



### Selten: kann bis zu 1 Behandelten von 1.000 betreffen

- erhöhtes Risiko für eine Krebserkrankung der weißen Blutzellen (akute Leukämie) und für einige andere Krebserkrankungen (Blasenkrebs, Harnleiterkrebs)
- ineffektive Produktion myeloischer Blutzellen (myelodysplastisches Syndrom)
- erhöhte Freisetzung des antidiuretischen Hormons aus der Hirnanhangdrüse (Syndrom der inadäquaten Ausschüttung von antidiuretischem Hormon). Dies hat Auswirkungen auf die Nieren indem es zu niedrigen Natriumspiegeln in Ihrem Blut (Hyponatriämie) sowie Wassereinlagerungen führt, die Schwellungen im Gehirn aufgrund von zu viel Wasser in Ihrem Blut verursachen. Anzeichen hierfür sind u. a. Kopfschmerzen, Persönlichkeits- oder Verhaltensveränderungen, Verwirrtheit, Benommenheit.
- veränderter Herzschlag
- Leberentzündung
- Hautausschlag
- Hautentzündung
- Ausbleiben der Menstruation (Monatsblutung)
- Spermienmangel
- Schwindel
- Sehstörungen, unscharfes Sehen
- Farbveränderungen Ihrer Nägel und Haut
- Austrocknung
- Krampfanfälle
- Blutungen

### Sehr selten: kann bis zu 1 Behandelten von 10.000 betreffen

- akutes Nierenversagen mit Zerfall der roten Blutkörperchen und verminderter Anzahl an Blutplättchen (hämolytisch-urämisches Syndrom)
- Bildung von Blutgerinnseln in den kleinen Blutgefäßen im gesamten Körper (disseminierte intravasale Gerinnung)
- Schock
- Komplikationen, die nach einer Krebsbehandlung durch die Abbauprodukte absterbender Krebszellen auftreten können (Tumorlyse-Syndrom)
- niedrige Natriumspiegel in Ihrem Blut (Hyponatriämie)
- Bluthochdruck (Hypertonie)
- niedriger Blutdruck (Hypotonie)
- Angina pectoris
- Herzinfarkt
- Herzbeutelentzündung (Perikarditis)
- schwere Herzrhythmusstörungen (Vorhofflimmern, Kammerflimmern)
- Verschluss eines Blutgefäßes durch ein Blutgerinnsel im Kreislaufsystem (Thromboembolie)
- Schädigung der Lunge (akutes Atemnotsyndrom, ARDS)
- Narbenbildung in der Lunge, die Kurzatmigkeit verursacht (chronische interstielle Lungenfibrose)
- Atembeschwerden mit Keuchen oder Husten (Bronchospasmus)
- Atemlosigkeit (Dyspnoe)
- Zustand, bei dem der Körper oder ein bestimmter Körperbereich nicht ausreichend mit Sauerstoff versorgt wird (Hypoxie)
- Husten
- wunde Stellen oder Geschwüre im Mund (Stomatitis)
- Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall
- Verstopfung
- Darmentzündung
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse
- Blutgerinnsel in der Leber (Lebervenenverschluss-erkrankung)
- Vergrößerung der Leber (Hepatomegalie)
- Gelbfärbung der Augen oder Haut
- schwere Überempfindlichkeitsreaktionen mit (hohem) Fieber, roten Flecken auf der Haut, Gelenkschmerzen und/oder Augeninfektion (Stevens-Johnson-Syndrom)
- schwere, plötzlich auftretende Reaktion (Überempfindlichkeitsreaktion) mit Fieber und Blasenbildung/Abschälen der Haut (toxische epidermale Nekrolyse) strahlenbedingte Hautrötung (Strahlenergerythem)
- Juckreiz
- Beeinträchtigung des Geschmackssinns (Dysgeusie, Hypogeusie)
- Gefühl von Kribbeln, Jucken, Prickeln, Stechen oder Brennen (Parästhesie)
- Beeinträchtigung des Geruchssinns (Parosmie)
- krankhafter Muskelabbau, der zu Nierenproblemen führen kann (Rhabdomyolyse)
- Krämpfe
- Blasenprobleme
- Nierenprobleme, einschließlich Nierenversagen
- Kopfschmerzen
- Multioorganversagen
- Reaktionen an der Injektions-/Infusionsstelle
- Gewichtszunahme
- Verwirrtheit
- Bindehautentzündung (Konjunktivitis), Augenödem
- Atemversagen aufgrund von Flüssigkeitsansammlung in der Lunge (Lungenödem)
- Ansammlung von Flüssigkeit in der Bauchhöhle (Aszites)

### Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

- verschiedene Krebserkrankungen, z. B. Blutkrebs (Non-Hodgkin-Lymphom), Nierenkrebs, Schilddrüsenkrebs
- Sarkom
- verschiedene Bluterkrankungen (Agranulozytose, Lymphopenie, verminderter Hämoglobinwert)
- Verschluss eines Blutgefäßes aufgrund eines Blutgerinnsels im Kreislaufsystem (thromboembolisches Ereignis), einschließlich eines möglichen Verschlusses der Lungengefäße (Lungenembolie)
- Gefäßentzündung (Vaskulitis)
- verstärkter Tränenfluss
- Tinnitus
- Verschluss der Nasengänge (verstopfte Nase)
- Schmerzen im Mund-Rachenraum
- Nasenlaufen (Rhinorrhoe)
- Niesen
- Lungenvenenverschlusskrankheit
- Entzündung und Vernarbung der Bronchiolen in der Lunge (obliterative Bronchiolitis)
- allergische Entzündung der Lungenbläschen (allergische Alveolitis)
- Entzündung des Lungengewebes (Pneumonitis)
- Flüssigkeitsansammlung zwischen Lunge und Rippen (Pleuraerguss)
- Bauchschmerzen
- Blutungen im Magen oder Darm
- Darmprobleme/-blutungen
- Leberversagen
- Ausschlag, Hautrötung, Blasenbildung an Lippen, Augen oder Mund, Abschälen der Haut (Erythema multiforme, Urtikaria, Erythem)

- Hand-Fuß-Syndrom
- Gesichtsschwellung
- vermehrtes Schwitzen
- Hautverhärtungen (Sklerodermie)
- Muskelkrämpfe und -schmerzen
- Gelenkschmerzen
- Entzündung, Narbenbildung und Schrumpfung (Kontraktion) der Harnblase
- Schädigung oder Tod des Fötus
- veränderte Ergebnisse mancher Bluttests (Blutzuckerspiegel, Hormonspiegel)
- Erkrankung des Gehirns (Enzephalopathie), Neurotoxizität, manifestiert als Syndrom gekennzeichnet durch Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Krämpfe und Verlust der Sehkraft (posteriore reversibles Enzephalopathie-Syndrom), Empfindungsstörungen (Dysästhesie, Hypoästhesie), Zittern (Tremor), Beeinträchtigung des Geschmackssinns (Dysgeusie, Hypogeusie), Beeinträchtigung des Geruchssinns (Parosmie)
- verschiedene Formen von Herzerkrankungen (ventrikuläre Tachykardie, kardiogener Schock, Perikarderguss, Bradykardie, Palpitationen, verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm)
- Unfruchtbarkeit bei Frauen und Männern
- intrauteriner Fruchttod
- Fehlbildungen des Fötus
- Wachstumsverzögerung des Fötus
- kanzerogene Wirkung auf Nachkommen
- Speicheldrüsenentzündung (üblicherweise im Wangenbereich; Entzündung der Ohrspeicheldrüse)

### Meldung von Nebenwirkungen

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

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
D-53175 Bonn  
Website: www.bfarm.de

anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## 5 Wie ist Cyclophosphamid HEXAL aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und Etikett nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfallsdatum nicht mehr verwenden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 25 °C lagern.

### Nach Rekonstitution zur intravenösen Anwendung

Die chemische und physikalische Stabilität der rekonstituierten Lösung wurde für 24 Stunden bei 2-8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die rekonstituierte Lösung sofort verwendet werden, außer die Rekonstitution hat unter kontrollierten und validierten, aseptischen Bedingungen stattgefunden. Sofern die Lösung nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2-8 °C nicht überschreiten.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser. 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 HEXAL enthält

- Der Wirkstoff ist: 2138,0 mg Cyclophosphamid 1 H<sub>2</sub>O, entsprechend 2000 mg Cyclophosphamid
- Keine sonstigen Bestandteile.

### Wie Cyclophosphamid HEXAL aussieht und Inhalt der Packung

Cyclophosphamid HEXAL ist ein weißes, kristallines Pulver.

Cyclophosphamid HEXAL 2000 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung ist in Kartons mit je 1 Durchstechflasche zu 100 ml aus transparentem, farblosem Typ I-Glas mit Bromobutyl-Gummistopfen und Flip-off-Verschluss mit violetterm PP-Knopf verpackt.

Die Durchstechflaschen sind mit oder ohne Kunststoffummhüllung (OncoSafe®) verpackt. Der OncoSafe® kommt nicht mit dem Arzneimittel in Kontakt und bietet einen zusätzlichen Transportschutz, der die Sicherheit für das medizinische und pharmazeutische Fachpersonal erhöht.

### Pharmazeutischer Unternehmer

Hexal AG  
Industriestraße 25  
83607 Holzkrirchen  
Telefon: (08024) 908-0  
Telefax: (08024) 908-1290  
E-Mail: service@hexal.com

### Hersteller

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. NfG. KG  
Mondseestraße 11  
4866 Unterach  
Österreich

### Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im November 2014.

## Ihre Ärztin/Ihr Arzt, Ihre Apotheke und Erhaltung wünschen gute Besserung!

50053693

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Cyclophosphamid HEXAL darf nur von Ärzten angewendet werden, die im Umgang mit Antineoplastika erfahren sind. Cyclophosphamid HEXAL darf nur in spezialisierten, onkologischen Einrichtungen angewendet werden, wenn Möglichkeiten zur regelmäßigen Überwachung der klinischen, biochemischen und hämatologischen Parameter vor, während und nach der Behandlung bestehen.

### Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung muss stets individuell erfolgen. Die Dosierung und die Therapiedauer und/oder die Behandlungsintervalle richten sich nach der therapeutischen Indikation, dem angewandten Kombinationstherapie-regime, dem Allgemeinzustand und den Organfunktionen des Patienten sowie nach den Ergebnissen der Laboruntersuchungen (vor allem der Bestimmung der Blutzellen).

Bei Kombination mit anderen Zytostatika ähnlicher Toxizität kann eine Dosisreduktion oder eine Verlängerung der therapiefreien Intervalle erforderlich sein.

Die Anwendung von Hämatopoese-stimulierenden Wirkstoffen (Kolonie-stimulierende Faktoren und Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe) kann in Betracht gezogen werden, um das Risiko von myelosuppressiven Komplikationen zu reduzieren und/oder die Gabe der zu verabreichenden Dosen zu erleichtern.

Vor, während und unmittelbar nach der Anwendung ist für die Aufnahme oder Infusion ausreichender Flüssigkeitsmengen zu sorgen und so das Risiko einer Harnwegstoxizität zu reduzieren. Daher sollte Cyclophosphamid HEXAL morgens angewendet werden.

Cyclophosphamid ist inert, bis es durch Leberenzyme aktiviert wird. Wie bei allen zytotoxischen Substanzen wird jedoch empfohlen, dass die Rekonstitution nur von geschulten Personen und in besonders ausgewiesenen Räumen vorgenommen wird.

Die Personen, die mit der Zubereitung arbeiten, müssen Schutzhandschuhe tragen. Es ist darauf zu achten, dass das Material nicht mit den Augen in Kontakt kommt. Frauen, die schwanger sind oder stillen, dürfen nicht mit Zytostatika umgehen.

### Handhabung

Die Auswahl des Lösungsmittels zur Rekonstitution von Cyclophosphamid HEXAL, das Cyclophosphamid enthält, richtet sich nach der Anwendungsart.

### Infusion

Ist die Lösung zur i.v. Infusion vorgesehen, wird Cyclophosphamid HEXAL (enthält Cyclophosphamid) durch Zugabe von sterilem Wasser für Injektionszwecke oder 0,9%iger steriler Natriumchloridlösung rekonstituiert.

Rekonstituiertes Cyclophosphamid HEXAL sollte vor der Infusion mit 5%iger Glucose- oder 0,9%iger Natriumchloridlösung weiter verdünnt werden.

### Direkte Injektion

Ist die Lösung zur direkten Injektion vorgesehen, wird Cyclophosphamid HEXAL (enthält Cyclophosphamid) durch Zugabe von 0,9%iger steriler Natriumchloridlösung rekonstituiert.

Bitte beachten Sie, dass nur in 0,9%iger steriler Natriumchloridlösung rekonstituiertes Cyclophosphamid HEXAL für eine direkte Bolusinjektion geeignet ist.

**In Wasser rekonstituiertes Cyclophosphamid HEXAL (enthält Cyclophosphamid) ist hypoton und darf nicht direkt injiziert werden.**

Folgende Mengen von Wasser für Injektionszwecke oder 0,9%iger Natriumchloridlösung werden den Durchstechflaschen mit Cyclophosphamid HEXAL Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung zugesetzt

Durchstechflasche mit 500 mg: 25 ml  
Durchstechflasche mit 2.000 mg: 100 ml

Durch das Injizieren des Lösungsmittels in die Durchstechflasche entsteht ein extrem hoher Druck, der Verschluss, sobald die 2. sterile Nadel durch den Gummistopfen der Durchstechflasche gestochen wurde, das Pulver löst sich bei gründlichem Schütteln der Durchstechflasche rasch auf, und es entsteht eine klare Lösung. Wenn sich das Pulver nicht sofort auflöst, ist es ratsam, die Lösung einige Minuten lang ruhen zu lassen. Die Lösung muss nach der Rekonstitution so bald wie möglich verabreicht werden.

Die Lösung nach Rekonstitution ist klar und farblos bis leicht gelb.

Cyclophosphamid HEXAL Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung rekonstituiert in Wasser für Injektionszwecke hat eine Osmolalität von 92 mOsm/kg.

Cyclophosphamid HEXAL Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung rekonstituiert in 0,9%iger Natriumchloridlösung hat eine Osmolalität von 353 mOsm/kg und einen pH-Wert von 4,6.

### Intravenöse Anwendung

Die intravenöse Verabreichung sollte vorzugsweise als Infusion erfolgen.

Bei der Rekonstitution bzw. Handhabung von Cyclophosphamid HEXAL sind die allgemeinen Regeln und Vorschriften zur Handhabung von Zytostatika zu befolgen. Die Rekonstitution ist, soweit wie möglich, in einer Laminar-Air-Flow-Sicherheitswerkbank durchzuführen. Die Person, die das Präparat handhabt, muss eine Schutzmaske und Schutzhandschuhe tragen. Bei Verschütten ist der Bereich gründlich mit Wasser abzuspülen.

Wird Cyclophosphamid HEXAL Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung (z. B. während des Transports) bei Temperaturen über der angegebenen Höchsttemperatur gelagert, kann Cyclophosphamid schmelzen. Durchstechflaschen mit geschmolzenem Cyclophosphamid sind durch Sichtprüfung zu erkennen. Cyclophosphamid ist ein weißes Pulver. Geschmolzenes Cyclophosphamid ist eine klare oder gelbliche, viskose Flüssigkeit (die in den betroffenen Durchstechflaschen gewöhnlich in Tropfenform vorliegt). Durchstechflaschen mit geschmolzenem Cyclophosphamid dürfen nicht mehr verwendet werden.

### Richtlinien für die sichere Handhabung von antineoplastischen Substanzen

Zytotoxische Präparate sollten nicht versehentlich in Kontakt mit der schwangeren Person gehandhabt werden. Das Arbeitsmittel sollte durch geschultes Personal in einem dafür vorgesehenen Bereich verdünnt werden. Die Arbeitsoberfläche sollte durch ein saugfähiges Papier mit Kunststoffrückseite zum Einmalgebrauch abgedeckt werden.

Es sind geeignete Schutzhandschuhe, Schutzmaske und Schutzkleidung zu tragen. Es ist darauf zu achten, dass das Arzneimittel nicht versehentlich in Kontakt mit der Haut oder den Schleimhäuten kommt, und der betroffene Bereich ist mit Wasser und Seife gründlich zu reinigen. Kommt es zu einer versehentlichen Kontamination der Augen, sind diese umgehend gründlich mit Wasser auszuwaschen.

Für alle Spritzen und Infusionsbestecke ist ein Luer-Lock-Anschluss zu verwenden. Nadeln mit großem Kaliber sind empfehlenswert, um den Druck und eine mögliche Bildung von Aerosolen zu minimieren. Letzteres kann auch durch die Verwendung einer Entlüftungsnadel vermindert werden.

Nicht verwendete Lösung ist mit Entsorgung. Bei der Entsorgung der zur Verdünnung von Cyclophosphamid verwendeten Gegenstände ist mit entsprechender Sorgfalt und Vorsicht vorzugehen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder kontaminierte Materialien sind in Abfallbehältern für Hochrisikomaterialien zu entsorgen. Scharfe Gegenstände (Nadeln, Spritzen, Durchstechflaschen, usw.) sind in einem geeigneten festen Behälter zu entsorgen. Mitarbeiter, die mit der Sammlung und der Entsorgung dieser Abfälle betraut sind, sollten über die damit verbundenen Gefahren aufgeklärt worden sein. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den Standardverfahren für Zytostatika zu beseitigen.

### Aufbewahrung und Haltbarkeit

Die chemische und physikalische Stabilität der rekonstituierten Lösung wurde für 24 Stunden bei 2-8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die rekonstituierte Lösung sofort verwendet werden, außer die Rekonstitution hat unter kontrollierten und validierten, aseptischen Bedingungen stattgefunden. Sofern die Lösung nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2-8 °C nicht überschreiten.

### Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe oben.