به شما تزریق شد، بلافاصله پزشک خود را در جریان بگذارید.

علائم ناشی از تجویز دوز بیش از حد بندانیت® می‌تواند شامل ضربان قلب نامنظم، عدم تعادل، تشنج، گیجی شدید، لرزش و اشکال در تنفس باشد.

در این شرایط پزشک درمان را متوقف کرده و ارزیابی‌های بالینی و آزمایشگاهی مناسب را انجام می‌دهد. همچنین وضعیت قلبی شما نیز تحت نظر خواهد بود. در صورت لزوم ممکن است درمان علامتی برای شما انجام گیرد.



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

- بندانیت® می‌تواند موجب گیجی یا سرگیجه شود. این عارضه ممکن است ضمن مصرف الکل یا بعضی داروها تشدید گردد. به این ترتیب در زمان مصرف بندانیت® از انجام کارهایی که نیاز به هوشیاری کامل دارند (نظیر رانندگی) خودداری نمایید.

- بندانیت® می‌تواند موجب کاهش تعداد سلول‌های لخته‌کننده خون (پلاکت‌ها) شود. لذا از انجام فعالیت‌هایی که ممکن است منجر به بروز جراحت یا خونریزی شوند خودداری نمایید. چنانچه دچار هر خونریزی غیرمعمولی (نظیر مدفوع خونی یا تیره) شدید، بلافاصله با پزشک خود تماس بگیرید.

- چنانچه دچار اسهال یا استفراغ شدید، بایستی از کم آب شدن بدنتان جلوگیری کنید. در مورد آموزش‌های لازم با پزشک یا داروساز خود تماس بگیرید.

- چنانچه خانم هستید و تحت درمان با داروی بندانیت® قرار دارید می‌بایست در طول دوره درمان تا ۳ ماه پس از قطع این دارو، از یک روش موثر پیشگیری از بارداری استفاده کنید. چنانچه علی‌رغم آنچه گفته شد باردار شدید، فوراً پزشک خود را آگاه کنید. در مورد انتخاب روش مناسب پیشگیری از بارداری با پزشک یا داروساز خود مشورت کنید.

- چنانچه آقا هستید و تحت درمان با داروی بندانیت® قرار دارید می‌بایست در زمان آمیزش جنسی از کاندوم استفاده کنید و این روش را تا ۳ ماه پس از قطع دارو ادامه دهید. چنانچه علی‌رغم آنچه گفته شد همسرتان

باردار شد، فوراً پزشک خود را آگاه کنید.

- بندانیت® می‌تواند موجب کاهش توانایی شما در مقابله با عفونت‌ها شود. لذا از تماس با افراد مبتلا به عفونت، آنفلوآنزا و سرماخوردگی خودداری کرده و چنانچه دچار علائم عفونت (نظیر تب، لرز، گلودرد و بثورات پوستی) شدید پزشک خود را در جریان بگذارید.

- در بیماران مصرف کننده بندانیت® ممکن است وضعیتی خطرناک و تهدید کننده حیات به نام سندروم لیز شدن تومور رخ دهد. چنان چه دچار علائمی نظیر ضربان قلب نامنظم، غش کردن، کاهش توانایی ادرار کردن، ضعف یا دردهای عضلانی، تهوع، استفراغ، اسهال و کاهش اشتها شدید، بلافاصله با پزشک خود تماس بگیرید.

- در طول درمان با بندانیت® از تماس با افرادی که اخیراً واکسن‌های زنده دریافت کرده اند خودداری کنید. زیرا ممکن است میکروب ناشی از واکسن وارد بدن شما شود. چنانچه این امر امکان پذیر نبود، از ماسک و پوشش مناسب بر روی بینی و دهان خود استفاده کنید. برخی از واکسن‌های زنده‌ی موجود در کشور ما شامل واکسن سه‌گانه یا MMR (سرخک، اوریون، سرخجه)، واکسن خوراکی فلج اطفال، واکسن آبله مرغان و واکسن حصبه می باشند. قبل از دریافت هر گونه واکسن با پزشک یا داروساز خود مشورت کنید.

- قبل از انجام هر مداخله‌ی دندانپزشکی و یا سایر اعمال جراحی با دندانپزشک یا پزشک جراح خود مشورت کنید.


- مصرف بندانیت® می‌تواند شانس ابتلای شما به سایر سرطان‌ها را بیشتر کند. در این باره سوالات یا

نگرانی‌های خود را با پزشک معالج در میان بگذارید.

- بندانیت® ممکن است موجب کاهش تعداد اسپرم در مردان شود که بر روی توانایی فرزندآوری آنان در آینده تاثیر خواهد داشت. در این باره سوالات یا نگرانی‌های خود را با پزشک معالج در میان بگذارید.

- در زمانی که تحت درمان با بندانیت® قرار دارید، ممکن است برخی تست‌های آزمایشگاهی نظیر سطح الکترولیت‌های خون، سطح اسیداوریک، تعداد سلول‌های خونی، و عملکرد کبدی یا کلیوی درخواست شوند. این تست‌ها ممکن است جهت پایش وضعیت شما و یا بررسی بروز عوارض، به کار روند. به این ترتیب از انجام دقیق این آزمایش‌ها تحت نظر پزشک معالج مطمئن شوید.

- بندانیت® بهتر است با احتیاط فراوان در کودکان مصرف شود. ایمنی و اثربخشی این دارو در کودکان اثبات شده نیست.

بروز چه علائمی را باید فوراً به پزشک اطلاع دهید؟ 

- بندانیت® می‌تواند منجر به بروز واکنش‌های حساسیتی شدید و حتی تهدید کننده حیات شود که مستلزم مداخله سریع پزشکی است. لذا در صورت بروز این علائم فوراً با پزشک خود یا اورژانس تماس بگیرید.



آیا می دانید علائم واکنش حساسیتی چیست؟

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

- در صورت بروز علائمی نظیر تب، لرز، گلو درد شدید، گوش درد، درد سینوس ها، سرفه، تشدید خلط یا تغییر رنگ آن، درد در هنگام ادرار کردن، زخم های دهانی، زخم هایی که خوب نمی شوند و درد یا خارش مقعد بلافاصله با پزشک خود تماس بگیرید. این علائم می توانند نشانه بروز عفونت باشند.

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

- اشکال در نفس کشیدن
- درد شدید معده
- مدفوع بسیار شل (اسهال شدید)
- هر گونه کبودی یا خون ریزی
- تحریکات شدید پوستی
- هر گونه بثورات پوستی



بندانیت[®] ممکن است چه اثرات نامطلوبی داشته باشد؟

مانند تمامی داروهای دیگر، بندانیت[®] نیز می‌تواند موجب بروز عوارض ناخواسته‌ای شود.

قابل ذکر است که این عوارض در همه افراد مصرف‌کننده بروز نخواهد کرد. به نظر می‌رسد سالمندان نسبت به بروز عوارض حساس‌تر باشند.

عوارضی که در اینجا نام برده می‌شوند، همه عوارض احتمالی بندانیت[®] را شامل نمی‌شوند. جهت کسب اطلاعات بیشتر در این زمینه از پزشک یا داروساز خود کمک بگیرید.



آیا می‌دانید منظور از عوارض بسیار شایع چیست؟

عارضه‌ای بسیار شایع است که در بیش از ۱۰٪ افراد 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 دارو 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 بندانیت® بسته به نوع بیماری، دوز دارو، میزان عملکرد کبدی و داروهای مصرفی همزمان می‌تواند بیشتر یا کمتر شود.

عوارض بسیار شایع بندانیت® عبارتند از:

- اسهال، یبوست
- اشکال در تنفس به دنبال فعالیت
- بثورات پوستی
- بی‌اشتهایی، تهوع، استفراغ، درد یا سوزش معده
- بی‌خوابی
- تب، لرز
- تورم دست‌ها و انتهای پاها

- خستگی
- درد پشت
- زردی
- سردرد، سرگیجه
- سرفه
- کاهش سلول‌های خونی، کم خونی
- کاهش وزن
- کم آب شدن بدن
- عوارض شایع بندانیت® عبارتند از:
- احتقان بینی
- اضطراب، افسردگی

- افزایش ضربان قلب
- تعریق شبانه
- خشکی پوست
- درد قفسه سینه
- دردهای استخوانی
- دردهای شکم
- رفلاکس
- زخم‌های دهانی
- عفونت‌های ادراری
- عفونت‌های تنفسی نظیر برونشیت
- کاهش فشار خون

عوارض **نادر بندانیت**[®] عبارتند از سرطان خون، ریزش مو، نارسایی کلیه، نارسایی قلبی، التهاب مخاطات، بیماری‌های ریوی، عفونت‌های خونی (سپسیس)، سندروم لیز تومور



بندانیت[®] را در چه شرایطی باید نگهداری کرد؟

بندانیت[®] را قبل از باز کردن باید در دمای کمتر از ۲۵ درجه سانتی‌گراد و دور از تابش مستقیم نور (داخل جعبه اصلی) نگهداری نمایید.

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

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

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

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



- در صورتی که علائم و مشکلات مربوط به بیماری تان بهبود نیافته و یا بدتر شد، با پزشک خود تماس بگیرید.

- داروهای خود را با دیگران سهیم نشوید و نیز از مصرف داروهای افراد دیگر خودداری کنید.

- از مصرف بندانیت® در شرایطی به جز موارد تجویز شده توسط پزشک خودداری کنید.

- تمام داروهای خود از جمله بندانیت® 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.

- بندانیت® تنها توسط پزشک متخصص انکولوژی قابل تجویز است.

- چنانچه در مورد بندانیت® سوالی در ذهن دارید که در این دفترچه به آن پاسخی داده نشده است، با پزشک، داروساز و یا سایر اعضای کادر درمان تماس بگیرید.



هشدار برای اعضای کادر درمان

مانند سایر داروهای سایتوتوکسیک، آماده سازی و کار کردن با بندانیت[®] نیازمند رعایت احتیاط‌های ویژه است. جهت کسب اطلاعات بیشتر می توانید به گایدلاین‌های مفید بین المللی که توسط NIOSH، OSHA و ASHP ارائه شده است، و یا از اطلاعاتی که در بروشور انگلیسی فرآورده آورده شده است، استفاده بفرمایید. هم چنین برای آگاهی بیشتر از روش آماده سازی پودر لیوفیلیزه بندانیت[®] جهت تزریق نیز به راهنمای انگلیسی فرآورده مراجعه کنید.

تاریخ آخرین بازنگری:
جولای ۲۰۱۶ برابر با مرداد ۱۳۹۵



ساخت شرکت نانوفناوران دارویی الوند
تهران-ایران

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

کد پستی: ۱۴۳۹۹۵۵۹۹۱

تلفن: ۰۲۱-۸۸۰۲۰۵۷۹

فاکس: ۰۲۱-۸۸۰۲۰۵۹۷

پست الکترونیکی: info@nanoalvand.com

وب سایت: www.nanoalvand.com

Bendanit[®]



Bendamustine HCl

**Powder For Concentrate For Solution
For Infusion**

Read all of this leaflet carefully for complete
instruction

1. INDICATIONS AND USAGE

1.1. Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)

BENDAMUSTINE Hydrochloride (Bendanit[®]) is indicated for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia. Efficacy relative to first line therapies other than chlorambucil has not been established.

1.2. Non-Hodgkin Lymphoma (NHL)

BENDAMUSTINE HCL indicated for the treatment of patients with indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma that has progressed during or within six months of treatment with rituximab or a rituximab-containing regimen.

2. DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1. Dosing Instructions for CLL

Recommended Dosage:

The recommended dose is 100 mg/m² administered intravenously over 30 minutes on Days 1 and 2 of a 28-day cycle, up to 6 cycles.

Dose Delays, Dose Modifications and Reinitiation of Therapy for CLL:

BENDAMUSTINE HCL administration should be delayed in the event of Grade 4 hematologic toxicity or clinically significant \geq Grade 2 non-hematologic toxicity. Once non-hematologic toxicity has recovered to \leq Grade 1 and/or

the blood counts have improved [Absolute Neutrophil Count (ANC) $\geq 1 \times 10^9/L$, platelets $\geq 75 \times 10^9/L$], BENDAMUSTINE HCL can be reinitiated at the discretion of the treating physician. In addition, dose reduction may be warranted.

Dose modifications for hematologic toxicity: for Grade 3 or greater toxicity, reduce the dose to 50 mg/m² on Days 1 and 2 of each cycle; if Grade 3 or greater toxicity recurs, reduce the dose to 25 mg/m² on Days 1 and 2 of each cycle.

Dose modifications for non-hematologic toxicity: for clinically significant Grade 3 or greater toxicity, reduce the dose to 50 mg/m² on Days 1 and 2 of each cycle.

Dose re-escalation in subsequent cycles may be considered at the discretion of the treating physician.

2.2. Dosing Instructions for NHL

Recommended Dosage:

The recommended dose is 120 mg/m² administered intravenously over 60 minutes on Days 1 and 2 of a 21-day cycle, up to 8 cycles.

Dose Delays, Dose Modifications and Reinitiation of Therapy for NHL:

BENDAMUSTINE HCL administration should be delayed in the event of a Grade 4 hematologic toxicity or clinically significant \geq Grade 2 non-hematologic toxicity. Once non-hematologic toxicity has recovered to \leq Grade 1 and/or the blood counts have improved [Absolute Neutrophil Count (ANC) $\geq 1 \times 10^9$ /L, platelets $\geq 75 \times 10^9$ /L], BENDAMUSTINE HCL can be reinitiated at the discretion of the treating physician. In addition, dose reduction may be warranted.

Dose modifications for hematologic toxicity: for Grade 4 toxicity, reduce the dose to 90 mg/m² on Days 1 and 2 of each cycle; if Grade 4 toxicity recurs, reduce the dose to 60 mg/m² on Days 1 and 2 of each cycle.

Dose modifications for non-hematologic toxicity: for Grade 3 or greater toxicity, reduce the dose to 90 mg/m² on Days 1 and 2 of each cycle; if Grade 3 or greater toxicity recurs, reduce the dose to 60 mg/m² on Days 1 and 2 of each cycle.

2.3. Preparation for Intravenous Administration
BENDAMUSTINE HCL is a cytotoxic drug.

Follow applicable special handling and disposal procedures.

BENDAMUSTINE HCL for Injection (25 mg/vial or 100 mg/vial lyophilized powder):

- Each vial of BENDAMUSTINE HCL for Injection is intended for single dose only.
- Aseptically reconstitute each BENDAMUSTINE Hydrochloride for Injection vial as follows:
 - 25 mg BENDAMUSTINE HCL for Injection vial: Add 5 mL of only Sterile Water for Injection.
 - 100 mg BENDAMUSTINE HCL for Injection vial: Add 20 mL of only Sterile Water for

Injection.

- Shake well to yield a clear, colorless to a pale yellow solution with a BENDAMUSTINE HCL concentration of 5 mg/mL. The lyophilized powder should completely dissolve in 5 minutes. The reconstituted solution must be transferred to the infusion bag within 30 minutes of reconstitution. If particulate matter is observed, the reconstituted product should not be used.
- Aseptically withdraw the volume needed for the required dose (based on 5 mg/mL concentration) and immediately transfer to a 500 mL infusion bag of 0.9% Sodium Chloride Injection (normal saline). As

an alternative to 0.9% Sodium Chloride Injection (normal saline), a 500 mL infusion bag of 2.5% Dextrose/0.45% Sodium Chloride Injection, may be considered. The resulting final concentration of BENDAMUSTINE HCL in the infusion bag should be within 0.2 – 0.6 mg/mL. After transferring, thoroughly mix the contents of the infusion bag.

- Visually inspect the filled syringe and the prepared infusion bag to ensure the lack of visible particulate matter prior to administration. The admixture should be a clear and colorless to slightly yellow solution.
- Use Sterile Water for Injection, for

reconstitution and then either 0.9% Sodium Chloride Injection, or 2.5% Dextrose/0.45% Sodium Chloride Injection, for dilution, as outlined above. No other diluents have been shown to be compatible.

General Information

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration whenever solution and container permit. Any unused solution should be discarded according to institutional procedures for antineoplastics.

2.4. Admixture Stability

BENDAMUSTINE HCL for Injection contains no antimicrobial preservative. The admixture should be prepared as close as possible to the time of patient administration. Reconstituted BENDAMUSTINE HCL should be administered immediately after preparation because of microbiological concerns. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of user. Administration of reconstituted and diluted BENDAMUSTINE HCL for Injection must be completed within this period.

3. DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

BENDANIT[®], BENDAMUSTINE HCL for injection: 25 mg or 100 mg white to white-off lyophilized powder in a single dose vial for reconstitution.

4. COMPATIBILITY

Stable in 0.9% Sodium Chloride solution, 2.5% Dextrose/0.45% Sodium Chloride solution

5. CONTRAINDICATIONS

BENDAMUSTINE HCL is contraindicated in patients with a known hypersensitivity (e.g., anaphylactic and anaphylactoid reactions) to

bendamustine.

6. WARNINGS AND PRECAUTIONS

6.1. Myelosuppression

BENDAMUSTINE HCL caused severe myelosuppression (Grade 3-4) in 98% of patients in the two NHL studies. Three patients (2%) died from myelosuppression-related adverse reactions; one each from neutropenic sepsis, diffuse alveolar hemorrhage with Grade 3 thrombocytopenia, and pneumonia from an opportunistic infection (CMV).

In the event of treatment-related myelosuppression, monitor leukocytes,

platelets, hemoglobin (Hgb), and neutrophils frequently. Myelosuppression may require dose delays and/or subsequent dose reductions if recovery to the recommended values has not occurred by the first day of the next scheduled cycle. Prior to the initiation of the next cycle of therapy, the ANC should be $\geq 1 \times 10^9/\text{L}$ and the platelet count should be $\geq 75 \times 10^9/\text{L}$.

6.2. Infections

Infection, including pneumonia, sepsis, septic shock, hepatitis and death have occurred in adult and pediatric patients in clinical trials and in postmarketing reports. Patients with

myelosuppression following treatment with BENDAMUSTINE HCL are more susceptible to infections. Advise patients with myelosuppression following BENDAMUSTINE HCL treatment to contact a physician if they have symptoms or signs of infection. Patients treated with BENDAMUSTINE HCL are at risk for reactivation of infections including (but not limited to) hepatitis B, cytomegalovirus, Mycobacterium tuberculosis, and herpes zoster. Patients should undergo appropriate measures (including clinical and laboratory monitoring, prophylaxis, and treatment) for infection and infection reactivation prior to administration.

6.3. Anaphylaxis and Infusion Reactions

Infusion reactions to BENDAMUSTINE HCL have occurred commonly in clinical trials. Symptoms include fever, chills, pruritus and rash. In rare instances severe anaphylactic and anaphylactoid reactions have occurred, particularly in the second and subsequent cycles of therapy. Monitor clinically and discontinue drug for severe reactions. Ask patients about symptoms suggestive of infusion reactions after their first cycle of therapy. Patients who experienced Grade 3 or worse allergic-type reactions were not typically rechallenged. Consider measures to prevent severe reactions,

including antihistamines, antipyretics and corticosteroids in subsequent cycles in patients who have experienced Grade 1 or 2 infusion reactions. Discontinue BENDAMUSTINE HCL for patients with Grade 4 infusion reactions. Consider discontinuation for Grade 3 infusion reactions as clinically appropriate considering individual benefits, risks, and supportive care.

6.4. Tumor Lysis Syndrome

Tumor lysis syndrome associated with BENDAMUSTINE HCL treatment has occurred in patients in clinical trials and in postmarketing reports. The onset tends

to be within the first treatment cycle of BENDAMUSTINE HCL and, without intervention, may lead to acute renal failure and death. Preventive measures include vigorous hydration and close monitoring of blood chemistry, particularly potassium and uric acid levels. Allopurinol has also been used during the beginning of BENDAMUSTINE HCL therapy. However, there may be an increased risk of severe skin toxicity when BENDAMUSTINE HCL and Allopurinol are administered concomitantly.

6.5. Skin Reactions

Skin reactions have been reported with

BENDAMUSTINE HCL treatment in clinical trials and postmarketing safety reports, including rash, toxic skin reactions and bullous exanthema. Some events occurred when BENDAMUSTINE HCL was given in combination with other anticancer agents like rituximab. Cases of Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN), some fatal, have been reported when BENDAMUSTINE HCL was administered concomitantly with Allopurinol and other medications known to cause these syndromes. The relationship to BENDAMUSTINE HCL cannot be determined. Where skin reactions occur, they may be progressive and increase in severity with

further treatment. Monitor patients with skin reactions closely. If skin reactions are severe or progressive, withhold or discontinue BENDAMUSTINE HCL.

6.6. Other Malignancies

There are reports of pre-malignant and malignant diseases that have developed in patients who have been treated with BENDAMUSTINE HCL, including myelodysplastic syndrome, myeloproliferative disorders, acute myeloid leukemia and bronchial carcinoma. The association with BENDAMUSTINE HCL therapy has not been determined.

6.7. Extravasation Injury

BENDAMUSTINE HCL extravasations have been reported in post marketing resulting in hospitalizations from erythema, marked swelling, and pain. Assure good venous access prior to starting BENDAMUSTINE HCL infusion and monitor the intravenous infusion site for redness, swelling, pain, infection, and necrosis during and after administration of BENDAMUSTINE HCL.

6.8. Embryo-fetal Toxicity

BENDAMUSTINE HCL can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Single intraperitoneal doses of

bendamustine in mice and rats administered during organogenesis caused an increase in resorptions, skeletal and visceral malformations, and decreased fetal body weights.

7. ADVERSE REACTIONS

Adverse reactions and incidences reported are associated with monotherapy.

>10%:

Cardiovascular: Peripheral edema ($\leq 13\%$)

Central nervous system: Fatigue (9% to 57%), fever (24% to 34%), headache ($\leq 21\%$), chills (6% to 14%), dizziness ($\leq 14\%$), insomnia ($\leq 13\%$)

Dermatologic: Rash (8% to 16%; grades 3/4: $\leq 3\%$)

Endocrine & metabolic: Dehydration ($\leq 14\%$)

Gastrointestinal: Nausea (20% to 75%), vomiting (16% to 40%), diarrhea (9% to 37%), constipation ($\leq 29\%$), anorexia ($\leq 23\%$), weight loss (7% to 18%), stomatitis ($\leq 15\%$), abdominal pain (5% to 13%), appetite loss ($\leq 13\%$), dyspepsia ($\leq 11\%$)

Hematologic: Myelosuppression (nadir: in week 3), lymphopenia (68% to 99%; grades 3/4: 47% to 94%), leukopenia (61% to 94%; grades 3/4: 28% to 56%), anemia (88% to 89%; grades 3/4: 11% to 13%), thrombocytopenia (77% to 86%; grades

3/4: 11% to 25%), neutropenia (75% to 86%; grades 3/4: 43% to 60%)

Hepatic: Bilirubin increased ($\leq 34\%$; grades 3/4: 3%)

Neuromuscular & skeletal: Back pain ($\leq 14\%$), weakness (8% to 11%)

Respiratory: Cough (4% to 22%), dyspnea ($\leq 16\%$)

1% to 10%:

Cardiovascular: Tachycardia ($\leq 7\%$), hypotension ($\leq 6\%$), chest pain ($\leq 6\%$), hypertension aggravated ($\leq 3\%$)

Central nervous system: Anxiety ($\leq 8\%$), depression ($\leq 6\%$), pain ($\leq 6\%$)

Dermatologic: Pruritus (5% to 6%), dry skin ($\leq 5\%$)

Endocrine & metabolic: Hypokalemia ($\leq 9\%$), hyperuricemia ($\leq 7\%$; grades 3/4: 2%), hyperglycemia (grades 3/4: $\leq 3\%$), hypocalcemia (grades 3/4: $\leq 2\%$), hyponatremia (grades 3/4: $\leq 2\%$)

Gastrointestinal: Gastroesophageal reflux disease ($\leq 10\%$), xerostomia (9%), taste alteration ($\leq 7\%$), oral candidiasis ($\leq 6\%$), abdominal distention ($\leq 5\%$)

Genitourinary: Urinary tract infection ($\leq 10\%$)

Hematologic: Febrile neutropenia (3% to 6%)

Hepatic: ALT increased (grades 3/4: $\leq 3\%$), AST increased (grades 3/4: $\leq 1\%$)

Local: Infusion site pain ($\leq 6\%$), catheter site pain ($\leq 5\%$)

Neuromuscular & skeletal: Arthralgia ($\leq 6\%$), bone pain ($\leq 5\%$), limb pain ($\leq 5\%$)

Renal: Creatinine increased (grades 3/4: $\leq 2\%$)

Respiratory: Upper respiratory infection (10%), sinusitis ($\leq 9\%$), pharyngolaryngeal pain ($\leq 8\%$), pneumonia ($\leq 8\%$), nasopharyngitis (6% to 7%), wheezing ($\leq 5\%$), nasal congestion ($\leq 5\%$)

Miscellaneous: Herpes infection (3% to 10%), infection ($\leq 6\%$; grades 3/4: 2%), hypersensitivity ($\leq 5\%$; grades 3/4: 1%), diaphoresis ($\leq 5\%$), night sweats ($\leq 5\%$)

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

Acute myeloid leukemia, acute renal failure, alopecia, anaphylaxis, bronchial carcinoma, bullous exanthema, cardiac failure, dermatitis, erythema, hemolysis, hepatitis B virus reactivation, infusion reaction, injection/infusion site reaction (erythema, irritation, pain, phlebitis, pruritus, swelling), malaise, mucosal inflammation, myelodysplastic syndrome, myeloproliferative disorders, pulmonary fibrosis, sepsis, septic shock, skin necrosis, somnolence, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, toxic skin reactions, tumor lysis syndrome.

8. DRUG INTERACTIONS

No formal clinical assessments of pharmacokinetic drug-drug interactions between BENDAMUSTINE HCL and other drugs have been conducted.

Bendamustine's active metabolites, gamma-hydroxy bendamustine (M3) and N-desmethyl-bendamustine (M4), are formed via cytochrome P450 CYP1A2. Inhibitors of CYP1A2 (e.g., Fluvoxamine, Ciprofloxacin) have potential to increase plasma concentrations of Bendamustine and decrease plasma concentrations of active metabolites. Inducers of CYP1A2 (e.g., Omeprazole, smoking) have potential to decrease plasma concentrations of Bendamustine

and increase plasma concentrations of its active metabolites. Caution should be used, or alternative treatments considered if concomitant treatment with CYP1A2 inhibitors or inducers is needed.

The role of active transport systems in Bendamustine distribution has not been fully evaluated.

Based on in vitro data, BENDAMUSTINE HCL is not likely to inhibit metabolism via human CYP isoenzymes CYP1A2, 2C9/10, 2D6, 2E1, or 3A4/5, or to induce metabolism of substrates of cytochrome P450 enzymes.

9. USE IN SPECIFIC POPULATIONS

9.1. Pregnancy

Pregnancy Risk Factor: **D**

Pregnancy Implications: BENDAMUSTINE HCL can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Advise women to avoid becoming pregnant while receiving BENDAMUSTINE HCL and for 3 months after therapy has stopped. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while receiving this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to a fetus. Advise men receiving

BENDAMUSTINE HCL to use reliable contraception for the same time period.

9.2. Nursing Mothers

Excretion in breast milk unknown/not recommended

Breast-Feeding Considerations: Due to the potential for serious adverse reactions in the nursing infant, the decision to discontinue Bendamustine or discontinue breast-feeding should take into account the benefits of treatment to the mother.

9.3. Pediatric Use

The effectiveness of BENDAMUSTINE HCL in

pediatric patients has not been established.

9.4. Geriatric Use

In CLL and NHL studies, there were no clinically significant differences in the adverse reaction profile between geriatric (≥ 65 years of age) and younger patients.

9.5. Renal Impairment

No formal studies assessing the impact of renal impairment on the pharmacokinetics of BENDAMUSTINE HCL have been conducted. BENDAMUSTINE HCL should be used with caution in patients with mild or moderate renal impairment. BENDAMUSTINE HCL

should not be used in patients with CrCL < 40 mL/min.

9.6. Hepatic Impairment

No formal studies assessing the impact of hepatic impairment on the pharmacokinetics of BENDAMUSTINE HCL have been conducted. BENDAMUSTINE HCL should be used with caution in patients with mild hepatic impairment. BENDAMUSTINE HCL should not be used in patients with moderate (AST or ALT 2.5-10 X ULN and total bilirubin 1.5-3 X ULN) or severe (total bilirubin > 3 X ULN) hepatic impairment.

9.7. Effect of Gender

No clinically significant differences between genders were seen in the overall incidences of adverse reactions in either CLL or NHL studies.

10. OVERDOSAGE

The intravenous LD₅₀ of BENDAMUSTINE HCl is 240 mg/m² in the mouse and rat. Toxicities included sedation, tremor, ataxia, convulsions and respiratory distress. Across all clinical experience, the reported maximum single dose received was 280 mg/m². Three of four patients treated at this dose showed ECG changes considered dose-limiting at 7 and 21

days post dosing. These changes included QT prolongation (one patient), sinus tachycardia (one patient), ST and T wave deviations (two patients) and left anterior fascicular block (one patient). Cardiac enzymes and ejection fractions remained normal in all patients. No specific antidote for BENDAMUSTINE HCl overdose is known. Management of overdose should include general supportive measures, including monitoring of hematologic parameters and ECGs.

11. DESCRIPTION

BENDANIT[®] (BENDAMUSTINE HCl) is an alkylating agent. BENDANIT[®] for Injection

(25 mg/vial or 100 mg/vial lyophilized powder) is intended for intravenous infusion only after reconstitution with Sterile Water for Injection and after further dilution with either 0.9% Sodium Chloride Injection, or 2.5% Dextrose/0.45% Sodium Chloride Injection. It is supplied as a sterile non-pyrogenic white to off-white lyophilized powder in a single-dose vial. Each 25-mg vial contains 25 mg of BENDAMUSTINE HCl and 42.5 mg of mannitol. Each 100-mg vial contains 100 mg of BENDAMUSTINE HCl and 170 mg of mannitol. The pH of the reconstituted solution is 2.5 - 3.5.

12. CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1. Mechanism of Action

Bendamustine is an alkylating agent (nitrogen mustard derivative) with a benzimidazole ring (purine analog) which demonstrates only partial cross-resistance (in vitro) with other alkylating agents. It leads to cell death via single and double strand DNA cross-linking. Bendamustine is active against quiescent and dividing cells. The primary cytotoxic activity is due to Bendamustine (as compared to metabolites).

12.2. Pharmacokinetics

Distribution: V_{dss} : ~25 L

Protein binding: 94% to 96%

Metabolism: Hepatic, via CYP1A2 to active (minor) metabolites gamma-hydroxy bendamustine (M3) and N-desmethyl-bendamustine (M4)

Half-life elimination: Bendamustine: ~40 minutes; M3: ~3 hours; M4: ~30 minutes

Time to peak, serum: At end of infusion

Excretion: Feces (~90%); urine (1% to 10%)

13. HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

13.1. How supplied

BENDANIT[®] (BENDAMUSTINE HCl) for Injection is supplied in individual cartons as follows:

– 25 mg white to off-white lyophilized

powder in a 10 mL amber single-dose vial
– 100 mg white to off-white lyophilized powder in a 20 mL amber single-dose vial

13.2. Storage Conditions:

BENDANIT[®] for Injection (25 mg/vial or 100 mg/vial lyophilized powder) may be stored up to 25°C (77°F). Retain in original package until time of use to protect from light. BENDANIT[®] contains no antimicrobial preservative. Reconstituted BENDANIT[®] should be administered immediately after preparation because of microbiological concerns. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are

the responsibility of user.

13.3. Handling and Disposal:

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

- **NIOSH Alert:** Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings. 2004. U.S. Department of Health and

Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication No. 2004-165

- **OSHA Technical Manual, TED 1-0.15A, Section VI:** Chapter 2. Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs. OSHA, 1999.
- **American Society of Health-System Pharmacists.** (2006) ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs. Am J HealthSyst Pharm. 2006; 63:1172-1193.

Disclaimer: This leaflet was last approved in July 2016. This content should not be considered complete and may not include all the information needed to use BENDAMUSTINE HCl for injection safely and effectively.

Last revision: July 2016



**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**