Endoxan® „Baxter“ 1 g-Trockenstechampulle

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Trockenstechampulle enthält 1069 mg Cyclophosphamidmonohydrat entsprechend 1 g Cyclophosphamid.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung.
Weißes, kristallines Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Endoxan 1 g ist in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt:

- Remissionsinduktion und Konsolidierungstherapie bei akuter lymphatischer Leukämie
- Remissionsinduktion bei Morbus Hodgkin
- Non-Hodgkin Lymphome (in Abhängigkeit vom histologischen Typ und vom Krankheitsstadium auch als Monotherapie)
- Chronisch lymphatische Leukämie (CLL) nach Versagen der Standardtherapie (Chlorambucil/Prednison)
- Remissionsinduktion bei Plasmozytom (auch in Kombination mit Prednison)
- Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms nach Resektion des Tumors beziehungsweise Mastektomie
- Palliative Therapie des metastasierten Mammakarzinoms
- Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom
- Kleinzelliges Bronchialkarzinom
- Ewing-Sarkom
- Neuroblastom
- Rhabdomyosarkom bei Kindern
- Osteosarkom

Konditionierung vor allogener Knochenmarkstransplantationen bei
schwerer aplastischer Anämie entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Anti- Thymozyten-Globulin, akuter myeloischer und akuter lymphoblastischer Leukämie in Kombination mit Ganzkörperbestrahlung oder Busulfan, chronischer myeloischer Leukämie in Kombination mit Ganzkörperbestrahlung oder Busulfan.

Hinweise zur Konditionierung vor allogener Knochenmarkstransplantation:
Die Indikationsstellung zur Knochenmarkstransplantation und damit zur vorausgehenden Konditionierungstherapie mit Endoxan ist von einer komplexen Faktorenkonstellation abhängig und individuell zu treffen. Als wesentliche Faktoren können hier Krankheitsstadium, Prognose (Risikogruppe), Art sowie Erfolg vorausgegangener Behandlungen der Grunderkrankung, Patientenalter bzw. -allgemeinzustand sowie Verfügbarkeit eines geeigneten Knochenmarkspenders genannt werden.

Bedrohlich verlaufende „Autoimmunerkrankungen“:
schwere progrediente Formen von Lupus Nephritis und Wegener-Granulomatose

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Anwendung von Endoxan sollte nur durch oder unter Aufsicht von onkologisch / rheumatologisch erfahrenen Ärzten erfolgen.
Eine Behandlung von Lupus Nephritis und Wegener-Granulomatose mit Endoxan sollte nur durch Ärzte erfolgen, die über spezielle Erfahrungen zu den Krankheitsbildern und zu Endoxan verfügen.

Dosierung
Die Dosierung sollte stets individuell erfolgen. Für Erwachsene, Kinder und Jugendliche 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 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.

Remissionsinduktion Morbus Hodgkin:
650 mg/m^2 KOF Cyclophosphamid i.v. an Tag 1 und 8 in Kombination mit Vincristin, Procarbazin und Prednison („COPP-Protokoll“).

Non-Hodgkin-Lymphome:
Cyclophosphamid kann bei Non-Hodgkin-Lymphomen (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 so-

wie intermediärem/hohem Malignitätsgrad angegeben: NHL von niedrigem Malignitätsgrad: 600 – 900 mg/m^2 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^2 KOF. Cyclophosphamid i.v. an Tag 1 in Kombination mit Doxorubicin, Vincristin und Prednison („CHOP-Protokoll"); Wiederholung: alle 3 bis 4 Wochen.

Chronische lymphatische Leukämie:

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

Remissionsinduktion Plasmozytom:

1000 mg/m^2 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^2 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^2 KOF Cyclophosphamid i.v. an Tag 1 und 8 in Kombination mit Methotrextat und 5-Fluorouracil; Wiederholung: alle 3 bis 4 Wochen.
„CAF-Protokoll": 500 mg/m^2 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^2 KOF Cyclophosphamid i.v. an Tag 1 in Kombination mit Cisplatin; Wiederholung alle 3 Wochen.
500 – 600 mg/m^2 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^2 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^2 KOF Cyclophosphamid i.v. einmal wöchentlich in Kombination mit Vincristin, Doxorubicin und Actinomycin D. 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^2 KOF Cyclophosphamid i.v. an Tag 1 in Kombination mit Vincristin, Cisplatin und Teniposid; Wiederholung: alle 3 Wochen. Weitere Einzelheiten sind der speziellen Fachliteratur zu entnehmen.

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.

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^2 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.

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:

50mg/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.
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.
Schwere, progrediente Formen von Lupus Nephritis, Wegener-Granulomatose: Initial 500 bis 1000 mg/m^2 KOF i.v.
Während einer Therapie mit Endoxan sind weißes Blutbild und Thrombozyten laufend zu überwachen. Weitere Dosierung - Erhöhung oder Erniedrigung der anfänglichen Dosis - je nach Laborergebnissen.
Bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion ist die Dosis von Endoxan zu reduzieren. Für die hochdosierte Anwendung von Cyclophosphamid bei eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion liegen keine Erkenntnisse vor. Bei standarddosierter Cyclophosphamid-Anwendung gelten nachfolgend genannte Dosierungsempfehlungen:
Eingeschränkte Nierenfunktion:
Eine übliche Empfehlung ist die Dosisreduktion um 50% bei einer glomulären 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.
Kinder und Jugendliche:
Basierend auf etablierten Dosierungsschemata werden ähnliche Dosierungen wie bei Erwachsenen empfohlen.
Ältere Patienten (>65a):
Im Allgemeinen sollte die Dosierung vorsichtig gewählt werden, da bei diesen Patienten häufiger eine verminderte Leber-, Nieren- und Herzfunktion oder eine andere begleitende Erkrankung vorliegen kann bzw. eine Behandlung mit anderen Arzneimitteln erfolgen kann.
Empfehlungen zur Dosisreduktion bei Myelosuppression:

Leukozytenzahl / µl	***Thrombozytenzahl / µl***	
>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

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 Nadir angepasste Zytostatika- Dosierung verwiesen.
Art der Anwendung
Arzneimittel vor der Verwendung auf sichtbare Partikel und Verfärbung überprüfen, sofern dies die Lösung und das Behältnis erlauben.
Endoxan wird intravenös angewendet. Die Applikation kann als Bolusinjektion oder Kurzinfusion erfolgen.
Für eine direkte Bolusinjektion im Rahmen der parenteralen Anwendung ist Cyclophosphamid mit physiologischer Kochsalzlösung (0,9% Natriumchlorid) zu rekonstituieren. In Wasser rekonstituiertes Cyclophosphamid ist hypoton und darf nicht direkt injiziert werden.
Cyclophosphamid ist für die Anwendung als Dauerinfusion durch Hinzufügen von Kochsalzlösung zu rekonstituieren und einer empfohlenen Infusionslösung zuzugeben.
Nähere Angaben zur Rekonstitution siehe Abschnitt 6.6.
Die Anwendung von Hämatopoese-stimulierenden Substanzen, wie 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.
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 Cyclophosphamid am Morgen angewendet werden.
Die Aktivierung von Cyclophosphamid erfordert einen hepatischen Metabolismus, daher soll Cyclophosphamid bevorzugt oral oder intravenös gegeben werden. 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.

Dauer der Anwendung

Über die Dauer der Anwendung bzw. die Intervallabstände entscheidet der behandelnde Arzt. Sie richten sich nach Indikation, angewandtem Kombinationschemotherapieplan, Allgemeinzustand und Organfunktionen des Patienten, den Laborparametern, und der Erholung des Blutbildes.
Die Dauer der Infusion ist auch an das Volumen und die Art der zu infundierenden Trägerlösung anzupassen.
Die Infusionsdauer kann je nach Volumen zwischen 30 Minuten und 2 Stunden betragen.

4.3 Gegenanzeigen

Endoxan soll nicht angewendet werden bei

- bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile schwerer Beeinträchtigung der Knochenmarkfunktion (insbesondere bei zytostatisch und/oder strahlentherapeutisch vorbehandelten Patienten)
- starker Ulzeration des Magen-Darmtraktes
- Blasenentzündung (Zystitis)
- Harnabflussbehinderungen
- floriden Infektionen
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

Allgemeine Gegenanzeigen für die Durchführung einer allogenen Knochenmarktransplantation, 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 Endoxan sorgfältig abgeklärt werden.

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 fallspezifische Abwägung des Risikos gegenüber dem erwarteten Nutzen erforderlich.
Abflussbehinderungen innerhalb der ableitenden Harnwege, Harnblasenentzündung sowie Infektionen und Elektrolytstörungen müssen vor Therapiebeginn ausgeschlossen bzw. behoben werden. Es sind regelmäßige Elektrolytkontrollen notwendig.
Auf eine reichliche Flüssigkeitsaufnahme vor, während und nach der Behandlung ist zu achten, ebenso auf regelmäßige Blasenentleerungen. Zur Vorbeugung einer hämorrhagischen Zystitis kann ein Uroprotektor z.B.Uromitexan (INN: Mesna) eingesetzt werden. Tritt unter der Behandlung mit Cyclophosphamid eine Zystitis mit Mikro- oder Makrohämaturie auf, sollte die Therapie bis zur Normalisierung unterbrochen werden.
Cyclophosphamid sollte – wie alle Zytostatika – generell mit Vorsicht bei geschwächten und älteren Patienten sowie bei Patienten, die zuvor eine Bestrahlungsbehandlung erhielten, angewendet werden.
Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit einem geschwächten Immunsystem wie z.B. Diabetes mellitus, chronischer Leber- oder Niereninsuffizienz oder vorbestehenden Herzerkrankungen. Diese Patienten sollten regelmäßig überwacht werden.

Myelosuppression, Immunsuppression, Infektionen

Eine Therapie mit Cyclophosphamid kann zu einer Myelosuppression und einer signifikanten Unterdrückung der Immunreaktion führen.
Eine Cyclophosphamid-induzierte Myelosuppression kann Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie (in Verbindung mit einem erhöhten Blutungsrisiko) und Anämie zur Folge haben. Mit einer schweren Myelosuppression ist vor allem bei Patienten zu rechnen, die mit einer begleitenden Chemo- und/oder Strahlentherapie vorbehandelt wurden bzw. behandelt werden.
Eine schwere Immunsuppression hat zu schwerwiegenden Infektionen mit manchmal tödlichem Ausgang geführt. Auch über Sepsis und septischen Schock wurde berichtet.
Zu den Infektionen, über die im Zusammenhang mit Cyclophosphamid berichtet wurden, zählen Pneumonien und Protozoen-Infektionen sowie andere bakterielle, fungale, virale und parasitäre Infektionen, die adäquat behandelt werden müssen.
Bei Patienten, die eine schwerwiegende Infektion haben oder entwickeln, ist eine Behandlung mit Cyclophosphamid möglicherweise nicht angezeigt, oder es kann eine Unterbrechung oder Dosisreduktion erforderlich sein.
Latente Infektionen können erneut ausbrechen. Eine Reaktivierung wurde bei verschiedenen bakteriellen,

fungalen, viralen, parasitären Infektionen sowie bei Protozoen-Infektionen beobachtet. 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.
Grundsätzlich kann sich bei einer Erhöhung der Cyclophosphamid-Dosis die Anzahl der peripheren Blutzellen und der Thrombozyten rascher verringern, und die Erholungszeit kann sich verlängern. Die Nadir-Werte der reduzierten Leukozyten- und Thrombozytenzahl werden für gewöhnlich innerhalb der ersten und zweiten Behandlungswoche erreicht. Das Knochenmark erholt sich relativ rasch, und die Konzentration an peripheren Blutzellen normalisiert sich für gewöhnlich nach etwa 20 Tagen.
Bei allen Patienten ist während der Behandlung regelmäßig engmaschig das Blutbild zu überwachen.
Leukozyten-, Plättchen- und Hämoglobinwerte sollten vor jeder Verabreichung und in angemessenen Intervallen (falls nötig täglich) bestimmt werden.
Während der Behandlung müssen Leukozytenkontrollen regelmäßig durchgeführt werden, zu Beginn der Behandlung in Intervallen von 5 – 7 Tagen, bei Werten unter 3000/mm^3 in Abständen von 2 Tagen.
Unter gewissen Umständen können tägliche Kontrollen notwendig sein.
Bei der Dauerbehandlung genügen im Allgemeinen Kontrollen alle 2 Wochen.

Harnwegs- und Nierentoxizität

Über hämorrhagische Zystitis, Pyelitis, Ureteritis und Hämaturie wurden im Zusammenhang mit der Cyclophosphamid-Therapie berichtet. Auch Ulzeration/Nekrose der Harnblase, Fibrose/Kontrakturen und Sekundärtumore können sich entwickeln.
Tritt unter der Behandlung mit Cyclophosphamid eine Zystitis mit Mikro- oder Makrohämaturie auf, sollte die Therapie bis zur Normalisierung unterbrochen werden. Eine Urotoxizität kann eine Unterbrechung der Behandlung erfordern. Es wurde über Fälle einer Urotoxizität mit tödlichem Ausgang berichtet.
Eine Zystektomie aufgrund von Fibrose, Blutungen oder sekundären Malignomen kann nötig sein.
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 Keimbesiedelung kommen.
Vor Beginn der Behandlung muss eine eventuelle Harnwegsobstruktion ausgeschlossen oder korrigiert werden.
Das Harnsediment muss regelmäßig auf Erythrozyten und andere Anzeichen einer Uro-/Nephrotoxizität kontrolliert werden.
Wenn überhaupt, ist Cyclophosphamid bei Patienten mit akutem Harnwegsinfekt mit Vorsicht anzuwenden.
Bei der Behandlung mit Cyclophosphamid muss zur Zystitisprophylaxe auf eine ausreichende Hydratation zum Induzieren einer Diurese, eine regelmäßige Blasenentleerung und bei intravenöser Verabreichung auf die Anwendung von Mesna geachtet werden (siehe Abschnitt 4.2).
Eine Hämaturie klingt normalerweise innerhalb von wenigen Tagen nach Absetzen der Cyclophosphamid-Therapie ab, kann aber auch länger anhalten. Üblicherweise muss die Cyclophosphamid-Therapie bei einer schweren hämorrhagischen Zystitis abgesetzt werden.
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

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 wie Anthracyclinen, Trastuzumab oder Pentostatin erhalten haben, verstärkt werden kann (siehe Abschnitt 4.5).
Bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Kardiotoxizität oder vorbestehender Herzerkrankung ist besondere Vorsicht geboten.
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 Ventrikelarrhythmien (einschließlich stark ausgeprägter QT- Verlängerung in Verbindung mit ventrikulären Tachyarrhythmien) berichtet.

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.

Vereinzelt wurde bei Patienten, die mit einer zytotoxischen Chemotherapie, die Cyclophosphamid und G-CSF oder GM-CSF enthielt, behandelt wurden, über ein erhöhtes Risiko einer pulmonalen Toxizität (Pneumonitis, alveoläre Fibrose) berichtet.

Sekundäre Malignome

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 Beendigung 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) 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 hepatorenalen 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 mutagene und genotoxische Wirkung, sowohl bei somatischen Zellen als auch bei männlichen und weiblichen Keimzellen.

Während der Behandlung mit Cyclophosphamid sollten daher Frauen nicht schwanger werden. Männer, die mit Cyclophosphamid behandelt werden, sollten vor Therapiebeginn über eine Spermakonservierung beraten werden und während der Behandlung und bis zu 6 Monate danach kein Kind zeugen (siehe Abschnitt 4.6).

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.

Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit

Cyclophosphamid hat Auswirkungen auf Oogenese und Spermatogenese. Es kann bei beiden Geschlechtern zur 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 Oligomenorrhoe 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.

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.
Auf eine sorgfältige Mundpflege ist zu achten, besonders bei höherer Dosierung. Vor Behandlungsbeginn sind etwaige Infekte zu sanieren.

Anwendung bei Patienten nach Adrenalektomie

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

Anwendung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen führt eine verminderte Ausscheidung möglicherweise zu einer Erhöhung der Plasmaspiegel von Cyclophosphamid und dessen Metaboliten. Dies kann zu erhöhter Toxizität führen und soll bei der Bestimmung der Dosierung solcher Patienten beachtet werden. (Siehe auch Abschnitt 4.2.)

Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Schwere Leberfunktionsstörungen können zu einer verminderten Aktivierung von Cyclophosphamid führen. Dies beeinträchtigt möglicherweise die Wirksamkeit der Cyclophosphamid-Behandlung und soll bei der Wahl der Dosis und der zu erwartenden Wirkung beachtet werden.
Wegen der porphyrogenen Wirkung von Cyclophosphamid ist bei der Behandlung von Patienten mit akuter Porphyrie besondere Vorsicht geboten.
Patienten mit vorbestehender Leberfunktionsstörung müssen individuell behandelt werden. Eine engmaschige Kontrolle dieser Patienten wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung). Alkoholmissbrauch kann das Risiko einer Leberinsuffizienz erhöhen.
Patienten mit einer vorbestehenden Hepatitis sollten besonders sorgfältig überwacht werden, da nach Absetzen der Therapie mit Endoxan eine Reaktivierung der Hepatitis stattfinden kann.
Der Blutzuckerspiegel sollte bei Diabetikern regelmäßig überprüft werden, um eine antidiabetische Therapie

rechtzeitig anzupassen. (Siehe auch Abschnitt 4.5)
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 verfügt.
Hinweis:
Bei unbeabsichtigter paravenöser Verabreichung einer Cyclophosphamid-Lösung besteht üblicherweise nicht die Gefahr einer Gewebeschädigung, da Cyclophosphamid-Metabolite, die eine Gewebeschädigung hervorrufen könnten, überwiegend erst nach Bioaktivierung in der Leber gebildet werden.
Kommt es zu einer Paravasation, ist die Infusion dennoch sofort abzubrechen, das Paravasat mittels beiliegender Nadel zu aspirieren, mit Kochsalz-Lösung nachzuspülen und die Extremität ruhigzustellen.

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 fallspezifische 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, Chloramphenicol, Fluconazol, Itraconazol, Prasugrel, Sulfonamide, Busulfan, Ciprofloxacin und Thiotepa.
Azole-Antimycotika *(*Fluconazol, Itraconazol*)* sind dafür bekannt, dass sie (Cyclophosphamid- metabolisierende) Cytochrom P450 Enzyme inhibieren. Es wurde berichtet, dass Patienten, die Itraconazol erhalten, einer grösseren Menge toxischer Abbauprodukte von Cyclophosphamid ausgesetzt sind.
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 Halbwertzeit verlängert.
Fluorochinolone: Die vorausgehende Gabe von Fluorochinolonen, wie Ciprofloxacin, kann die Wirksamkeit von Cyclophosphamid (besonderes zur Konditionierung vor einer Knochenmarktransplantation) herabsetzen und das Wiederauftreten der Grunderkrankung zur Folge haben.
Thiotepa: Es wurde über eine starke Hemmung der Bioaktivierung von Cyclophosphamid durch Thiotepa bei hochdosierter Chemotherapie berichtet, wenn Thiotepa eine Stunde vor Cyclophosphamid gegeben wurde. Die Reihenfolge und der Zeitablauf dieser beiden Substanzen kann hierbei eine kritische Bedeutung haben.
Komedikation mit Cytochrom P Induktoren, Inhibitoren oder Substraten: Cyclophosphamid ist ein Prodrug. Inhibitoren von CYP2B6 und CYP3A4 wie Nevirapin oder Ritonavir können die Wirkung von Cyclophosphamid reduzieren.
Bei Komedikation mit Inhibitoren (z.B. Grapefruitsaft) oder Induktoren von CYP3A4 (Rifampicin, Johanniskraut) kann die Wirkung von Cyclophosphamid erniedrigt oder die Toxizität erhöht sein.
Eine erhöhte Konzentration an zytotoxischen Metaboliten kann in Verbindung mit folgenden Substanzen kommen: Allopurinol, Chloralhydrat, Cimetidin, Disulfiram, Glycerinaldehyd, Substanzen, die humane hepatische und extrahepatische mikrosomale Enzyme induzieren (z. B. Cytochrom-P450-Enzyme) und Protease-Inhibitoren.
Bei gleichzeitiger Gabe von Cyclophosphamid und Allopurinol oder Hydrochlorothiazid kann die myelosuppressive Wirkung verstärkt werden.
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, Primidon, Benzodiazepinen, Carbamazepin, Phenytoin, Johanniskraut 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 unbekannten Mechanismen, die die Anwendung von Cyclophosphamid beeinträchtigen.
Eine kombinierte oder sequenzielle Anwendung von Cyclophosphamid und anderen Arzneimitteln mit ähnli-

chen 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, Natalizumab, Paclitaxel, Thiazid-Diuretika oder Zidovudin.
Bei Anwendung von Cyclophosphamid nach einer Infusion von Paclitaxel wurde über eine erhöhte Hämatotoxizität berichtet. ACE-Hemmer können zu einer Leukopenie führen.
Zu einer erhöhten Kardiotoxizität kann es kommen, wenn Cyclophosphamid z. B. mit folgenden Arzneimitteln kombiniert wird: Anthracycline, Cytarabin, Pentostatin, oder Trastuzumab.
Anthracycline, Trastuzumab und Pentostatin können die potentielle Kardiotoxizität von Cyclophosphamid verstärken. Eine Verstärkung der kardiotoxischen Wirkung wird auch bei vorhergehender Radiotherapie der Herzregion angenommen. Die Gabe von hochdosiertem Cyclophosphamid und Cytarabin am gleichen Tag (in einem sehr kurzen Intervall) kann die kardiotoxischen Wirkungen der beiden Substanzen potenzieren.
Zu einer erhöhten pulmonalen Toxizität kann es kommen, wenn Cyclophosphamid z. B. mit folgenden Arzneimitteln kombiniert wird: Amiodaron, G-CSF, GM-CSF (siehe Abschnitt 4.4).
Zu einer erhöhten Nephrotoxizität kann es kommen, wenn Cyclophosphamid z. B. mit Amphotericin B oder Indomethacin kombiniert wird. Die gleichzeitige Gabe von Indomethacin sollte nur mit großer Vorsicht erfolgen, da in einem Einzelfall eine akute Wasserintoxikation beobachtet wurde.
Zunahme anderer Toxizitäten
Azathioprin*:* Eine mögliche Interaktion mit Azathioprin, welche zu einer Risiko einer Hepatotoxizität *(*Lebernekrose) führte, wurde bei 3 mit Azathioprin vorbehandelten Patienten nach der Gabe von Cyclophosphamid beobachtet.
Busulfan: Patienten, die mit hochdosiertem Cyclophosphamid behandelt wurden, haben eine längere Clearence und eine längere Eliminationshalbwertzeit von Cyclophosphamid, wenn sie weniger als 24 h zuvor mit hochdosiertem Busulfan behandelt wurden. Dies kann zu einer erhöhten Inzidenz von VOD (veno occlusive disease) und Mukositis führen.
Protease-Inhibitoren: Erhöhte Inzidenz von Mukositis.
Andere Interaktionen
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 einher mit einer erhöhten Inzidenz von nicht-kutanen soliden Malignomen.
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.
Interaktionen, die die Pharmakokinetik und/oder Wirkungen anderen Arzneimitteln betreffen
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: Die Patienten, die Cyclophosphamid und Cyclosporin gleichzeitig bekommen haben, haben eine niedrigere Serumkonzentration von Cyclosporin als die Patienten, die nur Cyclosporine bekommen haben. Diese Interaktion kann zu einer erhöhten Inzidenz der Graft-versus-host-Reaktion führen.
Depolarisierende Muskelrelaxantien**:** Bei gleichzeitiger Gabe depolarisierender Muskelrelaxantien (z.B. Suxamethoniumchlorid) kann es aufgrund einer Verringerung der Pseudocholinesterase- Konzentration durch Cyclophosphamid 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 Absorption von Digoxin- und β-Acetyldigoxin-Tabletten im Darm beeinträchtigt war.
Impfstoffe: Man kann davon ausgehen, dass durch die immunsuppressive Wirkung von Cyclophosphamid die Impfantwort reduziert wird. Bei Lebendvakzinen besteht das Risiko einer Infektion durch den Impfstoff (siehe Abschnitt 4.4)
Verapamil: Es wurde berichtet, dass durch die Behandlung mit Zytostatika die Absorption von oral eingenommenem Verapamil im Darm beeinträchtigt war.
Sulfonylharnstoffen*:* Bei gleichzeitiger Gabe von Sulfonylharnstoffen kann die Blutzuckersenkung verstärkt sein.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Cyclophosphamid passiert die Plazentaschranke. Die Behandlung mit Cyclophosphamid kann erbgutschädi-

gend und teratogen wirken. Die Behandlung mit Cyclophosphamid hat eine genotoxische Wirkung und kann bei Schwangeren zu einer Schädigung des Fetus führen.
Bei vitaler Indikation zur Behandlung einer Patientin ist während des 1. Trimenons der Schwangerschaft eine medizinische Beratung zur Schwangerschaftsunterbrechung zwingend erforderlich.
Nach dem 1. Trimenon der Schwangerschaft sollte bei nicht aufzuschiebender Dringlichkeit der Therapie eine Chemotherapie nur nach vorheriger Aufklärung über das geringe, aber nicht auszuschliessende Risiko einer Missbildung durchgeführt werden.
Frauen sollten während der Behandlung mit Cyclophosphamid nicht schwanger werden. Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung und bis zu 6 Monate danach eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Tritt während der Behandlung dennoch eine Schwangerschaft ein, so ist die Möglichkeit einer genetischen Beratung zu nutzen.
Bei Kindern, deren Mütter während des ersten Trimesters der Schwangerschaft mit Cyclophosphamid behandelt wurden, ist es zu Missbildungen gekommen. Es gibt aber auch Berichte über Frauen, die während des 1. Trimenons mit dem Arzneimittel behandelt wurden und Kinder ohne Missbildungen zur Welt brachten.
Eine Exposition gegenüber Cyclophosphamid *in utero* kann zu einer Fehlgeburt, einer Wachstumsverzögerung des Fetus und einer fetotoxischen Wirkung führen, die sich beim Neugeborenen manifestiert, einschließlich Leukozytopenie, Anämie, Panzytopenie, schwere Knochenmarkshypoplasie und Gastroenteritis.
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.
Bei männlichen und weiblichen Patienten im geschlechtsreifen Alter sind während und bis mindestens 6 Monate nach Beendigung der Therapie empfängnisverhütende Massnahmen vorzunehmen.
Da Cyclophosphamid in die Muttermilch übertritt, darf während der Behandlung nicht gestillt werden. Bei gestillten Kindern, deren Mütter während der Stillzeit mit Cyclophosphamid behandelt wurden, kam es zu Neutropenie, Thrombozytopenie, niedrigen Hämoglobinwerten und Diarrhoe.

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

Bei Patienten, die mit Cyclophosphamid behandelt wurden, sollte wegen möglicher Begleiterscheinungen der Chemotherapie wie Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, unscharfes Sehen, Sehstörungen und dadurch möglicherweise auftretender Kreislaufschwäche im Einzelfall vom Arzt über die aktive Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen entschieden werden.

4.8 Nebenwirkungen

Die dosislimitierenden Toxizitäten bei Patienten unter alleiniger Endoxan-Therapie sind Myelosupression und Urotoxizität. Eine adäquate Behandlung mit Uromitexan (INN: Mesna) oder eine starke Hydratation kann Häufigkeit und Schwere der Blasentoxizität deutlich verringern.
Andere häufige Nebenwirkungen sind: Alopezie, Übelkeit, Erbrechen.
Unter der Therapie mit Endoxan können folgende Nebenwirkungen auftreten:
Die Häufigkeit wurde gemäß MedDRA-Konvention bestimmt: sehr häufig: (≥1/10), häufig: (≥1/100, <1/10), gelegentlich: (≥1/1.000, <1/100), selten: (≥1/10.000, <1/1.000), sehr selten: (≤1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

SOC (System Organ Class)	Sehr häufig ≥1/10	Häufig ≥1/100 - <1/10	Gelegentlich ≥1/1000 - <1/100	Selten ≥1/10 000 - <1/1000	Sehr selten <1/ 10 000, einschließl. Einzelfälle	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Infektionen	Pneumonie Sepsis		Septischer Schock	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				Zweittumore: Blasenkarzinom, Harnwegskarzinome, Myelodysplastische Veränderungen, Akute Leukämie	Tumorlyse-Syndrom	Lymphom, Sarkom, Nierenzellkarzinom, Nierenbeckenkarzinom, Schilddrüsenkarzinom, karzinogene Auswirkungen bei Nachkommen, Fortschreiten zugrundeliegender ma-

						ligner Erkrankungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Myelo- suppression, Leukopenie, Neutropenie	Neutropenische s Fieber	Thrombozytopenie, Anämie		Hämolytisches urämisches Syndrom, Disseminierte intravasale Gerinnung	Panzytopenie, Agranulozytose, Granulzytopenie, Lymphopenie, verringerte Hämoglobinwerte
Erkrankungen des Immunsystems	Immunsuppression		Anaphylaktoide Reaktionen, Überempfindlichkeitsreaktionen		Anaphylaktischer Schock	
Endokrine Erkrankungen			Ovulationsstörungen, erniedrigter Spiegel weibl. Sexualhormone	Irreversible Ovulationsstörungen	SIADH (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion)	Wasserintoxikation
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Anorexie	Dehydratation	Wasserretention, Hyponatriämie,	erhöhter und erniedrigter Blutzuckerspiegel
Psychiatrische Erkrankungen					Verwirrtheit	
Erkrankungen des Nervensystems			Periphere Neuropathie, Polyneuropathie, Neuralgie	Schwindelanfälle	Krämpfe, Parästhesie, Geschmacksstörung, hepatische Enzephalopathie	Reversibles posteriores Leukenzephaolpahie-Syndrom, Myelopathie, Dysaesthesie, Hypoaesthesie, Tremor, Hypogeusie, Parosmie
Augenerkrankungen				Verschwommensehen	Sehstörungen, Konjunktivitis, Augenödem im Zusammenhang mit Überempfindlichkeit	Verstärkte Tränensekretion
Erkrankungen des Ohres und des Gleichgewichtorganes			Taubheit			Hörschäden, Tinnitus

Herzerkrankungen			Kardiomyopathie, Herzinsuffizienz, Tachykardie	Arrythmien, Ventrikuläre Arrythmien, supraventrikuläre Arrythmien	Vorhofflimmern, Kammerflimmern, Angina pectoris, Myokardinfarkt, Herzstillstand, Myokarditis, Perikarditis	Ventrikuläre Tachykardie, kardiogener Schock, Perikarderguss, Myokardblutung, Linksherzversagen, Bradykardie, Herzklopfen, verlängertes QT-Intervall, verkleinerte Auswurffraktion
Gefäßerkrankungen				Blutungen	Thromboembolien, Blutdruckveränderungen	Lungenembolie, Venenthrombose, Vaskulitis, Periphere Ischämie, Hitzewallungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und des Mediastinums					Bronchospasmus, Dyspnoe, Husten, Interstitielle Pneumonie, Pneumonitis, chronische interstitielle Lungenfibrose, toxische Lungenödeme, Pleuraergüsse, Lungenversagen, respiratorische In- suffizienz (Respiratory distress syndrome, ARDS), unspezifische Lungenerkrankungen, Hypoxie, Pulmonale Hypertonie	Pulmonale venookklusive Erkrankung, obliterative Bronchiolitis,organ isierende Pneumonie, allergische Alveolitis, nasale Beschwerden, oropharyngeal Schmerzen, Rhinorrhoe, Niesen
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes					Aszites, Ulzera, Schleimhautulzera Hämorrhagische Kolitis, Akute Pankreatitis, Diarrhoe, Stomatitis,	Gastrointestinale Blutungen, Enteritis, Typhlitis, Abdominelle Beschwerden, Parotitis.

					Obstipation, Übelkeit, Erbrechen	
Leber- und Gallen-erkrankungen				Leberfunktions-störungen, He-patitis	Veno-Occlusive Le-ber- erkran-kungen (VOD), He-patomegalie, Ikterus, Aktivierung einer Virus-hepatitis	Cholestati-sche und zytolytische Hepatitis, Cholestase, Hepatotoxizi-tät, Leber-versagen,
Erkrankungen der Haut und des Un-terhautzellgewebes	Alopezie		Kahlköpfigkeit	Exantheme, Dermatitis, Entzündungen der Haut	Stevens Johnson Syn-drome, epidermale Nekrolyse, schwere Hautreaktio-nen, Entfär-bung der Handflächen, Fingernägel und Sohlen, Juckreiz (durch Ent-zündungen), Rötungen der bestrahlten Region	Erythema multiforme, Urticaria, Bläschenbil-dung, Ge-sichts-schwellun g, Hyperhidro-sis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkran-kunge n					Rhabdomyo-lyse, Krämpfe	Sklerodor-mie, Myalgie, Arthralgie
Erkrankungen der Nieren und Harn-wege	Zystitis, Mikrohämatu-rie	Hämorr-hagische Zystitis, Makrohä-maturi e			Suburethrale Blutungen, Blasenwand-ödem, interstiti-tielle Entzün-dungen, Fibrose, Skle-rose der Bla-senwand, Nie-renversagen, Nierenschädi-gung	Tubulusnek-rose, toxi-sche Ne-phropathie, hämorrhagi-sche Ureteri-tis, Nekrose der Harnbla-se, Kontrak-tur der Harnblase, nephrogener Diabetes insipidus, atypische Epithelzellen der Harnbla-se, erhöhter Blutharnstoff
Schwangerschaft, Wochenbett und Perinatalbe-schwerden						Vorzeitige Wehen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Störungen der Sper-matoge-nese	Ovulationsstö-rung	Anhaltende Oligospermie, Azoospermie Amenorrhoe		Infertilität, Ovarialstö-rungen, Oli-gomenor-

						rhoe, Hodenatrophie, Östrogenmangel im Blut, erhöhtes Gonadotropin im Blut
Kongenitale, familiäre und genetische Störungen						Intrauteriner Fruchttod, Missbildungen des Fötus, Wachstumsstörungen des Fötus, fötale Toxizität
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber	Schüttelfrost, Asthenie, Müdigkeit, Schwäche- gefühl, Unwohlsein, Mukositis		Brustschmerzen	Kopfschmerzen, Schmerzen, Reaktionen an der Injektionsstelle (z.B. Thrombosen, Nekrosen, Phlebitis, Entzündungen, Schmerz und Schwellung, Erytheme), Multiorganversagen	Ödeme, grippe- ähnliche Symptome
Untersuchungen			EKG-Veränderungen, verminderte LVEF (linksventrikuläre Ejektions- fraktion), Erhöhung von LDH und CRP	Anstieg der Leberenzyme (SGOT, SGPT, Gamma-GT ALP, Bilirubin)	Gewichtszunahme, Blutdruckabfall, Ansteigen der Kreatininwerte	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					„Radiation recall dermatitis“	

Infektionen und parasitäre Erkrankungen:
Häufig kann eine schwere Knochenmarksdepression zu neutropenischem Fieber und Sekundärinfektionen wie einer Pneumonie führen, die sich zu einer Sepsis (lebensbedrohliche Infektionen) - in sehr seltenen Fällen mit letalem Ausgang - entwickeln kann. Erhöhte CRP-Spiegel im Blut oder Fieber können auf eine Infektion hinweisen.
Andere bakterielle, fungale, virale und parasitäre Infektionen, Protozoen-Infektionen, Reaktivierung latenter Infektionen, einschließlich Virushepatitis, Tuberkulose, JC-Virus mit progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (auch mit tödlichem Ausgang), Pneumocystis jiroveci, Herpes zoster, Strongyloides, Sepsis und septischer Schock (auch mit tödlichem Ausgang) wurden beschrieben.
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen):
Wie generell bei zytostatischer Therapie besteht auch bei der Behandlung mit Endoxan 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 bis hin zu akuten Leukämien. Weiters wurde über Nierenzellkarzinom, Nierenbeckenkarzinom, Schilddrüsenkarzinom, behandlungsbedingtes sekundäres Malignom, karzinogene Auswirkungen bei den Nachkommen berichtet. Zudem wurde über die Progression zugrunde liegender maligner Erkrankungen, auch mit tödlichem Ausgang, berichtet.Im Falle von Blasenkarzinomen kann das Risiko, wie Tierstudien belegen, durch adäquate

Gabe eines Uroprotektors (z.B. Mesna) deutlich reduziert werden.
Sehr selten wurde über ein Tumorlyse-Syndrom, das durch das rasche Ansprechen von großen chemosensiblen Tumoren induziert wird, berichtet.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

In Abhängigkeit von der Dosis können unterschiedlich Schweregrade einer Myelosuppression mit Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie verbunden mit einem höheren Blutungsrisiko und Anämie mit einem Hb-Abfall um mehr als 2 g/dl auftreten.
Die niedrigsten Leukozyten- und Thrombozytenwerte treten in der Regel in der 1. bis 2. Woche nach Behandlungsbeginn auf. Das Knochenmark erholt sich relativ rasch und das Blutbild normalisiert sich gewöhnlich innerhalb von 3 – 4 Wochen nach Behandlungsbeginn wieder. 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 (mit Knochenmarksinsuffizienz) zu rechnen.
Weiters wurden Panzytopenie, Agranulozytose, Granulozytopenie, Lymphopenie, verringerte Hämoglobin-Werte beschrieben.
Die immunsuppressiven Eigenschaften, die für spezifische therapeutische Indikationen (siehe Abschnitt 4.1 Anwendungsgebiete) genützt werden, können zu Komplikationen führen, die mit der immunsuppressiven Wirkung in Zusammenhang stehen, z.B. Infektionen (einschließlich Wiederauftreten oder Verstärkung vorbestehender Infektionen).

Erkrankungen des Immunsystems (Überempfindlichkeitsreaktionen):

Gelegentlich kann es zu Überempfindlichkeitsreaktionen mit Ausschlägen, Schüttelfrost, Fieber, Tachykardie, Bronchospasmen, Atemnot, Ödeme, Hitzewallungen und Abfall des Blutdruckes kommen. Symptome wie Konjunktivitis und Augenödeme wurden sehr selten im Zusammenhang mit Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet.
In seltenen Fällen können anaphylaktische Reaktionen sich zu einem anaphylaktischen Schock ausweiten. Zur immunsuppressiven Wirkung siehe “Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems”.

Endokrine Erkrankungen:

In sehr seltenen Fällen wurde SIADH (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion, Schwartz-Bartter- Syndrom) mit Hyponatriämie und Wasserretention und damit verbundenen Symptomen wie Verwirrung und Krämpfen beobachtet. Ovulationsstörungen wurden gelegentlich beobachtet, siehe “Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse/Endokrine Erkrankungen”.
Gelegentlich tritt Anorexie, selten Dehydratation und sehr selten Wasserretention und Hyponatriämie auf.

Erkrankungen des Nervensystems:

In seltenen Fällen wurde über Schwindelanfälle berichtet. In sehr seltenen Fällen treten neurotoxische Nebenwirkungen wie Geschmacksstörungen, Krämpfe, Paraesthesien, periphere Neuropathien, Polyneuropathien und neuropathische Schmerzen auf.
Über Neurotoxizität wurde berichtet, manifestiert als reversibles posteriores Leukenzephalopathie- Syndrom, Myelopathie, periphere Neuropathie, Polyneuropathie, Neuralgie, Dysaesthesie, Hypoaesthesie, Paraesthesie, Tremor, Dysgeusie, Hypogeusie, Parosmie.

Augenerkrankungen:

Selten wurde über Fälle von vorübergehendem Verschwommensehen, in sehr seltenen Fällen über Sehstörungen berichtet. Weiters wurden verstärkte Tränensekretion beobachtet.

Funktionsstörungen des Ohrs und des Innenohrs:

Taubheit, Hörschäden, Tinnitus

Herzerkrankungen:

Eine Cyclophosphamid induzierte Kardiotoxizität reicht von leichten Änderungen des Blutdruckes, EKG-Veränderungen und Arrhythmien bis hin zur sekundären Kardiomyophatie, mit reduziertem LVEF (linksventrikuläre Ejektionsfraktion) und Herzinsuffizienz (in sehr seltenen Fällen mit tödlichem Ausgang).
Die klinischen Symptome einer durch Cyclophosphamid induzierten Kardiotoxizität äußern sich z.B. als Brustschmerzen und Angina pectoris Anfälle.
Selten wurde über ventrikuläre oder supraventrikuläre Arrhythmien berichtet. Sehr selten kann es während der Therapie mit Endoxan zu Vorhof- oder Kammerflimmern und Herzstillstand kommen. In sehr seltenen Fällen wurde über Myokarditis, Perikarditis und Myokardinfarkt berichtet.
Es gibt weiterhin Hinweise auf eine erhöhte kardiotoxische Wirkung, besonders nach hohen Gaben von Cyclophosphamid (120 – 240 mg/kg Körpergewicht) und/oder bei zusätzlicher Behandlung mit kardiotoxischen Arzneimitteln wie z.B. Anthracyclinen oder Pentostatin. Zu einer Verstärkung der kardiotoxischen Wirkung kann es auch bei vorhergehender Bestrahlungsbehandlung der Herzregion kommen.
Weiter wurden beobachtet: Ventrikuläre Tachykardie, kardiogener Schock, Perikarderguss, Myokardblutung, Herzversagen, Bradykardie, Herzklopfen, verlängertes QT Intervall, verkleinerte Auswurffraktion.

Gefäßerkrankungen:

Bestimmte Komplikationen wie Thromboembolien und periphere Ischämien, DIC (disseminierte intravasale Gerinnung) oder HUS (hämolytisches urämisches Syndrom), die u.a. durch die zugrundeliegende Erkrankung hervorgerufen werden können, können bei einer Therapie mit Endoxan verstärkt auftreten.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:
Häufige Symptome sind Hypoxie, Bronchospasmen, Atemnot oder Husten.
Bei konventioneller Dosierung von Cyclophosphamid kann sich selten eine Pneumonitis oder interstitielle Pneumonie bis hin zur chronischen interstitiellen Lungenfibrose entwickeln. Diese kann irreversibel sein und zu einem tödlichen Ausgang führen, besonders wenn sie spät ausgebrochen ist. Sehr selten können pulmonale Veno-Occlusive Erkrankungen, manchmal als Komplikation einer Lungenfibrose auftreten.
Sehr selten treten toxische Lungenödeme, pulmonale Hypertonie, Pulmonalembolien und Pleuraergüsse auf.
Sehr selten wurde über respiratorische Insuffizienz (respiratory distress syndrome) und Lungenversagen, mit fatalem Ausgang, berichtet.
Hingegen finden sich Symptome einer pulmonalen Toxizität bei 40 – 60% der Patienten, die eine hochdosierte Cyclophosphamid-Therapie 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 idiopathische interstitielle Pneumonitis, die durch Dyspnoe, Fieber, Hypoxämie mit oder ohne interstitielle Infiltrate charakterisiert ist, tritt bei 10 – 25% der Hochdosis-Patienten ca. 40 – 75 Tage nach der Knochenmarktransplantation auf.
Es wurde auch berichtet über: obliterative Bronchiolitis, organisierende Pneumonie, allergische Alveolitis, nasale Beschwerden, oropharyngeale Schmerzen, Rhinorrhoe, Niesen.
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes:
Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen sind dosisabhängig. Milde bis schwere Formen treten bei ca. 50% der Patienten auf.
Anorexie, Diarrhoe, Obstipation und Entzündungen der Schleimhäute (Mukositis), von Stomatitis bis hin zu Ulzerationen treten selten auf. In sehr seltenen Fällen wurde über gastrointestinale Blutungen und hämorrhagische Kolitis berichtet.
Selten wurde im Zusammenhang mit Übelkeit und Erbrechen über Fälle von Dehydratation berichtet.
In sehr seltenen Fällen kann es zu einer akuten Pankreatitis kommen.
In seltenen Fällen wurde über Bauchschmerzen in Zusammenhang mit gastrointestinalen Störungen berichtet.
Es wurde auch über Typhlitis, abdominelle Beschwerden und Parotitis berichtet.
Leber- und Gallenerkrankungen:
Selten wurde über Leberfunktionsstörungen berichtet, die sich mit einem Anstieg der entsprechenden Laborwerte und Leberenzyme äußerten (SGOT, SGPT, gamma-GT, alkalische Phosphatase, Bilirubin). In Zusammenhang mit einem erhöhten Bilirubin-Wert wurden auch Fälle von Ikterus berichtet.
Gelegentlich kann die durch Chemotherapeutika, einschließlich Endoxan, gestörte Leberfunktion zu einem Anstieg der LDH-Serumspiegel führen. Da die LDH-Erhöhung aber auch durch einen Zellabbau in malignen Tumoren hervorgerufen werden kann, ist dies nicht eindeutig auf Endoxan zurückzuführen.
Eine Veno-Occlusive Lebererkrankung (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, die hochdosiertes Cyclophosphamid allein erhalten, beobachtet. Das Syndrom entwickelt sich typischerweise 1-3 Wochen nach der Transplantation und ist durch plötzliche Gewichtszunahme, Hepatomegalie, Aszites, Hyperbilirubinämie und portale Hypertension 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.
In sehr seltenen Fällen wurde über eine Aktivierung einer vorbestehenden Virus-Hepatitis berichtet.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:
Alopezie kommt sehr häufig vor und kann bis zur Kahlköpfigkeit führen, ist aber in der Regel reversibel.
In sehr seltenen Fällen wurde über Entfärbung (Depigmentierung) der Handflächen, Fingernägel und Fußsohlen berichtet. Selten kann es zu einer Dermatitis kommen, die sich in Haut- und Schleimhautentzündungen ausdrückt.
In sehr seltenen Fällen wurde über schwere Hautreaktionen wie z.B. Stevens Johnson Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse und Palmar-Plantar Erythrodysästhesie-Syndrom berichtet.
Sehr selten treten nach einer Bestrahlungsbehandlung und nachfolgender Therapie mit Endoxan durch Entzündungen hervorgerufener Juckreiz und Rötungen der bestrahlten Region (radiation recall dermatitis) auf.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:
In sehr seltenen Fällen kann Endoxan zu Muskelschwäche führen und zur Entwicklung einer Rhabdomyolyse beitragen.
Außerdem wurden Sklerodermie, Myalgie und Arthralgie beobachtet.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege:
Harnblase

Metabolite von Cyclophosphamid rufen nach Ausscheidung in den Urin in den ableitenden Harnwegen, insbesondere in der Blase Veränderungen hervor. Hämorrhagische Zystitis, Mikro- und Makrohämaturie sind häufige und dosisabhängige Komplikationen einer Therapie mit Endoxan und erfordern eine Unterbrechung der Behandlung. Die Zystitis ist zunächst abakteriell, eine sekundäre Keimbesiedelung kann erfolgen. In sehr seltenen Fällen wurde über eine hämorrhagische Zystitis mit Todesfolge berichtet. Blasenwandödem, suburethrale Blutungen, interstitielle Entzündungen mit Fibrose und einer möglichen Sklerose der Blasenwand wurden ebenfalls beobachtet.

Niere

Sehr selten wurde über Schädigungen der Nieren berichtet. Akutes oder chronisches Nierenversagen, Nephrotoxizität, Störungen in den Nierentubuli können insbesondere bei vorbestehender Nierenfunktionsstörung auftreten. In sehr seltenen Fällen wurde von einem Fortschreiten bis hin zum Nierenversagen berichtet. Diese Nebenwirkungen führen zu einer Erhöhung der Kreatininwerte und BUN, insbesondere nach Gabe von hochdosiertem Cyclophosphamid.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse/Endokrine Erkrankungen:

Aufgrund des alkylierenden Wirkprinzips verursacht Cyclophosphamid gelegentlich Störungen der Spermatogenese (selten irreversibel) und eine daraus resultierende Azoospermie und/oder anhaltender Oligospermie.

Gelegentlich wurde über Störungen der Ovulation (selten irreversibel) mit daraus resultierender Amenorrhoe und erniedrigtem Spiegel weiblicher Sexualhormone berichtet.

Weiters wurde über Infertilität, Ovarialstörungen, Oligomenorrhoe, Hodenatrophie, erhöhtes Gonadotropin im Blut berichtet.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Sehr häufig tritt bei einer Behandlung mit Endoxan - im Rahmen einer Neutropenie (im Zusammenhang mit Infektionen) oder im Rahmen von Überempfindlichkeitsreaktionen - Fieber auf. In sehr seltenen Fällen wurde Fieber unbekannten Ursprungs beobachtet.

Häufige Komplikationen bei Tumorpatienten sind Asthenie (z.B. Müdigkeit, Schwächegefühl sowie Unwohlsein). Cyclophosphamid kann – wie auch andere zytostatische Therapeutika – diese Symptome verstärken.

Sehr selten können Reaktionen an der Injektionsstelle, wie z.B. Erytheme, Inflammationen oder Phlebitis vorkommen.

In sehr seltenen Fällen wurde in anderem Zusammenhang über Schmerzen, z.B. Kopfschmerzen oder Gelenksschmerzen, berichtet.

In seltenen Fällen können auch mehrere Organsysteme betroffen sein, was zu einem Multi-Organ- Versagen führen kann.

In sehr seltenen Fällen kommt es aufgrund des Fortschreitens der Erkrankung oder als Ergebnis der Nebenwirkungen (siehe SOC-Tabelle) zu Todesfällen.

Außerdem wurden beobachtet: grippeähnliche Symptome, Ödem.

Metabolische Störungen:

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.

Allgemeiner Hinweis zu Nebenwirkungen bei Anwendung von hochdosiertem Endoxan im Rahmen der Konditionierung vor allogener Knochenmarktransplantation:

Nach Anwendung von hochdosiertem (100-200 mg/kg KG auf 2 bis 4 Tage aufgeteilt) Endoxan können grundsätzlich alle für standarddosiertes Endoxan 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), Infektionen und Blutungen anzusehen.

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:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Zu den schwerwiegenden Folgen einer Überdosierung zählen Manifestationen dosisabhängiger Toxizitäten wie Myelosuppression, Urotoxizität, Kardiotoxizität (einschließlich Herzversagen), venookklusive Leberer-

krankung und Stomatitis (siehe Abschnitt 4.4).
Da es kein spezifisches Antidot für Cyclophosphamid gibt, ist bei jeder Anwendung große Vorsicht geboten. Die Behandlung der Überdosierung schließt den sofortigen Abbruch der Cyclophosphamid-Gabe ein sowie allgemeine, unterstützende Maßnahmen zur Vermeidung bzw. Überbrückung einer möglicherweise eintretenden toxischen Phase.
Cyclophosphamid ist dialysierbar. Bei der Behandlung der Überdosierung bzw. der Intoxikation suizidaler oder akzidenteller Art ist daher eine rasche Hämodialyse angezeigt.
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.
Bei einer Überdosis muss u.a. mit einer Myelosuppression, vornehmlich einer Leukozytopenie, gerechnet werden. Die Schwere und Dauer der Myelosuppression richtet sich nach dem Grad der Überdosierung. Engmaschige Blutbildkontrollen und Überwachung des Patienten sind erforderlich.
Im Falle einer Neutropenie müssen eine Infektionsprophylaxe und bei Infektionen eine adäquate Antibiose erfolgen (Breitspektrumantibiose, ev. kombiniert mit G-CSF/GM-CSF).
Im Fall einer Thrombozytopenie ist eine bedarfsgerechte Substitution mit Thrombozyten sicherzustellen.
Patienten, die eine Überdosis erhalten haben, sind engmaschig auf die Entwicklung von Toxizitäten zu überwachen, insbesondere auf Hämatotoxizität.
Bei einer Überdosierung sind unterstützende Maßnahmen zu ergreifen, einschließlich der angemessenen Behandlung eventueller begleitender Infektionen, Myelosuppression oder anderer Toxizitäten gemäß dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis.
Eine Zystitisprophylaxe mit dem Uroprotektor Uromitexan (INN:Mesna) ist dringend anzuraten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Alkylierende Substanzen, ATC-Code: L01AA01
Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Oxazaphosphorine. Es ist chemisch mit Stickstofflost verwandt.
Cyclophosphamid ist in vitro inaktiv und wird in vivo überwiegend in der Leber durch mikrosomale Enzyme zu 4-Hydroxycyclophosphamid aktiviert, das mit seinem Tautomeren Aldophosphamid im Gleichgewicht steht. Diese Tautomere unterliegen einer zum Teil spontanen, zum Teil enzymatischen Konversion in inaktive und aktive Metaboliten (insbesondere Phosphoramidlost und Acrolein).
Die zytotoxische Wirkung von Cyclophosphamid beruht auf einer Interaktion seiner alkylierenden Metaboliten mit der DNS. Folge der Alkylierung sind Strangbrüche und Vernetzungen der DNS- Stränge bzw. DNS-Proteinvernetzungen (”cross-links”). Im Zellzyklus wird eine Verlangsamung der Passage durch die G2-Phase verursacht. Die zytotoxische Wirkung ist nicht zellzyklusphasenspezifisch, aber zellzyklusspezifisch.
Acrolein hat keine antineoplastische Aktivität, ist aber für die urotoxischen Nebenwirkungen verantwortlich. Außerdem wird eine immunsuppressive Wirkung von Cyclophosphamid diskutiert.
Eine Kreuzresistenz vor allem mit strukturverwandten Zytostatika, wie z. B. Ifosfamid, aber auch anderen Alkylantien, ist nicht auszuschließen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Beim Menschen fällt nach einmaliger intravenöser Gabe von radioaktiv markiertem Cyclophosphamid die Plasmakonzentration der Substanz und ihrer Metaboliten innerhalb von 24 Stunden sehr stark ab, wobei aber nachweisbare Plasmakonzentrationen bis zu 72 Stunden vorhanden sein können.
Cyclophosphamid ist unter in vitro-Bedingungen inaktiv und wird erst im Organismus bioaktiviert. Die mittlere Halbwertszeit von Cyclophosphamid im Serum beträgt bei Erwachsenen ca. 7 und bei Kindern ca. 4 Stunden.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion weisen eine verzögerte Biotransformation von Cyclophosphamid auf. In Fällen mit pathologisch verringerter Cholinesteraseaktivität kommt es dadurch zu einem Anstieg der Serumhalbwertszeit. Eine Dosisreduktion von 25% wird bei Serumbilirubinwerten zwischen 3,1 und 5 mg/100 ml empfohlen.
Verteilung
Cyclophosphamid selbst unterliegt keiner wesentlichen Proteinbindung, wohl aber seine Metaboliten, die zu ca. 50% an Plasmaproteine gebunden sind.
Cyclophosphamid konnte in der Zerebrospinalflüssigkeit und der Muttermilch nachgewiesen werden. Cyclophosphamid und seine Metaboliten passieren die Plazentaschranke.
Biotransformation
Nach hochdosierter i.v. Applikation im Rahmen der allogenen Knochenmarkstransplantation folgt die Plasmakonzentration des nativen Cyclophosphamids einer linearen Kinetik 1. Ordnung. Eine intraindividuelle Dosiseskalation um den Faktor 8 verändert die pharmakokinetischen Kenngrößen für das native Cyclophosphamid nicht. Weniger als 15% der applizierten Dosis werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Im

Vergleich mit einer konventionellen Cyclophosphamid-Therapie kommt es aber zu einer Zunahme inaktiver Metaboliten, die auf eine Sättigung der aktivierenden Enzymsysteme, nicht jedoch der zu inaktiven Metaboliten führenden Metabolisierungsschritte hindeutet. Im Verlauf einer mehrtägigen hochdosierten Cyclophosphamid-Therapie nehmen die Flächen unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) der Muttersubstanz, vermutlich aufgrund der Autoinduktion der mikrosomalen Metabolisierungsaktivität, ab.

Elimination

Cyclophosphamid und seine Metaboliten werden zum größten Teil renal ausgeschieden, eine Dosismodifikation bei Niereninsuffizienz ist notwendig. Eine übliche Empfehlung ist die Dosisreduktion um 50% bei einer glomerulären Filtrationsrate unter 10 ml pro Minute.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität

Die chronische Gabe toxischer Dosen führt zu Leberläsionen im Sinne einer Verfettung mit anschließender Nekrose. Die Darmschleimhaut wird nicht angegriffen. Die Schwelle für die hepatotoxische Wirkung liegt beim Kaninchen bei 100 mg/kg, beim Hund bei 10 mg/kg.

Cyclophosphamid bzw. seine aktiven Metaboliten wirken im Tierversuch mutagen, kanzerogen und teratogen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine

6.2 Inkompatibilitäten

Die Stabilität von Cyclophosphamid kann in benzylalkoholhaltigen Lösungen eingeschränkt sein.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Die rekonstituierte Lösung ist nach der Herstellung innerhalb von 24 Stunden zu verwenden. Wird die rekonstituierte Lösung nicht unverzüglich verwendet ist sie bei 2 bis 8°C unter Lichtschutz aufzubewahren

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25° C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren.

Restmengen sind zu verwerfen und sachgerecht zu entsorgen.

Durch Temperatureinflüsse während des Transportes oder der Lagerung von Endoxan kann es zum Schmelzen des Wirkstoffes Cyclophosphamid kommen.

Trockenstechampullen mit geschmolzener Substanz sind optisch leicht von Trockenstechampullen mit intaktem Wirkstoff zu unterscheiden. Geschmolzenes Cyclophosphamid ist eine klare oder gelbliche Flüssigkeit, die sich als zusammenhängende Phase oder in Tröpfchen in den betroffenen Trockenstechampullen findet.

Trockenstechampullen mit geschmolzenem Inhalt dürfen nicht mehr verwendet werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Trockenstechampulle gemäß DIN aus farblosem Glas Typ III oder Typ I. Gummistopfen aus grauem Brombutyl Gummi. Flip off Kappe aus Aluminium und PP Scheibe sind nicht in direktem Kontakt mit dem Produkt.

Die Trockenstechampulle ist mit oder ohne Kunststoffschutzhülle verpackt. Diese Kunststoffschutzhülle kommt nicht mit dem Arzneimittel in Kontakt und bietet einen zusätzlichen Transportschutz, der die Sicherheit für das medizinische und pharmazeutische Fachpersonal erhöht.

Packungsgröße: 10 x 1 Trockenstechampulle

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Achtung: Bei der Zubereitung der Lösung sind die für den Umgang mit Zytostatika erforderlichen Vorsichtsmaßnahmen zu beachten, um eine direkte Kontamination mit dem Arzneimittel zu vermeiden (geschultes Personal, Handschuhe, Maske, Schutzbrille, Luftabzug).

Sollte Endoxan in Kontakt mit der Haut oder Schleimhaut kommen, sind Haut- oder Schleimhautreaktionen möglich. Deshalb sollten Haut und/oder Schleimhaut sehr sorgfältig mit Seife und Wasser gewaschen werden.

Schwangere sollten den Kontakt mit Endoxan meiden.

Zur Herstellung einer 2%igen isotonen Lösung wird Endoxan 200 mg 10 ml physiologische Kochsalz-Lösung zugesetzt.

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, 0,9% Kochsalz- oder 5% Glucose-Lösung auf 500 ml aufgefüllt.

Die Substanz löst sich leicht, wenn die Trockenstechampulle nach Einspritzen des Lösungsmittels kräftig geschüttelt wird. Wenn hierbei die Auflösung nicht sofort restlos erfolgt, ist es zweckmäßig, die Lösung einige Minuten stehen zu lassen. Die Substanz muss vollständig gelöst sein.

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

7. Inhaber der Zulassung

Baxter Healthcare GmbH
Wien

8. Zulassungsnummer

17.948

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

29. März 1984 / 24. Juli 2008

10. Stand der Information

April 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.