

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cyclophosphamid Sandoz 1000 mg – Pulver zur Herstellung einer Injektions-/ Infusionslösung

Cyclophosphamid Sandoz 2000 mg – Pulver zur Herstellung einer Injektions-/ Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche Cyclophosphamid Sandoz 1000 mg – Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung enthält 1.069,0 mg Cyclophosphamid 1 H₂O, entsprechend 1.000 mg Cyclophosphamid.

Jede Durchstechflasche Cyclophosphamid Sandoz 2000 mg – Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung enthält 2.138,0 mg Cyclophosphamid 1 H₂O, entsprechend 2.000 mg Cyclophosphamid.

Stärke nach Rekonstitution: 20 mg Cyclophosphamid (Anhydrat)/ml Lösung (jeweilige Rekonstitutionsvolumina, siehe Abschnitt 6.6)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Weißes, kristallines Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Cyclophosphamid kann, abhängig von der Indikation, alleine oder in Kombination mit anderen chemotherapeutischen Arzneimitteln angewendet werden. Cyclophosphamid ist angezeigt zur Behandlung von:

- Chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)
- Akuter lymphatischer Leukämie (ALL)
- Als Konditionierung vor einer Knochenmarktransplantation zur Behandlung akuter lymphoblastischer Leukämie, chronischer myeloischer Leukämie und akuter myeloischer Leukämie in Kombination mit Ganzkörperbestrahlung oder Busulfan.
- Hodgkin-Lymphom, Non-Hodgkin-Lymphom und multiplem Myelom
- Metastasiertem Ovarial- und Mammakarzinom
- Adjuvante Behandlung des Mammakarzinoms
- Ewing-Sarkom
- Kleinzelligem Bronchialkarzinom
- Fortgeschrittenem oder metastasiertem Neuroblastom
- Lebensbedrohlich verlaufenden Autoimmunerkrankungen: schwere, progrediente Formen von Lupus Nephritis und Wegener-Granulomatose.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Anwendung von Cyclophosphamid Sandoz sollte nur durch Ärzte erfolgen, die in der Anwendung von Chemotherapie bei Krebs erfahren sind. Cyclophosphamid Sandoz sollte nur in spezialisierten, onkologischen Einrichtungen verabreicht werden, mit der Möglichkeit einer regelmäßigen Überwachung klinischer, biochemischer und hämatologischer Parameter vor, während und nach der Anwendung.

Dosierung

Die Dosierung ist individuell anzupassen. 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, während und unmittelbar nach der Anwendung, 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 Cyclophosphamid Sandoz morgens angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Entscheidung über die Anwendung von Cyclophosphamid gemäß den operativen Behandlungsleitlinien liegt im Ermessen des Arztes.

Die im Folgenden aufgeführten Dosierungen sind als allgemeine Richtlinien zu betrachten:

Hämatologische und solide Tumoren

- a. Tägliche Behandlung:
3-6 mg/kg Körpergewicht (= 120-240 mg/m² Körperoberfläche), intravenös injiziert.
- b. Intermittierende Behandlung:
10-15 mg/kg Körpergewicht (= 400-600 mg/m² Körperoberfläche), intravenös injiziert, mit Behandlungspausen von 2-5 Tagen.
- c. Intermittierende Hochdosisbehandlung:
20-40 mg/kg Körpergewicht (= 800-1.600 mg/m² Körperoberfläche), intravenös injiziert, mit Behandlungspausen von 21-28 Tagen.

Vorbereitung für eine Knochenmarktransplantation

2 Tage 60 mg/kg oder 4 Tage 50 mg/kg Körpergewicht, intravenös injiziert.

Bei Anwendung eines Busulfan-Cyclophosphamid (Bu/Cy)-Schemas ist die erste Dosis Cyclophosphamid frühestens 24 Stunden nach der letzten Dosis Busulfan zu verabreichen (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

Autoimmunkrankheiten

Monatlich 500-1.000 mg/m² Körperoberfläche.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Schwere Leberfunktionsstörungen können mit einer verringerten Aktivierung von Cyclophosphamid verbunden sein. Dies kann die Wirksamkeit der Cyclophosphamidtherapie beeinflussen und muss bei der Dosierung und der Interpretation der Reaktion auf die gewählte Dosis berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten mit einer schweren

Leberfunktionsstörung muss die Dosis reduziert werden. Bei Patienten mit einem Serumbilirubinwert von 3,1-5 mg/100 ml (= 0,053-0,086 mmol/l) wird eine Dosisreduktion um 25 % 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 (siehe Abschnitt 4.4). Bei einer glomerulären Filtrationsrate von unter 10 ml/min wird eine Dosisreduktion um 50 % empfohlen.

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

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten sollte hinsichtlich der Überwachung auf Toxizitäten und der Notwendigkeit einer Dosisanpassung die erhöhte Häufigkeit von Funktionsstörungen der Leber, der Nieren, des Herzens oder anderer Organe sowie von Begleiterkrankungen oder anderen medikamentösen Behandlungen in dieser Population berücksichtigt werden.

Kinder und Jugendliche

Cyclophosphamid wurde bei Kindern angewendet. Das Sicherheitsprofil von Cyclophosphamid bei pädiatrischen Patienten ist mit dem bei Erwachsenen vergleichbar.

Dosisanpassung aufgrund von Myelosuppression

Während der Behandlung mit Cyclophosphamid sollte die Leukozyten- und Thrombozytenzahl regelmäßig kontrolliert werden. Bei Auftreten von Anzeichen für eine Myelosuppression wird bei Bedarf eine Dosisanpassung empfohlen (siehe Tabelle unten). Außerdem ist das Harnsediment regelmäßig auf Erythrozyten zu kontrollieren.

| Leukozytenzahl/μl | Thrombozytenzahl/μl | Dosierung |
|---|---|--|
| > 4.000 | > 100.000 | 100 % der vorgesehenen Dosis |
| 2.500-4.000 | 50.000-100.000 | 50 % der vorgesehenen Dosis |
| < 2.500 | < 50.000 | Verschiebung bis zur Normalisierung oder individuelle Entscheidung |

Bei einer Kombinationstherapie ist unter Umständen eine weitere Dosisreduktion in Erwägung zu ziehen.

Art der Anwendung

Cyclophosphamid ist inert, bis es durch Enzyme in der Leber aktiviert wird. Wie bei allen zytotoxischen Substanzen wird allerdings empfohlen, die Rekonstitution durch geschultes Personal in einem dafür vorgesehenen Bereich durchzuführen.

Vorsichtsmaßnahmen, die vor Handhabung oder Anwendung des Produktes zu ergreifen sind

Die Personen, die das Präparat handhaben, sollten Schutzhandschuhe tragen. Es ist darauf zu achten, dass kein Material in die Augen gelangt. Das Material sollte nicht von schwangeren oder stillenden Frauen gehandhabt werden.

Die Auswahl des Lösungsmittels zur Rekonstitution von Cyclophosphamid Sandoz, das Cyclophosphamid enthält, richtet sich nach dem Verabreichungsweg.

Infusion

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

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

Direkte Injektion

Ist die Lösung zur direkten Injektion vorgesehen, wird Cyclophosphamid Sandoz (enthält Cyclophosphamid) durch Zugabe von 0,9%iger steriler Natriumchloridlösung rekonstituiert. Bitte beachten Sie, dass nur in 0,9%iger steriler Natriumchloridlösung rekonstituiertes Cyclophosphamid Sandoz für eine direkte Bolusinjektion geeignet ist.

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

Genauere Angaben zur Rekonstitution, siehe Abschnitt 6.6.

Intravenöse Anwendung

Die intravenöse Verabreichung sollte vorzugsweise als Infusion erfolgen.

Um das Risiko von Nebenwirkungen zu verringern, die offenbar mit der Verabreichungsrate zusammenhängen (z. B. Gesichtsschwellung, Kopfschmerzen, Schwellung der Nasenschleimhäute, Brennen der Kopfhaut), ist Cyclophosphamid sehr langsam zu injizieren oder infundieren. Die Dauer der Infusion (zwischen 30 Minuten bis 2 Stunden) ist auch an das Volumen und die Art der zu infundierenden Trägerlösung anzupassen.

Vor der intravenösen Anwendung muss die Substanz vollständig aufgelöst sein.

Arzneimittel zur intravenösen Anwendung sind, sofern es die Lösung und das Behältnis erlauben, vor der Anwendung stets einer Sichtprüfung auf Partikel und Verfärbungen zu unterziehen.

4.3 Gegenanzeigen

Cyclophosphamid Sandoz ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen Cyclophosphamid oder einen der Metaboliten
- akuten Infektionen
- Knochenmarkaplasie oder Knochenmarkdepression vor der Behandlung
- Infektion der Harnwege
- akuter urothelialer Toxizität infolge zytotoxischer Chemotherapie oder Strahlentherapie
- Harnabflussstörung
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

Cyclophosphamid ist bei der Behandlung nicht-maligner Erkrankungen, mit Ausnahme einer Immunsuppression in lebensbedrohlichen Situationen, nicht anzuwenden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

WARNHINWEISE

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.

Myelosuppression, Immunsuppression, Infektionen

Eine Therapie mit Cyclophosphamid kann zu einer Myelosuppression (Anämie, Leukopenie, Neutropenie und Thrombozytopenie) und einer signifikanten Unterdrückung der

Immunreaktion führen. Die Immunsuppression kann zu schwerwiegenden, manchmal tödlichen Infektionen, Sepsis und septischem Schock führen. Zu den Infektionen, über die im Zusammenhang mit Cyclophosphamid berichtet wurden, zählen Pneumonie 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, einschließlich neutropenisches Fieber, die während der Therapie mit Cyclophosphamid auftreten, 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.

Bei Patienten mit schwerer, funktioneller Beeinträchtigung der Knochenmarkfunktion und Patienten mit schwerer Immunsuppression, ist Cyclophosphamid nur mit der notwendigen Vorsicht (bzw. gar nicht) anzuwenden.

Bei allen Patienten ist während der Behandlung eine engmaschige Überwachung der Blutwerte erforderlich. Die Blutwerte sind vor jeder Gabe und regelmäßig während der Behandlung zu kontrollieren. Häufigere Kontrollen sind nötig, wenn die Leukozytenzahl unter 3.000 Zellen/Mikroliter (Zellen/mm³) fällt. Eine Dosisanpassung aufgrund von Myelosuppression wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit einer Leukozytenzahl unter 2.500 Zellen/Mikroliter (mm³/l) und/oder einer Thrombozytenzahl unter 50.000 Zellen/Mikroliter (mm³/l) sollte Cyclophosphamid nicht angewendet werden, sofern nicht unbedingt erforderlich.

Grundsätzlich kann sich bei einer Erhöhung der Cyclophosphamiddosis die Anzahl der peripheren Blutzellen und Thrombozyten rascher verringern, und die Zeit bis zur Erholung kann sich verlängern.

Die Nadir-Werte für die Reduzierung der Leukozyten- und Thrombozytenzahl werden für gewöhnlich innerhalb der 1. und 2. Behandlungswoche erreicht. Das Knochenmark erholt sich relativ rasch, und die Konzentration an peripheren Blutzellen normalisiert sich für gewöhnlich nach etwa 20 Tagen.

Bei Patienten, die eine schwere Infektion haben oder entwickeln, ist eine Cyclophosphamidtherapie nicht angezeigt bzw. sollte die Behandlung unterbrochen oder die Dosis reduziert werden.

Mit einer schweren Myelosuppression ist vor allem bei Patienten zu rechnen, die mit einer begleitenden Chemo- und/oder Strahlentherapie vorbehandelt wurden bzw. behandelt werden.

Harnwegs- und Nierentoxizität

Hämorrhagische Zystitis, Pyelitis, Ureteritis und Hämaturie wurden im Zusammenhang mit der Cyclophosphamidtherapie berichtet. Ulzeration/Nekrose der Harnblase, Fibrose/Kontraktoren und Sekundärtumore können sich bilden.

Eine Urotoxizität kann eine Unterbrechung der Behandlung erfordern. Es wurde über Fälle einer Urotoxizität mit tödlichem Ausgang berichtet.

Eine Urotoxizität kann sowohl bei der Kurzzeit- als auch bei der Langzeittherapie mit Cyclophosphamid auftreten. Über hämorrhagische Zystitis nach einer Einzeldosis Cyclophosphamid wurde berichtet. Eine Zystektomie aufgrund von Fibrose, Blutungen oder sekundären Malignomen kann nötig sein. 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 Keimbesiedelung 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 Blasentoxizität 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 Cyclophosphamidtherapie ab, kann aber auch länger anhalten. Eine schwere hämorrhagische Zystitis erfordert üblicherweise eine Unterbrechung der Behandlung mit Cyclophosphamid.

Cyclophosphamid wurde auch mit Nephrotoxizität, einschließlich Tubulusnekrose, in Verbindung gebracht.

Hyponatriämie in Verbindung mit erhöhtem Gesamtkörperwasser, akuter Wasserintoxikation und einem Krankheitsbild ähnlich dem Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) wurde mit der Gabe von Cyclophosphamid assoziiert. Es wurde über Fälle mit tödlichem Ausgang berichtet.

Kardiotoxizität, Anwendung bei Patienten mit Herzerkrankungen

Myokarditis und Myoperikarditis, die von einem Perikarderguss und Herztamponade begleitet sein können, wurden im Zusammenhang mit einer Cyclophosphamidtherapie 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 Anzeichen für eine Kardiotoxizität über supraventrikuläre Arrhythmien (einschließlich Vorhofflimmern und -flattern) sowie Ventrikellarrhythmien (einschließlich stark ausgeprägter QT-Verlängerung in Verbindung mit ventrikulären Tachykardien) 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 vorausgegangenen 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 vorbestehender 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 Cyclophosphamidtherapie) 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 zu sekundären Leukämien. Zu den anderen Malignomen, die nach der Anwendung von Cyclophosphamid oder nach Behandlungsregimen mit Cyclophosphamid aufgetreten sind, zählen Lymphome, Schilddrüsenkarzinome und Sarkome.

In manchen Fällen entwickelte sich das Zweitmalignom erst mehrere Jahre nach Beendigung der Cyclophosphamidtherapie. 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, vor allem bei Patienten, die eine zytoreduktive Therapie zur Vorbereitung einer Knochenmarktransplantation in Kombination mit Ganzkörperbestrahlung, Busulfan oder anderen Mitteln erhielten (siehe Abschnitt 4.5). Das klinische Syndrom entwickelt sich nach der zytoreduktiven Therapie typischerweise 1-2 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.

Die Inzidenz einer VOD ist Berichten zufolge reduziert, wenn ein zeitlicher Abstand von mindestens 24 Stunden zwischen der letzten Gabe von Busulfan und der ersten Gabe von Cyclophosphamid eingehalten wird (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

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.

Frauen dürfen während der Behandlung und innerhalb von 12 Monaten nach dem Ende der Therapie nicht schwanger werden.

Männer dürfen während der Behandlung und innerhalb von 6 Monaten nach dem Ende der Therapie kein Kind zeugen.

Daten aus Tierversuchen zeigen, dass eine Exposition von Oozyten während der Follikelentwicklung mit einer verringerten Rate an Einnistungen und intakten Schwangerschaften und einem erhöhten Risiko von Missbildungen einhergeht. Diese Wirkung ist zu berücksichtigen, falls nach Beendigung der Cyclophosphamidtherapie eine künstliche Befruchtung oder Schwangerschaft geplant ist. Die genaue Dauer der Follikelentwicklung beim Menschen ist nicht bekannt, kann aber länger als 12 Monate betragen. Sexuell aktive Frauen

und Männer müssen während dieser Zeit eine zuverlässige Methode der Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.6.).

Fertilität

Cyclophosphamid stört die Oogenese und Spermatogenese. Es kann bei beiden Geschlechtern zu Sterilität führen. Männer, die mit Cyclophosphamid behandelt werden, sollten vor Therapiebeginn über eine Spermakonservierung informiert werden (siehe Abschnitt 4.6).

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 Arzneimittel 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 Cyclophosphamidbedingte 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. Der Bereich sollte anschließend mit physiologischer Kochsalzlösung gespült werden, und der Arm bzw. das Bein sollte ruhig gelagert werden.

Anwendung bei 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 (siehe Abschnitt 4.2).

Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Schwere Leberfunktionsstörungen können mit einer verringerten Aktivierung von Cyclophosphamid verbunden sein. Dies kann die Wirksamkeit der Cyclophosphamidtherapie negativ beeinflussen und muss bei der Dosierung und der Interpretation der Reaktion auf die gewählte Dosis berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.2). Wegen der porphyrogenen Wirkung von Cyclophosphamid ist bei der Behandlung von Patienten mit akuter Porphyrie Vorsicht geboten.

Anwendung bei Patienten nach Adrenalectomie

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 Diabetes mellitus

Auch bei Patienten mit Diabetes mellitus ist Vorsicht angezeigt, da zwischen Cyclophosphamid und Insulin bzw. anderen Hypoglykämika Wechselwirkungen auftreten können (siehe auch Abschnitt 4.5).

Anwendung bei Patienten, die sich kürzlich einer Operation unterzogen haben

Im Allgemeinen sollten Zytostatika (u. a. solche mit dem Wirkstoff Cyclophosphamid) nicht bei Patienten angewendet werden, die vor weniger als 10 Tagen operiert worden sind.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Cyclophosphamid ist inaktiv, wird aber in der Leber, hauptsächlich durch CYP2A6, 2B6, 2C9, 2C19 und 3A4, zu 2 aktiven Metaboliten verstoffwechselt.

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.

Wechselwirkungen, die die pharmakologischen Eigenschaften von Cyclophosphamid und seinen Metaboliten negativ beeinträchtigen

- Verminderte Aktivierung von Cyclophosphamid, die die Wirksamkeit der Cyclophosphamidtherapie reduzieren kann. Zu den Substanzen, die die Aktivierung von Cyclophosphamid hemmen, zählen:
 - Aprepitant
 - Bupropion
 - Busulfan: Bei Patienten, die Cyclophosphamid in hohen Dosen erhalten, ist Berichten zufolge weniger als 24 Stunden nach einer hohen Dosis Busulfan die Cyclophosphamid-Clearance verringert und die Halbwertszeit verlängert. Bei der gleichzeitigen Anwendung wurde über eine erhöhte Inzidenz für venookklusive Lebererkrankung und Stomatitis berichtet (siehe Abschnitte 4.2 and 4.4).
 - Ciprofloxacin: Bei der Anwendung von Ciprofloxacin vor der Cyclophosphamidtherapie (als Konditionierung vor Knochenmarkstransplantation) kann es zu einem Rezidiv der Grunderkrankung kommen.
 - Chloramphenicol
 - Azol-Antimykotika (Fluconazol, Itraconazol): Azol-Antimykotika hemmen bekanntermaßen Cytochrom-P450-Enzyme. Bei Kombination mit Itraconazol wurde über erhöhte Mengen toxischer Abbauprodukte von Cyclophosphamid berichtet.
 - CYP2B6- und CYP3A4-Inhibitoren (Nevirapin, Ritonavir): Die gleichzeitige Anwendung kann die Wirksamkeit von Cyclophosphamid reduzieren.
 - Prasugrel
 - Sulfonamide, z. B. Sulfadiazin, Sulfamethoxazol und Sulfapyridin
 - Thiotepa: Über eine starke Hemmung der Bioaktivierung von Cyclophosphamid durch Thiotepa im Rahmen einer Hochdosis-Chemotherapie wurde berichtet, wenn Thiotepa 1 Stunde vor Cyclophosphamid verabreicht wurde.

- Ondansetron: Es gab Berichte über eine pharmakokinetische Wechselwirkung zwischen Ondansetron und hoch dosiertem Cyclophosphamid, die zu einer verringerten AUC von Cyclophosphamid führte.
- Grapefruit (Frucht oder Saft), Rifampicin, Johanniskraut: Die gleichzeitige Anwendung mit CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren kann die Wirksamkeit von Cyclophosphamid reduzieren oder dessen Toxizität erhöhen.
- In Verbindung mit folgenden Mitteln kann es zu einer erhöhten Konzentration an zytotoxischen Metaboliten kommen:
 - Allopurinol: Über eine Zunahme der Myelosuppression wurde berichtet.
 - Azathioprin: erhöhtes Risiko einer Hepatotoxizität (Lebernekrose)
 - Chloralhydrat
 - Cimetidin
 - Disulfiram
 - Glyceraldehyd
 - Protease-Inhibitoren: Bei gleichzeitiger Gabe von Protease-Inhibitoren kann es zu einer erhöhten Konzentration an zytotoxischen Metaboliten kommen. In Verbindung mit der Anwendung von Behandlungsregimen 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. Es gibt Berichte über eine erhöhte Inzidenz von Mukositis bei Kombinationstherapie von Cyclophosphamid (CDE) und Saquinavir.
 - Mittel, die humane hepatische und extrahepatische mikrosomale Enzyme induzieren (z. B. Cytochrom-P450-Enzyme): Die Möglichkeit einer Induktion hepatischer und extrahepatischer mikrosomaler Enzyme 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. Rifampicin, Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin, Johanniskraut, Benzodiazepine und Kortikosteroide.
 - Dabrafenib

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 kombiniert wird mit z. B.:
 - 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 (z. B. Hydrochlorothiazid): Über eine Zunahme der Myelosuppression wurde berichtet.
 - Zidovudin
 - Clozapin
- Zu einer erhöhten Kardiotoxizität kann es kommen, wenn Cyclophosphamid kombiniert wird mit z. B.:
 - Anthracyclinen
 - Mitomycin
 - Cytarabin
 - Pentostatin
 - Strahlentherapie in der Herzgegend oder Ganzkörperbestrahlung in Kombination mit hohen Dosen Cyclophosphamid
 - Trastuzumab

- Zu einer erhöhten pulmonalen Toxizität kann es kommen, wenn Cyclophosphamid kombiniert wird mit z. B.:
 - 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 kombiniert wird mit z. B.:
 - Amphotericin B
 - Indomethacin: Eine akute Wasserintoxikation wurde bei einer begleitenden Anwendung von Indomethacin beobachtet.

Andere Wechselwirkungen

- Alkohol
Eine verringerte Antitumor-Aktivität wurde bei tumortragenden Tieren im Zusammenhang mit der Aufnahme von Ethanol (Alkohol) und einer begleitenden oralen Cyclophosphamidtherapie 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 Standardbehandlung 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.
- Cumarine
Sowohl über eine verstärkte als auch eine abgeschwächte Wirkung von Warfarin wurde bei Patienten berichtet, die mit Warfarin und Cyclophosphamid behandelt wurden.
- Ciclosporin
Bei Patienten, die eine Kombination aus Cyclophosphamid und Ciclosporin erhielten, wurden niedrigere Ciclosporin-Serumkonzentrationen beobachtet als bei Patienten, die nur mit Ciclosporin 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 Hemmung der Cholinesterase-Aktivität. Bei gleichzeitiger Gabe von depolarisierenden Muskelrelaxanzien (z. B. Succinylcholin) kann es, als Folge verminderter Pseudocholinesterase-Spiegel, 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 beeinträchtigt war.
- Impfstoffe
Durch die immunsuppressive Wirkung von Cyclophosphamid ist mit einer verminderten Impfantwort zu rechnen. Bei Lebendvakzinen besteht das Risiko einer Infektion durch den Impfstoff.
- Verapamil
Über eine beeinträchtigte Absorption von oral eingenommenem Verapamil im Darm wurde berichtet.
- Sulfonylharnstoffe
Bei der gleichzeitigen Anwendung von Cyclophosphamid und Sulfonylharnstoffderivaten kann es zu einem Absinken des Blutzuckerspiegels kommen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

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).

Kontrazeption bei Männern und Frauen

Frauen dürfen während der Behandlung und innerhalb von 12 Monaten nach dem Ende der Therapie nicht schwanger werden.

Männer dürfen während der Behandlung und innerhalb von 6 Monaten nach dem Ende der Therapie kein Kind zeugen.

Sexuell aktive Frauen und Männer müssen während dieser Zeit eine zuverlässige Methode der Empfängnisverhütung anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Cyclophosphamid bei Schwangeren vor. Es liegen Berichte über schwere multiple angeborene Fehlbildungen nach einer Anwendung im 1. Trimenon vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Teratogenität und Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Aufgrund der Daten aus Patientenfallberichten, tierexperimentellen Studien und des Wirkmechanismus von Cyclophosphamid wird eine Anwendung in der Schwangerschaft,

insbesondere im 1. Trimenon, nicht empfohlen. Der potenzielle Behandlungsnutzen sollte in jedem Einzelfall gegenüber dem potenziellen Risiko für den Fötus abgewogen werden.

Stillzeit

Cyclophosphamid geht in die Muttermilch über und kann bei gestillten Kindern Neutropenie, Thrombozytopenie, einen niedrigen Hämoglobinspiegel sowie Diarrhoe verursachen. Cyclophosphamid ist in der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Die in untenstehender Tabelle angegebenen Nebenwirkungen stammen aus klinischen Studien und Erfahrungen nach der Markteinführung. Bei den Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

| Sytemorganklasse | Nebenwirkung (empfohlene Bezeichnung gemäß MedDRA) | Häufigkeit |
|---|--|--|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | Infektionen ¹ Pneumonie ² Sepsis ¹ | Häufig Gelegentlich Gelegentlich |
| Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | Akute Leukämie ³ Myelodysplastisches Syndrom Sekundäre Malignome Blasenkarzinom Harnleiterkarzinom Tumorlyse-Syndrom Non-Hodgkin-Lymphom Sarkome Nierenzellkarzinom Nierenbeckenkarzinom Schilddrüsenkarzinom | Selten Selten Selten Selten Selten Sehr selten Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | Myelosuppression ⁴ Leukopenie Neutropenie Febrile Neutropenie Thrombozytopenie Anämie Disseminierte intravasale Gerinnung | Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig Häufig Gelegentlich Gelegentlich Sehr selten |

| | | |
|--|---|--|
| | Hämolytisch-urämisches Syndrom Agranulozytose Lymphopenie Verringerte Hämoglobin-Werte | Sehr selten Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt |
| Erkrankungen des Immunsystems | Immunsuppression Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktion Überempfindlichkeitsreaktion Anaphylaktischer Schock | Sehr häufig Gelegentlich Gelegentlich Sehr selten |
| Endokrine Erkrankungen | Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) | Selten |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | Anorexie Dehydratation Hyponatriämie Erhöhter Blutzuckerspiegel Erniedrigter Blutzuckerspiegel | Gelegentlich Selten Sehr selten Nicht bekannt Nicht bekannt |
| Psychiatrische Erkrankungen | Verwirrtheitszustand | Sehr selten |
| Erkrankungen des Nervensystems | Periphere Neuropathie Polyneuropathie Neuralgie Krampfanfälle Schwindel Dysgeusie Hypogeusie Parästhesie Neurotoxizität ⁵ Reversibles posteriores Leukenzephalopathie-Syndrom ⁶ Enzephalopathie | Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Selten Selten Sehr selten Sehr selten Sehr selten Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt |
| Augenerkrankungen | Unscharfes Sehen Sehstörungen Konjunktivitis Augenödem ⁷ Verstärkter Tränenfluss | Selten Selten Sehr selten Sehr selten Nicht bekannt |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | Taubheit Tinnitus | Gelegentlich Nicht bekannt |
| Herzerkrankungen | Kardiomyopathie Myokarditis Herzversagen ⁸ Tachykardie Ventrikuläre Arrhythmie Supraventrikuläre Arrhythmie Kammerflimmern Angina pectoris Myokardinfarkt Perikarditis Vorhofflimmern Ventrikuläre Tachykardie Kardiogener Schock Perikarderguss Bradykardie Palpitationen Verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm | Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Selten Selten Sehr selten Sehr selten Sehr selten Sehr selten Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt |
| Gefäßerkrankungen | Hautrötung/Flush Blutungen Thromboembolie Hypertonie | Gelegentlich Selten Sehr selten Sehr selten |

| | | |
|---|---|--|
| | Hypotonie Lungenembolie Venenthrombose Vaskulitis Periphere Ischämie | Sehr selten Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums ^{8,9} | Akutes respiratorisches Syndrom (ARDS) Chronische interstitielle Lungenfibrose Lungenödem Bronchospasmus Dyspnoe Hypoxie Husten Nasale Kongestion Oropharyngeale Schmerzen Rhinorrhoe Niesen Pulmonale venookklusive Erkrankung Obliterative Bronchiolitis Allergische Alveolitis Pneumonitis Pleuraerguss | Sehr selten Sehr selten Sehr selten Sehr selten Sehr selten Sehr selten Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Schleimhautentzündung Hämorrhagische Enterokolitis Akute Pankreatitis Aszites Stomatitis Diarrhoe Erbrechen Obstipation Übelkeit Bauchschmerzen Entzündung der Ohrspeicheldrüse Gastrointestinale Blutungen Blinddarmentzündung Kolitis Enteritis | Häufig Sehr selten Sehr selten Sehr selten Sehr selten Sehr selten Sehr selten Sehr selten Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt |
| Leber- und Gallenerkrankungen | Leberfunktionsstörungen Hepatitis Venookklusive Lebererkrankung Hepatomegalie Ikterus Cholestatische Hepatitis Hepatotoxizität ¹⁰ | Häufig Selten Sehr selten Sehr selten Sehr selten Nicht bekannt Nicht bekannt |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | Alopezie ¹¹ Hautausschlag Dermatitis Nagelverfärbung Hautverfärbung ¹² Stevens-Johnson-Syndrom Toxische epidermale Nekrolyse Strahlenerthem Juckreiz (inklusive entzündlichem Juckreiz) Erythema multiforme Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom (Hand-Fuß-Syndrom) Urtikaria Hautrötung | Sehr häufig Selten Selten Selten Selten Sehr selten Sehr selten Sehr selten Sehr selten Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt |

| | | |
|---|--|---|
| | Gesichtsschwellung Hyperhidrose | Nicht bekannt Nicht bekannt |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | Rhabdomyolyse Krämpfe Sklerodermie Muskelkrämpfe Myalgie Arthralgie | Sehr selten Sehr selten Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | Zystitis Mikrohämaturie Hämorrhagische Zystitis Makrohämaturie Suburotheliale Blutung Ödem der Blasenwand Fibrose und Sklerose der Blase Nierenversagen Erhöhte Kreatinin-Werte im Blut Tubulusnekrose Nierentubulusstörung Toxische Nephropathie Hämorrhagische Ureteritis Kontraktur der Harnblase Nephrogener Diabetes insipidus Atypische Epithelzellen der Harnblase Erhöhter Blutharnstoff | Sehr häufig Sehr häufig Häufig Häufig Sehr selten Sehr selten Sehr selten Sehr selten Sehr selten Sehr selten Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt |
| Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen | Vorzeitige Wehen | Nicht bekannt |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | Störungen der Spermatogenese Ovulationsstörung (selten irreversibel) Amenorrhoe ¹³ Azoospermie/Aspermie ¹³ Oligospermie ¹³ Infertilität Ovarialinsuffizienz Oligomenorrhoe Hodenatrophie | Häufig Gelegentlich Selten Selten Selten Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt |
| Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen | Intrauteriner Fruchttod Missbildung des Fetus Wachstumsverzögerung des Fetus Schädigung des Fetus Kanzerogene Wirkung auf Nachkommen | Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Fieber Schüttelfrost Asthenie Unwohlsein Brustschmerzen Kopfschmerzen Multiorganversagen Reaktionen an der Injektions-/Infusionsstelle (Thrombose, Nekrose, Phlebitis, Entzündung, Schmerzen, Schwellung, Hautrötung) | Sehr häufig Häufig Häufig Häufig Selten Sehr selten Sehr selten Sehr selten |
| Untersuchungen | Erhöhter Lactatdehydrogenase-Spiegel im Blut C-reaktives Protein erhöht Veränderungen im EKG | Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich |

| | | |
|--|---|---|
| | Verminderte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) Niedrigere Blutspiegel von weiblichen Geschlechtshormonen Gewichtszunahme Östrogen-Spiegel im Blut reduziert Erhöhter Gonadotropin-Spiegel im Blut | Gelegentlich Sehr selten Nicht bekannt Nicht bekannt |
|--|---|---|

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

² auch mit tödlichem Ausgang

³ einschließlich akute myeloische Leukämie und akute promyelozytische Leukämie

⁴ manifestiert als Knochenmarkversagen, Panzytopenie, Neutropenie, Agranulozytose, Granulozytopenie, Thrombozytopenie (mit Blutungen als Komplikation), Leukopenie, Anämie

⁵ manifestiert als Myelopathie, periphere Neuropathie, Polyneuropathie, Neuralgie, Dysästhesie, Hypoästhesie, Parästhesie, Tremor, Dysgeusie, Hypogeusie, Parosmie

⁶ manifestiert als Kopfschmerzen, veränderte mentale Funktion, epileptische Anfälle und abnormales Sehvermögen von Verschwommensehen bis Verlust der Sehkraft

⁷ im Zusammenhang mit einer allergischen Reaktion beobachtet

⁸ auch mit tödlichem Ausgang

⁹ Die Inzidenz einer Cyclophosphamid-assoziierten pulmonalen Toxizität ist gering, die Prognose für die betroffenen Patienten jedoch schlecht.

¹⁰ Leberversagen, hepatische Enzephalopathie, Aszites, Hepatomegalie, Ikterus, erhöhte Bilirubinwerte im Blut, erhöhte Leberenzymwerte (ASAT, ALAT, alkalische Phosphatase, gamma-GT)

¹¹ kann bis zur Kahlheit fortschreiten

¹² an den Handflächen und Fersen

¹³ persistent

Hinweis

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

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 Lebererkrankung und Stomatitis (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten, die eine Überdosis erhalten, sind engmaschig auf die Entwicklung von Toxizitäten zu überwachen, insbesondere auf Hämatoxizität.

Es gibt kein spezifisches Gegenmittel für eine Überdosierung mit Cyclophosphamid.

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 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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische und immunmodulierende Mittel, antineoplastische Mittel, alkylierende Mittel, Stickstofflost-Analoga
ATC-Code: L01AA01

Für Cyclophosphamid wurde bei einer Vielzahl verschiedener Tumore ein zytostatischer Effekt gezeigt.

Cyclophosphamid beeinflusst vermutlich die S- oder G2-Phase des Zellzyklus.

Der Nachweis steht noch aus, ob der zytostatische Effekt gänzlich auf eine DNA-Alkylierung zurückzuführen ist, oder ob andere Mechanismen, wie etwa die Inhibition von Chromatin-Transformationsprozessen oder eine Hemmung von DNA-Polymerasen, eine Rolle spielen.

Der Metabolit Acrolein besitzt keine antineoplastische Aktivität, ist jedoch verantwortlich für die urotoxischen Nebenwirkungen.

Der immunsuppressive Effekt von Cyclophosphamid basiert darauf, dass Cyclophosphamid einen inhibitorischen Effekt auf B-Zellen, CD4⁺-T-Zellen und in geringerem Ausmaß CD8⁺-T-Zellen hat. Darüber hinaus wird angenommen, dass Cyclophosphamid einen inhibitorischen Effekt auf Suppressorzellen hat, welche die Antikörper der Klasse IgG2 regulieren.

Eine Kreuzresistenz vor allem mit strukturverwandten Zytostatika, wie z. B. Ifosfamid, aber auch anderen Alkylanzien, ist nicht auszuschließen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Cyclophosphamid wird als inaktives Prodrug verabreicht, welches erst in der Leber aktiviert wird.

Resorption

Cyclophosphamid wird vom parenteralen Verabreichungsort schnell und nahezu vollständig resorbiert.

Verteilung

Cyclophosphamid ist zu weniger als 20 % an Plasmaproteine gebunden. Die Proteinbindung der Metaboliten von Cyclophosphamid ist höher, jedoch unter 70 %. In welchem Ausmaß die aktiven Metaboliten proteingebunden sind, ist nicht bekannt.

Cyclophosphamid geht in die Zerebrospinalflüssigkeit und in die Muttermilch über. Cyclophosphamid und seine Metaboliten können die Plazentaschranke überwinden.

Biotransformation

Cyclophosphamid wird in der Leber über eine Phase-I-Metabolisierung durch Cytochrom-P450 (CYP)-Enzyme zu den aktiven Metaboliten 4-Hydroxycyclophosphamid und Aldophosphamid (tautomere Form von 4-Hydroxycyclophosphamid) aktiviert. Verschiedene CYP-Isoenzyme tragen zur Bioaktivierung von Cyclophosphamid bei, einschließlich CYP2A6, 2B6, 2C9, 2C19 und 3A4, wobei 2B6 die höchste 4-Hydroxylaseaktivität zeigt. Die Detoxifikation erfolgt hauptsächlich durch Glutathion-S-Transferase (GSTA1, GSTP1) und Alkohol-Dehydrogenase (ALDH1, ALDH3). 2-4 Stunden nach der Verabreichung von Cyclophosphamid sind die Plasmaspiegel der aktiven Metaboliten am höchsten, danach erfolgt eine rasche Abnahme der Plasmakonzentrationen.

Elimination

Die Plasma-Halbwertszeit von Cyclophosphamid beträgt ca. 4-8 Stunden bei Erwachsenen und Kindern. Die Plasma-Halbwertszeiten der aktiven Metaboliten sind nicht bekannt.

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

Cyclophosphamid und seine Metaboliten werden hauptsächlich renal ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

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

Chronische Toxizität

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

Mutagenität und Kanzerogenität

Für Cyclophosphamid wurde in zahlreichen *in vitro*- und *in vivo*-Tests ein mutagenes Potenzial nachgewiesen. Auch beim Menschen wurden nach Gabe von Cyclophosphamid chromosomale Abberationen beobachtet. In Tierversuchen an Ratten und Mäusen konnte eine tumorerzeugende Wirkung von Cyclophosphamid nachgewiesen werden.

Teratogenität

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung: 2 Jahre

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

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Cyclophosphamid Sandoz, Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung ist in folgenden Packungsgrößen erhältlich:

1, 5 oder 10 Durchstechflasche(n) zu 100 ml mit 1.000 mg Cyclophosphamid, aus transparentem, farblosem Typ I-Glas mit unbeschichtetem Bromobutylstopfen und Flip-off-Verschluss mit seegrünem PP-Knopf

1, 5 oder 10 Durchstechflasche(n) zu 100 ml mit 2.000 mg Cyclophosphamid, aus transparentem, farblosem Typ I-Glas mit unbeschichtetem Bromobutylstopfen und Flip-off-Verschluss mit violetterm PP-Knopf

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zur Rekonstitution müssen pro 100 mg Cyclophosphamid jeweils 5 ml Lösungsmittel zugesetzt werden.

Die Auswahl des Verdünnungsmittels zur Rekonstitution von Cyclophosphamid Sandoz, das Cyclophosphamid enthält, richtet sich nach dem Verabreichungsweg.

Direkte Injektion

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

Infusion

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

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

Durchstechflasche mit 1.000 mg: 50 ml

Durchstechflasche mit 2.000 mg: 100 ml

Durch das Injizieren des Lösungsmittels in die Durchstechflasche entsteht ein extrem hoher Druck, der verschwindet, sobald die zweite sterile Nadel durch den Gummistopfen der Durchstechflasche gestochen wurde. Das Pulver löst sich bei kräftigem Schütteln der Durchstechflasche rasch auf und es entsteht eine klare Lösung. Löst sich das Pulver nicht sofort auf, schütteln Sie die Durchstechflasche weiter kräftig, bis sich das Pulver vollständig aufgelöst hat. Dies kann einige Minuten dauern. Die Lösung ist nach der Rekonstitution so bald wie möglich zu verabreichen.

Die Lösung nach Rekonstitution ist klar und farblos bis leicht gelb. Prüfen Sie die Durchstechflasche vor der weiteren Anwendung. Nur klare Lösungen dürfen verwendet werden.

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

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

Intravenöse Anwendung

Die intravenöse Verabreichung sollte vorzugsweise als Infusion erfolgen.

Infusion

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

Direkte Injektion

Bitte beachten Sie, dass nur in 0,9 %-iger steriler Natriumchloridlösung rekonstituiertes Cyclophosphamid Sandoz für eine direkte Bolusinjektion geeignet ist. **In Wasser rekonstituiertes Cyclophosphamid Sandoz (enthält Cyclophosphamid) ist hypoton und darf nicht direkt injiziert werden.**

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

Wird Cyclophosphamid Sandoz Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung (z. B. während des Transports) bei Temperaturen über der angegebenen Höchsttemperatur gelagert, kann Cyclophosphamid schmelzen. Durchstechflaschen mit geschmolzenem Cyclophosphamid sind durch Sichtprüfung zu erkennen. Cyclophosphamid ist ein weißes

Pulver. Geschmolzenes Cyclophosphamid ist eine klare oder gelbliche viskose Flüssigkeit (die in den betroffenen Durchstechflaschen gewöhnlich in Tropfenform vorliegt). Durchstechflaschen mit geschmolzenem Cyclophosphamid dürfen nicht mehr verwendet werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sandoz GmbH, 6250 Kundl, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Cyclophosphamid Sandoz 1000 mg: 135767

Cyclophosphamid Sandoz 2000 mg: 135764

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19.09.2014

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23.07.2019

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2021

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten