

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Endoxan

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Endoxan 100 mg

1 Durchstechflasche enthält: 106,9 mg Cyclophosphamid 1 H₂O (entspricht 100 mg wasserfreiem Cyclophosphamid)

Endoxan 200 mg

1 Durchstechflasche enthält: 213,8 mg Cyclophosphamid 1 H₂O (entspricht 200 mg wasserfreiem Cyclophosphamid)

Endoxan 500 mg

1 Durchstechflasche enthält: 534,5 mg Cyclophosphamid 1 H₂O (entspricht 500 mg wasserfreiem Cyclophosphamid)

Endoxan 1 g

1 Durchstechflasche enthält: 1069,0 mg Cyclophosphamid 1 H₂O (entspricht 1000,0 mg wasserfreiem Cyclophosphamid)

Endoxan

1 überzogene Tablette enthält: 53,5 mg Cyclophosphamid-Monohydrat (entspricht 50 mg wasserfreiem Cyclophosphamid)

Sonstiger Bestandteil: Lactose-Monohydrat. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Endoxan 100 mg/200 mg/500 mg/1 g in Durchstechflaschen: weißes Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.

Endoxan: weiße, runde, bikonvexe, überzogene Tabletten zum Einnehmen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt:

Endoxan Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung:

- 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 fortgeschrittenen Mammakarzinoms
- Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom
- Kleinzelliges Bronchialkarzinom
- Ewing-Sarkom
- Neuroblastom
- Rhabdomyosarkom bei Kindern
- Osteosarkom

Konditionierung vor allogener Knochenmarkstransplantation bei:

- schwerer aplastischer Anämie als Monotherapie oder in Kombination mit Anti-Thrombozyten-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 „Autoimmunkrankheiten“: schwere, progrediente Formen von Lupus Nephritis und Wegener-Granulomatose.

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.

Endoxan überzogene Tabletten:

- Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms nach Resektion des Tumors beziehungsweise Mastektomie.
- Palliative Therapie des metastasierten Mammakarzinoms.
- Bedrohlich verlaufende „Autoimmunkrankheiten“: schwere, progrediente Formen von Lupus Nephritis und Wegener-Granulomatose.

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.

Besonderer Hinweis:

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung ist stets individuell anzupassen. Für Kinder und Erwachsene gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

Endoxan Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

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 Erwachsenen-

alter beträgt 650 mg/m² Körperoberfläche (KOF) Cyclophosphamid i. v. unter anderem in Kombination mit Cytarabin und Mercaptopurin (Protokoll der deutschen multizentrischen Studie zur Therapie der ALL im Erwachsenenalter 1978–1983). Speziellere Dosierungsanleitungen sowie weitere Einzelheiten sind der speziellen Fachliteratur zu entnehmen.

Chronische lymphatische Leukämie:

600 mg/m² KOF Cyclophosphamid i. v. an Tag 6 in Kombination mit Vincristin und Prednison oder 400 mg/m² KOF Cyclophosphamid i. v. an den Tagen 1 bis 5 ebenfalls in Kombination mit Vincristin und Prednison, Wiederholung alle 3 Wochen.

Morbus Hodgkin:

650 mg/m² 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 sowie intermediärem/hohem Malignitätsgrad angegeben:

NHL von niedrigem Malignitätsgrad: 600–900 mg/m² 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/m² KOF Cyclophosphamid i. v. an Tag 1 in Kombination mit Doxorubicin, Vincristin und Prednison („CHOP-Protokoll“); Wiederholung: alle 3 bis 4 Wochen.

Plasmozytom:

1000 mg/m² 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/m² 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/m² KOF Cyclophosphamid i. v. an Tag 1 und 8 in Kombination mit Methotrexat und 5-Fluorouracil; Wiederholung: alle 3 bis 4 Wochen.

„CAF-Protokoll“: 500 mg/m² KOF Cyclophosphamid i. v. an Tag 1 in Kombination mit Doxorubicin und 5-Fluorouracil; Wiederholung: alle 3 bis 4 Wochen.

Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom:

750 mg/m² KOF Cyclophosphamid i. v. an Tag 1 in Kombination mit Cisplatin; Wiederholung: alle 3 Wochen.

500–600 mg/m² 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/m² 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/m² KOF Cyclophosphamid i. v. einmal wöchentlich in Kombination mit Vincristin, Doxorubicin und Actinomycin D. 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/m² KOF Cyclophosphamid i. v. täglich an 2 Tagen in der 2., 13., 26., 39. und 42. Therapiewoche in Kombination mit Bleomycin, Actinomycin D, Doxorubicin, Cisplatin und Methotrexat. Weitere Einzelheiten sind der speziellen Fachliteratur zu entnehmen.

Neuroblastom:

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

600 mg/m² 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 KG Cyclophosphamid i. v. an 3 aufeinanderfolgenden Tagen mit mehrfacher Wiederholung in Kombination mit Vincristin und Actinomycin D („VAC-Protokoll“ der Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-II). Weitere Einzelheiten sind der speziellen Fachliteratur zu entnehmen.

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

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

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.

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

Konditionierung vor allogener Knochenmarktransplantation bei schwerer aplastischer Anämie:

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

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

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

Schwere, progrediente Formen von Lupus Nephritis und Wegener-Granulomatose

Dosierung bei i. v.-Anwendung Initial 500–1000 mg/m² KOF i. v.

Endoxan überzogene Tabletten

Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms, palliative Therapie des metastasierten Mammakarzinoms:

„Klassisches“ CMF-Protokoll: 100 mg/m² KOF Cyclophosphamid p. o. an den Tagen 1 bis 14 eines Therapiezyklus in Kombination mit Methotrexat und 5-Fluorouracil; Wiederholung des Therapiezyklus: alle 4 Wochen.

Schwere, progrediente Formen von Lupus Nephritis und Wegener-Granulomatose

Bei täglicher Anwendung 1–2 mg/kg KG (2 mg/kg bei Wegener-Granulomatose)

Für die orale Stoßtherapie gilt die gleiche Dosisempfehlung wie für die entsprechende i. v. Anwendung (initial 500–1000 mg/m² KOF)

Hinweis: Hochdosierte orale Stoßtherapie ist bei zuverlässigen Patienten prinzipiell außerhalb der Klinik anwendbar. Eine Einnahme hoher Dosen zu Hause sollte jedoch nur in Anwesenheit (auch längere Zeit nach der Einnahme) einer kompetenten Person und an Tagen erfolgen, an denen der behandelnde Arzt oder ein informierter Vertreter im Bedarfsfall jederzeit erreichbar ist.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Schwere Leberfunktionsstörungen können mit einer verringerten Aktivierung von Cyclophosphamid verbunden sein. Dies kann die Wirksamkeit der Endoxan-Therapie beeinflussen und muss bei der Dosierung und der Interpretation der Reaktion auf die gewählte Dosis berücksichtigt werden. Bei einer eingeschränkten Leberfunktion wird üblicherweise eine Dosisreduktion um 25 % bei einem Serumbilirubinwert von 3,1 bis 5 mg/100 ml empfohlen.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, vor allem in schwerer Ausprägung, kann eine verringerte 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. Bei einer eingeschränkten Nierenfunktion wird üblicherweise eine Dosisreduktion um 50 % bei einer glomerulären Filtrationsrate von unter 10 ml pro Minute empfohlen.

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

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 |

Ältere Menschen

Da es bei älteren Patienten häufiger vorkommt, dass die Funktion von Leber, Niere, Herz oder anderen Organen beeinträchtigt ist und Begleiterkrankungen vorliegen oder andere medikamentöse Therapien durchgeführt werden, sollte Endoxan bei dieser Population mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Eine verstärkte Überwachung auf toxische Wirkungen ist daher erforderlich, gegebenenfalls muss die Dosierung angepasst werden.

Art der Anwendung

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

Die Dosierung und die Therapiedauer bzw. Intervallabstände richten sich nach der jeweiligen Indikation und dem angewandten Kombinationstherapieregime, und hängen ab vom allgemeinen Gesundheitszustand

und den Organfunktionen des Patienten sowie von den Laborparametern (vor allem der Bestimmung der Blutzellen).

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

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

Vor dem Therapiebeginn müssen etwaige Abflussbehinderungen innerhalb der ableitenden Harnwege, Harnblasenentzündungen sowie Infektionen und Elektrolytstörungen ausgeschlossen bzw. behoben werden (siehe Abschnitt 4.4).

Während oder unmittelbar nach der Anwendung von Endoxan ist für die Aufnahme oder Infusion ausreichender Flüssigkeitsmengen zu sorgen, um eine Diurese zu induzieren und so das Risiko einer Harnwegstoxizität zu reduzieren. Daher sollte das Arzneimittel morgens angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Auf den Genuss von Grapefruits oder Grapefruitsaft sollte während der Behandlung verzichtet werden, da die Wirksamkeit von Cyclophosphamid dadurch vermindert sein kann.

Während der Behandlung mit Endoxan müssen Blutbild und Harnsediment regelmäßig kontrolliert und überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

Endoxan Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Endoxan wird intravenös angewendet. Die Applikation kann als Bolusinjektion oder Kurzinfusion erfolgen. Die intravenöse Anwendung der Lösung sollte bevorzugt als Infusion durchgeführt werden.

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

Die Dauer der Infusion ist auch an das Volumen und die Art der zu infundierenden Trägerlösung anzupassen. Sie kann zwischen 30 Minuten und 2 Stunden betragen.

Für eine direkte Bolusinjektion im Rahmen der parenteralen Anwendung ist Endoxan mit physiologischer Kochsalzlösung (0,9% Natriumchlorid) zu rekonstituieren. In Wasser rekonstituiertes Endoxan ist hypoton und darf nicht direkt injiziert werden.

Für die Anwendung als Infusion Endoxan durch Zugabe von sterilem Wasser oder physiologischer Kochsalzlösung rekonstituieren und einer empfohlenen Infusionslösung hinzufügen.

Das Arzneimittel vor Gebrauch auf sichtbare Partikel und Verfärbungen überprüfen, sofern dies die Lösung und das Behältnis erlauben. Vor der intravenösen Anwendung muss die Substanz vollständig aufgelöst sein.

Hinweise zur Herstellung und Handhabung der Lösung

Zur Herstellung einer 2%igen isotonen Lösung wird der Trockensubstanz die entsprechende Menge physiologische Kochsalzlösung zugesetzt (dabei werden zu Endoxan 100 mg 5 ml, Endoxan 200 mg 10 ml, Endoxan 500 mg 25 ml und Endoxan 1 g 50 ml physiologische Kochsalzlösung zugesetzt).

Die Substanz löst sich leicht, wenn die Durchstechflasche nach Einspritzen des Lösungsmittels kräftig geschüttelt wird. Gegebenenfalls ist es zweckmäßig, die Lösung einige Minuten stehen zu lassen.

Zur intravenösen Kurzinfusion wird die Endoxan-Lösung z. B. mit Ringer-Lösung, Kochsalz- oder Glucose-Lösung auf 500 ml aufgefüllt.

Endoxan Tabletten

Endoxan Tabletten sind zur oralen Einnahme bestimmt. Es empfiehlt sich, die Tabletten morgens einzunehmen und vor, während bzw. unmittelbar nach der Gabe ausreichende Mengen Flüssigkeit zu sich zu nehmen und auf eine regelmäßige Blasenentleerung zu achten.

4.3 Gegenanzeigen

Endoxan soll nicht angewendet werden bei:

- bekannter Überempfindlichkeit gegen Cyclophosphamid, seinen Metaboliten oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- schwerer Beeinträchtigung der Knochenmarkfunktion (Myelosuppression, insbesondere bei zytostatisch und/oder strahlentherapeutisch vorbehandelten Patienten)
- Blasenentzündung (Zystitis)
- Harnabflussbehinderungen
- floriden Infektionen

Zur Anwendung in 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 Abschnitten beschriebenen Risikofaktoren für Cyclophosphamid-Toxizitäten und deren Spätfolgen können Gegenanzeigen darstellen, es sei denn, Endoxan wird für die Behandlung einer lebensbedrohlichen Erkrankung angewendet. In solchen Situationen ist eine fall-spezifische Abwägung des Risikos gegenüber dem zu erwartenden Nutzen erforderlich.

Endoxan sollte wie alle Zytostatika generell mit Vorsicht bei geschwächten und älteren Patienten sowie bei Patienten, die zuvor eine Strahlentherapie erhalten, angewendet werden. Patienten mit geschwächtem Immunsystem, mit Diabetes mellitus, mit chronischen Leber- oder Nierenerkrankungen und mit vorbestehender kardialer Erkrankung müssen ebenfalls engmaschig überwacht werden. Bei Diabetikern ist zudem der Zuckerstoffwechsel während der Cyclophosphamidtherapie engmaschig zu überwachen.

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

WARNHINWEISE

Myelosuppression, Immunsuppression, Infektionen

- Eine Therapie mit Endoxan 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.
- 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 sowie andere bakterielle, fungale, virale, protozoale und parasitäre Infektionen.
- Latente Infektionen können erneut ausbrechen. Eine Reaktivierung wurde bei verschiedenen bakteriellen, fungalen, viralen, protozoalen und parasitären Infektionen beobachtet.
- 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.
- Grundsätzlich kann sich bei einer Erhöhung der Cyclophosphamid-Dosis die Anzahl der peripheren Blutzellen und der 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 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.
- 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 eine engmaschige Überwachung der Blutwerte erforderlich.

- o Die Leukozytenzahl muss vor jeder Gabe und auch regelmäßig während der Behandlung kontrolliert werden (in Abständen von 5 bis 7 Tagen zu Beginn der Therapie und alle 2 Tage, wenn die Zahl unter 3.000 Zellen/Mikroliter (Zellen/mm³) fällt). Bei einer Dauerbehandlung genügen im Allgemeinen Kontrollen in Abständen von etwa 14 Tagen.
- o Thrombozytenzahl und Hämoglobinwert sind vor jeder Gabe und in angemessenen Abständen nach der Gabe zu kontrollieren.

Harnwegs- und Nierentoxizität

- 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 Endoxan 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 abakteriell. Später kann es zu einer sekundären Keimbeseidlung kommen.
- Vor Beginn der Behandlung muss eine eventuelle Harnwegsobstruktion ausgeschlossen oder korrigiert werden (siehe Abschnitt 4.3).
- Das Harnsediment muss regelmäßig auf Erythrozyten und andere Anzeichen einer Uro-/Nephrotoxizität kontrolliert werden.
- Eine angemessene Behandlung mit Mesna und/oder eine starke Hydratation zum Induzieren einer Diurese können die Häufigkeit und den Ausprägungsgrad einer Blasenentzündung deutlich herabsetzen. 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. Tritt unter der Behandlung eine Blasenentzündung mit Mikro- oder Makrohämaturie auf, sollte die Behandlung bis zur Normalisierung abgebrochen 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: Verwendung 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 einem Hämoperikard 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.
- Nach einem Behandlungsregime mit Cyclophosphamid wurde bei Patienten mit oder ohne andere Anzeichen für eine Kardiotoxizität über supraventrikuläre Arrhythmien (einschließlich Vorhofflimmern und -flattern) sowie Ventrikularrhythmien (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, sowie bei Patienten in fortgeschrittenem Alter und bei Patienten mit einer vorangegangenen Strahlenbehandlung in der Herzregion und/oder einer vorangegangenen oder begleitenden Behandlung mit anderen kardiotoxischen Mitteln (siehe Abschnitt 4.5).
- Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Kardiotoxizität oder vorbestehende Herzerkrankung.

Pulmonale Toxizität

- Über Pneumonitis und Lungenfibrose wurde während und nach der Behandlung mit Cyclophosphamid berichtet. Über eine 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 Malignome

- Wie bei allen Therapien mit Zytostatika besteht auch bei der Behandlung mit Cyclophosphamid das Risiko von Zweitumoren 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 Behandlungsregimes mit Cyclophosphamid aufgetreten sind, zählen Lymphome, Schilddrüsenkarzinome und Sarkome.

- In manchen Fällen entwickelte sich das Zweitmalignom 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 (VOD) 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 VOD 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 VOD allmählich bei Patienten entwickelte, die eine niedrig dosierte Langzeit-Immunsuppression mit Cyclophosphamid erhielten.
- Als Komplikation einer VOD kann es zu einem hepatorenenalen Syndrom und Multiorganversagen kommen. Es gibt Berichte über Cyclophosphamid-assoziierte VOD mit tödlichem Ausgang.
- Zu den Faktoren, die für den Patienten mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer VOD im Zusammenhang mit einer hoch dosierten zytoreduktiven Therapie einhergehen, zählen
 - vorbestehende Leberfunktionsstörungen,
 - vorangegangene Strahlenbehandlung im Bauchbereich, und
 - niedrige Werte beim Performance-Score.

Genotoxizität

- Cyclophosphamid ist genotoxisch und mutagen, sowohl bei somatischen Zellen als auch bei männlichen und weiblichen Keimzellen. Während der Behandlung mit Cyclophosphamid dürfen daher Frauen nicht schwanger werden und Männer keine Kinder zeugen.
- Männer sollten auch innerhalb der ersten 6 Monate nach dem Ende der Therapie auf keinen Fall ein 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 zu berücksichtigen, falls nach Beendigung der Cyclophosphamid-Therapie eine künstliche Be-

fruchtung 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 Abschnitt 4.6.).

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 beträchtlichen Anteil 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 werden, entwickeln sich die sekundären Geschlechtsmerkmale meist normal, und die Menstruation ist regelmäßig.
- Bei Mädchen, die in der Vorpubertät mit Cyclophosphamid behandelt wurden, kam es später zu einer Empfängnis.
- 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

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

- Männer, die durch Cyclophosphamid vorübergehend steril wurden, haben später Kinder gezeugt.

Anaphylaktische Reaktionen, Kreuzallergien mit anderen Alkylierungsmitteln

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

Es gibt Berichte über mögliche Kreuzallergien mit anderen Alkylierungsmitteln.

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 Injektion

- 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 aspiriert werden. Gegebenenfalls sind zusätzliche geeignete Maßnahmen zu ergreifen.

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.

Bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion ist die Cyclophosphamid-Dosis zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2).

Die Anwendung von Cyclophosphamid im Rahmen der Konditionierung vor Knochenmarktransplantation ist hämatologisch-on-

kologischen Zentren vorbehalten, die über entsprechende Sachkenntnis und Ausstattung zur Durchführung von allogenen Knochenmarktransplantationen verfügen.

Hinweis für Endoxan Tabletten:

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption, Saccharase-Isomaltase-Mangel, Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Endoxan nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkung

Vor einer geplanten gleichzeitigen oder sequenziellen Anwendung von anderen Substanzen 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 Mitteln behandelt werden, die dessen Aktivierung vermindern, sind sie auf eine potenzielle Reduzierung der therapeutischen Wirksamkeit und die Notwendigkeit einer Dosisanpassung zu überwachen. Generell sollten Patienten auf eine verstärkte/reduzierte therapeutische Wirksamkeit und/oder einen Anstieg der Häufigkeiten und Schwere der Nebenwirkungen der wechselwirkenden Substanz überwacht werden. Gegebenenfalls muss die Dosierung angepasst werden.

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

Eine verminderte Aktivierung von Cyclophosphamid kann die Wirksamkeit der Cyclophosphamid-Therapie reduzieren. Zu den Substanzen, die die Aktivierung von Cyclophosphamid vermindern und dadurch die Wirksamkeit der Cyclophosphamid-Therapie reduzieren können, zählen folgende:

- Aprepitant
- Bupropion
- Busulfan: Neben einer verminderten Aktivierung von Cyclophosphamid ist Berichtens zufolge 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.
- Chloramphenicol
- Ciprofloxacin: Neben einer verminderten Aktivierung von Cyclophosphamid kam es bei der Anwendung von Ciprofloxacin vor der Cyclophosphamid-Therapie (im Rahmen der Konditionierung vor Knochenmarktransplantation) zu einem Rezidiv der Grunderkrankung.
- Fluconazol
- Itraconazol
- Prasugrel
- Sulfonamide

- Thiotepa: Über eine starke Hemmung der Bioaktivierung von Cyclophosphamid durch Thiotepa im Rahmen einer Hochdosis-Chemotherapie wurde berichtet, wenn Thiotepa eine Stunde vor Cyclophosphamid verabreicht wurde.

In Verbindung mit folgenden Mitteln kann es zu einer erhöhten Konzentration an zytotoxischen Metaboliten kommen, die zu einem Anstieg der Häufigkeiten und Schwere der Nebenwirkungen führen:

- Allopurinol
- Chloralhydrat
- Cimetidin
- Disulfiram
- Glycerinaldehyd
- Mittel, die humane hepatische und extrahepatische mikrosomale Enzyme induzieren (z. B. Cytochrom-P450-Enzyme) können die Konzentration von zytotoxischen Metaboliten erhöhen: 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 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 Behandlungsregimes 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 Wechselwirkung zwischen Ondansetron und hoch dosiertem Cyclophosphamid, die zu einer verringerten AUC von Cyclophosphamid führte.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen und Wechselwirkungen mit unbekanntem Mechanismen, die die Anwendung von Cyclophosphamid beeinträchtigen

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

- Zu einer erhöhten Hämatotoxizität und/oder Immunsuppression kann es kommen, wenn Cyclophosphamid z. B. mit folgenden Mitteln kombiniert wird:
 - ACE-Inhibitoren: ACE-Inhibitoren 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 Mitteln kombiniert wird:

- Anthracycline
- Cytarabin
- Pentostatin
- Strahlentherapie in der Herzgegend
- Trastuzumab
- Zu einer erhöhten pulmonalen Toxizität kann es kommen, wenn Cyclophosphamid z. B. mit folgenden Mitteln kombiniert wird:
 - Amiodaron
 - G-CSF, GM-CSF (Granulozyten-Kolonie-Stimulationsfaktor, Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-Stimulationsfaktor): Berichte lassen auf ein erhöhtes Risiko einer pulmonalen Toxizität bei Patienten schließen, die im Rahmen einer zytotoxischen Chemotherapie mit Cyclophosphamid und G-CSF oder GM-CSF behandelt werden.
- Zu einer erhöhten Nephrotoxizität kann es kommen, wenn Cyclophosphamid z. B. mit folgenden Mitteln kombiniert wird:
 - Amphotericin B
 - Indomethacin: Eine akute Wasserintoxikation wurde bei einer begleitenden Anwendung von Indomethacin beobachtet.
- Zunahme anderer Toxizitäten
 - Azathioprin: Erhöhtes Risiko einer Hepatotoxizität (Lebernekrose)
 - Busulfan: Es wurde über eine erhöhte Inzidenz von venookklusiver Lebererkrankung und Mukositis berichtet.
 - Protease-Inhibitoren: Erhöhte Inzidenz von Mucositis.
 - Allopurinol und Hydrochlorothiazid: verstärkte myelosuppressive Wirkung.

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 wurde bei Gabe von Etanercept zur Standard-Behandlung mit Cyclophosphamid eine erhöhte Inzidenz von nicht-kutanen soliden Malignomen beobachtet.
- 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.

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

- Bupropion
Der Cyclophosphamid-Stoffwechsel durch CYP2B6 kann den Stoffwechsel von Bupropion hemmen.
Die Bupropion-Aktivierung kann reduziert sein, was eine verminderte Wirksamkeit zur Folge hat.
- Cumarine
Sowohl über eine verstärkte (erhöhtes Blutungsrisiko) als auch eine abgeschwächte (verminderte Blutverdünnung) Wirkung von Warfarin wurde bei Patienten berichtet, die mit Warfarin und Cyclophosphamid behandelt wurden.
- Cyclosporin
Bei Patienten, die eine Kombination aus Cyclophosphamid und Cyclosporin erhielten, wurden niedrigere Cyclosporin-Serumkonzentrationen beobachtet als bei Patienten, die nur mit Cyclosporin behandelt wurden. Diese Wechselwirkung kann eine erhöhte Inzidenz der Graft-versus-Host-Reaktion mit sich bringen.
- Depolarisierende Muskelrelaxanzien
Durch die Behandlung mit Cyclophosphamid kommt es zu einer beträchtlichen und persistierenden Hemmung der Cholinesterase-Aktivität. Dies kann zu einer länger andauernden neuromuskulären Blockade durch Succinylcholin führen. Bei gleichzeitiger Gabe von depolarisierenden Muskelrelaxanzien (z. B. Succinylcholin) 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 Absorption von Digoxin- und β -Acetyldigoxin-Tabletten im Darm beeinträchtigt war, was zu einer verminderten therapeutischen Wirkung von Digoxin und β -Acetyldigoxin führt.
- Impfstoffe
Durch die immunsuppressive Wirkung von Cyclophosphamid ist mit einer verminderten Impfantwort zu rechnen. Bei Lebendvakzinen besteht das Risiko einer Infektion durch den Impfstoff.
- Sulfonylharnstoffe
Bei gleichzeitiger Gabe kann die blutzuckersenkende Wirkung von Sulfonylharnstoffen verstärkt werden.
- Verapamil
Es wurde berichtet, dass durch die Behandlung mit Zytostatika die Absorption von oral eingenommenem Verapamil im Darm beeinträchtigt war, was zu einer verminderten therapeutischen Wirkung von Verapamil führen kann.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Behandlung mit Cyclophosphamid kann bei Frauen erbgutschädigend wirken. Cyclophosphamid sollte daher nicht während der Schwangerschaft angewendet werden.

Bei vitaler Indikation zur Behandlung einer Patientin ist während des 1. Trimenons der Schwangerschaft eine medizinische Beratung über das mit der Behandlung verbundene Risiko von schädigenden Wirkungen für das Kind und zur Schwangerschaftsunterbrechung zwingend erforderlich.

Nach dem 1. Trimenon der Schwangerschaft sollte bei nicht aufzuschiebender Dringlichkeit der Therapie und Kinderwunsch eine Chemotherapie nach vorheriger Aufklärung über das geringe, aber nicht auszuschließende Risiko von Auffälligkeiten der Kinder durchgeführt werden.

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

Zu den erbgutschädigenden Wirkungen und den Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit siehe Abschnitt 4.4. Bei männlichen und weiblichen Patienten im geschlechtsreifen Alter sind während und bis mindestens 6 Monate nach Beendigung der Therapie empfängnisverhütende Maßnahmen vorzunehmen.

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

Bei Patienten, die mit Endoxan behandelt wurden, sollte wegen möglicher Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und dadurch möglicherweise auftretender Kreislaufschwäche im Einzelfall vom Arzt über die aktive Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen entschieden werden. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen beruhen auf Daten der Marktbeobachtung. Sie sind in der Tabelle nach Systemorganklassen entsprechend der MedDRA-Klassifizierung und nach Häufigkeiten gelistet.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

| | |
|---|--|
| Sehr häufig: (≥ 1/10) | Häufig: (≥ 1/100 bis < 1/10) |
| Gelegentlich: (≥ 1/1.000 bis < 1/100) | Selten: (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000) |
| Sehr selten: (< 1/10.000) | |
| Nicht bekannt: Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) | |

| Unerwünschte Arzneimittelwirkungen | | |
|---|---|--|
| Systemorganklasse | Nebenwirkung | Häufigkeit |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | Infektionen ¹ Pneumonien ² Sepsis ¹ Septischer Schock | Häufig Gelegentlich Gelegentlich Sehr selten |
| Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildung (einschl. Zysten und Polypen) | Sekundäre Tumore ⁴ Akute Leukämie Myelodysplastisches Syndrom Blasenkarzinom Harnleiterkarzinom Tumorlyse-Syndrom Lymphome Progression zugrunde liegender maligner Erkrankungen Sarkome Nierenzellkarzinom Nierenbeckenkarzinom Schilddrüsenkarzinom Karzinogene Auswirkungen bei den Nachkommen | Selten Selten Selten Selten Sehr selten Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | Myelosuppression Leukozytopenie Neutropenie Thrombozytopenie Agranulozytose Anämie Panzytopenie Verringerte Hämoglobin-Werte Febrile Neutropenie Neutropenisches Fieber Disseminierte intravasale Gerinnung Hämolytisch-urämisches Syndrom Granulozytopenie Lymphopenie | Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig Häufig Häufig Sehr selten Sehr selten Nicht bekannt Nicht bekannt |
| Erkrankungen des Immunsystems | Immunsuppression Überempfindlichkeitsreaktionen Anaphylaktischer Schock Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktion ² | Sehr häufig Gelegentlich Sehr selten Sehr selten |
| Endokrine Erkrankungen | Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) Wasserintoxikation | Sehr selten Nicht bekannt |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | Anorexie Dehydratation Hyponatriämie Flüssigkeitsretention Veränderter Blutzuckerspiegel (Anstieg oder Absinken) | Häufig Selten Sehr selten Sehr selten Nicht bekannt |
| Psychiatrische Erkrankungen | Verwirrheitszustand | Sehr selten |
| Erkrankungen des Nervensystems | Periphere Neuropathie Polyneuropathie Neuralgie Schwindel Krampfanfälle Enzephalopathie Parästhesie Veränderter Geschmackssinn Neurotoxizität Dysgeusie Hypogeusie Leberenzephalopathie Reversibles posteriores Leukenzephalopathie-Syndrom Myelopathie Dysästhesie Hypoästhesie Tremor Parosmie | Gelegentlich 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 Nicht bekannt |

Fortsetzung auf Seite 8

Fortsetzung Tabelle

| Unerwünschte Arzneimittelwirkungen | | |
|--|---|--|
| Systemorganklasse | Nebenwirkung | Häufigkeit |
| Augenerkrankungen | Unschärfes Sehen Sehstörungen Konjunktivitis Augenödem Verstärkter Tränenfluss | Selten Sehr selten Sehr selten Sehr selten Nicht bekannt |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | Taubheit Tinnitus | Gelegentlich Nicht bekannt |
| Herzerkrankungen | Kardiomyopathie Myokarditis Herzversagen (in Einzelfällen mit Todesfolge) Tachykardie Arrhythmien Ventrikuläre Arrhythmie (incl. Ventrikuläre Tachykardie und Kammerflimmern) Supraventrikuläre Arrhythmie Vorhofflimmern Herzstillstand Myokardinfarkt Perikarditis Kardiogener Schock Perikarderguss/Herz tamponade Myokardblutung Linksherzversagen Bradykardie Herzrhythmusstörungen Verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm Verminderte Auswurfraction | Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Selten Selten 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 Nicht bekannt Nicht bekannt |
| Gefäßerkrankungen | Hitzegefühl Niedriger Blutdruck Thromboembolie Hypertonie Hypotonie Lungenembolie Venenthrombose Vaskulitis Periphere Ischämie | Gelegentlich Gelegentlich Sehr selten Sehr selten Sehr selten Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Pneumonitis ⁴ Akutes respiratorisches Syndrom Chronische interstitielle Lungenfibrose Lungenödem Pulmonare Hypertonie Bronchospasmus Dyspnoe Hypoxie Husten Unbestimmte Lungenfunktionsstörungen Schwellung der Nasenschleimhäute Nasale Beschwerden Oropharyngeale Schmerzen Rhinorrhoe Niesen Pulmonale venookklusive Erkrankung Obliterative Bronchiolitis Organisierende Pneumonie Allergische Alveolitis Pleuraerguss | Selten Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Stomatitis Diarrhoe Erbrechen Obstipation Übelkeit Hämorrhagische Enterokolitis Akute Pankreatitis Aszites Mukosale Ulzeration Gastrointestinale Blutungen | Häufig Häufig Häufig Häufig Häufig Sehr selten Sehr selten Sehr selten Sehr selten Sehr selten |

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

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 Hämatoxizität.
- Ein spezifisches Gegenmittel zu Endoxan ist nicht bekannt.
- Cyclophosphamid und seine Metabolite sind dialysierbar. Bei der Behandlung einer Überdosierung oder Intoxikation suizidaler oder akzidenteller Art ist daher eine rasche Hämodialyse angezeigt.
- Bei einer Überdosierung ist die Endoxan-Gabe abzubrechen und es sind unterstützende Maßnahmen zu ergreifen, einschließlich der angemessenen Behandlung eventueller begleitender Infektionen, Myelosuppression oder anderer Toxizitäten gemäß dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis.
- Eine Zystitis-Prophylaxe mit dem Wirkstoff Mesna kann sinnvoll sein, um urotoxische Effekte in Folge einer Cyclophosphamid-Überdosierung zu verhindern oder einzuschränken (siehe Abschnitt 4.4). Mesna sollte möglichst unmittelbar nach Gabe der Überdosis von Endoxan verabreicht werden. Zur Vorbeugung einer hämorrhagischen Zystitis kann Mesna i. v. innerhalb von 24–48 Stunden eingesetzt werden (siehe Gebrauchsinformation).

Hinweis:

Bei unbeabsichtigter paravenöser Injektion einer vorschriftsmäßig rekonstituierten Cyclophosphamid-Lösung besteht üblicherweise nicht die Gefahr einer zytotoxisch bedingten Gewebeschädigung, da diese überwiegend erst nach Bioaktivierung, die überwiegend in der Leber stattfindet, seine zytotoxische Aktivität entfaltet. Kommt es zu einer Paravasation, sollte die Infusion dennoch sofort gestoppt werden, das Paravasat bei liegender Nadel aspiriert, mit Kochsalzlösung nachgespült und die Extremität ruhiggestellt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Alkylantien, Stickstofflost-Analoga
ATC-Code: L01AA01

Fortsetzung auf Seite 9

Fortsetzung Tabelle

| Unerwünschte Arzneimittelwirkungen | | |
|---|---|---|
| Systemorganklasse | Nebenwirkung | Häufigkeit |
| Fortsetzung Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Bauchschmerzen Entzündung der Ohrspeicheldrüse Kolitis Enteritis Blinddarmentzündung | Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt |
| Leber- und Gallenerkrankungen | Leberfunktionsstörungen Venookklusive Lebererkrankung ⁴ Erhöhte Bilirubinwerte im Blut Erhöhte Leberenzymwerte (SGOT, SGPT, gamma-GT, alkalische Phosphatase) Aktivierung einer Virushepatitis Hepatomegalie Ikterus Hepatitis Cholestatiche Hepatitis Zytolytische Hepatitis Cholestase Hepatische Enzephalopathie Hepatotoxizität mit Leberversagen | Häufig Selten Selten Selten Sehr selten Sehr selten Sehr selten Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | Alopezie Exanthem Dermatitis Verfärbung von Handflächen, Fingernägeln und Fußsohlen Stevens-Johnson-Syndrom Toxische epidermale Nekrolyse Erythema multiforme Hautschäden an bestrahlten Stellen Verbrennungen an bestrahlten Stellen Juckreiz (inklusive entzündlichem Juckreiz) Hautrötung Toxischer Hautausschlag Palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom Urtikaria Bläschenbildung Hautrötung Gesichtsschwellung Hyperhidrose | Sehr häufig Selten Selten 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 |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen | Rhabdomyolyse Sklerodermie Muskelkrämpfe Myalgie Arthralgie | Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt |
| Erkrankungen der Niere und Harnwege | Zystitis Mikrohämaturie Hämorrhagische Zystitis (in Einzelfällen mit Todesfolge) Makrohämaturie Suburotheliale Blutung Ödem der Blasenwand Interstitielle Entzündung mit Fibrose und Sklerose der Blase Nierenversagen Erhöhte Kreatininwerte im Blut Tubulusnekrose Nierentubulusstörung Toxische Nephropathie Hämorrhagische Ureteritis Ulzerative 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 |

Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Oxazaphosphorine. Es ist chemisch dem 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

Die Blutspiegel nach i. v. und oraler Applikation sind bioäquivalent.

Resorption

Cyclophosphamid wird aus dem Magen-Darm-Trakt nahezu vollständig resorbiert. 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.

Biotransformation

Cyclophosphamid ist unter in vitro-Bedingungen inaktiv und wird erst im Organismus bioaktiviert.

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.

Cyclophosphamid konnte in der Zerebrospinalflüssigkeit und der Muttermilch nachgewiesen werden. Cyclophosphamid und seine Metaboliten passieren die Plazentaschranke.

Elimination

Die mittlere Halbwertszeit von Cyclophosphamid im Serum beträgt bei Erwachsenen ca. 7 und bei Kindern ca. 4 Stunden.

Cyclophosphamid selbst unterliegt keiner wesentlichen Proteinbindung, wohl aber seine Metaboliten, die zu ca. 50 % an Plasmaproteine gebunden sind.

Cyclophosphamid und seine Metaboliten werden zum größten Teil renal ausgeschieden, eine Dosismodifikation bei Niereninsuffizienz ist notwendig. Eine übliche Empfeh-

Fortsetzung auf Seite 10

Fortsetzung Tabelle

| Unerwünschte Arzneimittelwirkungen | | |
|--|---|--|
| Systemorganklasse | Nebenwirkung | Häufigkeit |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | Störungen der Spermatogenese Ovulationsstörung Amenorrhoe ⁵ Azoospermie ⁵ Oligospermie ⁵ Infertilität Ovarialinsuffizienz Ovulationsbeschwerden Oligomenorrhoe Hodenatrophie Östrogen im Blut reduziert Gonotropin im Blut erhöht | Häufig Gelegentlich Selten Selten Selten Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt |
| Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen | Intrauteriner Fruchttod Missbildung des Fetus Wachstumsverzögerung des Fetus Fetale Toxizität (Incl. Myelosuppression/ Gastroenteritis) | Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Fieber Schüttelfrost Astenie Müdigkeit Unwohlsein Entzündung der Schleimhaut Brustschmerzen Kopfschmerzen Schmerzen Multiorganversagen Phlebitis Reaktionen an der Injektions- bzw. Infusionsstelle (Thrombose, Nekrose, Entzündung, Schmerzen, Schwellung, Hautrötung) Ödem Grippeähnliche Erkrankung Generelle physische Instabilität Verzögerte Wundheilung | Sehr häufig Häufig Häufig Häufig Häufig Häufig Selten Sehr selten Sehr selten Sehr selten Sehr selten Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt |
| Untersuchungen | Hyperurikämie infolge eines Tumorlyse-Syndroms Erhöhter Lactatdehydrogenase-Spiegel im Blut C-reaktives Protein erhöht | Sehr selten Nicht bekannt Nicht bekannt |

¹ einschließlich andere bakterielle, fungale, virale, protozoale und parasitäre 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)

² auch mit tödlichem Ausgang

³ einschließlich akute myeloische Leukämie und akute promyelozytische Leukämie

⁴ bei Hochdosistherapie: sehr häufig

⁵ persistent

lung ist die Dosisreduktion um 50 % bei einer glomerularen Filtrationsrate unter 10 ml pro Minute.

Eine Dosisreduktion von 25 % wird bei Serumbilirubinwerten zwischen 3,1 und 5 mg/ 100 ml empfohlen.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Nach hochdosierter i. v. Applikation im Rahmen der allogenen Knochenmarktransplantation folgt die Plasmakonzentration des nativen Cyclophosphamids einer linearen Kinetik 1. Ordnung. Eine intraindividuelle Dosisescalation 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 Cyclophosphamidtherapie 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 Cyclophosphamidtherapie nehmen die Flächen unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve der Muttersubstanz, vermutlich aufgrund der Autoinduktion der mikrosomalen Metabolisierungsaktivität, ab.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die akute Toxizität von Cyclophosphamid ist im Vergleich zu anderen Zytostatika verhältnismäßig gering. Dies wurde in Experimen-

ten an Mäusen, Meerschweinchen, Kaninchen und Hunden nachgewiesen. Bei einmaliger i. v. Injektion beträgt die LD₅₀ bei der Ratte etwa 160 mg/kg, bei Maus und Meerschweinchen 400 mg/kg, beim Kaninchen 130 mg/kg und beim Hund 40 mg/kg.

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.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Für Cyclophosphamid konnte in zahlreichen in vitro und in vivo Tests ein mutagenes Potential nachgewiesen werden. Auch beim Menschen wurden nach der Gabe von Cyclophosphamid chromosomale Aberrationen beobachtet.

Bei Patienten im geschlechtsreifen Alter sind während und bis mindestens 6 Monate nach Beendigung der Therapie kontrazeptive Maßnahmen vorzunehmen (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

In Tierversuchen an Ratten und Mäusen konnte eine tumorerzeugende Wirkung von Cyclophosphamid nachgewiesen werden. Aufgrund epidemiologischer Studien muss davon ausgegangen werden, dass durch die Behandlung mit Cyclophosphamid beim Menschen Sekundärtumoren hervorgerufen werden können.

Reproduktionstoxizität

Cyclophosphamid wirkt bei verschiedenen Tierarten einschließlich Maus, Ratte, Kaninchen, Rhesus-Affe und Hund teratogen. Es löst eine Reihe von Skelett-, Weichteil- und anderen Missbildungen aus.

Bisherige Erfahrungen beim Menschen geben Hinweise auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko bei der Anwendung von Cyclophosphamid während der ersten drei Schwangerschaftsmonate. Es liegen keine Untersuchungen über mögliche Spätfolgen bei im zweiten oder dritten Trimester exponierten Kindern vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Endoxan Tabletten: Calciumcarbonat, Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Carmellose Natrium, Gelatine, Glycerol, Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Magnesiumstearat, Macrogol, Montanglycolwachs, Polysorbat, Polyvidon 25, Sucrose (Saccharose), Siliciumdioxid, Talkum, Farbstoff E171.

Endoxan Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung:

Es sind keine sonstigen Bestandteile enthalten.

6.2 Inkompatibilitäten

Die Stabilität von Cyclophosphamid kann in Benzylalkohol-haltigen Trägerlösungen eingeschränkt sein.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Endoxan und Endoxan 100 mg, 200 mg, 500 mg und 1 g: 3 Jahre
Die rekonstituierte Lösung sollte nach der Herstellung innerhalb von 24 Stunden verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Endoxan Durchstechflaschen und Tabletten sollen bei Raumtemperatur nicht über 25 °C aufbewahrt werden. In der Originalverpackung aufbewahren.

Die rekonstituierte Lösung im Kühlschrank (bei 2–8 °C) lagern. Nicht über 8 °C lagern.

Durch Temperatureinflüsse während des Transportes oder der Lagerung von Endoxan Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung kann es zum Schmelzen des Wirkstoffes Cyclophosphamid kommen.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**Endoxan 100 mg/200 mg**

Packungen mit 10 Durchstechflaschen, Klinikpackungen

Endoxan 500 mg/1 g

Packungen mit 1 oder 6 Durchstechflaschen, Klinikpackungen

Endoxan

Packungen mit 30, 50 oder 100 Tabletten, Klinikpackungen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Bei der Handhabung, Zubereitung und Entsorgung von Cyclophosphamid sind stets die geltenden Richtlinien zum sicheren Umgang mit Zytostatika einzuhalten (siehe aktuelles Merkblatt M 620 der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege und Abfallschlüssel-Nr. 18 01 05 D1 „zytostatische Mittel“).

Endoxan überzogene Tabletten: Durch die Beschichtung der Tabletten wird ein direkter Kontakt der verabreichenden Person mit dem Wirkstoff vermieden. Um eine versehentliche Exposition Dritter gegenüber dem Wirkstoff zu vermeiden, dürfen die Tabletten nicht zerteilt oder zerdrückt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Baxter Oncology GmbH
Kantstraße 2
33790 Halle/Westfalen

Korrespondenzadresse:
Baxter Deutschland GmbH
Edisonstraße 4
85716 Unterschleißheim
Telefon: 089/31701-0
Fax: 089/31701-177
E-Mail: info@baxter-oncology.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

| | |
|----------------|---------------|
| Endoxan | 6035903.00.01 |
| Endoxan 100 mg | 6035903.03.00 |
| Endoxan 200 mg | 6035903.01.00 |
| Endoxan 500 mg | 6035903.02.00 |
| Endoxan 1 g | 6035903.00.00 |

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
29.10.1965
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
10.09.2004

10. STAND DER INFORMATION

01.2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Baxter und Endoxan sind eingetragene Marken der Baxter International Inc.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt