

## NAVODILO ZA UPORABO

### Lynetoril 2,5 mg/ml prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje bendamustinijev klorid

**Pred uporabo zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Lynetoril in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Lynetoril
3. Kako uporabljati zdravilo Lynetoril
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Lynetoril
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. KAJ JE ZDRAVILO LYNETORIL IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO**

Lynetoril je zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje določenih vrst raka (citotoksično zdravilo).

Zdravilo Lynetoril se uporablja samostojno (kot monoterapija) ali v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje naslednjih oblik raka:

- kronična limfatična levkemija, v primerih kadar kombinirana kemoterapija s fludarabinom ni primerna za vas;
- ne-Hodgkinovi limfomi, ki se niso ali so se samo za kratek čas odzivali na predhodno zdravljenje z rituksimabom;
- multipli mielom, v primerih kadar kemoterapija v visokih odmerkih z avtogeno presaditvijo izvornih celic, zdravljenje s talidomidom ali bortezomibom niso primerni za vas.

#### **2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE UPORABILI ZDRAVILO LYNETORIL**

##### **Ne uporabljajte zdravila Lynetoril**

- če ste alergični na zdravilno učinkovino bendamustinijev klorid ali katero koli sestavino zdravila Lynetoril (navedeno v poglavju 6);
- med dojenjem;
- če imate hudo oslABLJENO delovanje jeter (poškodbo funkcionalnih jetrnih celic);
- če imate porumenelo kožo ali beločnici, ki ju povzročajo težave z jetri ali krvjo (zlatenica);
- če imate hudo moteno funkcijo kostnega mozga (depresijo kostnega mozga) in resne spremembe v številu belih krvničk in krvnih ploščic v krvi (zmanjšanje vrednosti belih krvničk na < 3.000/ $\mu$ l in/ali krvnih ploščic na < 75.000/ $\mu$ l);
- če ste imeli velik kirurški poseg manj kot 30 dni pred začetkom zdravljenja;
- če imate okužbo, predvsem tako, ki jo spremlja zmanjšanje števila belih krvničk (levkocitopenija);
- v kombinaciji s cepivi proti rumeni mrzlici.

##### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom uporabe zdravila Lynetoril se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

- Če je sposobnost kostnega mozga za nadomeščanje rdečih krvničk zmanjšana. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Lynetoril, pred vsakim zaporednim ciklom zdravljenja in v presledkih med cikli zdravljenja vam bodo preverili število belih krvničk in krvnih ploščic v krvi.
- Če imate okužbo. Če imate znake okužbe, vključno s povišano telesno temperaturo in pljučnimi simptomi, se posvetujte z zdravnikom.
- Če so se vam med zdravljenjem z zdravilom Lynetoril pojavile reakcije na koži. Resnost reakcij se lahko poveča.
- Če imate srčno bolezen (npr. srčni infarkt, bolečine v prsnem košu, hudo moten srčni ritem).
- Če opazite kakršno koli bolečino v ledvenem predelu, kri v urinu ali zmanjšano količino urina. Ko je bolezen zelo huda, telo morda ne bo sposobno odstraniti vseh odpadnih produktov odmirajočih rakavih celic. To se imenuje sindrom tumorske lize in lahko povzroči ledvično odpoved ter težave s srcem, ki se pojavijo v 48 urah od prvega odmerka zdravila Lynetoril. Zdravnik je s tem seznanjen in vam bo morda dal druga zdravila, ki bodo to pomagala preprečiti.
- Če imate hude alergijske ali preobčutljivostne reakcije. Po prvem ciklu zdravljenja bodite pozorni na reakcije ob in po infundiranju zdravila.

Moškim, ki se zdravijo z zdravilom Lynetoril, se priporoča, da med zdravljenjem in do šest mesecev po njem ne zaplodijo otroka. Pred začetkom zdravljenja se posvetujte o shranjevanju sperme zaradi možnosti trajne neplodnosti.

Nenamerno injiciranje v tkivo zunaj krvnih žil (ekstravazalno injiciranje) je treba takoj prekiniti. Iglo je treba po kratki aspiraciji odstraniti. Prizadeto tkivo je potrebno hladiti. Roko je potrebno dvigniti. Dodatne oblike zdravljenja, kot je uporaba kortikosteroidov, nimajo jasnih koristi (glejte poglavje 4).

### **Otroci in mladostniki**

Z uporabo zdravila Lynetoril pri otrocih in mladostnikih ni izkušenj.

### **Druga zdravila in zdravilo Lynetoril**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Če se zdravilo Lynetoril uporablja v kombinaciji z zdravili, ki zavirajo tvorbo krvnih celic v kostnem mozgu, se lahko učinek na kostni mozeg okrepi.

Če se zdravilo Lynetoril uporablja v kombinaciji z zdravili, ki spremenijo vaš imunski odziv, se lahko ta učinek okrepi.

Citostatiki lahko zmanjšajo učinkovitost cepiva z živim virusom. Poleg tega citostatiki povečajo tveganje okužbe po cepljenju z živimi cepivi (npr. virusnim cepivom).

### **Nosečnost, dojenje in plodnost**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden uporabite to zdravilo.

#### **Nosečnost**

Zdravilo Lynetoril lahko povzroči genetsko poškodbo, v študijah na živalih pa je povzročilo nepravilen razvoj ploda (malformacije). Zdravila Lynetoril ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če vam to izrecno predpiše zdravnik. Če pa se z njim zdravite, se morate posvetovati z zdravnikom o tveganju za morebitne neželene učinke zdravljenja na nerojenega otroka, priporoča pa se tudi genetsko svetovanje.

Če ste ženska v rodni dobi, morate uporabljati učinkovito kontracepcijo tako pred zdravljenjem z zdravilom Lynetoril kot tudi med njim. Če med zdravljenjem z zdravilom Lynetoril zanosite, morate o tem takoj obvestiti zdravnika in se prijaviti na genetsko svetovanje.

## Dojenje

Zdravila Lynetoril ne smete uporabljati med dojenjem. Če je zdravljenje z zdravilom Lynetoril med dojenjem nujno, morate dojenje prekiniti.

## Plodnost

Če ste moški, se morate izogibati spočetju otroka med zdravljenjem z zdravilom Lynetoril in do šest mesecev po končanem zdravljenju. Obstaja tveganje, da bo zdravljenje z zdravilom Lynetoril povzročilo neplodnost, zato se pred začetkom zdravljenja posvetujte o shranjevanju sperme.

## Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Ne vozite ali upravljajte s stroji, če imate neželene učinke, kot sta omotica ali pomanjkanje koordinacije.

## 3. KAKO UPORABLJATI ZDRAVILO LYNETORIL

Različni odmerki zdravila Lynetoril se od 30 do 60 minut dajejo v veno, kot samostojno zdravilo (monoterapija) ali v kombinaciji z drugimi zdravili.

Zdravljenje se ne sme začeti, če se je število belih krvničk (levkocitov) zmanjšalo pod 3.000 celic/ $\mu$ l in/ali krvnih ploščic pod 75.000 celic/ $\mu$ l.

Zdravnik bo te vrednosti preverjal v rednih presledkih.

### Kronična limfatična levkemija

100 mg zdravila Lynetoril na kvadratni meter telesne površine (na osnovi telesne višine in mase)	na 1. in 2. dan
Cikel se ponovi po štirih tednih	

### Ne-Hodgkinovi limfomi

120 mg zdravila Lynetoril na kvadratni meter telesne površine (na osnovi telesne višine in mase)	na 1. in 2. dan
Cikel se ponovi po treh tednih	

### Multipli mielom

120–150 mg zdravila Lynetoril na kvadratni meter telesne površine (na osnovi telesne višine in mase)	na 1. in 2. dan
60 mg prednizona na kvadratni meter telesne površine (na osnovi telesne višine in mase), intravensko ali peroralno	na 1. do 4. dan
Cikel se ponovi po štirih tednih	

Zdravljenje je treba prekiniti, če se vrednosti belih krvničk (levkocitov) in/ali krvnih ploščic zmanjšajo na  $< 3.000/\mu$ l oziroma  $< 75.000/\mu$ l. Zdravljenje se lahko nadaljuje, ko se vrednosti belih krvničk povečajo na  $> 4.000/\mu$ l, krvnih ploščic pa na  $> 100.000/\mu$ l.

### Okvarjeno delovanje jeter ali ledvic

Odvisno od stopnje okvare delovanja jeter bo morda treba prilagoditi vaš odmerek (do 30 % pri zmerno oslabljeni jetni funkciji). Zdravilo Lynetoril se ne sme uporabljati, če imate hudo oslABLJENO jetrno funkcijo.

Če imate okvarjeno delovanje ledvic, odmerka ni treba prilagajati. Lečeči zdravnik se bo odločil, ali je treba odmerek prilagoditi.

### Kako se zdravilo daje

Zdravljenje z zdravilom Lynetoril lahko izvajajo samo zdravniki z izkušnjami zdravljenja tumorjev. Zdravnik vam bo dal natančen odmerek zdravila Lynetoril in uporabil potrebne previdnostne ukrepe.

Lečeči zdravnik vam bo dal raztopino za infundiranje, ki bo pripravljena po predpisanih navodilih. Raztopina se daje v veno 30 do 60-minut, kot kratkotrajna infuzija.

#### Trajanje uporabe

Za zdravljenje z zdravilom Lynetoril ni splošnega pravila, ki omejuje trajanje zdravljenja. Trajanje zdravljenja je odvisno od bolezni in odziva na zdravljenje.

Če ste zaskrbljeni ali imate vprašanja glede zdravljenja z zdravilom Lynetoril, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

#### **Če ste pozabili uporabiti zdravilo Lynetoril**

Če je bil odmerek zdravila Lynetoril izpuščen, se bo zdravnik navadno držal normalnega časovnega razporeda odmerjanja.

#### **Če ste prenehali uporabljati zdravilo Lynetoril**

Lečeči zdravnik se bo odločil, ali je treba zdravljenje prekiniti ali zdravilo zamenjati z drugim pripravkom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

## **4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Po nenamernem injiciranju v tkivo zunaj krvnih žil (ekstravaskularnem injiciranju) so zelo redko opazili spremembe tkiva (nekrozo). Pekoč občutek na mestu, kjer se vstavi infuzijska igla, je lahko znak dajanja zunaj krvnih žil. Tako dajanje lahko povzroči bolečino in poškodbe kožnih struktur s slabim celjenjem.

Neželeni učinek odvisen od odmerka zdravila Lynetoril, je okvarjeno delovanje kostnega mozga, ki se po končanem zdravljenju navadno vrne na normalno raven. Zavrto delovanje kostnega mozga (supresija) poveča tveganje za okužbe.

#### **Zelo pogosti (pojavi se pri več kot 1 od 10 bolnikov):**

- nizko število belih krvničk (levkopenija)
- zmanjšanje rdečega pigmenta v krvi (hemoglobina)
- nizko število krvnih ploščic (trombocitopenija)
- okužbe
- slabost (navzea)
- bruhanje
- vnetje sluznice
- povečana vrednost kreatinina v krvi
- povečana vrednost sečnine v krvi
- povišana telesna temperatura
- utrujenost

#### **Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):**

- krvavitev (hemoragija)
- motena presnova, ki jo povzročajo odmirajoče rakave celice, ko sproščajo svojo vsebino v krvni obtok (sindrom tumorske lize)
- zmanjšano število rdečih krvničk, kar lahko povzroči bledico in šibkost ali zasoplost (anemija)
- nizko število nevtrofilcev (nevtropenija)
- preobčutljivostne reakcije kože, kot je koprivnica (urtikarija)
- povečanje vrednosti jetrnih encimov AST/ALT
- povečanje vrednosti encima alkalne fosfataze
- povečanje vrednosti žolčnega pigmenta
- majhne vrednosti kalija v krvi
- moteno delovanje srca, kot je občutenje utripanja srca (palpitacija) ali bolečina v prsnem košu (angina pectoris)
- moten srčni ritem (aritmija)
- nizek ali visok krvni tlak (hipotenzija ali hipertenzija)
- moteno delovanje pljuč
- driska
- zaprtje
- vnetje ustne sluznice (stomatitis)
- izguba apetita (anoreksija)
- izguba las
- kožne spremembe
- izostanek menstruacije (amenoreja)
- bolečina
- nespečnost
- mrzlica
- dehidracija

#### **Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):**

- kopičenje tekočine v osrčniku (uhajanje tekočine v perikardij)

#### **Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):**

- okužba krvi (sepsa)
- hude alergijske preobčutljivostne reakcije (anafilaktične reakcije)
- znaki, podobni anafilaktičnim reakcijam (anafilaktoidne reakcije)
- zaspanost
- izguba glasu (afonija)
- akutna odpoved obtočil
- kožna rdečica (eritem)
- vnetje kože (dermatitis)
- srbenje (pruritus)
- kožni izpuščaj (makulozni eksantem)
- prekomerno potenje (hiperhidroza)

#### **Zelo redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov):**

- primarna netipična pljučnica
- razgradnja rdečih krvničk
- hitro znižanje krvnega tlaka, včasih s kožnimi reakcijami ali izpuščajem (anafilaktični šok)
- moten okus
- mravljinčenje in spremenjeno občutenje v okončinah (parestezija)
- splošno slabo počutje in bolečine v udih (periferna nevropatija)
- bolezen živčevja (antiholinergični sindrom)
- nevrološke motnje
- pomanjkanje koordinacije (ataksija)
- vnetje možganov (encefalitis)
- pospešen srčni utrip (tahikardija)
- srčni infarkt, bolečina v prsnem košu (miokardni infarkt)
- srčna odpoved
- vnetje ven (flebitis)
- tvorba vezivnega tkiva v pljučih (pljučna fibroza)
- krvaveče vnetje požiralnika (hemoragični ezofagitis)
- krvavitev v želodcu ali črevesju
- neplodnost
- odpoved več organov

Po zdravljenju z zdravilom Lynetoril so poročali o sekundarnih tumorjih (mielodisplastični sindrom, akutna mieloidna levkemija (AML), bronhialni karcinom). Povezanosti z zdravilom Lynetoril ni bilo mogoče določiti.

Poročali so o majhnem številu hudih kožnih reakcij (Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza). Povezanost z zdravilom Lynetoril je nejasna.

#### Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: +386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA LYNETORIL**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake Exp. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

### **Opomba glede roka uporabnosti po odprtju ali pripravi raztopine**

Raztopine za infundiranje, pripravljene skladno z navodili, navedenimi na koncu tega navodila, so v polietilenskih vrečah pri temperaturi 25° C in 60-odstotni relativni vlažnosti, stabilne 3,5 ur, v hladilniku pa en dan. Zdravilo Lynetoril ne vsebuje konzervansov, zato se raztopine ne smejo uporabljati po izteku navedenega časa.

Za vzdrževanje aseptičnih pogojev je odgovoren uporabnik.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. VSEBINA PAKIRANJA IN DODATNE INFORMACIJE**

### **Kaj vsebuje zdravilo Lynetoril**

Zdravilna učinkovina je bendamustinijev klorid.

Ena 20 ml viala vsebuje 25 mg bendamustinijevega klorida.

Ena 50 ml viala vsebuje 100 mg bendamustinijevega klorida.

Po rekonstituciji 1 ml koncentrata vsebuje 2,5 mg bendamustinijevega klorida.

Pomožna snov je manitol.

### **Igled zdravila Lynetoril in vsebina pakiranja**

Viale iz rjavega stekla z zamaškom iz bromobutilne gume in plastično "flip-off" aluminijasto zaporko.

Prašek je bel in kristalen.

Zdravilo Lynetoril je na voljo v pakiranjih po 1, 5, 10 in 20 vial s 25 mg bendamustinijevega klorida ter po 1 in 5 injekcijskih vial s 100 mg bendamustinijevega klorida.

### **Način in režim izdaje zdravila Lynetoril**

H - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

Chiesi Pharmaceuticals GmbH, Gonzagagasse 16/16, 1010 Dunaj, Avstrija

Izdelovalci:

Helm AG, Nordkanalstr. 28, 20097 Hamburg, Nemčija S.C. Polipharma Industries S.R.L, Șos Alba Iulia nr. 156, Cod 550052, Sibiu, Jud. Sibiu,

Romunija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH, Gonzagagasse 16/16, 1010 Dunaj, Avstrija

### **Zdravilo je v državah članicah EGP pridobilo dovoljenje za promet z naslednjimi imeni:**

<b>Danska</b>	Lynetoril 2,5 mg/ ml pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
<b>Avstrija</b>	Lynetoril 2,5 mg/ ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
<b>Bolgarija</b>	Lynetoril 2,5 mg/ ml Прах за концентрат за инфузионен разтвор
<b>Češka republika</b>	Lynetoril 2,5 mg/ml prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
<b>Poljska</b>	Lynetoril 2,5 mg/ ml proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji
<b>Romunija</b>	Lynetoril 2,5 mg/ ml pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
<b>Slovenija</b>	Lynetoril 2,5 mg/ ml prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
<b>Slovaška</b>	Lynetoril 2,5 mg/ ml prášok na infúzny koncentrát

### **Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

**05.02.12015**

---

### **Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:**

Kot pri vseh podobnih citotoksičnih učinkovinah veljajo za medicinske sestre in zdravnike strogi varnostni ukrepi zaradi morebitnega učinka zdravila, ki je lahko škodljiv za genom in povzroči raka. Pri ravnanju z zdravilom Lynetoril se izogibajte inhalaciji (vdihovanju) in stiku s kožo ter sluznicami (nosite rokavice, zaščitna oblačila in, če je mogoče, obrazno masko!). Če se katerikoli del telesa kontaminira, ga temeljito izperite z milom in vodo, oči pa sperite z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida. Če je mogoče, se priporoča, da zdravilo pripravite na posebni varnostni delovni mizi (z laminarnim tokom), pokriti z vpojno prevleko, ki je neprepustna za tekočine. Kontaminirani predmeti so citostatični odpadki. Pri odstranjevanju citostatičnega materiala upoštevajte nacionalne smernice! Nosečnice ne smejo ravnati s citostatiki. Viale so samo za enkratno uporabo.

Raztopino, pripravljeno za uporabo, je treba pripraviti tako, da vsebino vial z zdravilom Lynetoril raztopite v vodi za injekcije po naslednjem postopku:

#### **1. Priprava koncentrata**

Eno injekcijsko vialo z zdravilom Lynetoril, ki vsebuje 25 mg bendamustinijevega klorida, najprej s pretresanjem raztopite v 10 ml.

Eno injekcijsko vialo z zdravilom Lynetoril, ki vsebuje 100 mg bendamustinijevega klorida, najprej s pretresanjem raztopite v 40 ml.

## 2. Priprava raztopine za infundiranje

Ko nastane bistra raztopina (navadno po 5–10 minutah), skupni priporočeni odmerek zdravila Lynetoril takoj razredčite z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida, da dobite končno prostornino približno 500 ml. Zdravila Lynetoril ne smete redčiti z drugimi raztopinami za infundiranje ali injiciranje.

Zdravila Lynetoril ne smete mešati v infuzijo skupaj z drugimi snovmi.

---