

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Endoxan 100 mg / 200 mg / 500 mg / 1000 mg, Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung.

Endoxan 200 mg / 500 mg / 1000 mg, Lyophilisat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung****Durchstechflaschen von 100 mg:**

Cyclophosphamid (entsprechend 100 mg wasserfreies Cyclophosphamid) – für eine Dosis

Durchstechflaschen von 200 mg:

Cyclophosphamid (entsprechend 200 mg wasserfreies Cyclophosphamid) – für eine Dosis

Durchstechflaschen von 500 mg:

Cyclophosphamid (entsprechend 500 mg wasserfreies Cyclophosphamid) – für eine Dosis

Durchstechflaschen von 1000 mg:

Cyclophosphamid (entsprechend 1000 mg wasserfreies Cyclophosphamid) – für eine Dosis

Lyophilisat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung.**Durchstechflaschen von 200 mg:**

Cyclophosphamid-Monohydrat (entsprechend 200 mg wasserfreies Cyclophosphamid – für eine Dosis

Durchstechflaschen von 500 mg:

Cyclophosphamid-Monohydrat (entsprechend 500 mg wasserfreies Cyclophosphamid – für eine Dosis

Durchstechflaschen von 1000 mg:

Cyclophosphamid-Monohydrat (entsprechend 1000 mg wasserfreies Cyclophosphamid – für eine Dosis

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung.

Lyophilisat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1. Anwendungsgebiete**

Endoxan wird in folgenden Fällen angewendet:

Antineoplastische Behandlung von:

- malignen Hodgkin-Lymphomen und Non-Hodgkin-Lymphomen;
- multiplen Myelomen;
- akuter Leukämie;
- soliden Tumoren und ihren Metastasen. Hauptsächlich: Kleinzelliger Lungenkrebs, Brustkrebs, Eierstockkrebs, Prostatakrebs und Sarkome.

Endoxan wird auch (selten) zur Behandlung von Autoimmunkrankheiten in sehr schweren Fällen nicht bösartiger Krankheiten eingesetzt (lediglich bei einer vitalen Indikation und nach dem Misslingen der klassischen Behandlung angezeigt).

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Endoxan darf nur von Ärzten angewendet werden, die im Umgang mit Chemotherapien gegen Krebs erfahren sind.

Endoxan 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

Die Dosierung muss stets individuell erfolgen.

Die Dosierung und die Therapiedauer und/oder die Behandlungsintervalle richten sich nach der therapeutischen Indikation, dem angewandten Kombinationstherapieregime, 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.

Induktionsbehandlung: Im Allgemeinen wird die Induktionsbehandlung, durchschnittlich 925 bis 1100 mg/m² alle 10 bis 20 Tage, durch Verabreichung einer parenteralen Form von Endoxan ausgeführt (langsame direkte i.v. Injektion).

Wenn es nicht auf intravenösem Weg verabreicht werden kann (unzugängliche Venen), kann Endoxan auf intramuskulärem Weg verabreicht werden, vorzugsweise über zwei gesonderte Injektionsstellen verteilt.

Erhaltungsbehandlung: Es wird eine tägliche Dosis von 50 bis 200 mg überzogene Tabletten (1 bis 4 überzogene Tabletten) verabreicht. Es wird empfohlen, die überzogene Tabletten morgens auf einmal einzunehmen und dazu große Mengen Flüssigkeit zu trinken.

Art der Anwendung

Cyclophosphamid ist inert, bis es durch Enzyme in der Leber aktiviert wird. Wie bei allen zytotoxischen Substanzen wird jedoch empfohlen, dass die Rekonstitution nur von geschultem Personal und in besonders ausgewiesenen Räumen vorgenommen wird.

Zubereiter müssen Schutzhandschuhe tragen. Es ist darauf zu achten, dass das Produkt nicht mit den Augen in Kontakt kommt. Frauen, die schwanger sind oder stillen, dürfen nicht mit dem Produkt umgehen.

Parenterale Arzneimittel vor der Verwendung auf sichtbare Partikel und Verfärbung überprüfen, sofern dies die Lösung und das Behältnis erlauben.

Die intravenöse Applikation sollte bevorzugt als Infusion durchgeführt werden.

Um das Risiko von Nebenwirkungen zu verringern, die offenbar mit der Verabreichungsrate zusammenhängen (z. B. Gesichtsschwellung, Kopfschmerzen, Verstopfung der Nase, Brennen der Kopfhaut), ist Cyclophosphamid sehr langsam zu injizieren oder infundieren.

Die Dauer der Infusion ist auch an das Volumen und die Art der zu infundierenden Trägerlösung anzupassen.

Für eine direkte Injektion ist Endoxan mit physiologischer Kochsalzlösung (0,9 % Natriumchlorid) zu rekonstituieren.

In Wasser rekonstituiertes Cyclophosphamid ist hypoton und darf nicht direkt injiziert werden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Die Vorbereitung der Lösung muss mit einer apyrogenen Lösung im Verhältnis von 5 ml pro 100 mg Endoxan erfolgen. Die Endoxan-Lösung kann als direkte, langsame intravenöse Injektion oder in einer Infusion verabreicht werden: für die Infusion kann man beispielsweise eine Sorbitlösung oder Glucose verwenden, der man die Endoxan-Lösung hinzufügt. Wenn das Lösungsmittel in das Durchstechflaschen eingespritzt wird, entsteht ein Überdruck, der danach beseitigt wird, indem man eine zweite sterile Nadel in die Gummikappe des Durchstechflaschens einführt. Das Produkt löst sich einfach auf, wenn das Durchstechflaschen kräftig geschüttelt wird, und man erhält so eine klare Lösung.

Die Lösung wird so schnell wie möglich nach der Zubereitung eingespritzt (siehe Abschnitt 6.3).

Lyophilisat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung.

Wenn das Lösungsmittel in das Durchstechflaschen eingespritzt wird, entsteht ein Überdruck, der danach beseitigt wird, indem man eine zweite sterile Nadel in die Gummikappe des Durchstechflaschens einführt.

Die Lösung wird so schnell wie möglich nach der Zubereitung eingespritzt (siehe Abschnitt 6.3).

Die Vorbereitung der Lösung muss mit Wasser für Injektionszwecke im Verhältnis von 5 ml pro 100 mg Endoxan erfolgen (die physiologische Lösung wird nicht verwendet). Dies kann durch eine analoge Menge einer Glucose- oder Fructoselösung ersetzt werden. In diesem Fall muss die Injektion unverzüglich gegeben werden, nachdem die Lösung zubereitet wurde. Die Endoxan-Lösung kann als direkte langsame intravenöse Injektion oder in einer Infusion verabreicht werden. Für die Infusion kann man beispielsweise eine Sorbitlösung oder Glucose verwenden, der man die Endoxan-Lösung hinzufügt.

Vor jeder parenteralen Verabreichung muss die Substanz vollständig aufgelöst sein.

Leberversagen

Eine schwere Leberfunktionsstörung kann mit einer verminderten Aktivierung von Cyclophosphamid verbunden sein. Dies kann die Wirksamkeit der Cyclophosphamid-Therapie beeinträchtigen und sollte bei der Auswahl der Dosis und der Interpretation des Ansprechens auf die gewählte Dosis berücksichtigt werden.

Nierenversagen

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, insbesondere bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz, kann eine verminderte renale Ausscheidung zu erhöhten Plasmaspiegeln von Cyclophosphamid und seinen Metaboliten führen. Dies kann eine erhöhte Toxizität zur Folge haben und muss bei diesen Patienten bei der Bestimmung der Dosis berücksichtigt werden.

Cyclophosphamid und seine Metaboliten sind dialysierbar, wobei es je nach verwendetem Dialyseverfahren zu Unterschieden in der Clearance kommen kann. Bei dialysepflichtigen Patienten sollte zwischen der Gabe von Cyclophosphamid und der Dialyse möglichst ein gleichbleibender Zeitraum liegen. Siehe Abschnitt 4.4.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten sollte hinsichtlich der Überwachung auf Toxizitäten und der Notwendigkeit einer Dosisanpassung berücksichtigt werden, dass die Funktionen der Leber, der Nieren, des Herzens oder anderer Organe häufiger beeinträchtigt sind und Begleiterkrankungen vorliegen oder andere medikamentöse Behandlungen in dieser Population durchgeführt werden.

Kinder

Die empfohlenen Dosen, die weiter oben angegeben sind, können auch bei einer zytostatischen Behandlung eines Kindes verwendet werden, insofern die Posologie an das Körpergewicht des Patienten angepasst ist.

In dieser Gruppe wurden keine spezifischen unerwünschten Nebenwirkungen berichtet.

Art der Anwendung

Die Aktivierung von Cyclophosphamid erfordert einen hepatischen Metabolismus, daher soll Cyclophosphamid bevorzugt oral oder intravenös gegeben werden.

Auf eine reichliche Flüssigkeitszufuhr vor, während und nach der Behandlung ist zu achten, um die Diurese anzuregen und somit das Risiko einer Harnwegstoxizität zu reduzieren. Daher sollte Endoxan am Morgen verabreicht werden. Siehe Abschnitt 4.4.

4.3. Gegenanzeigen

Endoxan ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen einen seiner Metabolite bzw. oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- akuten Infektionen,
- Knochenmarkaplasie,
- Harnwegsinfektionen,
- akuter urothelialer Toxizität aufgrund zytotoxischer Chemotherapie oder Strahlentherapie,
- Harnabflussstörung.

Endoxan darf nicht zur Behandlung nicht-maligner Erkrankungen verwendet werden, mit Ausnahme einer Immunsuppression in lebensbedrohlichen Situationen.

Endoxan ist kontraindiziert während der Stillzeit.

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die hier und in anderen Rubriken beschriebenen Risikofaktoren für Cyclophosphamid-Toxizitäten und deren Spätfolgen können Kontraindikationen darstellen, es sei denn, Cyclophosphamid wird für die Behandlung einer lebensbedrohlichen Erkrankung angewendet. In solchen Situationen ist eine individuelle Abwägung des Risikos gegenüber dem erwarteten Nutzen erforderlich.

WARNHINWEISE

Myelosuppression, Immunsuppression, Infektionen

- Eine Therapie mit Cyclophosphamid kann eine Myelosuppression und eine signifikante Unterdrückung der Immunreaktion auslösen.

- Eine Cyclophosphamid-induzierte Myelosuppression kann Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie (in Verbindung mit einem erhöhten Blutungsrisiko) und Anämie zur Folge haben.
- Eine schwere Immunsuppression hat zu schwerwiegenden Infektionen mit manchmal tödlichem Ausgang geführt. Auch Fälle von Septikämie und septischem Schock wurden berichtet. Zu den Infektionen, über die im Zusammenhang mit Cyclophosphamid berichtet wurden, zählen Pneumonien sowie andere bakterielle, mykotische, virale, Protozoen- und parasitäre Infektionen.
- Latente Infektionen können erneut ausbrechen. Eine Reaktivierung wurde bei verschiedenen bakteriellen, mykotischen, viralen, Protozoen- und parasitären Infektionen berichtet.
- Die Infektionen müssen adäquat behandelt werden.
- Eine antimikrobielle Prophylaxe kann in bestimmten Fällen einer Neutropenie nach Ermessen des behandelnden Arztes angezeigt sein.
- Bei neutropenischem Fieber sind Antibiotika und/oder Antimykotika zu verabreichen.
- Wenn überhaupt, ist Cyclophosphamid bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Knochenmarkfunktion sowie bei Patienten mit schwerer Immunsuppression mit Vorsicht anzuwenden.
- Außer in unerlässlichen Fällen sollte Cyclophosphamid bei Patienten mit einer Leukozytenzahl unter 2500 Zellen/Mikroliter (Zellen/mm³ und/oder einer Thrombozytenzahl unter 50.000 Zellen/Mikroliter (Zellen/mm³) nicht angewendet werden.
- Bei Patienten, die eine schwerwiegende Infektion haben oder entwickeln, ist eine Cyclophosphamid-Therapie nicht angezeigt bzw. sollte die Behandlung unterbrochen oder die Dosis reduziert werden.
- Grundsätzlich kann sich bei einer Erhöhung der Cyclophosphamid-Dosis die Anzahl der peripheren Blutzellen und Thrombozyten rascher verringern, und die Zeit bis zur Erholung kann sich verlängern.
- Die Nadir-Werte für die Reduzierung der Leukozyten- und Thrombozytenzahl werden für gewöhnlich innerhalb der 1. und 2. Behandlungswoche erreicht. Das Knochenmark erholt sich relativ rasch, und die Konzentration an peripheren Blutzellen normalisiert sich für gewöhnlich nach etwa 20 Tagen.
- Mit einer schweren Myelosuppression ist vor allem bei Patienten zu rechnen, die mit einer begleitenden Chemo- und/oder Strahlentherapie vorbehandelt wurden bzw. behandelt werden.
- Bei allen Patienten ist während der Behandlung das Blutbild regelmäßig engmaschig zu überwachen.
- Die Leukozytenzahl ist vor jeder Gabe und regelmäßig während der Behandlung zu kontrollieren (in Intervallen von 5–7 Tagen zu Beginn der Behandlung und bei Werten unter 3000 Zellen/Mikroliter [Zellen/mm³] in Abständen von 2 Tagen).
- Thrombozyten- und Hämoglobinwerte sollten vor jeder Verabreichung und in angemessenen Intervallen nach der Verabreichung bestimmt werden.

Nieren- und Harnwegstoxizität

- Hämorrhagische Zystitis, Pyelitis, Ureteritis und Hämaturie wurden im Zusammenhang mit der Cyclophosphamid-Therapie berichtet. Ulzeration/Nekrose der Harnblase, Fibrose/Kontrakturen und Sekundärtumore können sich bilden.
- Eine Urotoxizität kann eine Unterbrechung der Behandlung erfordern.
- Eine Zystektomie aufgrund von Fibrose, Blutungen oder sekundären Malignomen kann nötig sein.
- Es wurde über Fälle einer Urotoxizität mit tödlichem Ausgang berichtet.
- Eine Urotoxizität kann sowohl bei der Kurzzeit- als auch bei der Langzeit-Therapie mit Cyclophosphamid auftreten. Über hämorrhagische Zystitis nach einer Einzeldosis Cyclophosphamid wurde berichtet.
- Eine frühere oder begleitende Strahlen- oder Busulfantherapie kann das Risiko einer Cyclophosphamid-induzierten hämorrhagischen Zystitis erhöhen.
- Die Zystitis ist im Allgemeinen zunächst nicht bakteriell. Später kann es zu einer sekundären bakteriellen Besiedelung kommen.

- Vor Beginn der Behandlung muss eine eventuelle Harnwegsobstruktion ausgeschlossen oder korrigiert werden (siehe Abschnitt 4.3).
- Harnsediment und Serumkreatinin müssen regelmäßig auf Erythrozyten und andere Anzeichen einer Uro-/Nephrotoxizität kontrolliert werden.
- Wenn überhaupt, ist Cyclophosphamid bei Patienten mit akutem Harnwegsinfekt mit Vorsicht anzuwenden.
- Eine angemessene Behandlung mit Mesna und/oder eine starke Hydratation zum Induzieren einer Diurese können die Häufigkeit und den Ausprägungsgrad einer Blasentoxizität deutlich senken. Dabei muss unbedingt sichergestellt werden, dass die Patienten ihre Blase regelmäßig entleeren.
- Eine Hämaturie klingt normalerweise innerhalb von wenigen Tagen nach Absetzen der Cyclophosphamid-Therapie ab, kann aber auch länger anhalten.
- Eine schwere hämorrhagische Zystitis erfordert üblicherweise eine Unterbrechung der Behandlung mit Cyclophosphamid.
- Cyclophosphamid wurde auch mit Nephrotoxizität, einschließlich Tubulusnekrose, in Verbindung gebracht.
- Hyponatriämie in Verbindung mit erhöhtem Gesamtkörperwasser, akuter Wasserintoxikation und einem Krankheitsbild ähnlich dem Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) wurde mit der Gabe von Cyclophosphamid assoziiert. Es wurde über Fälle mit tödlichem Ausgang berichtet.

Kardiotoxizität, Anwendung bei Patienten mit Herzerkrankungen

- Myokarditis und Myoperikarditis, die von einem Perikarderguss und Herztamponade begleitet sein können, wurden im Zusammenhang mit einer Cyclophosphamid-Therapie beschrieben und haben zu schwerer dekompensierter Herzinsuffizienz mit manchmal tödlichem Ausgang geführt.
- Histopathologische Untersuchungen haben in erster Linie eine hämorrhagische Myokarditis ergeben. Zu einer Herztamponade kam es in Folge einer hämorrhagischen Myokarditis und einer Myokardnekrose.
- Über eine akute kardiale Toxizität wurde bei einer Einzeldosis von weniger als 20 mg/kg Cyclophosphamid berichtet.
- Unter Behandlungsschemata mit Cyclophosphamid wurde bei Patienten mit oder ohne anderen Anzeichen für eine Kardiotoxizität über supraventrikuläre Arrhythmien (einschließlich Vorhofflimmern und -flattern) sowie Ventrikellarrhythmien (einschließlich stark ausgeprägter QT-Verlängerung in Verbindung mit ventrikulären Tachyarrhythmien) berichtet.
- Das Risiko einer kardiotoxischen Wirkung von Cyclophosphamid kann beispielsweise erhöht sein, wenn hohe Dosen von Cyclophosphamid angewendet wurden und bei Patienten in fortgeschrittenem Alter. Ferner gibt es Hinweise, dass die kardiotoxische Wirkung von Cyclophosphamid bei Patienten, welche eine vorhergehende Bestrahlung in der Herzgegend und/oder eine adjuvante Behandlung mit anderen kardiotoxischen Arzneimitteln erhalten haben, verstärkt werden kann. Siehe Abschnitt 4.5.
- Bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Kardiotoxizität oder vorbestehender Herzerkrankung ist besondere Vorsicht geboten.

Pulmonale Toxizität

- Über Pneumonitis und Lungenfibrose wurde während und nach der Behandlung mit Cyclophosphamid berichtet. Über pulmonale venookklusive Erkrankung und andere Formen einer pulmonalen Toxizität wurde ebenfalls berichtet.
Es gab Berichte über pulmonale Toxizität, die zu respiratorischer Insuffizienz führte.
- Die Inzidenz einer pulmonalen Toxizität in Verbindung mit Cyclophosphamid ist gering, die Prognose für die betroffenen Patienten ist jedoch schlecht.
- Eine spät auftretende Pneumonitis (mehr als 6 Monate nach Beginn der Cyclophosphamid-Therapie) scheint mit einer besonders hohen Mortalität verbunden zu sein. Eine Pneumonitis kann sich selbst Jahre nach der Behandlung mit Cyclophosphamid entwickeln.
- Über akute pulmonale Toxizität nach einer Einzeldosis Cyclophosphamid wurde berichtet.

Sekundäre Tumoren

- Wie bei allen Therapien mit Zytostatika, besteht auch bei der Behandlung mit Cyclophosphamid das Risiko von Sekundärtumoren oder ihren Vorstufen als Spätfolge.
- Es besteht ein erhöhtes Risiko für Harnwegskarzinome oder myelodysplastische Veränderungen, teilweise bis hin zur akuten Leukämie. Zu den anderen Malignomen, die nach der Anwendung von Cyclophosphamid oder nach Behandlungsschemata mit Cyclophosphamid aufgetreten sind, zählen Lymphome, Schilddrüsenkarzinome und Sarkome.
- In manchen Fällen entwickelte sich das Sekundärmalignom erst mehrere Jahre nach Abbruch der Cyclophosphamid-Therapie. Zu Malignomen kam es auch nach einer Exposition in utero.
- Das Risiko für Blasenkarzinome kann durch Prävention einer hämorrhagischen Zystitis deutlich reduziert werden.

Venookklusive Lebererkrankung

- Über eine venookklusive Lebererkrankung (VOLD = *Veno-Occlusive Liver Disease*) wurde bei Patienten berichtet, die mit Cyclophosphamid behandelt wurden.
- Eine zytoreduktive Therapie zur Vorbereitung einer Knochenmarktransplantation, bestehend aus Cyclophosphamid in Kombination mit Ganzkörperbestrahlung, Busulfan oder anderen Mitteln, hat sich als bedeutender Risikofaktor für die Entwicklung einer VOLD erwiesen (siehe Abschnitt 4.5). Das klinische Syndrom entwickelt sich nach der zytoreduktiven Therapie typischerweise 1 bis 2 Wochen nach der Transplantation und ist durch plötzliche Gewichtszunahme, schmerzhafte Hepatomegalie, Aszites und Hyperbilirubinämie/Ikterus charakterisiert.
- Es wurde aber auch über Fälle berichtet, in denen sich eine VOLD allmählich bei Patienten entwickelte, die eine niedrig dosierte Langzeit-Immunsuppression mit Cyclophosphamid erhielten.
- Als Komplikation einer VOLD kann es zu einem hepatorenenalen Syndrom und Multiorganversagen kommen. Es gibt Berichte über Cyclophosphamid-assoziierte VOLD mit tödlichem Ausgang.
- Zu den Faktoren, die für den Patienten mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer VOLD im Zusammenhang mit einer hoch dosierten zytoreduktiven Therapie einhergehen, zählen:
 - vorbestehende Leberfunktionsstörungen,
 - vorangegangene Strahlenbehandlung im Bauchbereich, und
 - niedriger Performance-Score.

Genotoxizität

Cyclophosphamid kann erbgutschädigend wirken und hat eine genotoxische und mutagene Wirkung, sowohl bei somatischen Zellen als auch bei männlichen und weiblichen Keimzellen. Während der Behandlung mit Cyclophosphamid sollten daher Frauen nicht schwanger werden und Männer bis zu 6 Monate nach Ende der Therapie kein Kind zeugen.

- Daten aus Tierversuchen zeigen, dass eine Exposition von Oozyten während der Follikelentwicklung mit einer verringerten Rate an Einnistungen und intakten Schwangerschaften und einem erhöhten Risiko von Missbildungen einhergeht. Diese Wirkung ist in Betracht zu ziehen, falls nach Beendigung der Cyclophosphamid-Therapie eine künstliche Befruchtung oder Schwangerschaft geplant ist. Die genaue Dauer der Follikelentwicklung beim Menschen ist nicht bekannt, kann aber länger als 12 Monate betragen.
- Sexuell aktive Frauen und Männer müssen während dieser Zeit eine zuverlässige Methode der Empfängnisverhütung anwenden.

Siehe auch Abschnitt 4.6.

Auswirkungen auf die Fertilität

- Cyclophosphamid hat Auswirkungen auf die Oogenese und Spermatogenese. Es kann bei beiden Geschlechtern zu Sterilität führen.

- Ob es zu einer Sterilität kommt, scheint abzuhängen von der Cyclophosphamid-Dosis, der Dauer der Therapie und dem Zustand der Gonadenfunktion zum Zeitpunkt der Behandlung.
- Eine Cyclophosphamid-bedingte Sterilität kann bei manchen Patienten irreversibel sein.

Weibliche Patienten

- Bei einem signifikanten Prozentsatz der Frauen, die mit Cyclophosphamid behandelt werden, kommt es zu vorübergehender oder bleibender Amenorrhoe in Verbindung mit einer verringerten Östrogen- und einer erhöhten Gonadotropin-Sekretion.
- Vor allem bei älteren Frauen kann die Amenorrhoe von Dauer sein.
- Auch zu einer Oligomenorrhö ist es in Verbindung mit einer Cyclophosphamid-Therapie gekommen.
- Bei Mädchen, die in der Vorpubertät mit Cyclophosphamid behandelt wurden, entwickelten sich die sekundären Geschlechtsmerkmale meistens normal, und die Menstruation war regelmäßig.
- Mädchen, die in der Vorpubertät mit Cyclophosphamid behandelt wurden, konnten später schwanger werden.
- Bei Mädchen, die mit Cyclophosphamid behandelt wurden, und bei denen die Ovarialfunktion nach Abschluss der Behandlung erhalten blieb, besteht ein erhöhtes Risiko einer vorzeitigen Menopause (Ende der Monatsblutung vor dem 40. Lebensjahr).

Männliche Patienten

- Bei Männern, die mit Cyclophosphamid behandelt werden, kann sich eine Oligospermie oder eine Azoospermie entwickeln, was normalerweise mit einer erhöhten Gonadotropin-, aber einer normalen Testosteron-Sekretion einhergeht.
- Sexuelle Potenz und Libido werden bei diesen Patienten für gewöhnlich nicht beeinträchtigt.
- Bei Jungen, die in der Vorpubertät mit Cyclophosphamid behandelt werden, können sich die sekundären Geschlechtsmerkmale normal entwickeln; es kann aber zu einer Oligospermie oder Azoospermie kommen.
- Es kann in einem gewissen Grad zu einer Hodenatrophie kommen.
- Eine Cyclophosphamid-bedingte Azoospermie ist bei manchen Patienten reversibel, wenn auch unter Umständen erst mehrere Jahre nach Beendigung der Therapie.
- Männer, die durch Cyclophosphamid vorübergehend steril wurden, haben später Kinder gezeugt.
- Die Behandlung kann bei Männern das Risiko einer irreversiblen Infertilität erhöhen, weshalb sie vor Therapiebeginn über eine Spermakonservierung informiert werden sollten.

Anaphylaktische Reaktionen, Kreuzreaktionen mit anderen Alkylantien

Über anaphylaktische Reaktionen, unter anderem auch mit tödlichem Ausgang, wurde im Zusammenhang mit Cyclophosphamid berichtet.

Es gibt Berichte über mögliche Kreuzreaktionen mit anderen Alkylantien.

Beeinträchtigung der Wundheilung

- Cyclophosphamid kann die normale Wundheilung beeinträchtigen.

VORSICHTSMASSNAHMEN

Alopezie

- Fälle von Alopezie sind bekannt und können mit steigender Dosis zunehmen.
- Die Alopezie kann bis zur Kahlheit fortschreiten.
- Man kann davon ausgehen, dass die Haare nach oder sogar noch während der Behandlung mit dem Medikament wieder wachsen, wobei Struktur oder Farbe verändert sein können.

Übelkeit und Erbrechen

- Die Anwendung von Cyclophosphamid kann zu Übelkeit und Erbrechen führen.

- Die geltenden Richtlinien für den Einsatz von Antiemetika zur Vorbeugung und Linderung von Übelkeit und Erbrechen sind zu beachten.
- Durch den Konsum von Alkohol können sich Cyclophosphamid-bedingte Übelkeit und Erbrechen verstärken.

Stomatitis

- Die Anwendung von Cyclophosphamid kann zu Stomatitis (oraler Mukositis) führen.
- Die geltenden Richtlinien für Maßnahmen zur Vorbeugung und Linderung von Stomatitis sind zu beachten.

Paravenöse Anwendung

- Die zytostatische Wirkung von Cyclophosphamid entfaltet sich erst nach seiner Aktivierung, die hauptsächlich in der Leber stattfindet. Das Risiko für eine Gewebsschädigung durch eine versehentliche paravenöse Injektion ist daher gering.
- Bei einer versehentlichen paravenösen Injektion von Cyclophosphamid muss die Infusion sofort gestoppt und das Paravasat bei liegender Nadel bzw. Katheter aspiriert werden. Gegebenenfalls sind zusätzliche geeignete Maßnahmen (d. h. Spülen des subkutanen Gewebes mit physiologischer Kochsalzlösung und Ruhigstellen der Extremität) zu ergreifen.

Anwendung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, vor allem mit schweren Nierenfunktionsstörungen, kann eine verminderte renale Ausscheidung zu einer erhöhten Konzentration von Cyclophosphamid und seinen Metaboliten im Plasma führen. Dies kann eine erhöhte Toxizität zur Folge haben und muss bei diesen Patienten bei der Bestimmung der Dosis berücksichtigt werden. Siehe auch Abschnitt 4.2.

Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Eine schwere Leberfunktionsstörung kann mit einer verminderten Aktivierung von Cyclophosphamid verbunden sein. Dies kann die Wirksamkeit der Cyclophosphamid-Therapie beeinträchtigen und sollte bei der Auswahl der Dosis und der Interpretation des Ansprechens auf die gewählte Dosis berücksichtigt werden.

Anwendung bei Patienten nach Adrenalektomie

Bei Patienten mit Nebenniereninsuffizienz kann eine Erhöhung der Kortikoid-Substitutionsdosis erforderlich sein, wenn sie wegen Cyclophosphamid oder anderer Zytostatika toxisitätsbedingtem Stress ausgesetzt sind.

Untersuchungen

Der Blutzuckerspiegel sollte bei Diabetikern regelmäßig überprüft werden, um eine antidiabetische Therapie rechtzeitig anzupassen (siehe auch Abschnitt 4.5).

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Vor einer geplanten gleichzeitigen oder sequenziellen Anwendung von anderen Wirkstoffen oder Therapien, durch die sich die Wahrscheinlichkeit oder der Schweregrad toxischer Wirkungen (in Folge pharmakodynamischer oder pharmakokinetischer Wechselwirkungen) erhöhen könnte, ist eine sorgfältige individuelle Abwägung des erwarteten Nutzens gegenüber den Risiken erforderlich. Patienten, die mit solchen Kombinationen behandelt werden, müssen engmaschig auf Anzeichen einer Toxizität überwacht werden, um ein frühzeitiges Eingreifen zu ermöglichen. Wenn Patienten mit Cyclophosphamid und Arzneimitteln behandelt werden, die dessen Aktivierung vermindern, sind sie auf eine potenzielle Reduzierung der therapeutischen Wirksamkeit und die Notwendigkeit einer Dosisanpassung zu überwachen.

Interaktionen, die die pharmakokinetischen Eigenschaften von Cyclophosphamid und seinen Metaboliten beeinträchtigen

- Eine verminderte Aktivierung von Cyclophosphamid kann einen Einfluss auf die Wirksamkeit der Cyclophosphamid-Therapie haben. Folgende Substanzen können die Aktivierung von Cyclophosphamid verzögern:
 - Aprepitant
 - Bupropion
 - Busulfan: Berichten zufolge ist bei Patienten, die Cyclophosphamid in hohen Dosen erhalten, weniger als 24 Stunden nach einer hohen Dosis Busulfan die Cyclophosphamid-Clearance verringert und die Halbwertszeit verlängert.
 - Ciprofloxacin: Die der Cyclophosphamid-Therapie vorausgehende Gabe von Ciprofloxacin (besonderes zur Konditionierung vor einer Knochenmarktransplantation) kann das Wiederauftreten der Grunderkrankung zur Folge haben.
 - Chloramphenicol
 - Fluconazol
 - Itraconazol
 - Prasugrel
 - Sulfonamide
 - Thiotepe: Es wurde über eine starke Hemmung der Bioaktivierung von Cyclophosphamid durch Thiotepe bei hochdosierter Chemotherapie berichtet, wenn Thiotepe 1 Stunde vor Cyclophosphamid gegeben wurde.
- Eine erhöhte Konzentration an zytotoxischen Metaboliten kann in Verbindung mit folgenden Substanzen kommen:
 - Allopurinol
 - Chloralhydrat
 - Cimetidin
 - Disulfiram
 - Glycerinaldehyd
 - Mittel, die humane hepatische und extrahepatische mikrosomale Enzyme induzieren (z. B. Cytochrom-P450-Enzyme): Die Möglichkeit einer Induktion von hepatischen und extrahepatischen mikrosomalen Enzymen muss in Fällen in Betracht gezogen werden, in denen vorher oder gleichzeitig Substanzen angewendet werden, die bekanntermaßen eine erhöhte Aktivität solcher Enzyme bewirken können, wie z. B. Rifampin, Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin, Johanniskraut, Benzodiazepinen und Kortikosteroide.
 - Protease-Inhibitoren: Bei gleichzeitiger Gabe von Protease-Inhibitoren kann es zu einer erhöhten Konzentration an zytotoxischen Metaboliten kommen. In Verbindung mit der Anwendung von Behandlungsschemata auf der Basis von Protease-Inhibitoren zeigte sich bei Patienten, die mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Etoposid (CDE) behandelt werden, eine höhere Inzidenz von Infektionen und Neutropenie als bei einem Behandlungsregime auf NNRTI-Basis.
- Ondansetron
Es gab Berichte über eine pharmakokinetische Interaktion zwischen Ondansetron und hoch dosiertem Cyclophosphamid, die zu einer verringerten AUC von Cyclophosphamid führte.

Pharmakodynamische Interaktionen und Interaktionen mit unbekanntem Mechanismus, die die Anwendung von Cyclophosphamid beeinträchtigen

Eine kombinierte oder sequenzielle Anwendung von Cyclophosphamid und anderen Arzneimitteln mit ähnlichen Toxizitäten kann zu kombinierten (verstärkten) toxischen Wirkungen führen.

- Es kann zu einer erhöhten Hämatotoxizität und/oder Immunsuppression kommen, wenn Cyclophosphamid z. B. mit folgenden Arzneimitteln kombiniert wird:
 - ACE-Hemmer: ACE-Hemmer können zu einer Leukopenie führen.
 - Natalizumab
 - Paclitaxel: Bei Anwendung von Cyclophosphamid nach einer Infusion von Paclitaxel wurde über eine erhöhte Hämatotoxizität berichtet.

- Thiazid-Diuretika
- Zidovudin

- Zu einer erhöhten Kardiotoxizität kann es kommen, wenn Cyclophosphamid z. B. mit folgenden Arzneimitteln kombiniert wird:
 - Anthrazykline
 - Cytarabin
 - Pentostatin
 - Strahlentherapie der Herzregion
 - Trastuzumab

- Zu einer erhöhten pulmonalen Toxizität kann es kommen, wenn Cyclophosphamid z. B. mit folgenden Arzneimitteln kombiniert wird:
 - Amiodaron
 - G-CSF, GM-CSF (hämatopoetische Wachstumsfaktoren): Bei Patienten, die mit einer zytotoxischen Chemotherapie, die Cyclophosphamid und G-CSF oder GM-CSF enthielt, behandelt wurden, wurde über ein erhöhtes Risiko einer pulmonalen Toxizität berichtet.

- Zu einer erhöhten Nephrotoxizität kann es kommen, wenn Cyclophosphamid z. B. mit folgenden Arzneimitteln kombiniert wird:
 - Amphotericin B
 - Indomethacin: Es wurde eine akute Wasserintoxikation nach gleichzeitiger Anwendung von Indomethacin beobachtet.

- Zunahme anderer Toxizitäten
 - Azathioprin: erhöhtes Risiko einer Hepatotoxizität (Lebernekrose)
 - Busulfan: Es wurde über eine erhöhte Inzidenz von venookklusiven Lebererkrankungen und Mukositis berichtet.
 - Protease-Inhibitoren: Erhöhte Inzidenz von Mukositis.

Andere Wechselwirkungen

- Alkohol

Eine verringerte Antitumor-Aktivität wurde bei tumortragenden Tieren im Zusammenhang mit der Aufnahme von Ethanol (Alkohol) und einer begleitenden oralen Cyclophosphamid-Therapie in niedriger Dosierung beobachtet.

Durch den Konsum von Alkohol können sich bei manchen Patienten Cyclophosphamid-bedingte Übelkeit und Erbrechen verstärken.

- Etanercept

Bei Patienten mit Wegener-Granulomatose ging die Zugabe von Etanercept zur Standard-Therapie mit Cyclophosphamid mit einer erhöhten Inzidenz von nicht-kutanen soliden Malignomen einher.

- Metronidazol

Über eine akute Enzephalopathie wurde bei einem Patienten berichtet, der mit Cyclophosphamid und Metronidazol behandelt wurde. Ob ein kausaler Zusammenhang besteht, ist nicht geklärt.

In einem Tierversuch ging die Kombination von Cyclophosphamid und Metronidazol mit einer erhöhten Cyclophosphamid-Toxizität einher.

- Tamoxifen

Bei der gleichzeitigen Gabe von Tamoxifen während einer Chemotherapie kann ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Komplikationen bestehen.

- Hydrochlorothiazid

Eine Knochenmarksdepression kann durch die gleichzeitige Verabreichung von Hydrochlorothiazid verschlechtert werden.

- Grapefruit (Saft)

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.

Wechselwirkungen, die die Pharmakokinetik und/oder Wirkungen anderer Arzneimittel beeinflussen

- Bupropion

Die Cyclophosphamid-Metabolisierung durch CYP2B6 kann den Stoffwechsel von Bupropion hemmen.

- Cumarine

Sowohl über eine erhöhte als auch eine verminderte Wirkung von Warfarin wurde bei Patienten berichtet, die mit Warfarin und Cyclophosphamid behandelt wurden.

- Cyclosporin

Patienten, die Cyclophosphamid und Cyclosporin gleichzeitig bekommen haben, haben eine niedrigere Serumkonzentration von Cyclosporin als die Patienten, die nur Cyclosporin bekommen haben. Diese Interaktion kann zu einer erhöhten Inzidenz der Graft-versus-host-Reaktion führen.

- Depolarisierende Muskelrelaxantien

Eine Behandlung mit Cyclophosphamid verursacht eine deutliche und anhaltende Hemmung der Cholinesterase-Aktivität. Bei gleichzeitiger Gabe depolarisierender Muskelrelaxanzien (z. B. Succinylcholin, Suxamethonium) kann es zu einer länger anhaltenden Apnoe kommen. Wenn ein Patient innerhalb von 10 Tagen vor einer Vollnarkose mit Cyclophosphamid behandelt wurde, muss der Anästhesist darauf hingewiesen werden.

- Digoxin, β -Acetyldigoxin

Es wurde berichtet, dass durch die Behandlung mit Zytostatika die Resorption von Digoxin- und β -Acetyldigoxin-Tabletten beeinträchtigt war.

- Impfstoffe

Durch die immunsuppressive Wirkung von Cyclophosphamid ist mit einer verminderten Impfantwort zu rechnen. Bei Lebendimpfstoffen besteht das Risiko einer Infektion durch den Impfstoff. Falls verfügbar, einen inaktivierten Impfstoff verwenden.

- Verapamil

Es wurde berichtet, dass durch die Behandlung mit Zytostatika die Absorption von oral eingenommenem Verapamil im Darm beeinträchtigt war.

- Sulfonylharnstoffe

Bei gleichzeitiger Gabe von Sulfonylharnstoffen kann die Blutzuckersenkung verstärkt sein.

- Barbiturate

Endoxan inhibiert den Metabolismus von Barbituraten und kann somit deren sedativen Effekt erhöhen.

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

- Bei Mädchen, die in der Vorpubertät mit Cyclophosphamid behandelt wurden, entwickelten sich die sekundären Geschlechtsmerkmale meistens normal, und die Menstruation war regelmäßig.

- Mädchen, die in der Vorpubertät mit Cyclophosphamid behandelt wurden, konnten später schwanger werden.
- Bei Mädchen, die mit Cyclophosphamid behandelt wurden, und bei denen die Ovarialfunktion nach Abschluss der Behandlung erhalten blieb, besteht ein erhöhtes Risiko einer vorzeitigen Menopause (Ende der Monatsblutung vor dem 40. Lebensjahr).

Verhütung bei Männern und Frauen

- Sowohl weibliche als auch männliche Patienten müssen 6 bis 12 Monate nach Beendigung der Behandlung auf die Empfängnis bzw. Zeugung eines Kindes verzichten.
- Sexuell aktive Frauen und Männer müssen während dieser Zeit eine zuverlässige Methode der Empfängnisverhütung anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Daten über die Anwendung von Cyclophosphamid während der Schwangerschaft beim Menschen vor. Es liegen Berichte über schwere multiple angeborene Missbildungen nach einer Anwendung während des ersten Trimenons vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Teratogenität und andere Formen von Reproduktionstoxizität nach der Anwendung von Cyclophosphamid gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Aufgrund der Daten aus tierexperimentellen Studien, Beobachtungen am Menschen, und des Wirkmechanismus der Substanz wird eine Anwendung in der Schwangerschaft, insbesondere während des ersten Trimenons, nicht empfohlen.

Der potenzielle Behandlungsnutzen sollte in jedem Einzelfall gegenüber dem potenziellen Risiko für den Fetus abgewogen werden.

Stillzeit

Cyclophosphamid geht in die Muttermilch über. Fälle von Neutropenie, Thrombozytopenie, niedriger Hämoglobinspiegel und Diarrhö wurden bei Kindern berichtet, die von mit Cyclophosphamid behandelten Frauen gestillt wurden. Frauen dürfen während der Behandlung mit Cyclophosphamid nicht stillen (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Cyclophosphamid hat Auswirkungen auf die Oogenese und Spermatogenese. Es kann bei beiden Geschlechtern zu Sterilität führen. Cyclophosphamid kann bei Frauen vorübergehend oder dauerhaft Amenorrhö und bei Jungen, die in der Vorpubertät mit Cyclophosphamid behandelt werden, Oligospermie oder Azoospermie verursachen. Männer sollten vor der Behandlung mit Cyclophosphamid über eine Möglichkeit der Spermakonservierung informiert werden.

4.7. Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bei Patienten, die mit Cyclophosphamid behandelt werden, können Nebenwirkungen (u. a. Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, unscharfes Sehen, Sehstörungen) auftreten, die die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können. Die Entscheidung, ein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, sollte je nach Einzelfall getroffen werden.

4.8. Nebenwirkungen

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen auf der Grundlage von Daten nach der Markteinführung wird wie folgt klassifiziert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Nebenwirkungen		
Systemorganklasse (SOC)	Empfohlene Bezeichnung gemäß	Häufigkeit

	MedDRA	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	†Infektionen Pneumonie Sepsis Septischer Schock	Häufig Gelegentlich Gelegentlich Sehr selten
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Akute Leukämie Akute promyelozytäre Leukämie Myelodysplastisches Syndrom Sekundäre Tumoren Blasenkarzinom Harnleiterkarzinom Tumorlyse-Syndrom Fortschreiten zugrundeliegender maligner Erkrankungen Non-Hodgkin-Lymphom Sarkom Nierenzellkarzinom Nierenbeckenkarzinom Schilddrüsenkarzinom Karzinogene Auswirkungen bei Nachkommen	Selten Selten Selten Selten Selten Selten Sehr selten Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Myelosuppression Leukopenie Neutropenie Febrile Neutropenie Thrombozytopenie Anämie Disseminierte intravaskuläre Gerinnung Hämolytisch-urämisches Syndrom Panzytopenie Agranulozytose Granulozytopenie Lymphopenie Verringerte Hämoglobinwerte	Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig Häufig Gelegentlich Gelegentlich Sehr selten Sehr selten Nicht bekannt Nicht bekannt bekannt Nicht bekannt bekannt Nicht bekannt bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	Immunsuppression Anaphylaktische/Anaphylaktoide Reaktion Überempfindlichkeitsreaktion Anaphylaktischer Schock	Sehr häufig Gelegentlich Gelegentlich Sehr selten
Endokrine Erkrankungen	Ovulationsstörungen Erniedrigter Spiegel weiblicher Sexualhormone Irreversible Ovulationsstörungen SIADH (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion) Wasserintoxikation	Gelegentlich Gelegentlich Selten Sehr selten Nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie Dehydratation Hyponatriämie Wasserretention Erhöhter Blutzuckerspiegel Erniedrigter Blutzuckerspiegel	Gelegentlich Selten Sehr selten Sehr selten Nicht bekannt Nicht bekannt bekannt
Psychiatrische Erkrankungen	Verwirrtheit	Sehr selten
Erkrankungen des Nervensystems	Periphere Neuropathie	Gelegentlich

	Polyneuropathie Neuralgie Konvulsion Dysgeusie Hypogeusie Schwindel Hepatische Enzephalopathie Parästhesie Reversibles posteriores Leukenzephalopathie-Syndrom Myelopathie Dysästhesie Hypoästhesie Zittern Parosmie Enzephalopathie	Gelegentlich Gelegentlich Selten Sehr selten Sehr selten Sehr selten Sehr selten Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt
Augenerkrankungen	Verschwommenes Sehen Sehstörungen Konjunktivitis *Augenödem **Verstärkter Tränenfluss	Selten Sehr selten Sehr selten Sehr selten Nicht bekannt
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Taubheit Gehörschäden Tinnitus	Gelegentlich Nicht bekannt Nicht bekannt
Herzerkrankungen	Kardiomyopathie Myokarditis ***Herzversagen Tachykardie Ventrikuläre Arrhythmie Arrhythmie Supraventrikuläre Arrhythmie Herzstillstand Kammerflimmern Angina pectoris Myokardinfarkt Perikarditis Vorhofflimmern Ventrikuläre Tachykardie Kardiogener Schock Perikarderguss Myokardiale Blutung Linksventrikuläre Insuffizienz Bradykardie Palpitation Verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm Verminderte Ejektionsfraktion	Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Selten Selten Selten Sehr selten Sehr selten Sehr selten Sehr selten Sehr selten Sehr selten Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt
Gefäßerkrankungen	Blutungen Thromboembolie Hypertonie Hypotonie Lungenembolie Venenthrombose Vaskulitis	Selten Sehr selten Sehr selten Sehr selten Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht

	Periphere Ischämie Hautrötung/Flush	bekannt Nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brusttraums und Mediastinums	Akutes respiratorisches Syndrom (ARDS) Chronische interstitielle Lungenfibrose Lungenödem Bronchospasmus Dyspnoe Hypoxie Husten Nicht spezifische Lungenerkrankungen Nasale Kongestion Nasale Beschwerden Oropharyngeale Schmerzen Rhinorrhö Niesen Pulmonale venookklusive Erkrankung Obliterative Bronchiolitis Organisierende Pneumonie Allergische Alveolitis Pneumonitis Pleuraerguss	Sehr selten Sehr selten Sehr selten Sehr selten Sehr selten Sehr selten Sehr selten Sehr selten Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Hämorrhagische Enterokolitis Akute Pankreatitis Aszites Schleimhautulzeration Stomatitis Diarrhö Erbrechen Obstipation Übelkeit Bauchschmerzen Abdominale Beschwerden Entzündung der Ohrspeicheldrüse Gastrointestinale Blutungen Kolitis Enteritis Entzündung des Zäkums	Sehr selten Sehr selten Sehr selten Sehr selten Sehr selten Häufig Sehr selten Häufig Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen	Leberfunktionsstörungen Hepatitis Venookklusive Lebererkrankung Aktivierung einer Virushepatitis Hepatomegalie Ikterus Cholestatische Hepatitis Zytolytische Hepatitis Cholestase Hepatotoxizität mit Leberinsuffizienz Erhöhtes Bilirubin im Blut Anomale Leberfunktion Erhöhter Leberenzym Spiegel	Selten Selten Sehr selten Sehr selten Sehr selten Sehr selten Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie Kahlheit Hautausschlag	Sehr häufig Gelegentlich Selten

	Dermatitis Stevens-Johnson-Syndrom Toxische epidermale Nekrolyse Schwere Hautreaktionen Entfärbung der Handflächen, Fingernägel und Sohlen Strahlenergerythem Toxischer Hautausschlag Pruritus Erythema multiforme Palmar-plantares Erythrodisästhesiesyndrom Urtikaria Bläschenbildung Erythem Gesichtsschwellung Hyperhidrose	Selten Sehr selten Sehr selten Sehr selten Sehr selten Sehr selten Sehr selten Sehr selten Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Rhabdomyolyse Krämpfe Sklerodermie Muskelkrämpfe Myalgie Arthralgie	Sehr selten Sehr selten Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Zystitis Mikrohämaturie Hämorrhagische Zystitis Makrohämaturie Suburotheliale Blutung Ödem der Blasenwand Interstitielle Entzündung, Fibrose und Sklerose der Blase Nierenversagen Nierenfunktionsstörung Erhöhte Kreatinin-Werte im Blut Tubulusnekrose Nierentubulusstörung Toxische Nephropathie Hämorrhagische Ureteritis Ulzeröse Zystitis Kontraktur der Harnblase Nephrogener Diabetes insipidus Atypische Epithelzellen der Harnblase Erhöhter Blutharnstoff	Sehr häufig Sehr häufig Häufig Häufig Sehr selten Sehr selten Sehr selten Sehr selten Sehr selten Sehr selten Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	Vorzeitige Wehen	Nicht bekannt
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Störungen der Spermatogenese Ovulationsstörungen **** Amenorrhö **** Azoospermie **** Oligospermie Infertilität Nachlassen der ovariellen Funktion Oligomenorrhö Hodenatrophie	Häufig Gelegentlich Selten Selten Selten Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht

	Östrogenmangel im Blut Erhöhtes Gonadotropin im Blut	bekannt Nicht bekannt
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	Intrauteriner Tod Missbildung des Fötus Wachstumsverzögerung des Fötus Toxizität des Fötus	Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber Schüttelfrost Asthenie Müdigkeit Unwohlsein Schleimhautentzündung Brustschmerzen Kopfschmerzen Schmerzen Multiorganversagen Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Thrombosen, Nekrosen, Phlebitis, Entzündungen, Schmerz und Schwellung, Erytheme) Pyrexie Ödeme Grippeähnliche Symptome	Sehr häufig Häufig Häufig Häufig Häufig Häufig Selten Sehr selten Sehr selten Sehr selten Sehr selten Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt
Untersuchungen	Lactate déhydrogénase sanguin accru C-reaktives Protein erhöht Veränderungen im EKG Verminderte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) Gewichtszunahme	Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Sehr selten

¹ Ein erhöhtes Risiko für und erhöhter Schweregrad bei Pneumonien (auch mit tödlichem Ausgang), anderen bakteriellen, mykotischen, viralen, protozoalen und parasitären Infektionen; Reaktivierung latenter Infektionen, einschließlich viraler Hepatitis, Tuberkulose, JC-Virus mit progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (auch mit tödlichem Ausgang), *Pneumocystis jiroveci*, Herpes zoster, *Strongyloides*, Sepsis und septischer Schock (auch mit tödlichem Ausgang).

* im Zusammenhang mit einer Überempfindlichkeit beobachtet

** Es wurde über Tränensekretion und Tränenfluss nach einer schnellen Infusion von Cyclophosphamid berichtet.

*** auch mit tödlichem Ausgang

**** persistent

Bestimmte Komplikationen, wie z. B. Thromboembolien, disseminierte intravasale Gerinnung und hämolytisch-urämisches Syndrom, können als Folge der Grunderkrankung auftreten, jedoch kann die Häufigkeit dieser Komplikationen aufgrund der Chemotherapie mit Endoxan erhöht sein.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Belgien
Föderalagentur für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte
 Abteilung Vigilanz
 Postfach 97

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
 Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
 CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois

B-1000 Brussel
Madou
Website: www.afmps.be
E-Mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

Rue de Morvan
54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX
Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87
E-mail : crpv@chru-nancy.fr

oder

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tél. : (+352) 2478 5592
E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu

Link zum
Formular : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9. Überdosierung

- Zu den schwerwiegenden Folgen einer Überdosierung zählen Manifestationen dosisabhängiger Toxizitäten wie Myelosuppression, Urotoxizität, Kardiotoxizität (einschließlich Herzversagen), venookklusive Lebererkrankung und Stomatitis. Siehe Abschnitt 4.4.
- Patienten, die eine Überdosis erhalten haben, sind engmaschig auf die Entwicklung von Toxizitäten zu überwachen, insbesondere auf Hämatotoxizität.
- Es gibt kein spezifisches Gegenmittel für Cyclophosphamid.
- Cyclophosphamid und seine Metaboliten sind dialysierbar. Bei der Behandlung einer Überdosierung oder Intoxikation suizidaler oder akzidenteller Art ist daher eine rasche Hämodialyse angezeigt.
- Bei einer Überdosierung sind unterstützende Maßnahmen zu ergreifen, gegebenenfalls einschließlich der angemessenen Behandlung eventueller begleitender Infektionen, Myelosuppression oder anderer Toxizitäten.

Eine Zystitisprophylaxe mit Mesna kann helfen, urotoxische Effekte in Folge einer Cyclophosphamid-Überdosierung zu verhindern oder einzuschränken.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der alkylierenden Substanzen. ATC-Code: L01AA01.

Cyclophosphamid ist in vitro inaktiv und wird überwiegend in der Leber zu alkylierenden Verbindungen mit Antitumor-Aktivität metabolisiert. Cyclophosphamid und insbesondere seine aktiven Metaboliten verhindern die Trennung und Replikation der DNS, indem sie Alkyl-, „Brücken“ zwischen den beiden DNS-Strängen bilden. Es gilt zu beachten, dass sich zwischen verschiedenen Alkylantien Kreuzresistenzen entwickeln können.

Zudem besitzt Cyclophosphamid eine immunsuppressive Wirkung.

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Plasma-Halbwertszeit von Cyclophosphamid beträgt in etwa 4-8 Stunden. Cyclophosphamid und seine Metaboliten werden in Gewebe und Organe, einschließlich des Gehirns, verteilt und zum größten Teil renal ausgeschieden.

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die akute Toxizität von Cyclophosphamid ist verhältnismäßig gering. Dies wurde in Experimenten an Ratten, Mäusen, Meerschweinchen, Kaninchen und Hunden nachgewiesen.

Chronische Toxizität

Die chronische Gabe toxischer Dosen führt zu Leberläsionen im Sinne einer Verfettung mit anschließender Nekrose. Die Darmschleimhaut wird nicht angegriffen. Bei Kaninchen und Hunden gab es Schwellenwerte für diesen hepatotoxischen Effekt.

Mutagenität und Kanzerogenität

Für Cyclophosphamid wurde in zahlreichen *in vitro* und *in vivo* Tests ein mutagenes Potenzial nachgewiesen. Chromosomenanomalien beim Menschen wurden nach Gabe von Cyclophosphamid ebenfalls beobachtet.

In Tierversuchen an Ratten und Mäusen konnte eine tumorerzeugende Wirkung von Cyclophosphamid nachgewiesen werden.

Teratogenität

Die teratogene Wirkung von Cyclophosphamid wurde bei verschiedenen Tierarten (Mäuse, Ratten, Kaninchen, Rhesusaffen und Hunde) gezeigt. Cyclophosphamid kann Skelett-, Gewebe- und andere Missbildungen auslösen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Keine.

Lyophilisat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Mannitol.

6.2. Inkompatibilitäten

Die Stabilität von Cyclophosphamid kann in benzylalkoholhaltigen Lösungen eingeschränkt sein.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

Pulver und Lyophilisat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

3 Jahre.

Stabilität: Das Verfallsdatum wird neben dem Kürzel „EXP“ durch zwei Zifferngruppen angegeben; die erste Gruppe von 2 Ziffern steht für den ersten Tag des Monats und die zweite Gruppe von 4 Ziffern für das Jahr, in dem das Arzneimittel verfällt.

Die rekonstituierte Endoxan-Lösung ist über einen längeren Zeitraum (6 Tage bei 5°C) chemisch stabil. Was die mikrobiologische Stabilität betrifft, enthält Endoxan kein Konservierungsmittel. Die rekonstituierte Lösung im Kühlschrank (unter 8°C) lagern und so bald wie möglich (innerhalb von 24 Stunden) verwenden.

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Nicht über 25°C lagern.

Lyophilisat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Bei Zimmertemperatur (zwischen 15°C und 25°C) lagern.

Während des Transports und der Lagerung kann es durch Temperatureinflüsse zur Verflüssigung des Produkts kommen. Derart veränderte Durchstechflaschen sind optisch leicht zu erkennen: Das verflüssigte Cyclophosphamid erscheint als klare oder gelbliche, viskose Flüssigkeit (meist in Tröpfchen oder als zusammenhängende Phase). Durchstechflaschen mit einer solchen Veränderung dürfen nicht verwendet werden.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Packungen mit 10 Durchstechflaschen von 100 mg.

Packungen mit 10 Durchstechflaschen von 200 mg.

Packungen mit 5 Durchstechflaschen von 500 mg.

Packungen mit 1 Durchstechflasche von 1000 mg.

Lyophilisat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Packungen mit 10 Durchstechflaschen von 200 mg.

Packungen mit 5 Durchstechflaschen von 500 mg.

Packungen mit 1 Durchstechflasche von 1000 mg.

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zytostatika werden nach strengen aseptischen Regeln gehandhabt, vorzugsweise in einer Laminar-Air-Flow-Sicherheitswerkbank.

Der Zubereiter muss das Einatmen und den direkten Kontakt mit dem Produkt auf Haut, Augen und Schleimhäuten vermeiden. Es müssen daher unbedingt eine Maske, eine Schutzbrille, wasserdichte Handschuhe und Schutzkleidung getragen werden.

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Die Vorbereitung der Lösung muss mit einer apyrogenen Lösung im Verhältnis von 5 ml pro 100 mg Endoxan erfolgen. Die Endoxan-Lösung kann als direkte, langsame intravenöse Injektion oder in einer Infusion verabreicht werden: für die Infusion kann man beispielsweise eine Sorbitlösung oder Glucose verwenden, der man die Endoxan-Lösung hinzufügt. Wenn das Lösungsmittel in das Durchstechflaschen eingespritzt wird, entsteht ein Überdruck, der danach beseitigt wird, indem man eine zweite sterile Nadel in die Gummikappe des Durchstechflaschens einführt. Das Produkt löst sich einfach auf, wenn das Durchstechflaschen kräftig geschüttelt wird, und man erhält so eine klare

Lösung. Die Lösung wird so schnell wie möglich nach der Zubereitung eingespritzt (siehe Abschnitt 6.3).

Lyophilisat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Wenn das Lösungsmittel in das Durchstechflaschen eingespritzt wird, entsteht ein Überdruck, der danach beseitigt wird, indem man eine zweite sterile Nadel in die Gummikappe des Durchstechflaschens einführt.

Die Lösung wird so schnell wie möglich nach der Zubereitung eingespritzt (siehe Abschnitt 6.3). Die Vorbereitung der Lösung muss mit Wasser für Injektionszwecke im Verhältnis von 5 ml pro 100 mg Endoxan erfolgen (die physiologische Lösung wird nicht verwendet). Dies kann durch eine analoge Menge einer Glucose- oder Lävuloselösung ersetzt werden. In diesem Fall muss die Injektion unverzüglich gegeben werden, nachdem die Lösung zubereitet wurde. Die Endoxan-Lösung kann als direkte langsame intravenöse Injektion oder in einer Infusion verabreicht werden. Für die Infusion kann man beispielsweise eine Sorbitlösung oder Glucose verwenden, der man die Endoxan-Lösung hinzufügt.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Baxter S.A., Bd René Branquart 80, 7860 Lessines, Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Endoxan 100 mg, Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung: BE 000095.
Endoxan 200 mg, Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung: BE 000122.
Endoxan 500 mg, Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung: BE 000682.
Endoxan 1000 mg, Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung: BE 151207.
Endoxan 200 mg, Lyophilisat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung: BE 158855.
Endoxan 500 mg, Lyophilisa zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung: BE 158864.
Endoxan 1000 mg, Lyophilisat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung: BE 158873.

ABGABEFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Verschreibungspflichtig

Lyophilisat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Verschreibungspflichtig

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Endoxan 100 mg und 200 mg, Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung: 24. April 1962.

Endoxan 500 mg, Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung: 18. Januar 1965.

Endoxan 1000 mg, Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung: 23. Mai 1990.

Endoxan, Lyophilisat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung: 15. Juli 1992.

10. STAND DER INFORMATION

01/2021

Datum der Genehmigung: 01/2021