

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cyclophosphamid Accord 1000 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche Cyclophosphamid Accord 1000 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung enthält 1069 mg Cyclophosphamidmonohydrat entsprechend 1000 mg Cyclophosphamid.

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Weißes lyophilisiertes Pulver oder Lyophilisatkuchen

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Cyclophosphamid wird abhängig von der Indikation in Kombination mit anderen Chemotherapeutika oder allein angewendet. Cyclophosphamid Accord wird angewendet zur Behandlung von:

- Chronisch lymphatischer Leukämie (CLL)
- Akuter lymphatischer Leukämie (ALL)
- Zur Konditionierung vor einer Knochenmarktransplantation, zur Behandlung akuter lymphatischer Leukämie, chronischer myeloischer Leukämie und akuter myeloischer Leukämie in Kombination mit Ganzkörperbestrahlung oder Busulfan
- Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphom und multiplem Myelom
- Metastasiertem Ovarial- und Mammakarzinom
- Adjuvanter Therapie 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

Cyclophosphamid Accord darf nur von Ärzten angewendet werden, die im Umgang mit chemotherapeutischen Wirkstoffen zur Krebsbehandlung erfahren sind.

Cyclophosphamid Accord darf nur in Einrichtungen angewendet werden, in denen Möglichkeiten zur regelmäßigen Überwachung der klinischen, biochemischen und hämatologischen Parameter vor, während und nach der Behandlung bestehen, und die Verabreichung darf nur unter Aufsicht eines Onkologen erfolgen.

Dosierung

Die Dosierung muss stets individuell erfolgen. Die Dosierung und die Therapiedauer und/oder die Behandlungsintervalle richten sich nach der therapeutischen Indikation, dem angewandten Kombinationstherapieplan, dem Allgemeinzustand und der Organfunktion des Patienten sowie nach den Ergebnissen von Laboruntersuchungen (insbesondere Blutbildkontrollen).

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

Die Anwendung von Hämatopoese-stimulierenden Substanzen (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 auf die Aufnahme oder Infusion ausreichender Flüssigkeitsmengen zu achten, um eine Diurese zu induzieren und so das Risiko einer Harnwegstoxizität zu reduzieren. Daher ist Cyclophosphamid Accord morgens anzuwenden (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 gelten als allgemeine Richtlinien:

Hämatologische und solide Tumoren

- Tägliche Behandlung:
3–6 mg/kg Körpergewicht (= 120–240 mg/m² Körperoberfläche), intravenös injiziert
- Intervalltherapie:
10–15 mg/kg Körpergewicht (= 400–600 mg/m² Körperoberfläche), intravenös injiziert, mit therapiefreien Intervallen von 2 bis 5 Tagen
- Hochdosis-Intervalltherapie:
20–40 mg/kg Körpergewicht (= 800–1600 mg/m² Körperoberfläche), intravenös injiziert, mit therapiefreien Intervallen von 21 bis 28 Tagen

Konditionierung 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 darf die erste Cyclophosphamid-Dosis frühestens 24 Stunden nach der letzten Dosis Busulfan gegeben werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Autoimmunerkrankungen

Monatlich 500–1000 mg/m² Körperoberfläche.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Schwere Leberfunktionsstörungen können zu einer verminderten Aktivierung von Cyclophosphamid führen. Dies beeinträchtigt möglicherweise die Wirksamkeit der Behandlung mit Cyclophosphamid Accord und muss bei der Wahl der Dosis und der zu erwartenden Wirkung beachtet werden. (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion ist die Dosis zu reduzieren. Eine gebräuchliche Empfehlung ist die Dosisreduktion um 25 % bei einem Serumbilirubinwert von 3,1 bis 5 mg/100 ml (= 0,053–0,086 mmol/l).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen führt eine verminderte renale Ausscheidung möglicherweise zu einer Erhöhung der Plasmaspiegel von Cyclophosphamid und dessen Metaboliten. Dies kann zu erhöhter Toxizität führen und muss bei der Bestimmung der Dosis bei diesen Patienten beachtet werden (siehe Abschnitt 4.4). Eine übliche Empfehlung ist die Dosisreduktion um 50 % bei einer glomerulären Filtrationsrate unter 10 ml pro Minute.

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

Ältere Patienten

Bei der Überwachung auf Toxizitäten und erforderlichen Dosisanpassungen bei älteren Patienten muss berücksichtigt werden, dass bei diesen Patienten häufiger eine verminderte Funktion von Leber, Nieren, Herz oder anderen Organen oder eine andere begleitende Erkrankung vorliegen kann bzw. eine Behandlung mit anderen Arzneimitteln erfolgen kann.

Kinder und Jugendliche

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

Dosisanpassung aufgrund von Myelosuppression

Während einer Behandlung mit Cyclophosphamid sind weißes Blutbild und Thrombozyten laufend zu überwachen. Bei Auftreten von Anzeichen für eine Myelosuppression wird bei Bedarf eine Dosisanpassung empfohlen (siehe Tabelle unten). Das Harnsediment muss zudem regelmäßig auf Erythrozyten kontrolliert werden.

Leukozytenzahl [Mikroliter]	Thrombozytenzahl [Mikroliter]	Dosis
mehr als 4000	mehr als 100.000	100 % der vorgesehenen Dosis
2500–4000	50.000–100.000	50 % der vorgesehenen Dosis
weniger als 2500	weniger als 50.000	Verschiebung bis zur Normalisierung oder individuelle Entscheidung

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

Art der Anwendung

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

Vorsichtsmaßnahmen bei der Handhabung bzw. Anwendung des Arzneimittels

Personen, die die Injektions-/Infusionslösung zubereiten, müssen Schutzhandschuhe tragen. Es ist darauf zu achten, dass das Material nicht mit den Augen in Kontakt kommt. Die Substanz darf nicht von Frauen berührt werden, die schwanger sind oder stillen.

Intravenöse Anwendung

Die Auswahl des Lösungsmittels zur Rekonstitution von Cyclophosphamid Accord richtet sich nach der Anwendungsart.

Infusion:

Die intravenöse Applikation ist bevorzugt als Infusion durchzuführen.

Ist die Lösung zur i.v. Infusion vorgesehen, wird Cyclophosphamid Accord durch Zugabe von sterilem Wasser für Injektionszwecke oder 9 mg/ml (0,9%) steriler Kochsalzlösung rekonstituiert.

Rekonstituiertes Cyclophosphamid Accord ist vor der Infusion mit 50 mg/ml (5%) Glucose- oder 9 mg/ml (0,9%) Kochsalzlösung weiter zu verdünnen.

Direkte Injektion:

Ist die Lösung zur direkten Injektion vorgesehen, wird Cyclophosphamid Accord durch Zugabe von 9 mg/ml (0,9%) steriler Kochsalzlösung rekonstituiert. Bitte beachten Sie, dass nur in 9 mg/ml (0,9%) steriler Kochsalzlösung rekonstituiertes Cyclophosphamid Accord für eine direkte Bolusinjektion geeignet ist.

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

Nähere Angaben zur Rekonstitution und Verdünnung siehe Abschnitt 6.6.

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

Vor der intravenösen Anwendung muss die Substanz vollständig gelöst sein.

Arzneimittel zur intravenösen Anwendung sind vor der Verwendung auf sichtbare Partikel und Verfärbung zu überprüfen, sofern dies die Lösung und das Behältnis erlauben.

4.3 Gegenanzeigen

Cyclophosphamid Accord darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Cyclophosphamid, seine Metaboliten oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- floriden Infektionen
- Knochenmarkaplasie oder Knochenmarkdepression vor der Behandlung
- Harnwegsinfektion
- akuter urothelialer Toxizität aufgrund zytotoxischer Chemotherapie oder Strahlentherapie
- Harnabflussbehinderungen
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

WARNHINWEISE

Anaphylaktische Reaktionen, Kreuzreaktionen mit anderen Alkylantien. Über anaphylaktische Reaktionen, unter anderem auch mit tödlichem Ausgang, wurde im Zusammenhang mit Cyclophosphamid berichtet. Es gibt Berichte über mögliche Kreuzreaktionen mit anderen Alkylantien.

Myelosuppression, Immunsuppression, Infektionen

Eine Therapie mit Cyclophosphamid kann zu einer Myelosuppression (Anämie, Leukopenie, Neutropenie und Thrombozytopenie) und zu einer signifikanten Unterdrückung der Immunreaktion führen. Dies kann zu schwerwiegenden Infektionen mit manchmal tödlichem Ausgang, Sepsis und septischem Schock führen. Zu den Infektionen, über die im Zusammenhang mit Cyclophosphamid berichtet wurde, zählen Pneumonien und Protozoen-Infektionen sowie andere bakterielle, mykotische, virale und parasitäre Infektionen.

Latente Infektionen können erneut ausbrechen. Eine Reaktivierung wurde bei verschiedenen bakteriellen, mykotischen, viralen, parasitären Infektionen sowie bei Protozoen-Infektionen beobachtet.

Während der Behandlung mit Cyclophosphamid auftretende Infektionen, einschließlich neutropenisches Fieber, müssen angemessen 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. Vorsicht ist bei der Abwägung des Nutzens einer gleichzeitigen Anwendung von Cyclophosphamid bei Patienten mit schwerer *Beeinträchtigung der Knochenmarkfunktion* und Patienten mit schwerer Immunsuppression geboten.

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 3000 Zellen/Mikroliter (Zellen/mm³) fällt. Eine Dosisanpassung aufgrund von Myelosuppression wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Außer in unerlässlichen Fällen darf Cyclophosphamid bei Patienten mit einer Leukozytenzahl unter 2500 Zellen/Mikroliter (Zellen/mm³) und/oder einer Thrombozytenzahl unter 50.000 Zellen/Mikroliter (Zellen/mm³) nicht angewendet werden.

Grundsätzlich kann sich bei einer Erhöhung der Cyclophosphamid-Dosis die Anzahl der peripheren Blutzellen und der Thrombozyten rascher verringern, und die Erholungszeit kann sich verlängern.

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

Bei Patienten, die eine schwerwiegende Infektion entwickeln, ist eine Behandlung mit Cyclophosphamid möglicherweise nicht angezeigt, oder es kann eine Unterbrechung oder Dosisreduktion erforderlich sein.

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

Über hämorrhagische Zystitis, Pyelitis, Ureteritis und Hämaturie wurden im Zusammenhang mit der Cyclophosphamid-Therapie berichtet. Auch Ulzeration/Nekrose der Harnblase, Fibrose/Kontrakturen und Sekundärtumore können sich entwickeln.

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 Langzeit-Therapie 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 nicht bakteriell. 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 adäquate Behandlung mit Mesna und/oder eine starke Hydratation zum Induzieren einer Diurese kann Häufigkeit und Schwere der Blasentoxizität deutlich verringern. Wichtig ist sicherzustellen, 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. Üblicherweise muss die Cyclophosphamid-Therapie bei einer schweren hämorrhagischen Zystitis abgesetzt werden.

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

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

Kardiotoxizität, Anwendung bei Patienten mit Herzerkrankungen

Myokarditis und Myoperikarditis, die von einem Perikarderguss und Herz tamponade begleitet sein können, wurden im Zusammenhang mit einer Cyclophosphamid-Therapie beschrieben und haben zu schwerer

dekompensierter Herzinsuffizienz mit manchmal tödlichem Ausgang geführt. Histopathologische Untersuchungen haben in erster Linie eine hämorrhagische Myokarditis ergeben. Zu einer Herztamponade kam es in Folge einer hämorrhagischen Myokarditis und einer Myokardnekrose. Über eine akute kardiale Toxizität wurde bei einer Einzeldosis von weniger als 20 mg/kg Cyclophosphamid berichtet.

Unter Behandlungsschemata mit verschiedenen Wirkstoffen einschließlich Cyclophosphamid wurde bei Patienten mit oder ohne anderen 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 bei Patienten in fortgeschrittenem Alter angewendet wurden. Ferner gibt es Hinweise, dass die kardiotoxische Wirkung von Cyclophosphamid bei Patienten, welche eine vorhergehende Bestrahlung in der Herzgegend und/oder eine adjuvante Behandlung mit anderen kardiotoxischen Arzneimitteln erhalten haben, verstärkt werden kann (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Kardiotoxizität oder vorbestehender Herzerkrankung ist besondere Vorsicht geboten.

Pulmonale Toxizität

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

Sekundäre Malignome

Wie bei allen Therapien mit Zytostatika besteht auch bei der Behandlung mit Cyclophosphamid das Risiko von Sekundärtumoren oder ihren Vorstufen als Spätfolge.

Es besteht ein erhöhtes Risiko für Harnwegskarzinome oder myelodysplastische Veränderungen, teilweise bis hin zur akuten Leukämie. Zu den anderen Malignomen, die nach der Anwendung von Cyclophosphamid oder nach Behandlungsschemata mit Cyclophosphamid aufgetreten sind, zählen Lymphome, Schilddrüsenkarzinome und Sarkome.

In manchen Fällen entwickelte sich das Sekundärmalignom erst mehrere Jahre nach Beendigung der Cyclophosphamid-Therapie. Zu Malignomen kam es auch nach einer Exposition in utero. Das Risiko für Blasenkarzinome kann durch Prävention einer hämorrhagischen Zystitis deutlich reduziert werden.

Venookklusive Lebererkrankung (VOLD)

Über eine venookklusive Lebererkrankung (VOLD) wurde bei Patienten berichtet, die mit Cyclophosphamid behandelt wurden.

Eine zytoreduktive Therapie zur Vorbereitung einer Knochenmarktransplantation, bestehend aus Cyclophosphamid in Kombination mit Ganzkörperbestrahlung, Busulfan oder anderen Mitteln, hat sich als bedeutendster Risikofaktor für die Entwicklung einer VOLD erwiesen (siehe Abschnitt 4.5). Das klinische Syndrom entwickelt sich nach der zytoreduktiven Therapie typischerweise 1 bis 2 Wochen nach der Transplantation und ist durch plötzliche Gewichtszunahme, schmerzhafte Hepatomegalie, Aszites und Hyperbilirubinämie/Ikterus charakterisiert. Es wurde aber auch über Fälle berichtet, in denen sich eine VOLD allmählich bei Patienten entwickelte, die eine niedrig dosierte Langzeit-Immunsuppression mit Cyclophosphamid erhielten.

Als Komplikation einer VOLD kann es zu einem hepatorenenalen Syndrom und Multiorganversagen kommen. Es gibt Berichte über Cyclophosphamid-assoziierte VOLD mit tödlichem Ausgang. Zu den Faktoren, die für den Patienten mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer VOLD einhergehen, zählen: vorbestehende Leberfunktionsstörungen, vorangegangene Strahlenbehandlung im Bauchbereich und niedriger Performance-Score. Die Inzidenz einer VOLD 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 Abschnitt 4.2 und 4.5).

Genotoxizität

Cyclophosphamid kann erbgutschädigend wirken und hat eine mutagene und genotoxische Wirkung, sowohl bei somatischen Zellen als auch bei männlichen und weiblichen Keimzellen. Während der Behandlung mit Cyclophosphamid 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 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 Cyclophosphamid-Therapie eine künstliche Befruchtung oder Schwangerschaft geplant ist. Die genaue Dauer der Follikelentwicklung beim Menschen ist nicht bekannt, kann aber länger als 12 Monate betragen. Sexuell aktive Frauen und Männer müssen während dieser Zeit eine zuverlässige Methode der Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Fertilität

Cyclophosphamid hat Auswirkungen auf Oogenese und Spermatogenese. Es kann bei beiden Geschlechtern zur Sterilität führen. Männern, die mit Cyclophosphamid behandelt werden, müssen 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 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 (oralen Mukositis) führen. Die geltenden Richtlinien für Maßnahmen zur Vorbeugung und Linderung von Stomatitis sind zu beachten.

Paravenöse Anwendung

Die zytostatische Wirkung von Cyclophosphamid entfaltet sich erst nach seiner Aktivierung, die hauptsächlich in der Leber stattfindet. Das Risiko für eine Gewebsschädigung durch eine versehentliche paravenöse Injektion ist daher gering.

Bei einer versehentlichen Paravasation von Cyclophosphamid ist die Infusion dennoch sofort abubrechen und das Paravasat mit der beiliegenden Nadel zu aspirieren und es sind zusätzliche geeignete Maßnahmen zu ergreifen. Der Bereich muss anschließend mit physiologischer Kochsalzlösung gespült und der Arm bzw. das Bein muss ruhig gelagert werden.

Anwendung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen führt eine verminderte renale Ausscheidung möglicherweise zu einer Erhöhung der Plasmaspiegel von Cyclophosphamid und dessen Metaboliten. Dies

kann zu erhöhter Toxizität führen und muss bei der Bestimmung der Dosierung solcher Patienten beachtet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Schwere Leberfunktionsstörungen können zu einer verminderten Aktivierung von Cyclophosphamid führen. Dies beeinträchtigt möglicherweise die Wirksamkeit der Behandlung mit Cyclophosphamid Accord und muss bei der Wahl der Dosis und der Beurteilung der Wirkung des Arzneimittels beachtet werden (siehe Abschnitt 4.2). Wegen der porphyrogenen Wirkung von Cyclophosphamid ist bei der Behandlung von Patienten mit akuter Porphyrrie besondere Vorsicht geboten.

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.

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 vor Kurzem einer Operation unterzogen haben

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

Doping

Die Anwendung des Arzneimittels Cyclophosphamid Accord kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

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 zwei aktiven Metaboliten verstoffwechselt.

Vor einer geplanten gleichzeitigen oder sequenziellen Anwendung von anderen Wirkstoffen oder Therapien mit Cyclophosphamid, durch die sich die Wahrscheinlichkeit oder der Schweregrad toxischer Wirkungen (in Folge pharmakodynamischer oder pharmakokinetischer Wechselwirkungen) erhöhen könnte, ist eine sorgfältige fallspezifische Abwägung des erwarteten Nutzens gegenüber den Risiken erforderlich.

Patienten, die mit solchen Kombinationen behandelt werden, müssen engmaschig auf Anzeichen einer Toxizität überwacht werden, um ein frühzeitiges Eingreifen zu ermöglichen. Wenn Patienten mit Cyclophosphamid und Arzneimitteln behandelt werden, die dessen Aktivierung vermindern, sind sie auf eine potenzielle Reduzierung der therapeutischen Wirksamkeit und die Notwendigkeit einer Dosisanpassung zu überwachen.

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

- Eine verminderte Aktivierung von Cyclophosphamid kann einen Einfluss auf die Wirksamkeit der Cyclophosphamid-Therapie haben. Folgende Substanzen können die Aktivierung von Cyclophosphamid verzögern:
 - Aprepitant
 - Bupropion
 - Busulfan: Berichten zufolge ist bei Patienten, die Cyclophosphamid in hohen Dosen erhalten, weniger als 24 Stunden nach einer hohen Dosis Busulfan die Cyclophosphamid-Clearance verringert und die Halbwertszeit verlängert; bei einer gleichzeitigen Anwendung wurde über eine erhöhte Inzidenz von venookklusiver Lebererkrankung und Mukositis berichtet (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

- Ciprofloxacin: Bei der Anwendung vor der Cyclophosphamidtherapie (als Konditionierung vor Knochenmarktransplantation) kann es durch Ciprofloxacin zu einem Rezidiv der Grunderkrankung kommen).
 - Chloramphenicol
 - Azol-Antimykotika (Fluconazol, Itraconazol): Azol-Antimykotika sind dafür bekannt, dass sie Cytochrom-P450-Enzyme inhibieren. Es wurde berichtet, dass Patienten, die Itraconazol erhalten, einer größeren Menge toxischer Abbauprodukte von Cyclophosphamid ausgesetzt sind.
 - Inhibitoren von CYP2B6 und CYP3A4 (Nevirapin, Ritonavir) können die Wirkung von Cyclophosphamid reduzieren.
 - Prasugrel
 - Sulfonamide, z. B. Sulfadiazin, Sulfamethoxazol und Sulfapyridin
 - Thiotepa: Es wurde über eine starke Hemmung der Bioaktivierung von Cyclophosphamid durch Thiotepa bei hochdosierter Chemotherapie berichtet, wenn Thiotepa eine Stunde vor Cyclophosphamid gegeben wurde.
 - Ondansetron: Es gab Berichte über eine pharmakokinetische Interaktion zwischen Ondansetron und hoch dosiertem Cyclophosphamid, die zu einer verringerten AUC von Cyclophosphamid führte.
 - Grapefruit (Frucht oder Saft), Rifampicin, Johanniskraut: Bei Komedikation mit Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4 kann die Wirkung von Cyclophosphamid erniedrigt oder die Toxizität erhöht sein.
- Eine erhöhte Konzentration an zytotoxischen Metaboliten kann in Verbindung mit folgenden Substanzen auftreten:
 - Allopurinol: Über eine Zunahme der Myelosuppression wurde berichtet.
 - Azathioprin: erhöhtes Risiko einer Hepatotoxizität (Lebernekrose)
 - Chloralhydrat
 - Cimetidin
 - Disulfiram
 - Glycerinaldehyd
 - Substanzen, die humane hepatische und extrahepatische mikrosomale Enzyme induzieren (z. B. Cytochrom-P450-Enzyme): Die Möglichkeit einer erhöhten Aktivität muss in Fällen in Betracht gezogen werden, in denen vorher oder gleichzeitig Substanzen angewendet werden, die bekanntermaßen eine Induktion von hepatischen und extrahepatischen mikrosomalen Enzymen bewirken, z. B. Rifampin, Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin, Johanniskraut, Benzodiazepine und Kortikosteroide.
 - Protease-Inhibitoren: Bei gleichzeitiger Gabe von Protease-Inhibitoren kann es zu einer erhöhten Konzentration an zytotoxischen Metaboliten kommen. In Verbindung mit der Anwendung von Behandlungsschemata auf der Basis von Protease-Inhibitoren zeigte sich bei Patienten, die mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Etoposid (CDE) behandelt werden, eine höhere Inzidenz von Infektionen und Neutropenie als bei einem Behandlungsregime auf NNRTI-Basis. Es gibt Berichte über eine erhöhte Inzidenz von Mukositis bei Kombinationstherapie von Cyclophosphamid (CDE) und Saquinavir.
 - Dabrafenib

Pharmakodynamische Interaktionen und Interaktionen mit unbekannten Mechanismen, die die Anwendung von Cyclophosphamid beeinträchtigen

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

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

- Thiazid-Diuretika (z. B. Hydrochlorthiazid): Über eine Zunahme der Myelosuppression wurde berichtet.
 - Zidovudin
 - Clozapin
- Zu einer erhöhten Kardiotoxizität kann es kommen, wenn Cyclophosphamid z. B. mit folgenden Arzneimitteln kombiniert wird:
 - Anthracycline
 - Mitomycin
 - Cytarabin
 - Pentostatin
 - Radiotherapie der Herzregion oder Ganzkörperbestrahlung in Kombination mit hochdosiertem Cyclophosphamid
 - Trastuzumab
- Zu einer erhöhten pulmonalen Toxizität kann es kommen, wenn Cyclophosphamid z. B. mit folgenden Arzneimitteln kombiniert wird:
 - Amiodaron
 - G-CSF, GM-CSF (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktoren, Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor): 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 Arzneimitteln kombiniert wird.
 - Amphotericin B
 - Indomethacin: Bei gleichzeitiger Gabe von Indomethacin wurde eine akute Wasserintoxikation beobachtet.

Andere Wechselwirkungen

- Alkohol
Eine verringerte Antitumor-Aktivität wurde bei tumortragenden Tieren im Zusammenhang mit der Aufnahme von Ethanol (Alkohol) und einer begleitenden oralen Cyclophosphamid-Therapie in niedriger Dosierung beobachtet.
Durch den Konsum von Alkohol können sich bei manchen Patienten Cyclophosphamid-bedingte Übelkeit und Erbrechen verstärken.
- Etanercept
Bei Patienten mit Wegener-Granulomatose ging die Zugabe von Etanercept zur Standard-Therapie mit Cyclophosphamid mit einer erhöhten Inzidenz von nicht-kutanen soliden Malignomen einher.
- Metronidazol
Über eine akute Enzephalopathie wurde bei einem Patienten berichtet, der mit Cyclophosphamid und Metronidazol behandelt wurde. Ob ein kausaler Zusammenhang besteht, ist nicht geklärt.
In Tierversuchen ging die Kombination von Cyclophosphamid und Metronidazol mit einer erhöhten Cyclophosphamid-Toxizität einher.
- Tamoxifen
Bei der gleichzeitigen Gabe von Tamoxifen während einer Chemotherapie kann ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Komplikationen bestehen.

Interaktionen, die die Pharmakokinetik und/oder Wirkungen von anderen Arzneimitteln betreffen

- Bupropion

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

- **Cumarine**
Sowohl über eine erhöhte als auch eine verminderte Wirkung von Warfarin wurde bei Patienten berichtet, die mit Warfarin und Cyclophosphamid behandelt wurden.
- **Ciclosporin**
Bei Patienten, die eine Kombination aus Cyclophosphamid und Ciclosporin erhielten, wurden niedrigere Ciclosporin-Serumkonzentrationen beobachtet als bei Patienten, die nur Ciclosporin bekamen. Diese Interaktion kann zu einer erhöhten Inzidenz der Graft-versus-host-Reaktion (GVHD) führen.
- **Depolarisierende Muskelrelaxantien**
Eine Behandlung mit Cyclophosphamid verursacht eine deutliche und anhaltende Hemmung der Cholinesteraseaktivität. Bei gleichzeitiger Gabe depolarisierender Muskelrelaxantien (z. B. Succinylcholin, Suxamethonium) kann es aufgrund einer Verringerung der Pseudocholinesterase-Konzentration zu einer länger anhaltenden Apnoe kommen. Wenn ein Patient innerhalb von 10 Tagen vor einer Vollnarkose mit Cyclophosphamid behandelt wurde, muss der Anästhesist darauf hingewiesen werden.
- **Digoxin, β -Acetyldigoxin**
Es wurde berichtet, dass durch die Behandlung mit Zytostatika die Resorption von Digoxin- und β -Acetyldigoxin-Tabletten beeinträchtigt war.
- **Impfstoffe**
Man kann davon ausgehen, dass durch die immunsuppressive Wirkung von Cyclophosphamid die Impfantwort reduziert wird. Bei Lebendvakzinen besteht das Risiko einer Infektion durch den Impfstoff.
- **Verapamil**
Es wurde berichtet, dass durch die Behandlung mit Zytostatika die Absorption von oral eingenommenem Verapamil im Darm beeinträchtigt war.
- **Sulfonylharnstoff-Derivate**
Bei gleichzeitiger Gabe von Sulfonylharnstoff-Derivaten und Cyclophosphamid kann es zu einem Blutzuckerabfall kommen.

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

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

Mädchen, die in der Vorpubertät mit Cyclophosphamid behandelt wurden, konnten später schwanger werden.

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

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 während des ersten Trimenons vor.

Tierstudien haben eine Teratogenität und andere 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 während des ersten Trimenons, nicht empfohlen.

Der potenzielle Behandlungsnutzen muss in jedem Einzelfall gegenüber dem potenziellen Risiko für den Fötus abgewogen werden.

Stillzeit

Cyclophosphamid tritt in die Muttermilch über. Bei gestillten Kindern, deren Mütter während der Stillzeit mit Cyclophosphamid behandelt wurden, kam es zu Neutropenie, Thrombozytopenie, niedrigen Hämoglobinwerten und Diarrhoe. Während der Behandlung mit Cyclophosphamid darf nicht gestillt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Cyclophosphamid hat Auswirkungen auf Oogenese und Spermatogenese. Es kann bei beiden Geschlechtern zur Sterilität führen. Bei Frauen kann die Behandlung mit Cyclophosphamid zu vorübergehender oder bleibender Amenorrhoe führen; bei Jungen, die in der Vorpubertät mit Cyclophosphamid behandelt werden, kann es zu einer Oligospermie oder Azoospermie kommen. Bei Männern, die mit Cyclophosphamid behandelt werden, kann sich eine Oligospermie oder eine Azoospermie entwickeln. Männer, die mit Cyclophosphamid behandelt werden, müssen vor Therapiebeginn über eine Spermakonservierung beraten werden.

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

Bei Patienten, die mit Cyclophosphamid behandelt werden, können Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, unscharfes Sehen, Sehstörungen) auftreten, die die Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können. Daher ist im Einzelfall vom Arzt über die aktive Teilnahme am Straßenverkehr oder das Bedienen von Maschinen zu entscheiden.

4.8. Nebenwirkungen

Die Häufigkeit der unten angegebenen Nebenwirkungen stammt 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.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Infektionen¹

Gelegentlich: Pneumonie², Sepsis¹

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Selten: Akute Leukämie³, myelodysplastisches Syndrom, sekundäre Malignome, Blasenkarzinom, Harnleiterkarzinom

Sehr selten: Tumorlyse-Syndrom

Nicht bekannt: Non-Hodgkin-Lymphom, Sarkom, Nierenzellkarzinom, Nierenbeckenkarzinom, Schilddrüsenkarzinom

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr häufig: Myelosuppression⁴, Leukopenie, Neutropenie
Häufig: Febrile Neutropenie
Gelegentlich: Thrombozytopenie, Anämie
Sehr selten: Disseminierte intravasale Gerinnung, hämolytisches urämisches Syndrom
Nicht bekannt: Agranulozytose, Lymphopenie, verringerte Hämoglobinwerte

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr häufig: Immunsuppression
Gelegentlich: Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktion, Überempfindlichkeitsreaktion
Sehr selten: Anaphylaktischer Schock

Endokrine Erkrankungen

Selten: SIADH (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Anorexie
Selten: Dehydratation
Sehr selten: Hyponatriämie
Nicht bekannt: Erhöhter und erniedrigter Blutzuckerspiegel

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten: Verwirrtheit

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Periphere Neuropathie, Polyneuropathie, Neuralgie
Selten: Krämpfe, Schwindelanfälle
Sehr selten: Dysgeusie, Hypogeusie, Parästhesie
Nicht bekannt: Neurotoxizität⁵, Reversibles posteriores Leukenzephalopathie-Syndrom⁶, Enzephalopathie

Augenerkrankungen

Selten: Verschwommensehen
Sehr selten: Sehstörung, Konjunktivitis, Augenödem⁷
Nicht bekannt: Verstärkte Tränensekretion

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Taubheit
Nicht bekannt: Tinnitus

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Herzinsuffizienz⁸, Kardiomyopathie, Myokarditis, Tachykardie
Selten: Ventrikuläre Arrhythmien, supraventrikuläre Arrhythmien
Sehr selten: Vorhofflimmern, Angina pectoris, Myokardinfarkt, Perikarditis, Kammerflimmern
Nicht bekannt: Ventrikuläre Tachykardie, kardiogener Schock, Perikarderguss, Herzklopfen, Bradykardie, verlängertes QT-Intervall im EKG.

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Hitzewallungen
Selten: Blutungen
Sehr selten: Thromboembolien, Hypertonie, Hypotonie
Nicht bekannt: Lungenembolie, Venenthrombose, Vaskulitis, periphere Ischämie.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums^{8, 9}

Sehr selten: Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), chronische interstitielle Lungenfibrose, Lungenödem, Bronchospasmus, Dyspnoe, Hypoxie, Husten.
Nicht bekannt: Pulmonale venookklusive Erkrankung, allergische Alveolitis, Pneumonitis, Verstopfung der Nase, oropharyngeale Schmerzen, Rhinorrhoe, Niesen, obliterative Bronchiolitis, Pleuraerguss

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Schleimhautentzündung
Sehr selten: Hämorrhagische Enterokolitis, akute Pankreatitis, Aszites, Stomatitis, Diarrhoe, Erbrechen, Obstipation, Übelkeit
Nicht bekannt: Gastrointestinale Blutungen, Typhlitis, Kolitis, Enteritis, abdominelle Schmerzen, Parotitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: Leberfunktionsstörungen
Selten: Hepatitis
Sehr selten: Venookklusive Lebererkrankung, Hepatomegalie, Ikterus
Nicht bekannt: Cholestatische Hepatitis, Hepatotoxizität¹⁰

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Alopezie¹¹
Selten: Exantheme, Dermatitis, Nagelverfärbung, Hautverfärbung¹²
Sehr selten: Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Rötungen der bestrahlten Region, Juckreiz (einschließlich durch Entzündungen)
Nicht bekannt: *Erythema multiforme*, palmar-plantare Erythrodysästhesie (Hand-Fuß-Syndrom), Urtikaria, Erythem, Gesichtsschwellung, Hyperhidrose

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr selten: Rhabdomyolyse, Krämpfe
Nicht bekannt: Sklerodermie, Muskelkrämpfe, Myalgie, Arthralgie

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr häufig: Zystitis, Mikrohämaturie
Häufig: Hämorrhagische Zystitis, Makrohämaturie
Sehr selten: Suburethrale Blutungen, Blasenwandödem, Fibrose und Sklerose der Blasenwand, Nierenfunktionsstörung, erhöhte Kreatininwerte im Blut, Tubulusnekrose.
Nicht bekannt: Störung der Nierentubuli, toxische Nephropathie, hämorrhagische Urethritis, Kontraktur der Harnblase, nephrogener Diabetes insipidus, atypische Epithelzellen der Harnblase, erhöhter Blut-Harnstoff-Stickstoff

Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen

Nicht bekannt: Vorzeitige Wehen

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: Störungen der Spermatogenese
Gelegentlich: Ovulationsstörung (selten irreversibel)
Selten: Amenorrhoe¹³, Azoospermie/Aspermie¹³, Oligospermie¹³
Nicht bekannt: Infertilität, Ovarialinsuffizienz, Oligomenorrhoe, Hodenatrophie

Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen

Nicht bekannt: Intrauteriner Fruchttod, Missbildungen des Fötus, Wachstumsstörungen des Fötus, fötale Toxizität, karzinogene Auswirkungen bei den Nachkommen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Fieber
Häufig: Schüttelfrost, Asthenie, Unwohlsein,
Selten: Brustschmerzen
Sehr selten: Kopfschmerzen, Schmerzen, Multiorganversagen, Reaktionen an der Injektions-/Infusionsstelle (Thrombosen, Nekrosen, Phlebitis, Entzündungen, Schmerz, Schwellung, Erytheme)

Untersuchungen

Gelegentlich: Erhöhter Lactatdehydrogenase-Spiegel im Blut, C-reaktives Protein erhöht, EKG-Veränderungen, verminderte LVEF (linksventrikuläre Ejektionsfraktion), erniedrigter Spiegel weiblicher Sexualhormone
Sehr selten: Gewichtszunahme
Nicht bekannt: Östrogenspiegel im Blut reduziert, erhöhter Gonadotropinspiegel im Blut

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

²auch mit tödlichem Ausgang

³einschließlich akute myeloische Leukämie, akute Promyelozytenleukämie

⁴manifestiert als Knochenmarkinsuffizienz, Panzytopenie, Neutropenie, Agranulozytose, Granulozytopenie, Thrombozytopenie (mit Blutungskomplikationen), Leukopenie, Anämie

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

⁶manifestiert als Kopfschmerzen, veränderte mentale Funktion, Krampfanfälle und Sehstörungen von Verschwommensehen bis Sehverlust

⁷Beobachtet in Verbindung mit einer allergischen Reaktion

⁸auch mit tödlichem Ausgang

⁹Die Inzidenz einer pulmonalen Toxizität in Verbindung mit Cyclophosphamid ist gering. Die Prognose für die betroffenen Patienten ist jedoch schlecht.

¹⁰Leberinsuffizienz, hepatische Enzephalopathie, Aszites, Hepatomegalie, Ikterus, erhöhte Bilirubinwerte im Blut, erhöhte Leberenzymwerte (AST, ALT, AP, Gamma-GT)

¹¹kann bis zur Kahlköpfigkeit führen

¹²an den Handflächen und Fersen

¹³anhaltend

Hinweis:

Bestimmte Komplikationen wie Thromboembolien, disseminierte intravasale Gerinnung und hämolytisches urämisches Syndrom, die u.a. durch die zugrundeliegende Erkrankung hervorgerufen werden können, können bei einer Therapie mit Cyclophosphamid Accord verstärkt auftreten.

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 Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>
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 Hämatotoxizität.
- Es gibt kein spezifisches Antidot bei einer Überdosierung von Cyclophosphamid.
- Cyclophosphamid und seine Metaboliten sind dialysierbar. Bei der Behandlung der Überdosierung bzw. 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 Zystitisprophylaxe mit Mesna kann dazu beitragen, die urotoxischen Wirkungen im Falle einer Überdosierung von Cyclophosphamid zu verhindern oder begrenzen.

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 Tumoren eine zytostatische Wirkung gezeigt. Cyclophosphamid beeinflusst vermutlich die S- oder G2-Phase des Zellzyklus.

Der Nachweis steht noch aus, ob die zytostatische Wirkung 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 hat keine antineoplastische Aktivität, ist aber für die urotoxischen Nebenwirkungen verantwortlich.

Die immunsuppressive Wirkung 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 Alkylantien, 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, liegt jedoch unter 70 %. In welchem Ausmaß die aktiven Metaboliten proteingebunden sind, ist nicht bekannt.

Cyclophosphamid konnte in der Zerebrospinalflüssigkeit und der Muttermilch nachgewiesen werden.

Cyclophosphamid und seine Metaboliten können die Plazentaschranke passieren.

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-Transferasen (GSTA1, GSTP1) und Alkohol-Dehydrogenasen (ADH1, ADH3). Zwei bis vier 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 Cyclophosphamids einer linearen Kinetik 1. Ordnung. Im Vergleich mit einer konventionellen Cyclophosphamidtherapie kommt es 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 verhältnismäßig 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 Karzinogenität

Für Cyclophosphamid wurde in mehreren *In-vitro*- und *In-vivo*-Tests ein mutagenes Potenzial nachgewiesen. Chromosomenabberationen beim Menschen wurden nach Gabe von Cyclophosphamid ebenfalls beobachtet. In Tierversuchen an Ratten und Mäusen wurde eine karzinogene Wirkung von Cyclophosphamid nachgewiesen.

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

Mannitol (E421)

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Die chemische und physikalische Stabilität der rekonstituierten (Konzentration 20 mg/ml) und der verdünnten (Konzentration 2 mg/ml) Lösung wurde für 48 Stunden bei 2°C–8°C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht ist das Arzneimittel sofort zu verwenden. Sofern die Lösung nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders und dürfen normalerweise 24 Stunden bei 2°C–8°C nicht überschreiten, außer die Rekonstitution/Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten, aseptischen Bedingungen stattgefunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C–8°C).

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution/Verdünnung von Cyclophosphamid Accord siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Cyclophosphamid Accord 1000 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Cyclophosphamid Accord ist in eine 50-ml-Durchstechflasche aus farblosem Glas Typ I mit einem grauen silikonisierten Chlorbutyl-Gummistopfen (Grey Westar) und Aluminium-Flipoff-Kappe abgefüllt.

Packung mit 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Allgemeine Vorsichtsmaßnahmen

Bei Lagerung der Durchstechflaschen über der empfohlenen Temperatur kann es zum Schmelzen des Wirkstoffes Cyclophosphamid kommen. 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 allgemein als Tröpfchen vorliegt). Durchstechflaschen mit geschmolzenem Inhalt dürfen nicht mehr verwendet werden.

Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum. Bei der Rekonstitution bzw. Handhabung von Cyclophosphamid Accord sind daher stets die Sicherheitsvorschriften für die Handhabung von zytotoxischen Substanzen zu befolgen.

Das Arzneimittel darf nicht von schwangeren oder stillenden Frauen gehandhabt werden.

Die Rekonstitution ist, soweit möglich, in einer Laminar-Air-Flow-Sicherheitswerkbank durchzuführen. Bei der Handhabung des Präparats sind eine Schutzmaske und Schutzhandschuhe zu tragen. Bei Verschütten ist der Bereich gründlich mit Wasser abzuspuhlen.

Durch das Injizieren des Lösungsmittels in die Durchstechflasche entsteht ein extrem hoher Druck, der verschwindet, sobald eine 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. Wenn hierbei die Auflösung nicht sofort restlos erfolgt, ist es zweckmäßig, die Lösung einige Minuten stehen zu lassen.

Die Lösung ist nach der Rekonstitution sobald wie möglich zu verabreichen.

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Je 100 mg Cyclophosphamid müssen 5 ml Lösungsmittel zur Rekonstitution zugegeben werden.

Direkte intravenöse Injektion

Cyclophosphamid ausschließlich mit 9 mg/ml (0,9%) Kochsalzlösung rekonstituieren (Rekonstitutionsvolumina siehe Tabelle 1 unten). Die Durchstechflasche vorsichtig schwenken, bis sich das Arzneimittel vollständig gelöst hat. Kein steriles Wasser für Injektionszwecke verwenden, da dadurch eine hypotone Lösung entsteht, die nicht direkt injiziert werden darf.

Tabelle 1: Rekonstitution zur direkten intravenösen Injektion

Stärke	Volumen	Cyclophosphamid-Konzentration
	9 mg/ml (0,9%) Kochsalzlösung	

1000 mg	50 ml	20 mg/ml
---------	-------	----------

Intravenöse Infusion

Cyclophosphamid mit 9 mg/ml (0,9%) steriler Kochsalzlösung für Injektionszwecke oder sterilem Wasser für Injektionszwecke entsprechend den in Tabelle 2 angegebenen Lösungsmittelvolumina rekonstituieren. Das Lösungsmittel in die Durchstechflasche geben und vorsichtig schwenken, bis sich das Arzneimittel vollständig gelöst hat.

Tabelle 2: Rekonstitution zur intravenösen Infusion		
Stärke	Lösungsmittelvolumen	Cyclophosphamid-Konzentration
1000 mg	50 ml	20 mg/ml

Verdünnung des rekonstituierten Cyclophosphamids

Das rekonstituierte Cyclophosphamid mit einem der folgenden Lösungsmittel weiter bis auf eine Mindestkonzentration von 2 mg/ml verdünnen:

- 50 mg/ml (5%) Glucose-Injektionslösung
- 9 mg/ml (0,9%) Kochsalz-Injektionslösung

Die leeren Durchstechflaschen sowie die zur Rekonstitution und Verabreichung verwendeten Materialien (Spritzen, Nadeln etc.) sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z. Nr.:

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

07/2021

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.