بنترا®

سبحان انکولوژی

بنداموستین هیدروکلراید

پودر لیوفیلیزه جهت تهیه محلول غلیظ برای تهیه محلول جهت انفوزیون
(۲۵ میلی گرم و ۱۰۰ میلی گرم)
جهت انفوزیون وریدی پس از آماده سازی و رقیق سازی

قبل از مصرف دارو، اطلاعات مندرج در این بروشور را به دقت مطالعه نمایید.
- بروشور را نگه دارید، ممکن است مجددا نیاز به مطالعه آن داشته باشید.
- اگر سوالات بیشتری در این زمینه دارید، از پزشک یا داروساز خود بپرسید.
- این دارو فقط برای مشکل فعلی شما تجویز شده است، مصرف آن را به دیگران توصیه نکنید؛ ممکن است برای آنها مضر باشد حتی اگر علایمی مشابه بیماری شما داشته باشند.

مطالب مندرج در این بروشور

۱- بنترا® چیست و برای چه استفاده می‌شود؟

بنترا® (بنداموستین هیدروکلراید) یک عامل آلکیله کننده است. از طریق پیوند متقابل DNA تک رشته ای و دو رشته ای منجر به مرگ سلولی می‌شود. بنداموستین هیدروکلراید، ماده موثره بنترا®، مشتق مکلورتامین دارای حلقه شبه پورینی بنزیمیدازول است.

بنترا® برای موارد زیر استفاده می‌شود:

۱) درمان لوسمی لنفوسیتی مزمن (CLL)
۲) درمان لنفوم غیر هوچکین
۳) درمان مولتیپل میلوما

۲- اطلاعات/ اقدامات ضروری پیش از مصرف بنترا®

از مصرف بنترا® خودداری کنید:
- اگر به بنداموستین هیدروکلراید یا هر یک از ترکیبات دیگر این دارو حساسیت دارید (ذکر شده در بخش ۶)؛
- اگر در دوران شیردهی هستید، اگر درمان با بنترا® در دوران شیردهی ضروری است، باید شیردهی را قطع کنید (به بخش هشدارها و اقدامات احتیاطی در شیردهی مراجعه کنید).
- اگر اختلال عملکرد کبدی شدید (آسیب به سلول های عملکردی کبد) دارید.
- اگر دچار زردی پوست یا سفیدی چشم‌ها ناشی از مشکلات کبدی یا خونی (یرقان) هستید.
- در صورت اختلال شدید در عملکرد مغز استخوان (تضعیف مغز استخوان) و تغییرات جدی در تعداد گلبول‌های سفید و پلاکت‌های خون.
- اگر کمتر از ۳۰ روز قبل از شروع درمان، عمل جراحی ماژور انجام داده اید.
- اگر عفونت دارید، به خصوص عفونتی که با کاهش گلبول های سفید خون همراه است (لکوسیتوپنی).
- همراه با واکسن های تب زرد.

هشدارها و اقدامات احتیاطی

قبل از استفاده از بنترا® با پزشک، داروساز یا پرستار خود صحبت کنید.
- در صورت کاهش توانایی مغز استخوان برای جایگزینی سلول های خونی. قبل از شروع درمان با بنترا®، قبل از هر دوره درمان بعدی و در فواصل بین دوره های درمانی، باید تعداد گلبول های سفید و پلاکت های خون بررسی شود.
- در صورت بروز عفونت. در صورت داشتن علائم عفونت، از جمله تب یا علائم ریوی، باید با پزشک خود تماس بگیرید.
- در هر زمان در طول یا بعد از درمان، اگر متوجه علائم زیر شدید یا کسی در شما این علائم را مشاهده کرد، فوراً به پزشک خود اطلاع دهید: از دست دادن حافظه، مشکل در تفکر، مشکل در راه رفتن یا از دست دادن بینایی - این علائم ممکن است به دلیل یک عفونت مغزی بسیار نادر اما جدی باشد که می تواند کشنده باشد (لوکوآنسفالوپاتی چند کانونی پیشرونده یا PML)
- در صورت بروز واکنش های پوستی در طول درمان با بنترا®. ممکن است شدت واکنش های پوستی افزایش یابد.
- در صورت مشاهده هرگونه تغییر مشکوک پوستی با پزشک خود تماس بگیرید زیرا ممکن است با مصرف این دارو خطر ابتلا به انواع خاصی از سرطان پوست (سرطان پوست غیر ملانوما) افزایش یابد.
- در صورتی که بثورات دردناک قرمز یا ارغوانی گسترش یابند و تاول‌ها و/یا ضایعات دیگر در غشای مخاطی (مانند دهان و لب‌ها) ظاهر شوند، به‌ویژه اگر قبل از حساسیت به نور، عفونت‌های دستگاه تنفسی (مانند برونشیت) و/یا تب داشته‌اید.
- در موارد بیماری قلبی موجود (مانند حمله قلبی)، درد قفسه سینه، اختلال شدید ریتم قلب).
- در صورت مشاهده درد در پهلو، خون در ادرار یا کاهش مقدار ادرار. هنگامی که بیماری شما بسیار شدید است، بدن شما ممکن است نتواند تمام مواد زائد ناشی از سلول های سرطانی در حال مرگ را پاک کند. این وضعیت، سندروم لیز تومور نامیده می‌شود و می تواند باعث نارسایی کلیه و مشکلات قلبی در عرض ۴۸ ساعت پس از اولین دوز بنترا® شود. پزشک شما ممکن است اطمینان حاصل کند که شما به اندازه کافی هیدراته شده اید و داروهای دیگری برای جلوگیری از آن به شما بدهد.
- در صورت واکنش های شدید آلرژیک یا ازدیاد حساسیت. پس از اولین سیکل درمان باید به واکنش های مرتبط با انفوزیون توجه کنید.
- بنترا® در بیماران مبتلا به اختلالات قلبی باید با احتیاط مصرف شود. مانیتورینگ پتاسیم سرم و ECG توصیه می‌شود.

موارد منع مصرف

بنترا® در موارد زیر منع مصرف دارد:
یرقان (زردی)، کاهش تعداد لکوسیت، کاهش تعداد پلاکت، جراحی ماژور کمتر از ۳۰ روز قبل از شروع درمان، سرکوب شدید مغز استخوان

پایش

در موارد سرکوب مغز استخوان ناشی از درمان، لکوسیت ها، پلاکت ها، هموگلوبین و نوتروفیل ها می بایست به طور مرتب مورد پایش قرار گیرند. پایش افتراقی گلبول های سفید و هموگلوبین به طور هفتگی در شروع دوره درمان و پایش تعداد پلاکت در هر سیکل از درمان باید انجام گیرد. همچنین بیماران از نظر ابتلا به عفونت می بایست تحت نظر باشند.

واکنش های حین انفوزیون و آنافیلاکسی می بایست پایش شده و در موارد شدید، درمان دارویی متوقف گردد.
قرمزی محل تزریق، تورم، درد، عفونت و نکروز حین و بعد از تزریق بنترا® باید تحت پایش باشد.
سطح مواد معدنی خون به ویژه پتاسیم و اسید اوریک ناشی از ایجاد سندروم لیز تومور پایش شود.
بیماران دارای واکنش پوستی، باید پایش گردند.

اطلاعات مهم ایمنی

پایش عفونت های فرصت طلب، فعال شدن مجدد هپاتیت B

سایر داروها و بنترا®

اگر داروی دیگری مصرف می کنید، اخیراً مصرف کرده اید یا ممکن است مصرف کنید، به پزشک یا داروساز خود اطلاع دهید.
اگر بنترا® همراه با داروهایی که تشکیل خون در مغز استخوان را مهار می کنند استفاده شود، ممکن است تأثیر آن بر مغز استخوان تشدید شود.
اگر بنترا® همراه با داروهایی که پاسخ ایمنی را تغییر می دهند استفاده شود، این اثر ممکن است تشدید شود.
داروهای سایتواستاتیک ممکن است اثربخشی واکسیناسیون با واکسن های ویروس زنده را کاهش دهند. علاوه بر این، داروهای سایتواستاتیک خطر عفونت را پس از واکسیناسیون با واکسن‌های زنده افزایش می‌دهند (مانند واکسیناسیون ویروسی).

بارداری، شیردهی و باروری

اگر باردار هستید یا در دوران شیردهی هستید، فکر می کنید ممکن است باردار باشید یا قصد بچه دار شدن دارید، قبل از استفاده از این دارو از پزشک یا داروساز خود راهنمایی بخواهید.

بارداری

بنترا® می تواند باعث آسیب ژنتیکی شود و باعث ایجاد ناهنجاری هایی در مطالعات حیوانی شده است. در دوران بارداری نباید از بنترا® استفاده کنید، مگر اینکه مطمئناً توسط پزشک شما توصیه شده باشد.
در صورت درمان باید در مورد خطر عوارض جانبی احتمالی درمان خود برای نوزاد متولد نشده مشاوره پزشکی دریافت کنید و هم چنین مشاوره ژنتیک توصیه می‌شود.
اگر زنی در سنین باروری هستید، باید قبل از درمان و در طول درمان با بنترا® از یک روش موثر پیشگیری از بارداری استفاده کنید.
اگر در طول درمان با بنترا® بارداری رخ داد، باید فوراً به پزشک خود اطلاع دهید و مشاوره ژنتیک دریافت کنید.

شیردهی

بنترا® نباید در طول شیردهی تجویز شود. اگر درمان با بنترا® در دوران شیردهی ضروری است، باید شیردهی را قطع کنید.
قبل از مصرف هر دارویی از پزشک یا داروساز خود راهنمایی بخواهید.

باروری

به مردانی که تحت درمان با بنترا® هستند، توصیه می‌شود در طول درمان و تا ۶ ماه پس از آن، صاحب فرزند نشوند.
قبل از شروع درمان، به دلیل احتمال ناباروری دائمی، باید در مورد نگهداری اسپرم مشاوره بگیرید.

رانندگی و استفاده از ماشین آلات

بنترا® تأثیر عمده ای بر توانایی رانندگی و استفاده از ماشین آلات دارد. در صورت بروز عوارض جانبی مانند سرگیجه یا عدم هماهنگی، رانندگی نکنید و با ماشین آلات کار نکنید.

۳- بنترا® چگونه مصرف می‌شود؟

همیشه این دارو را دقیقاً همانطور که پزشک یا داروساز به شما گفته است استفاده کنید. اگر مطمئن نیستید با پزشک یا داروساز خود مشورت کنید.
بنترا® به مدت ۳۰ تا ۶۰ دقیقه در دوزهای مختلف به تنهایی (تک درمانی) یا همراه با سایر داروها در داخل ورید تجویز می‌شود. اگر تعداد گلبول‌های سفید (لکوسیت‌ها) و/یا پلاکت‌های خون شما به زیر سطح تعیین‌شده کاهش یافته باشد، نباید درمان را شروع کرد. پزشک شما این مقادیر را در فواصل منظم تعیین می کند.

لوسمی لنفوسیتی مزمن

- بنترا® ۱۰۰ میلی‌گرم در هر متر مربع از سطح بدن (بر اساس قد و وزن) در روز های ۱+۲
چرخه درمانی را بعد از ۴ هفته تا ۶ بار تکرار کنید.

لنفوم غیر هوچکین

- بنترا® ۱۲۰ میلی‌گرم در هر متر مربع از سطح بدن (بر اساس قد و وزن) در روز های ۱+۲
چرخه درمانی را بعد از ۳ هفته تا حداقل ۶ بار تکرار کنید.

مالتیپل میلوما

- بنترا® ۱۲۰-۱۵۰ میلی‌گرم در هر متر مربع از سطح بدن (بر اساس قد و وزن) در روز های ۱+۲
- پردنیزون ۶۰ میلی‌گرم در هر متر مربع از سطح بدن (بر اساس قد و وزن) به صورت تزریقی یا خوراکی در روز های ۱-۴
چرخه درمانی را بعد از ۴ هفته تا حداقل ۳ بار تکرار کنید.

اگر مقدار گلبول های سفید (لکوسیت) و/یا پلاکت به سطوح تعیین شده کاهش یابد، درمان باید خاتمه یابد. درمان را می توان پس از افزایش گلبول های سفید و پلاکت ها ادامه داد.

اختلال در عملکرد کبد یا کلیه

بسته به میزان اختلال عملکرد کبد، ممکن است لازم باشد تنظیم دوز صورت گیرد (۳۰ درصد تنظیم دوز در صورت اختلال عملکرد کبدی متوسط).
در صورت اختلال در عملکرد کلیه نیازی به تنظیم دوز نیست. پزشک معالج شما تصمیم خواهد گرفت که آیا تنظیم دوز ضروری است یا خیر.

نحوه تجویز

درمان با بنترا® فقط باید توسط پزشکان مجرب در درمان تومور انجام شود. پزشک دوز دقیق بنترا® را به شما می دهد و از اقدامات احتیاطی لازم استفاده می کند.
پزشک معالج محلول انفوزیون را پس از آماده سازی طبق دستور تجویز می کند.
محلول به صورت انفوزیون کوتاه مدت در ورید طی ۳۰ تا ۶۰ دقیقه تجویز می‌شود.

مدت زمان استفاده

هیچ محدودیت زمانی به عنوان یک قانون کلی برای درمان با بنترا® وجود ندارد. مدت زمان درمان بستگی به بیماری و پاسخ به درمان دارد. اگر نگران هستید یا سؤالی در مورد درمان با بنترا® دارید، لطفاً با پزشک یا پرستار خود صحبت کنید.

اگر مصرف بنترا® را فراموش کردید

اگر یک دوز بنترا® فراموش شده باشد، پزشک معمولاً برنامه دوز معمولی را حفظ می کند.

اگر مصرف بنترا® را قطع کردید

پزشک معالج شما تصمیم خواهد گرفت که درمان را قطع کند یا به یک داروی دیگر تغییر دهد.
اگر سؤال دیگری در مورد استفاده از این محصول دارید، از پزشک یا داروساز خود بپرسید.

۴- عوارض جانبی احتمالی

شایع یا بسیار شایع

ریزش مو، آمنوره، کم خونی، آنژین صدری، کاهش اشتها، آریتمی، اختلال قلبی، لرز، یبوست، کاهش لکوسیت، کم آبی بدن، اسهال، سرگیجه، خستگی، تب، خونریزی، سردرد، فعال سازی مجدد هپاتیت B، ازدیاد حساسیت، فشار خون بالا، هایپوکالمی، کاهش فشار خون، افزایش خطر عفونت، بی خوابی، موکوزیت، حالت تهوع، نوتروپنی، درد، تپش قلب، اختلالات تنفسی، واکنش های پوستی، استوماتیت، ترومبوسیتوپنی، سندروم لیز تومور، استفراغ، اختلالات گوارشی، ضعف، بی حالی، خشکی دهان، خواب آلودگی، سرفه، التهاب مخاطی، واکنش های حین انفوزیون شامل تب، لرز، خارش و بثورات پوستی

غیرشایع

اختلالات مغز استخوان، نارسایی قلبی، انفارکتوس میوکارد، نئوپلاسم ها، افیوژن پریکارد

نادر یا بسیار نادر

سندروم آنتی کولینرژیک، آفونیا (عدم توانایی در تولید صدا)، آتاکسی (ناهماهنگی عضلات)، کلاپس گردش خون، خواب آلودگی، هموليز، تعریق بیش از حد، ناباروری، نارسایی چند اندام، اختلال سیستم عصبی، پارستزی، نوروپاتی محیطی، سپسیس، تغییر حس چشایی، واکنش های آنافیلاکتیک

نامشخص

نکروز اکستراواریشن، نارسایی کبدی، نکروز، لکوانسفالوپاتی چند کانونی پیش رونده (PML)، نارسایی کلیه، عوارض جانبی شدید پوستی (SCARs)

۵- شرایط نگهداری بنترا®

دور از دسترس و دید کودکان نگهداری شود.
جهت محافظت از نور، دارو را تا زمان مصرف درون جعبه نگهداری نمایید.
در دمای کمتر از ۲۵ درجه سانتی گراد نگهداری کرده و در یخچال و فریزر نگهداری نکنید.
به دلیل احتمال ایجاد آلودگی میکروبی، فرآورده باید بلافاصله بعد از رقیق سازی مصرف شود. در صورت عدم مصرف فوری، زمان و شرایط نگهداری در حین استفاده و قبل از مصرف با مسئولیت استفاده کننده خواهد بود.
بنترا® نباید پس از پایان تاریخ انقضای آن که بعد از EXP روی جعبه درج شده است، مصرف شود.
دارو نباید در فاضلاب خانگی دور ریخته شود. در مورد نحوه صحیح دور ریختن دارو با داروساز مشورت کنید. این اقدام جهت حفاظت از محیط زیست می باشد.

۶- محتویات بسته بندی و اطلاعات بیشتر

بنترا® (پودر لیوفیلیزه جهت تهیه محلول غلیظ برای تهیه محلول جهت انفوزیون وریدی- ۲۵ میلی‌گرم و ۱۰۰ میلی‌گرم) محتوی چیست؟
ماده موثره، بنداموستین هیدروکلراید می باشد. مواد جانبی دیگر این دارو مانیتول و ترشیوبوتانول می‌باشند.

خصوصیات ظاهری بنترا®

پودر یا کیک لیوفیلیزه سفید رنگ

اطلاعات زیر فقط برای متخصصان پزشکی یا مراقبت های بهداشتی در نظر گرفته شده است:

مانند سایر مواد سایتوتوکسیک مشابه، به دلیل اثرات مخرب ژنوم و ایجاد سرطان بالقوه ی این دارو ، اقدامات احتیاطی سختگیرانه تری در مورد پرسنل پرستاری و پزشکان اعمال می‌شود.
هنگام استفاده از بنترا® از استنشاق (تنفس) و تماس با پوست و غشاهای مخاطی خودداری کنید (دستکش، لباس محافظ و ماسک صورت بپوشید).
اگر قسمتی از بدن آلوده شد، آن قسمت را با دقت با آب و صابون تمیز کنید و چشم ها را با محلول نمکی ۰/۹ درصد (ایزوتونیک) بشویید.
کارکنان باردار باید از کار با مواد سایتواستاتیک خودداری کنند.
محلول آماده سازی شده برای استفاده باید با حل کردن محتویات یک ویال بنترا® منحصراً در **آب قابل تزریق** به شرح زیر تهیه شود:

۱- تهیه محلول غلیظ

- ویال ۲۵ میلی‌گرم بنترا®: ۵ میلی‌لیتر آب استریل قابل تزریق اضافه کنید.
- ویال ۱۰۰ میلی‌گرم بنترا®: ۲۰ میلی‌لیتر آب استریل قابل تزریق اضافه کنید.
خوب تکان دهید تا محلولی شفاف و بی رنگ تا زرد کم رنگ با غلظت ۵ میلی‌گرم در میلی‌لیتر بنداموستین هیدروکلراید به دست آید. پودر لیوفیلیزه باید در عرض ۵ دقیقه کاملا حل شود. محلول آماده شده باید ظرف ۳۰ دقیقه پس از آماده سازی به محلول انفوزیون منتقل شود. در صورت مشاهده ذرات معلق، محصول آماده سازی شده نباید استفاده شود.

۲- تهیه محلول برای انفوزیون

به محض بدست آمدن محلول شفاف، کل دوز توصیه شده بنترا® بلافاصله با **محلول سالین ۰/۹٪ (ایزوتونیک)** رقیق می‌شود تا حجم نهایی تقریباً ۵۰۰ میلی‌لیتر به دست آید.
بنترا® نباید با محلول های تزریقی دیگر رقیق شود. همچنین بنترا® نباید در انفوزیون با مواد دیگر مخلوط شود.

۳- نحوه تجویز

محلول به صورت انفوزیون داخل وریدی طی ۳۰-۶۰ دقیقه تجویز می‌شود.
ویال ها فقط برای یک بار مصرف هستند. هر محصول یا مواد زائد استفاده نشده باید مطابق با الزامات محلی دور ریخته شود. تزریق غیر عمدی به بافت خارج از عروق خونی (تزریق خارج عروقی) باید فورا متوقف شود. سوزن باید پس از یک آسپیراسیون کوتاه برداشته شود. سپس ناحیه آسیب دیده بافت باید خنک شود. درمان های اضافی مانند استفاده از کورتیکواستروئیدها فایده واضحی ندارند.

شرکت سبحان انکولوژی رشت - ایران
تلفن دفتر مرکزی: ۰۲۱-۸۳۸۷۹۰۰۰
مرکز حمایت از بیماران: ۰۲۱-۸۳۸۷۸
E-mail:SPC@sobhanoncology.com

BNBL-0000-LF-01

Benetra®

Sobhan Oncology

Bendamustine Hydrochloride
Lyophilized powder for Concentrate for Solution for Infusion (25mg & 100mg)
For IV infusion after reconstitution and dilution

Read this entire leaflet carefully before you start taking this medicine.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have further question, ask your doctor or your pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their symptoms are the same as yours.

In this leaflet:

1. What Benetra® is and what it is used for

Benetra® (Bendamustine HCl) is an alkylating agent. It leads to cell death via single and double strand DNA cross-linking. Bendamustine Hydrochloride, the active substance of Benetra® is a bi-functional mechlorethamine derivative containing a purine-like benzimidazole ring.
Benetra® is used for:
- Treatment of chronic lymphocytic leukemia
- Treatment of non-Hodgkin's lymphoma
- Treatment of multiple myeloma

2. What you need to know before you take Benetra®

Do not use Benetra®
- if you are allergic to bendamustine hydrochloride or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6);
- while breast-feeding, if treatment with Benetra® is necessary during lactation you must discontinue breast-feeding (see section warnings and precautions on breastfeeding);
- if you have severe liver dysfunction (damage to the functional cells of the liver);
- if you have yellowing of the skin or whites of the eyes caused by liver or blood problems (jaundice);
- if you have severely disturbed bone marrow function (bone marrow depression) and serious changes in your number of white blood cells and platelets in the blood;
- if you have had major surgical operations less than 30 days before starting treatment;
- if you have an infection, especially one accompanied by a reduction in white blood cells (leukocytopenia);
- in combination with yellow fever vaccines.

Warnings and precautions
Talk to your doctor, pharmacist or nurse before using Benetra®.
- in case of reduced capability of the bone marrow to replace blood cells. You should have your number of white blood cells and platelets in the blood checked before starting treatment with Benetra®, before each subsequent course of treatment and in the intervals between courses of treatment.
- in case of infections. You should contact your doctor if you have signs of infection, including fever or lung symptoms.
- At any time during or after your treatment, tell your doctor immediately if you notice or someone notices in you: memory loss, trouble thinking, difficulty walking or sight loss – these may be due to a very rare but serious brain infection which can be fatal (progressive multifocal leukoencephalopathy or PML).
- in case of reactions on your skin during treatment with Benetra®. The skin reactions may increase in severity.
- Contact your doctor if you notice any suspicious skin changes because there may be an increased risk of certain types of skin cancer (non-melanoma skin cancer) with the use of this medicine.
- in case of painful red or purplish rash that spreads and blisters and/or other lesions begin to appear in the mucous membrane (e.g. mouth and lips), in particular if you had before light sensitivity, infections of the respiratory system (e.g. bronchitis) and/or fever.
- in cases of existing heart disease (e.g. heart attack, chest pain, severely disturbed heart rhythms).
- in case you notice any pain in your side, blood in your urine or reduced amount of urine. When your disease is very severe, your body may not be able to clear all the waste products from the dying cancer cells. This is called tumor lysis syndrome and can cause kidney failure and heart problems within 48 hours of the first dose of Benetra®. Your doctor may ensure you are adequately hydrated and give you other medicines to help prevent it.
- in case of severe allergic or hypersensitivity reactions. You should pay attention to infusion reactions after your first cycle of therapy.
- Benetra® should be used with caution in patients with cardiac disorders. Monitoring of serum potassium and ECG is recommended.

Contra-indications
Jaundice, low leucocyte count, low platelet count, major surgery less than 30 days before start of treatment, severe bone marrow suppression

Monitoring
In the event of treatment-related myelosuppression, monitor leukocytes, platelets, hemoglobin, and neutrophils frequently.
Monitor hemoglobin and white blood cell differential counts every week initially, and monitor platelet counts each cycle. Monitor for infections. Monitor for infusion reactions and anaphylaxis; discontinue drug for severe reactions.
Monitor infusion site for redness, swelling, pain, infection, and necrosis during and after Benetra® administration.
Monitor blood chemistry, particularly potassium and uric acid level, for the development of tumor lysis syndrome.
Closely monitor patients with skin reactions.

Important safety information
Monitor for opportunistic infections, hepatitis B reactivation

Other medicines and Benetra®
Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.
If Benetra® is used in combination with medicines which inhibit the formation of blood in the bone marrow, the effect on the bone marrow may be intensified.
If Benetra® is used in combination with medicines which alter your immune response, this effect may be intensified.
Cytostatic medicines may diminish the effectiveness of live-virus vaccination. Additionally cytostatic medicines increase the risk of an infection after vaccination with live vaccines (e.g. viral vaccination).

Pregnancy, breast-feeding and fertility
If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before using this medicine.

Pregnancy
Benetra® can cause genetic damage and has caused malformations in animal studies. You should not use Benetra® during pregnancy unless certainly indicated by your doctor.
In case of treatment you should use medical consultation about the risk of potential adverse effects of your therapy for the unborn child and genetic consultation is recommended.
If you are a woman of childbearing potential, you must use an effective method of contraception both before and during treatment with Benetra®.
If pregnancy occurs during your treatment with Benetra® you must immediately inform your doctor and should use genetic consultation.

Breast-feeding
Benetra® must not be administered during breast feeding. If treatment with Benetra® is necessary during lactation you must discontinue breast-feeding.
Ask your doctor or pharmacist for advice before taking any medicine.

Fertility
Men receiving treatment with Benetra® are advised not to father a child during treatment and for up to 6 months afterwards.
Before starting treatment, you should seek advice on storing sperm because of the possibility of permanent infertility.

Driving and using machines
Benetra® has major influence on the ability to drive and to use machines. Do not drive or operate machines if you experience side effects, such as dizziness or lack of coordination.

3. How to take Benetra®

Always use this medicine exactly as your doctor or pharmacist has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.
Benetra® is administered into a vein over 30-60 minutes in various dosages, either alone (monotherapy) or in combination with other medicines. Treatment should not be started if your white blood cells (leukocytes) and/or your blood platelets have fallen to counts below determined levels. Your doctor will determine these values at regular intervals.

Chronic lymphocytic leukemia
- Benetra® 100 mg per square meter of your body surface area (based on your height and weight) on Days 1+2
Repeat the cycle after 4 weeks up to 6 times

Non-Hodgkin lymphomas
- Benetra® 120 mg per square meter of your body surface area (based on your height and weight) on Days 1+2
Repeat the cycle after 3 weeks at least 6 times

Multiple myeloma
- Benetra® 120 - 150 mg per square meter of your body surface area (based on your height and weight) on Days 1+2
- Prednisone 60 mg per square meter of your body surface area (based on your height and weight) by injection or orally on Days 1 – 4.
Repeat the cycle after 4 weeks at least 3 times
Treatment should be terminated if white blood cell (leukocyte) and/or platelet values dropped to determined levels. Treatment can be continued after white blood cell and platelet values have increased.

Impaired liver or kidney function
Dependent on the degree of impairment of your liver function it may be necessary to adjust your dose (by 30% in case of moderate liver dysfunction).
No dose adjustment is necessary in case of impairment of kidney function. Your attending doctor will decide whether a dosage adjustment is necessary.

How it is administered
Treatment with Benetra® should be undertaken only by doctors experienced in tumor therapy. Your doctor will give you the exact dose of Benetra® and use the necessary precautions.
Your attending doctor will administer the solution for infusion after preparation as prescribed.
The solution is administered into a vein as a short-term infusion over 30 - 60 minutes.

Duration of use
There is no time limit laid down as a general rule for treatment with Benetra®. Duration of treatment depends on disease and response to treatment. If you are at all worried or have any questions regarding treatment with Benetra®, please speak to your doctor or nurse.

If you forget to use Benetra®
If a dose of Benetra® has been forgotten, your doctor will usually retain the normal dosage schedule.

If you stop using Benetra®
The doctor treating you will decide whether to interrupt the treatment or to change over to a different preparation.
If you have any further questions on the use of this product, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

Common or very common
Alopecia, amenorrhea, anemia, angina pectoris, appetite decreased, arrhythmias, cardiac disorder, chills, constipation, decreased leucocytes, dehydration, diarrhea, dizziness, fatigue, fever, hemorrhage, headache, hepatitis B reactivation, hypersensitivity, hypertension, hypokalemia, hypotension, increased risk of infection, insomnia, mucositis, nausea, neutropenia, pain, palpitations, respiratory disorders, skin reactions, stomatitis, thrombocytopenia, tumor lysis syndrome, vomiting, gastrointestinal disturbances, asthenia, malaise, dry mouth, somnolence, cough, mucosal inflammation, infusion reactions include fever, chills, pruritus, and rash

Uncommon
Bone marrow disorders, heart failure, myocardial infarction, neoplasms, pericardial effusion

Rare or very rare
Anticholinergic syndrome, aphonia, ataxia, circulatory collapse, drowsiness, hemolysis, hyperhidrosis, infertility, multi organ failure, nervous system disorder, paresthesia, peripheral neuropathy, sepsis, taste altered, anaphylactic reactions

Frequency not known
Extravasation necrosis, hepatic failure, necrosis, progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), renal failure, severe cutaneous adverse reactions (SCARs)

5. How to store Benetra®

Keep out of the reach and sight of children.
Store in the original package in order to protect from light.
Store Benetra® (25 mg/vial or 100 mg/vial) below 25°C.
Do not store in refrigerator.
Do not freeze.
Reconstituted Benetra® 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.
Do not use Benetra® after the expiry date which is stated on the box after "Exp.".
Medicines should not be disposed of via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to dispose of medicines no longer required. These measures will help to protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Benetra® (Lyophilized powder for concentrate for solution for infusion - 25 mg &100mg) contains:
The active substance is Bendamustine hydrochloride, other ingredients are Mannitol and t-Butanol.
What Benetra® looks like:
White to off-white lyophilized cake or powder

The following information is intended for medical or healthcare professionals only:
As with all similar cytotoxic substances, stricter safety precautions apply as far as nursing staff and doctors are concerned, due to the potentially genome-damaging and cancer-causing effect of the preparation.
Avoid inhalation (breathing in) and contact with the skin and mucous membranes when handling Benetra®(wear gloves, protective clothing, and possibly a face mask).
If any parts of the body become contaminated, clean them carefully with soap and water, and flush the eyes with 0.9% (isotonic) saline solution.
Pregnant staff must be excluded from working with cytostatic.
The solution ready for use must be prepared by dissolving the contents of a vial of Benetra® exclusively in **water for Injections**, as follows:

1. Preparation of the concentrate
- 25 mg Benetra® vial: Add 5 mL of only Sterile Water for Injection.
- 100 mg Benetra® 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 hydrochloride concentration of 5 mg per 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.

2. Preparation of the solution for infusion
As soon as a clear solution is obtained (generally after 5 - 10 minutes), the total recommended dose of Benetra® is immediately diluted with **0.9% (isotonic) saline solution** to obtain a final volume of approximately 500 ml.
Benetra® must not be diluted with other solutions for infusion or injection. Benetra® must not be mixed in an infusion with other substances.

3. Administration
The solution is administered by intravenous infusion over 30-60 min. The vials are for single use only. Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements. Unintentional injection into the tissue outside blood vessels (extravasal injection) should be stopped immediately. The needle should be removed after a short aspiration. Thereafter the affected area of tissue should be cooled. Additional treatments like the use of corticosteroids are not of clear benefit.

Sobhan Oncology, Rasht-Iran
Tel: +98 21 83879000
Patient Support Center: +98 21 83878
E-mail: SPC@sobhanoncology.com

Sobhan Oncology

BNBL-0000-LF-01

Sobhan Oncology Co.	
Leaflet	BENETRA
Color	PANTONE 295 U PANTONE 185 U
Size	180 mm x 250 mm Tolerance: 1±mm
Grammage	58-70 g/m^2
File Name	BNBL-0000-LF-01
date	14.08.03