

## **Gebrauchsinformation: Information für den Patienten**

### **Cyclophosphamid Trockensubstanz 200 mg/ 500 mg / 1 g / 2 g Baxter Oncology**

Wirkstoff: Cyclophosphamid

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Cyclophosphamid Trockensubstanz Baxter Oncology und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Cyclophosphamid Trockensubstanz Baxter Oncology beachten?
3. Wie ist Cyclophosphamid Trockensubstanz Baxter Oncology anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Cyclophosphamid Trockensubstanz Baxter Oncology aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Cyclophosphamid Trockensubstanz Baxter Oncology und wofür wird es angewendet?**

Cyclophosphamid ist ein Antitumormittel (Zytostatikum).

##### **Anwendungsgebiete:**

Cyclophosphamid ist in Kombination mit weiteren gegen Tumore wirksamen Arzneimitteln angezeigt:

- Remissionsinduktion (Behandlungseinleitung) und Konsolidierungstherapie (Verstärkung des anfänglichen Behandlungseffekts) bei akuter lymphatischer Leukämie (bösartige Erkrankung bestimmter weißer Blutzellen).
- Remissionsinduktion (Behandlungseinleitung) bei Morbus Hodgkin (bestimmte Lymphgeschwulst).
- Non-Hodgkin-Lymphome (Lymphgeschwülste) in Abhängigkeit vom histologischen Typ und vom Krankheitsstadium auch als Monotherapie.
- Chronische lymphatische Leukämie (bösartige Erkrankung bestimmter weißer Blutzellen) nach Versagen der Standardtherapie (Chlorambucil/Prednison).
- Remissionsinduktion (Behandlungseinleitung) bei Plasmozytom (bösartige Erkrankung bestimmter Antikörper-produzierender Zellen im Knochenmark) in Kombination mit Prednison.
- Adjuvante (unterstützende) Therapie des Mammakarzinoms (Brustdrüsentumor) nach Entfernung des Tumors beziehungsweise Mastektomie (operative Entfernung der Brust).
- Palliative (lindernde) Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms (Brustdrüsentumor).
- Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom (Eierstocktumor).
- Kleinzelliges Bronchialkarzinom (Tumor der Bronchien).
- Ewing-Sarkom (spezielle Form der Knochentumore).
- Neuroblastom (Geschwulst aus nicht ausgereiften Nervenzellen).
- Rhabdomyosarkom (Geschwulst der quergestreiften Muskulatur) im Kindesalter.
- Osteosarkom (Knochentumor).

Weiterhin ist Cyclophosphamid bei folgenden Indikationen angezeigt:  
Konditionierung („Vorbereitung“) vor allogener Knochenmarkstransplantation (Übertragung von Knochenmark von einem anderen Spender) bei

- schwerer aplastischer Anämie (besondere Form der Blutarmut),
- akuter myeloischer und akuter lymphoblastischer Leukämie (bösartige Erkrankung bestimmter weißer Blutzellen),
- chronischer myeloischer Leukämie (bösartige Erkrankung bestimmter weißer Blutzellen).

**Besonderer Hinweis:**

Tritt unter der Behandlung mit Cyclophosphamid eine Zystitis mit Mikro- oder Makrohämaturie auf, sollte die Therapie bis zur Normalisierung abgebrochen werden.

**2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Cyclophosphamid Trockensubstanz Baxter Oncology beachten?**

**Cyclophosphamid Trockensubstanz Baxter Oncology darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Cyclophosphamid oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- bei schwerer Beeinträchtigung der Knochenmarkfunktion (insbesondere bei zytostatisch und/oder strahlentherapeutisch vorbehandelten Patienten).
- bei Blasenentzündung (Zystitis).
- bei Harnabflussbehinderungen.
- bei floriden Infektionen.

Allgemeine Gegenanzeigen für die Durchführung einer allogenen Knochenmarkstransplantation, wie eine obere Altersgrenze von 50-60 Jahren, Kontamination des Knochenmarks durch Metastasen maligner (epithelialer) Tumoren sowie fehlende Identität des HLA-Systems beim vorgesehenen Spender bei chronischer myeloischer Leukämie müssen vor Einleitung einer Konditionierungstherapie mit Cyclophosphamid sorgfältig abgeklärt werden.

**Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Cyclophosphamid anwenden.

Cyclophosphamid sollte wie alle Zytostatika generell mit Vorsicht bei geschwächten und älteren Patienten angewendet werden sowie bei Patienten, die zuvor eine Bestrahlungsbildung erhielten.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Cyclophosphamid ist erforderlich bei Patienten mit geschwächtem Immunsystem wie z. B.: Diabetes mellitus, chronischen Leber- oder Nierenerkrankungen.

Besonders bei höherer Dosierung von Cyclophosphamid ist auf die rechtzeitige Gabe von Arzneimitteln gegen Übelkeit und Erbrechen (Antiemetika) sowie auf sorgfältige Mundpflege zu achten. Vor Behandlungsbeginn sind etwaige Infekte zu beseitigen.

Während der Behandlung mit Cyclophosphamid sollten regelmäßige Blutbild und Urinsedimentkontrollen erfolgen.

Die weißen Blutkörperchen (Leukozyten) sind regelmäßig, gegebenenfalls täglich (bei Zeichen einer Knochenmarkschädigung) zu kontrollieren. Wenn Zeichen einer Knochenmarkschädigung bestehen, ist auch eine häufigere Kontrolle der roten Blutkörperchen (Erythrozyten) und der Thrombozyten anzuraten.

Abflussbehinderungen innerhalb der ableitenden Harnwege, Harnblasenentzündung sowie Infektionen und Elektrolytstörungen müssen vor Therapiebeginn ausgeschlossen bzw. behoben werden.

Vor, während und nach der Gabe von Cyclophosphamid ist auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr und gute Ausscheidungsfunktion zu achten.

Tritt unter der Behandlung eine Blasenentzündung mit Mikro-oder Makrohämaturie auf, sollte die Behandlung bis zur Normalisierung abgebrochen werden.

Patienten mit einer vorbestehenden Hepatitis sollten besonders sorgfältig überwacht werden, da nach Absetzen der Therapie mit Cyclophosphamid eine Reaktivierung der Hepatitis stattfinden kann.

Wegen der porphyrogenen Wirkung von Cyclophosphamid ist bei der Behandlung von Patienten mit akuter Porphyrie Vorsicht geboten.

Die Anwendung von Cyclophosphamid im Rahmen der Konditionierung vor Knochenmarktransplantation ist hämatologisch-onkologischen Zentren vorbehalten, die über entsprechende Sachkenntnis und Ausstattung zur Durchführung von allogenen Knochenmarktransplantationen verfügen.

### **Anwendung von Cyclophosphamid Trockensubstanz Baxter Oncology zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Die blutzuckersenkende Wirkung bestimmter Arzneimittel gegen Zuckerkrankheit (Sulfonlharnstoffe) kann verstärkt werden.

Bei gleichzeitiger Gabe von Allopurinol (Wirkstoff gegen Gicht) oder Hydrochlorothiazid (Wirkstoff in harntreibenden Arzneimitteln) kann die knochenmarkschädigende Wirkung von Cyclophosphamid verstärkt werden.

Bei vorausgehender oder gleichzeitiger Behandlung mit Chloralhydrat oder Phenobarbital (Schlafmittel), Benzodiazepinen (Mittel gegen Angst- und Spannungszustände), Phenytoin (Mittel gegen Krampfleiden) oder Dexamethason (Entzündungshemmer) besteht die Möglichkeit verstärkter Verstoffwechslung durch Induktion mikrosomaler Leberenzyme mit der Folge einer verstärkten Cyclophosphamid-Wirkung durch erhöhte Bildung aktiver alkylierender Metabolite (Stoffwechselprodukte) vom Wirkstoff Cyclophosphamid.

Wegen der immunsuppressiven (immunschwächenden) Effekte von Cyclophosphamid ist mit einem verminderten Ansprechen auf die jeweiligen Vakzine (Impfstoffe) und bei Lebendvakzinen mit einer Infektion durch den Impfstoff zu rechnen.

Bei gleichzeitiger Gabe depolarisierender Muskelrelaxantien (Arzneimitteln, die z. B. zwecks Muskelerschlaffung bei einer Operation eingesetzt werden) kann es über eine Verringerung der Konzentration des abbauenden Enzyms (Pseudocholinesterase) zu einem länger anhaltenden Atemstillstand (Apnoe) kommen.

Die gleichzeitige Gabe von Chloramphenicol (Antibiotikum) bewirkt eine Verlängerung der Halbwertszeit von Cyclophosphamid und verzögerte Verstoffwechslung (Metabolisierung).

Die möglicherweise herzscheidigende Wirkung von Cyclophosphamid wird durch die Gabe von Anthracyclinen und Pentostatin (Tumorhemmstoffe) verstärkt, auch durch eine vorhergehende Bestrahlungsbehandlung der Herzregion ist eine solche Verstärkung zu erwarten.

Die gleichzeitige Gabe von Indomethacin sollte sehr vorsichtig erfolgen, da in einem Einzelfall eine akute Wasserintoxikation beobachtet wurde.

Bei chronischer myeloischer Leukämie beeinträchtigt eine vorausgegangene Busulfantherapie die Erfolgsaussichten einer Konditionierungstherapie mit anschließender Knochenmarktransplantation.

Eine häufige Nebenwirkung von Cyclophosphamid sind Entzündungen der Darmschleimhaut. Bei gleichzeitiger Gabe von Digoxin kann es daher zu Unterdosierung infolge Malabsorption kommen.

#### **Anwendung von Cyclophosphamid Trockensubstanz Baxter Oncology zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol**

Generell sollte bei einer Cyclophosphamid-Behandlung auf den Genuss alkoholischer Getränke verzichtet werden.

Wegen der Möglichkeit einer verminderten Aktivierung und damit verminderten Wirksamkeit von Cyclophosphamid durch eine in Grapefruits enthaltene Substanz, sollte auf den Genuss von Grapefruits oder Grapefruitsaft verzichtet werden.

Beachten Sie bitte, dass diese Angaben auch für vor kurzem angewendete Arzneimittel gelten können.

#### **Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

##### *Schwangerschaft*

Cyclophosphamid, kann erbgutschädigend wirken. Cyclophosphamid sollte nicht während der Schwangerschaft angewendet werden. Bei vitaler Indikation zur Behandlung einer schwangeren Patientin sollte eine medizinische Beratung über das mit der Behandlung verbundene Risiko von schädigenden Wirkungen für das Kind erfolgen.

Frauen sollten während und bis 6 Monate nach der Behandlung mit Cyclophosphamid nicht schwanger werden. Tritt während der Behandlung dennoch eine Schwangerschaft ein, so ist die Möglichkeit einer genetischen Beratung zu nutzen.

##### *Stillzeit*

Da Cyclophosphamid in die Muttermilch übertritt, darf während der Behandlung nicht gestillt werden.

##### *Zeugungs- und Gebärfähigkeit*

Bei männlichen und weiblichen Patienten im geschlechtsreifen Alter sind während und bis mindestens 6 Monate nach Beendigung der Therapie empfängnisverhütende Maßnahmen vorzunehmen.

Die Behandlung mit Cyclophosphamid kann bei Männern erbgutschädigend wirken.

Männer sollten deshalb während der Behandlung und bis zu 6 Monate danach keine Kinder zeugen und gegebenenfalls die Möglichkeit einer genetischen Beratung nutzen.

Männern, die mit Cyclophosphamid behandelt werden, wird empfohlen, sich vor Therapiebeginn über eine Spermakonservierung beraten zu lassen.

#### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Bei der Behandlung mit Cyclophosphamid kann es zu Übelkeit und Erbrechen kommen und damit indirekt zu einer Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit oder der Fähigkeit zur Bedienung von Maschinen. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

Im Einzelfall entscheidet Ihr Arzt über die aktive Teilnahme am Straßenverkehr oder das Bedienen von Maschinen.

### **3. Wie ist Cyclophosphamid Trockensubstanz Baxter Oncology anzuwenden?**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

### **Art und Dauer der Anwendung**

Die Anwendung von Cyclophosphamid sollte nur durch oder unter Aufsicht von onkologisch / rheumatologisch erfahrenen Ärzten erfolgen.

Cyclophosphamid wird intravenös angewendet. Die Applikation kann als Bolusinjektion oder Kurzinfusion erfolgen. Auf eine reichliche Flüssigkeitsaufnahme vor, während und nach der Behandlung ist zu achten, ebenso auf regelmäßige Blasenentleerungen.

Über die Dauer der Anwendung bzw. die Intervallabstände entscheidet der behandelnde Arzt. Sie richten sich unter anderem nach der Indikation, dem angewandten Kombinations-Chemotherapieplan, den Laborparametern, dem Zustand des Patienten und der Erholung des Blutbildes.

### Herstellung der Lösung

Für die Handhabung und den Umgang mit Zytostatika gilt generell das jeweils gültige Merkblatt der Berufsgenossenschaft (Merkblatt M 620 der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege).

Zur Herstellung einer 2%igen isotonen Lösung wird der Trockensubstanz die entsprechende Menge physiologische Kochsalzlösung zugesetzt, das heißt

10 ml zu Cyclophosphamid Trockensubstanz 200 mg Baxter Oncology,  
25 ml zu Cyclophosphamid Trockensubstanz 500 mg Baxter Oncology,  
50 ml zu Cyclophosphamid Trockensubstanz 1 g Baxter Oncology,  
100 ml zu Cyclophosphamid Trockensubstanz 2 g Baxter Oncology.

Zum Auflösen leicht schwenken.

Die Lösung ist zur intravenösen Anwendung geeignet, die bevorzugt als Infusion erfolgen sollte. Zur intravenösen Kurzinfusion wird die Endoxan-Lösung z.B. mit Ringer-Lösung, Kochsalz- oder Glucose- Lösung auf 500 ml aufgefüllt.

Die Lösung ist zur intravenösen Anwendung geeignet, die bevorzugt als Infusion erfolgen sollte. Zur intravenösen Kurzinfusion wird die 2%igen isotone Lösung Cyclophosphamid z. B. mit Ringer-, Kochsalz- oder Glucose-Lösung auf z. B. 500 ml aufgefüllt.

Auf aseptische Arbeitsweise achten!

Parenterale Arzneimittel vor der Anwendung visuell auf ungelöste Partikel und Verfärbung überprüfen. Keine Lösungen verwenden, die verfärbt oder trüb sind, oder in denen Partikel zu sehen sind.

Die Infusionsdauer kann je nach Volumen zwischen 30 Minuten und 2 Stunden betragen.

Die Dosierung sollte stets individuell erfolgen. Für Kinder und Erwachsene gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

### Remissionsinduktion und Konsolidierungstherapie bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL):

Cyclophosphamid wird im Kindes- und Erwachsenenalter abhängig von der Zugehörigkeit zu verschiedenen Risikogruppen im Rahmen unterschiedlicher komplexer Polychemotherapien angewendet. Eine typische Dosierung für die Remissionsinduktion und Konsolidierungstherapie im Erwachsenenalter beträgt  $650 \text{ mg/m}^2$  Körperoberfläche (KOF) Cyclophosphamid i.v. unter anderem in Kombination mit Cytarabin und Mercaptopurin. Speziellere Dosierungsanleitungen sowie weitere Einzelheiten sind der speziellen Fachliteratur zu entnehmen.

#### Chronische lymphatische Leukämie:

600 mg/m<sup>2</sup> KOF Cyclophosphamid i.v. an Tag 6 in Kombination mit Vincristin und Prednison oder 400 mg/m<sup>2</sup> KOF Cyclophosphamid i.v. an den Tagen 1 bis 5 ebenfalls in Kombination mit Vincristin und Prednison, Wiederholung alle 3 Wochen.

#### Morbus Hodgkin:

650 mg/m<sup>2</sup> KOF Cyclophosphamid i.v. an Tag 1 und 8 in Kombination mit Vincristin, Procarbazin und Prednison („COPP-Protokoll“).

#### Non-Hodgkin-Lymphom:

Cyclophosphamid kann bei Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) in Abhängigkeit vom histologischen Typ und vom Krankheitsstadium als Monotherapie oder in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln angewendet werden. Im Folgenden wird jeweils eine Standardtherapie für NHL von niedrigem sowie intermediärem/hohem Malignitätsgrad angegeben:

NHL von niedrigem Malignitätsgrad: 600 - 900 mg/m<sup>2</sup> KOF Cyclophosphamid i.v. am Tag 1 als Monotherapie beziehungsweise in Kombination mit einem Kortikosteroid; Wiederholung: alle 3 bis 4 Wochen.

NHL von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad: 750 mg/m<sup>2</sup> KOF Cyclophosphamid i.v. an Tag 1 in Kombination mit Doxorubicin, Vincristin und Prednison („CHOP-Protokoll“); Wiederholung: alle 3 bis 4 Wochen.

#### Plasmozytom:

1000 mg/m<sup>2</sup> KOF Cyclophosphamid i.v. an Tag 1 in Kombination mit Prednison; Wiederholung alle 3 Wochen.

Als Beispiel einer Polychemotherapie, die sich beim Plasmozytom als wirksam erwiesen hat, wird im Folgenden das sogenannte „VBMCP-Protokoll“ angegeben:

400 mg/m<sup>2</sup> KOF Cyclophosphamid i.v. an Tag 1 in Kombination mit Melphalan, Carmustin, Vincristin und Prednison; Wiederholung: alle 5 Wochen.

#### Mammakarzinom:

Cyclophosphamid wird in der adjuvanten und palliativen Therapie des Mammakarzinoms in Kombination mit anderen Zytostatika verwendet. Im Folgenden werden beispielhaft zwei Therapieprotokolle genannt, die sich als wirksam erwiesen haben:

„CMF-Protokoll“: 600 mg/m<sup>2</sup> KOF Cyclophosphamid i.v. an Tag 1 und 8 in Kombination mit Methotrexat und 5-Fluorouracil; Wiederholung: alle 3 bis 4 Wochen.

„CAF-Protokoll“: 500 mg/m<sup>2</sup> KOF Cyclophosphamid i.v. an Tag 1 in Kombination mit Doxorubicin und 5-Fluorouracil; Wiederholung: alle 3 bis 4 Wochen.

#### Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom:

750 mg/m<sup>2</sup> KOF Cyclophosphamid i.v. an Tag 1 in Kombination mit Cisplatin; Wiederholung alle 3 Wochen.

500 - 600 mg/m<sup>2</sup> KOF Cyclophosphamid i.v. an Tag 1 in Kombination mit Carboplatin; Wiederholung: alle 4 Wochen.

#### Kleinzelliges Bronchialkarzinom:

Cyclophosphamid wird in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Medikamenten angewendet. Als Beispiel für eine wirksame Polychemotherapie wird im Folgenden das sogenannte „CAV-Protokoll“ angegeben:

1000 mg/m<sup>2</sup> KOF Cyclophosphamid i.v. an Tag 1 in Kombination mit Doxorubicin und Vincristin; Wiederholung: alle 3 Wochen.

#### Ewing-Sarkom:

Beispielhaft für eine Polychemotherapie, die sich beim Ewing-Sarkom als wirksam erwiesen hat, wird im Folgenden das „VACA-Protokoll“ der Intergroup Study genannt:

500 mg/m<sup>2</sup> KOF Cyclophosphamid i.v. einmal wöchentlich in Kombination mit Vincristin, Doxorubicin und Actinomycin D.

#### Osteosarkom:

Cyclophosphamid wird im Rahmen komplexer Polychemotherapien zur neoadjuvanten (präoperativen) und adjuvanten (postoperativen) Therapie angewendet. Im Folgenden wird beispielhaft das Protokoll der Multi-Institutional Osteosarcoma Study (MIOS) für die adjuvante Therapie angegeben:

600 mg/m<sup>2</sup> KOF Cyclophosphamid i.v. täglich an 2 Tagen in der 2., 13., 26., 39. und 42. Therapiewoche in Kombination mit Bleomycin, Actinomycin D, Doxorubicin, Cisplatin und Methotrexat. Weitere Einzelheiten sind der speziellen Fachliteratur zu entnehmen.

#### Neuroblastom:

Abhängig vom Krankheitsstadium und vom Alter wird Cyclophosphamid im Rahmen unterschiedlicher Chemotherapieprotokolle angewendet. Als Beispiel für eine Kombinationstherapie des fortgeschrittenen Neuroblastoms wird im Folgenden das „OPEC-Protokoll“ angegeben:

600 mg/m<sup>2</sup> KOF Cyclophosphamid i.v. an Tag 1 in Kombination mit Vincristin, Cisplatin und Teniposid; Wiederholung: alle 3 Wochen.

#### Rhabdomyosarkom im Kindesalter:

Cyclophosphamid wird abhängig vom Krankheitsstadium und vom histologischen Typ in unterschiedlichen komplexen Polychemotherapieprotokollen angewendet. Eine typische Dosierung für Patienten im Stadium III (postoperativ makroskopischer Resttumor) und IV (Fernmetastasen) beträgt 10 mg/kg Körpergewicht Cyclophosphamid i.v. an 3 aufeinanderfolgenden Tagen mit mehrfacher Wiederholung in Kombination mit Vincristin und Actinomycin D („VAC-Protokoll“ der Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-II). Weitere Einzelheiten sind der speziellen Fachliteratur zu entnehmen.

#### Konditionierung vor allogener Knochenmarktransplantation bei akuter myeloischer und akuter lymphoblastischer Leukämie:

60 mg/kg KG Cyclophosphamid i.v. täglich an 2 aufeinanderfolgenden Tagen in Kombination mit Ganzkörperbestrahlung oder Busulfan.

#### Hinweis:

Die geeignete Wahl des Kombinationspartners für Cyclophosphamid setzt entsprechende Spezialkenntnisse voraus, da die Behandlungsergebnisse in Abhängigkeit von der Grunderkrankung und deren Stadien je nach Kombinationspartner zum Teil erheblich variieren können.

#### Konditionierung vor allogener Knochenmarktransplantation bei chronischer myeloischer Leukämie:

60 mg/kg KG Cyclophosphamid i.v. täglich an 2 aufeinanderfolgenden Tagen in Kombination mit Ganzkörperbestrahlung oder Busulfan.

#### Hinweis:

Bei chronischer myeloischer Leukämie führen beide möglichen Kombinationspartner von Cyclophosphamid zu vergleichbaren therapeutischen Ergebnissen.

#### Konditionierung vor allogener Knochenmarktransplantation bei schwerer aplastischer Anämie:

Folgende Dosierungsanleitungen gelten für die Konditionierung ohne Ganzkörperbestrahlung, auf die üblicherweise bei schwerer aplastischer Anämie verzichtet wird:

50 mg/kg KG Cyclophosphamid i.v. täglich an 4 aufeinanderfolgenden Tagen als Monotherapie oder in Kombination mit Anti-Thymozyten-Globulin.

Beim Vorliegen einer Fanconi-Anämie sollte die Tagesdosis von 50 auf 35 mg/kg KG Cyclophosphamid i.v. täglich an 4 aufeinanderfolgenden Tagen reduziert werden.

#### Empfehlungen zur Dosisreduktion bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion:

Bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion ist die Dosis von Cyclophosphamid zu reduzieren. Für die hochdosierte Anwendung von Cyclophosphamid bei eingeschränkter Nieren- oder/und Leberfunktion liegen keine Erkenntnisse vor. Bei standarddosierter Cyclophosphamidanwendung gelten nachfolgend genannte Dosierungsempfehlungen:

Eingeschränkte Nierenfunktion:

Eine übliche Empfehlung ist die Dosisreduktion um 50 % bei einer glomerulären Filtrationsrate von unter 10 ml pro Minute.

Eingeschränkte Leberfunktion:

Eine gebräuchliche Empfehlung ist die Dosisreduktion um 25 % bei einem Serumbilirubinwert von 3,1 bis 5 mg/100 ml.

Empfehlungen zur Dosisreduktion bei Myelosuppression in Abhängigkeit von den Laborergebnissen:

Leukozytenzahl / $\mu$ l	Thrombozytenzahl / $\mu$ l	
>4000	>100 000	100 % der vorgesehenen Dosis
4000 – 2500	100 000 bis 50 000	50 % der vorgesehenen Dosis
<2500	<50 000	Verschiebung bis zur Normalisierung oder individuelle Entscheidung

Leukozytenkontrollen müssen während der Behandlung regelmäßig durchgeführt werden, bei der Anfangsbehandlung in Abständen von 5-7 Tagen, bei Werten unter 3000 pro  $\text{mm}^3$  in Abständen von 2 Tagen, u.U. täglich. Bei der Dauerbehandlung genügen im Allgemeinen Kontrollen in Abständen von etwa 14 Tagen. Wenn Zeichen einer Knochenmarkschädigung bestehen, ist auch eine Kontrolle des roten Blutbildes und der Thrombozyten anzuraten (siehe Dosierung). Auch das Harnsediment sollte regelmäßig auf Erythrozyten kontrolliert werden.

**Wenn Sie eine größere Menge Cyclophosphamid Trockensubstanz Baxter Oncology angewendet haben, als Sie sollten**

Ein spezifisches Gegenmittel zur Behandlung von Intoxikationen mit Cyclophosphamid ist nicht bekannt. Die Behandlung der Überdosierung schließt den sofortigen Abbruch der Cyclophosphamid-Gaben ein sowie allgemeine, unterstützende Maßnahmen zur Vermeidung bzw. Überbrückung einer möglicherweise eintretenden toxischen Phase.

Bei einer Überdosis muss unter anderem mit einer Myelosuppression, vornehmlich einer Leukozytopenie, gerechnet werden. Die Schwere und Dauer der Myelosuppression richtet sich nach dem Grad der Überdosis. Engmaschige Blutbildkontrollen und Überwachung des Patienten sind erforderlich. Im Falle einer Neutropenie müssen eine Infektionsprophylaxe und bei Infektionen eine adäquate Antibiose erfolgen. (Breitspektrumantibiotikum, evtl. kombiniert mit G-CSF/GM-CSF). Im Falle einer Thrombozytopenie ist eine bedarfsgerechte Substitution mit Thrombozyten sicherzustellen. Dies gilt vergleichbar und in besonderem Maße für die hochdosierte Konditionierungstherapie mit Cyclophosphamid und Cyclophosphamid-haltigen Kombinationen vor der allogenen Knochenmarktransplantation, bei der dosisabhängig verstärkt mit dem Auftreten schwerer Nebenwirkungen gerechnet werden muss.

Wegen der geringen Plasmaproteinbindung ist Cyclophosphamid hämodialysierbar. Aus der Konzentration an unmetabolisiertem Cyclophosphamid im Dialysat wurde eine Dialyse-Clearance von 78 ml/min errechnet (die normale renale Clearance liegt bei ca. 5 - 11 ml/min). Eine zweite Arbeitsgruppe fand einen Wert von 194 ml/min. Nach einer sechsstündigen Dialyse wurden 72 % der applizierten Cyclophosphamiddosis im Dialysat gefunden.

Zur Vorbeugung einer hämorrhagischen Zystitis kann Mesna i.v. innerhalb von 24-48 Stunden eingesetzt sowie Hydratation und Alkalisierung des Harns vorgenommen werden. Mesna wird zum Zeitpunkt 0 (d.h. möglichst sofort nach Gabe der Überdosis von Cyclophosphamid) und zu den



Stunden 4 sowie 8 nach Gabe von Cyclophosphamid in Höhe von 20 % der angewendeten Dosis von Cyclophosphamid intravenös injiziert.  
Bei sehr hohen Dosen kann die Mesna-Gesamtdosis auf Dosen zwischen 120 bis 160 % der jeweiligen Cyclophosphamid-Dosis erhöht werden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrundegelegt:

<b>Sehr häufig:</b> mehr als 1 Behandler von 10	<b>Häufig:</b> 1 bis 10 Behandler von 100
<b>Gelegentlich:</b> 1 bis 10 Behandler von 1.000	<b>Selten:</b> 1 bis 10 Behandler von 10.000
<b>Sehr selten:</b> weniger als 1 Behandler von 10.000	
<b>Nicht bekannt:</b> Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar	

Allgemeiner Hinweis zu Nebenwirkungen bei Anwendung von hochdosiertem (100-1 g/kg KG auf 2 bis 4 Tage aufgeteilt) Cyclophosphamid im Rahmen der Konditionierung vor allogener Knochenmarktransplantation:

Nach Anwendung von hochdosiertem Cyclophosphamid können grundsätzlich alle für standarddosiertes Cyclophosphamid beschriebenen Nebenwirkungen häufiger und mit höheren Schweregraden auftreten.

Weiterhin ist das gesamte therapeutische Verfahren allogene Knochenmarktransplantation trotz intensiver supportiver Therapiemaßnahmen auch heute noch mit einer therapiebedingten Mortalität belastet. Als wichtigste, durch die Konditionierung bedingte Todesursachen sind entsprechend ihrer Häufigkeit interstitielle Pneumonien, VOD (siehe unter Leber- und Gallenerkrankungen), Infektionen und Blutungen anzusehen.

Unter der Therapie mit Cyclophosphamid kann es dosisabhängig zum Auftreten folgender, meist reversibler Nebenwirkungen kommen:

##### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

In Abhängigkeit von der Dosis können unterschiedlich schwere Grade von Myelosuppressionen (Knochenmarkschädigung) mit Leukozytopenie (Abfall der Zahl weißer Blutkörperchen), Thrombozytopenie (Abfall der Zahl der Blutplättchen) und Anämie (Blutarmut) auftreten. Häufig ist mit einer Leukozytopenie mit und ohne Fieber und der Gefahr von sekundären (zum Teil lebensbedrohlichen) Infektionen, sowie mit einer Thrombozytopenie und der Gefahr eines erhöhten Blutungsrisikos zu rechnen. Die niedrigsten Leukozyten- und Thrombozytenwerte treten in der Regel in der 1. bis 2. Woche nach Behandlungsbeginn auf und haben sich innerhalb 3 bis 4 Wochen nach Behandlungsbeginn wieder erholt. Eine Anämie entwickelt sich in der Regel erst nach mehreren Behandlungszyklen. Bei chemo- und/oder radiotherapeutisch vorbehandelten Patienten und bei Patienten mit einer Nierenfunktionseinschränkung ist mit einer stärkeren Myelosuppression zu rechnen.

Bei der Kombinationstherapie mit anderen myelosuppressiven Medikamenten muss unter Umständen eine Dosisanpassung erfolgen. Es wird auf die einschlägigen Tabellen zur Dosisanpassung von Zytostatika an die Blutbildwerte bei Zyklusbeginn und an die dem Tiefstpunkt (Nadir) angepasste Zytostatika-Dosierung verwiesen.

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Durchfall, Verstopfung und Schleimhautentzündung sind meist dosisabhängig und treten häufig auf. Es gibt Einzelfallberichte von Dickdarmentzündung (hämorrhagische Kolitis) und Geschwüren an der Mundschleimhaut.

#### Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Metabolite (Abbauprodukte) von Cyclophosphamid rufen nach Ausscheidung in den Urin in den ableitenden Harnwegen, insbesondere in der Blase Veränderungen hervor. Hämorrhagische Zystitis (blutige Blasenentzündung); Mikrohämaturie (nur unter dem Mikroskop sichtbare rote Blutkörperchen im Harn) und Makrohämaturie (mit bloßem Auge sichtbares Blut im Harn) sind häufige und dosisabhängige Komplikationen einer Therapie mit Cyclophosphamid, die eine Unterbrechung der Behandlung erfordern. Die Zystitis ist zunächst abakteriell, eine sekundäre Keimbesiedelung kann erfolgen. Es gibt Einzelfallberichte über hämorrhagische Zystitis mit Todesfolge. Blasenwandödem, suburotheliale Blutungen, interstitielle Entzündungen mit Fibrose sowie möglicherweise Blasenwandstarre werden ebenfalls beobachtet.

Gelegentlich wurde über Schädigungen der Nieren (insbesondere bei vorbestehender Nierenfunktionsstörung) nach Gabe von Cyclophosphamid berichtet.

#### Hinweis:

Die Verabreichung von Uromitexan (Mesna) oder starke Hydratation und Alkalisierung des Urins können die Häufigkeit und den Ausprägungsgrad dieser urotoxischen Nebenwirkungen deutlich herabsetzen.

#### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Auf Grund des alkylierenden Wirkprinzips ist davon auszugehen, dass zum Teil irreversible Störungen der Spermatogenese (Spermienentwicklung) und daraus resultierende Azoospermie (Fehlen der Spermien) bzw. anhaltende Oligospermie (verminderte Spermienzahl) auftreten können, sowie zum Teil irreversible Störungen der Ovulation (Ausstoßung der reifen Eizelle), mit daraus resultierender Amenorrhoe (Ausbleiben der monatlichen Regelblutung) und erniedrigtem Spiegel weiblicher Sexualhormone.

#### Leber- und Gallenerkrankungen

Selten wurde über Leberfunktionsstörungen berichtet, die sich mit einem Anstieg der entsprechenden labordiagnostischen Werte äußerten (SGOT, SGPT, gamma-GT, alkalische Phosphatase, Bilirubin), zum Teil begleitet von einer entsprechenden klinischen Symptomatik, wie z. B. Gelbsucht (Ikterus). Dies gilt insbesondere für Patienten mit vorbestehenden Leberfunktionsstörungen beziehungsweise bei gleichzeitiger Anwendung anderer Medikamente, die die Leberfunktion beeinträchtigen.

Eine Venenverschlusskrankheit („veno-occlusive disease“, VOD) wird bei ca. 15-50 % der Patienten beobachtet, die hochdosiertes Cyclophosphamid in Kombination mit Busulfan oder Ganzkörperbestrahlung im Rahmen einer allogenen Knochenmarktransplantation bekommen. Eine VOD wird dagegen nur selten bei Patienten mit aplastischer Anämie beobachtet, die Cyclophosphamid allein erhalten. Das Syndrom entwickelt sich typischerweise 1-3 Wochen nach der Transplantation und ist durch plötzliche Gewichtszunahme, Hepatomegalie (Lebervergrößerung), Aszites (Bauchwassersucht) und Hyperbilirubinämie charakterisiert. Eine hepatische Enzephalopathie kann sich ebenfalls entwickeln.

Bekannte Risikofaktoren für die Entwicklung einer VOD sind vorbestehende Leberfunktionsstörungen, eine Therapie mit hepatotoxischen Arzneimitteln im zeitlichen Zusammenhang mit der Hochdosistherapie und insbesondere das Alkylans Busulfan als Therapieelement der Konditionierungstherapie.

### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Der häufig auftretende Haarausfall ist in der Regel rückbildungsfähig (reversibel). Über Pigmentveränderungen von Handflächen, Fingernägeln und Fußsohlen sowie Haut- und Schleimhautentzündungen wurde berichtet. In sehr seltenen Fällen wurde über schwere Hautreaktionen wie z.B. Stevens Johnson Syndrom, Toxische Epidermale Nekrolyse berichtet.

### Herzerkrankungen

Über das Auftreten einer Herzmuskelschädigung (sekundären Zytostatika-induzierten Kar-dio-myopathie), die sich als Arrhythmien, EKG-Veränderungen, Verminderung der LVEF (Auswurf-fraktion der linken Herzkammer; z.B. Myokardinsuffizienz) zeigen kann, wurde insbesondere nach hohen Gaben von Cyclophosphamid (120-240 mg/kg Körpergewicht) berichtet. Auch Myo- und Pericarditiden bis hin zu hämorrhagischen Verläufen wurden beobachtet. Es gibt weiterhin Hinweise auf eine erhöhte kardiotoxische Wirkung von Cyclophosphamid bei vorhergehender Bestrahlungsbehandlung der Herzregion und bei zusätzlicher Behandlung mit Anthrazyklinen oder Pentostatin. Auf die Notwendigkeit von regelmäßigen Elektrolytkontrollen und auf besondere Vorsicht bei Patienten mit vorbestehenden Herzerkrankungen muss in diesem Zusammenhang hingewiesen werden.

### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Bei konventioneller Dosierung von Cyclophosphamid treten eine Lungenentzündung (interstitielle Pneumonie) bzw. eine chronisch interstitielle Lungenfibrose (eine Lungenerkrankung mit Bindegewebevermehrung) nur selten auf.

Hingegen finden sich Symptome einer Lungentoxizität bei 40-60% der Patienten, die eine hochdosierte Cyclophosphamidtherapie in Kombination mit Busulfan oder Ganzkörperbestrahlung im Rahmen der Konditionierung für eine allogene Knochenmarktransplantation erhalten. Es kann zu einem vorübergehenden Abfall des Lungenvolumens und (vor allem bei Rauchern) zu einer länger andauernden Abnahme des Gastransfers kommen.

Eine Lungenentzündung ohne erkennbare Ursache, die durch Atemnot (Dyspnoe), Fieber, Sauerstoffmangel (Hypoxämie) mit oder ohne interstitielle Infiltrate charakterisiert ist, tritt bei 10-25% der Hochdosis-Patienten ca. 40-75 Tage nach der Knochenmarktransplantation auf.

### Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Wie generell bei zytostatischer Therapie besteht auch bei Gabe von Cyclophosphamid das Risiko, dass als Spätfolge der Therapie Zweittumoren oder ihre Vorstufen auftreten können. Ein erhöhtes Risiko besteht z. B. für die Entwicklung von Harnwegskarzinomen sowie für myelodysplastische Veränderungen (krankhafte Veränderungen des Knochenmarks) bis hin zu akuten Leukämien. Im Falle von Blasenkarzinomen kann das Risiko, wie Untersuchungen an der Ratte belegen, durch adäquate Gabe von Uromitexan (Mesna) reduziert werden.

### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Insbesondere bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom oder Leukämie kann es zu einem Anstieg des Harnsäurespiegels infolge eines „rapid-tumour-lysis Syndroms“ kommen. Die Folgen einer Hyperurikämie können jedoch durch adäquate Hydratation und/oder Allopurinol-Gabe beherrscht werden.

### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

- Reizungen an der Injektionsstelle
- vorübergehendes Verschwommensehen und Schwindelanfälle

Außerdem wurden folgende Nebenwirkungen beobachtet:

- SIADH (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion, „Hormon zur Kontrolle des Wasserhaushaltes im Körper“ mit Hyponatriämie und Wasserretention auch Schwartz-Bartter-Syndrom genannt).
- Überempfindlichkeitsreaktionen mit Fieber, in Einzelfällen bis zum Schock
- in Einzelfällen akute Pankreatitis

#### *Hinweise:*

Bestimmte Komplikationen wie Thromboembolien, DIC (disseminierte intravasale Gerinnung; Blutgerinnungsstörung) oder HUS (hämolytisches urämisches Syndrom; Auflösung der roten Blutkörperchen und Nierenschädigung), die u.a. durch die zu Grunde liegende Erkrankung hervorgerufen werden können, können unter einer Endoxan-haltigen Chemotherapie verstärkt auftreten.

Auf die rechtzeitige Gabe von Antiemetika sowie eine sorgfältige Mundpflege ist zu achten.

Blutbildkontrollen müssen während der Behandlung regelmäßig durchgeführt werden: Bei der Anfangsbehandlung in Abständen von 5-7 Tagen, bei Werten unter 3000 pro mm<sup>3</sup> in Abständen von 2 Tagen, u. U. täglich. Bei der Dauerbehandlung genügen im Allgemeinen Kontrollen in Abständen von etwa 14 Tagen. Auch das Harnsediment sollte regelmäßig auf Erythrozyten kontrolliert werden.

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

### **5. Wie ist Cyclophosphamid aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 25 °C lagern.

Die rekonstituierte Lösung sollte nach der Herstellung innerhalb von 24 Stunden verwendet und im Kühlschrank (2 °C - 8 °C) gelagert werden. Nach Anbruch Rest verwerfen.

Durch Temperatureinflüsse während des Transportes oder der Lagerung von Cyclophosphamid Trockensubstanz 1 g Baxter Oncology Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung kann es zum Schmelzen des Wirkstoffes Cyclophosphamid kommen.

Durchstechflaschen mit geschmolzener Substanz sind optisch leicht von Flaschen mit intaktem Wirkstoff zu unterscheiden. Geschmolzenes Cyclophosphamid ist eine klare oder gelbliche Flüssigkeit, die sich als zusammenhängende Phase oder in Tröpfchen in den betroffenen Flaschen findet. Durchstechflaschen mit geschmolzenem Inhalt dürfen nicht mehr verwendet werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

### **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

#### **Was Cyclophosphamid enthält**

Der Wirkstoff ist: Cyclophosphamid. Jede Durchstechflasche enthält entweder 200 mg, 500 mg, 1 g oder 2 g des Wirkstoffs. Die genaue Mengenangabe finden Sie auf Ihrer Packung.

Der sonstige Bestandteil ist: Mannitol

#### **Wie Cyclophosphamid aussieht und Inhalt der Packung**

Cyclophosphamid ist ein weißes Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung in einer farblosen Durchstechflasche aus Glas.

Packung mit 1/10 Durchstechflasche(n)  
Klinikpackungen

**Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

Baxter Oncology GmbH  
Kantstraße 2  
33790 Halle/Westfalen

Korrespondenzadresse:

Baxter Deutschland GmbH  
Edisonstraße 4  
85716 Unterschleißheim

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im 05.2013