

## GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

### Endoxan 100 mg

Wirkstoff: Cyclophosphamid

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Symptome haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **Diese Packungsbeilage beinhaltet:**

1. Was ist Endoxan 100 mg und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Endoxan 100 mg beachten?
3. Wie ist Endoxan 100 mg anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Endoxan 100 mg aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

#### **1. WAS IST Endoxan 100 mg UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?**

Endoxan 100 mg ist ein Antitumormittel (Zytostatikum)

#### **Anwendungsgebiete:**

Endoxan 100 mg ist in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt:

Remissionsinduktion (Behandlungseinleitung) und Konsolidierungstherapie (Verstärkung des anfänglichen Behandlungseffekts) bei akuter lymphatischer Leukämie (bösartige Erkrankung bestimmter weißer Blutzellen).

Remissionsinduktion (Behandlungseinleitung) bei Morbus Hodgkin (bestimmte Lymphgeschwulst).

Non-Hodgkin-Lymphome (Lymphgeschwülste) in Abhängigkeit vom histologischen Typ und vom Krankheitsstadium auch als Monotherapie.

Chronische lymphatische Leukämie (bösartige Erkrankung bestimmter weißer Blutzellen) nach Versagen der Standardtherapie (Chlorambucil/Prednison).

Remissionsinduktion (Behandlungseinleitung) bei Plasmozytom (bösartige Erkrankung bestimmter Antikörper-produzierender Zellen im Knochenmark) in Kombination mit Prednison.

Adjuvante (unterstützende) Therapie des Mammakarzinoms (Brustdrüsentumor) nach Entfernung des Tumors beziehungsweise Mastektomie (operative Entfernung der Brust).

Palliative (lindernde) Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms (Brustdrüsentumor).  
Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom (Eierstocktumor).  
Kleinzelliges Bronchialkarzinom (Tumor der Bronchien).  
Ewing-Sarkom (spezielle Form der Knochentumore).  
Neuroblastom (Geschwulst aus nicht ausgereiften Nervenzellen).  
Rhabdomyosarkom (Geschwulst der quergestreiften Muskulatur) im Kindesalter.  
Osteosarkom (Knochentumor).

Weiterhin ist Endoxan bei folgenden Indikationen angezeigt:

Konditionierung („Vorbereitung“) vor allogener Knochenmarkstransplantation (Übertragung von Knochenmark von einem anderen Spender) bei

- schwerer aplastischer Anämie (besondere Form der Blutarmut) als Monotherapie oder in Kombination mit Anti-Thymozyten-Globulin,
- akuter myeloischer und akuter lymphoblastischer Leukämie (bösartige Erkrankung bestimmter weißer Blutzellen) in allen Krankheitsstadien in Kombination mit Ganzkörperbestrahlung oder Busulfan,
- chronischer myeloischer Leukämie (bösartige Erkrankung bestimmter weißer Blutzellen) in allen Krankheitsstadien in Kombination mit Ganzkörperbestrahlung oder Busulfan.

Bedrohlich verlaufende „Autoimmunkrankheiten“: Schwere, progrediente Formen von Lupus Nephritis und Wegener-Granulomatose.

Konditionierung vor allogener Knochenmarkstransplantation bei

- schwerer aplastischer Anämie als Monotherapie oder in Kombination mit Anti-Thrombozyten-Globulin
- akuter myeloischer und akuter lymphoblastischer Leukämie in Kombination mit Ganzkörperbestrahlung oder Busulfan
- chronischer myeloischer Leukämie in Kombination mit Ganzkörperbestrahlung oder Busulfan

Hinweise zur Konditionierung vor allogener Knochenmarkstransplantation:

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

#### **Besonderer Hinweis:**

Tritt unter der Behandlung mit Endoxan 100 mg eine Zystitis mit Mikro- oder Makrohämaturie auf, sollte die Therapie bis zur Normalisierung abgebrochen werden.

## **2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON Endoxan 100 mg BEACHTEN?**

### **Endoxan 100 mg darf nicht angewendet werden bei:**

Endoxan 100 mg soll nicht angewendet werden bei:

- bekannter Überempfindlichkeit gegen Cyclophosphamid oder einen der sonstigen Bestandteile.

- schwerer Beeinträchtigung der Knochenmarkfunktion (insbesondere bei zytostatisch und/oder strahlentherapeutisch vorbehandelten Patienten)
- Blasenentzündung (Zystitis)
- Harnabflussbehinderungen
- floriden Infektionen

Allgemeine Gegenanzeigen für die Durchführung einer allogenen Knochenmarktransplantation, wie eine obere Altersgrenze von 50-60 Jahren, Kontamination des Knochenmarks durch Metastasen maligner (epithelialer) Tumoren sowie fehlende Identität des HLA-Systems beim vorgesehenen Spender bei chronischer myeloischer Leukämie müssen vor Einleitung einer Konditionierungstherapie mit Endoxan 100 mg sorgfältig abgeklärt werden.

### **Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Endoxan ist erforderlich**

Besondere Vorsicht ist ebenfalls bei Patienten mit geschwächtem Immunsystem geboten wie z. B.: Diabetes mellitus, chronischen Leber- oder Nierenerkrankungen.

### **Hinweise:**

Abflussbehinderungen innerhalb der ableitenden Harnwege, Harnblasenentzündung sowie Infektionen und Elektrolytstörungen müssen vor Therapiebeginn ausgeschlossen bzw. behoben werden.

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

### **Ältere Menschen**

Endoxan 100 mg sollte wie alle Zytostatika generell mit Vorsicht bei geschwächten und älteren Patienten angewendet werden sowie bei Patienten, die zuvor eine Bestrahlungsbehandlung erhielten.

### **Bei der Anwendung von Endoxan 100 mg zusammen mit anderen Arzneimitteln:**

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen oder vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Die blutzuckersenkende Wirkung von Sulfonylharnstoffen kann verstärkt werden, ebenso die myelosuppressive Wirkung bei gleichzeitiger Gabe von Allopurinol oder Hydrochlorothiazid.

Bei vorausgehender oder gleichzeitiger Behandlung mit Phenobarbital, Phenytoin, Benzodiazepinen, Chloralhydrat oder Dexamethason besteht die Möglichkeit der Induktion mikrosomaler Leberenzyme mit der Folge einer verstärkten Cyclophosphamid- Wirkung durch erhöhte Bildung aktiver alkylierender Metabolite von Cyclophosphamid.

Wegen der immunsuppressiven (immunschwächenden) Effekte von Cyclophosphamid ist mit einem verminderten Ansprechen auf die jeweilige Vakzine (Impfstoffe) und bei Lebendvakzinen mit einer Infektion durch den Impfstoff zu rechnen.

Bei gleichzeitiger Gabe depolarisierender Muskelrelaxantien (z. B. Succinylcholinhalogenid) kann es über eine Verringerung der Pseudocholinesterasekonzentration zu einer länger anhaltenden Apnoe kommen.

Die gleichzeitige Gabe von Chloramphenicol bewirkt eine Verlängerung der Halbwertszeit von Cyclophosphamid und verzögerte Metabolisierung.

Anthracycline und Pentostatatin können die potentielle Kardiotoxizität von Cyclophosphamid verstärken.

Eine Verstärkung der kardiotoxischen Wirkung wird auch bei vorhergehender Bestrahlungsbehandlung der Herzregion angenommen.

Die gleichzeitige Gabe von Indomethacin sollte sehr vorsichtig erfolgen, da in einem Einzelfall eine akute Wasserintoxikation beobachtet wurde.

Bei chronischer myeloischer Leukämie beeinträchtigt eine vorausgegangene Busulfantherapie die Erfolgsaussichten einer Konditionierungstherapie mit anschließender Knochenmarktransplantation.

Eine häufige Nebenwirkung von Cyclophosphamid sind Entzündungen der Darmschleimhaut. Bei gleichzeitiger Gabe von Digoxin kann es daher zu Unterdosierung infolge Malabsorption kommen.

### **Bei Anwendung von Endoxan 100 mg zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken:**

Generell sollte bei einer Cyclophosphamid-Behandlung auf den Genuss alkoholischer Getränke verzichtet werden.

Wegen der Möglichkeit einer verminderten Aktivierung und damit verminderten Wirksamkeit von Cyclophosphamid durch eine in Grapefruits enthaltene Substanz, sollte auf den Genuss von Grapefruits oder Grapefruitsaft verzichtet werden.

Beachten Sie bitte, dass diese Angaben auch für vor kurzem angewendete Arzneimittel gelten können.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Fragen Sie vor der Anwendung von Endoxan Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Die Behandlung mit Cyclophosphamid kann bei Frauen erbgutschädigend wirken. Bei vitaler Indikation zur Behandlung einer Patientin ist während des 1. Drittels der Schwangerschaft eine medizinische Beratung zur Schwangerschaftsunterbrechung zwingend erforderlich.

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

Frauen sollten während und bis 6 Monate nach der Behandlung mit Endoxan nicht schwanger werden.

Tritt während der Behandlung dennoch eine Schwangerschaft ein, so ist die Möglichkeit einer genetischen Beratung zu nutzen.

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

### **Hinweis:**

Die Behandlung mit Cyclophosphamid kann bei Männern erbgutschädigend wirken.

Männer sollten deshalb während der Behandlung und bis zu 6 Monate danach keine Kinder zeugen und gegebenenfalls die Möglichkeit einer genetischen Beratung nutzen.

Männern, die mit Endoxan behandelt werden, wird empfohlen, sich vor Therapiebeginn über eine Spermakonservierung beraten zu lassen.

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

### **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen:**

Bei Patienten, die mit Cyclophosphamid behandelt wurden, sollte wegen möglicher Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und dadurch möglicherweise auftretender Kreislaufschwäche im Einzelfall vom Arzt über die aktive Teilnahme am Straßenverkehr oder das Bedienen von Maschinen entschieden werden.

### 3. WIE IST Endoxan 100 mg ANZUWENDEN?

Wenden Sie Endoxan 100 mg immer genau nach der Anweisung des Arztes an. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

#### **Art und Dauer der Anwendung**

Die Anwendung von Endoxan sollte nur durch oder unter Aufsicht von onkologisch / rheumatologisch erfahrenen Ärzten erfolgen. Endoxan wird intravenös angewendet. Die Applikation kann als Bolusinjektion oder Kurzinfusion erfolgen. Auf eine reichliche Flüssigkeitsaufnahme vor, während und nach der Behandlung ist zu achten, ebenso auf regelmäßige Blasenentleerungen. Über die Dauer der Anwendung bzw. die Intervallabstände entscheidet der behandelnde Arzt. Sie richten sich u.a. nach der Indikation, dem angewandten Kombinationschemotherapieplan, den Laborparametern, dem Zustand des Patienten und der Erholung des Blutbildes

#### Herstellung der Lösung

Für die Handhabung und den Umgang mit Zytostatika gilt generell das jeweils gültige Merkblatt der Berufsgenossenschaft (Merkblatt M 620 der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege).

Zur Herstellung einer 2%igen isotonen Lösung wird dem Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung die entsprechende Menge physiologische Kochsalzlösung zugesetzt:

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung 106,9 mg

entspr.

Cyclophosphamid H<sub>2</sub>O-frei 100 mg

Physiologische Kochsalzlösung 5 ml

Die Substanz löst sich leicht, wenn die Injektionsflasche nach Einspritzen des Lösungsmittels kräftig geschüttelt wird. Wenn hierbei die Auflösung nicht sofort restlos erfolgt, ist es zweckmäßig, die Lösung einige Minuten stehen zulassen.

Diese Lösung ist zur intravenösen Anwendung geeignet, die bevorzugt als Infusion erfolgen sollte. Zur intravenösen Kurzinfusion wird die so hergestellte Endoxan-Lösung z. B. auf 500 ml mit Ringer-Lösung, Kochsalz- oder Glucose-Lösung aufgefüllt.

Die Infusionsdauer kann je nach Volumen zwischen 30 Minuten und 2 Stunden betragen.

Die Dosierung sollte stets individuell erfolgen. Für Kinder und Erwachsene gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

#### Remissionsinduktion und Konsolidierungstherapie bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL):

Cyclophosphamid wird im Kindes- und Erwachsenenalter abhängig von der Zugehörigkeit zu verschiedenen Risikogruppen im Rahmen unterschiedlicher komplexer Polychemotherapien angewendet. Eine typische Dosierung für die Remissionsinduktion und Konsolidierungstherapie im Erwachsenenalter beträgt 650 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) Cyclophosphamid i.v. unter anderem in Kombination mit Cytarabin und Mercaptopurin.

#### Chronische lymphatische Leukämie:

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

#### Morbus Hodgkin:

650 mg/m<sup>2</sup> KOF Cyclophosphamid i.v. an Tag 1 und 8 in Kombination mit Vincristin, Procarbazin und Prednison („COPP-Protokoll“).

#### Non-Hodgkin-Lymphome:

Cyclophosphamid kann bei Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) in Abhängigkeit vom histologischen Typ und vom Krankheitsstadium als Monotherapie oder in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln angewendet werden. Im folgenden wird jeweils eine Standardtherapie für NHL von niedrigem sowie intermediärem/hohem Malignitätsgrad angegeben:

NHL von niedrigem Malignitätsgrad: 600 - 900 mg/m<sup>2</sup> KOF Cyclophosphamid i.v. am Tag 1 als Monotherapie beziehungsweise in Kombination mit einem Kortikosteroid; Wiederholung: alle 3 bis 4 Wochen.

NHL von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad: 750 mg/m<sup>2</sup> KOF Cyclophosphamid i.v. an Tag 1 in Kombination mit Doxorubicin, Vincristin und Prednison („CHOP-Protokoll“); Wiederholung: alle 3 bis 4 Wochen.

#### Plasmozytom:

1000 mg/m<sup>2</sup> KOF Cyclophosphamid i.v. an Tag 1 in Kombination mit Prednison; Wiederholung alle 3 Wochen.

Als Beispiel einer Polychemotherapie, die sich beim Plasmozytom als wirksam erwiesen hat, wird im folgenden das sogenannte „VBMCP-Protokoll“ angegeben:

400 mg/m<sup>2</sup> KOF Cyclophosphamid i.v. an Tag 1 in Kombination mit Melphalan, Carmustin, Vincristin, und Prednison; Wiederholung: alle 5 Wochen.

#### Mammakarzinom:

Cyclophosphamid wird in der adjuvanten und palliativen Therapie des Mammakarzinoms in Kombination mit anderen Zytostatika verwendet. Im folgenden werden beispielhaft zwei Therapieprotokolle genannt, die sich als wirksam erwiesen haben:

„CMF-Protokoll“: 600 mg/m<sup>2</sup> KOF Cyclophosphamid i.v. an Tag 1 und 8 in Kombination mit Methotrexat und 5-Fluorouracil; Wiederholung: alle 3 bis 4 Wochen.

„CAF-Protokoll“: 500 mg/m<sup>2</sup> KOF Cyclophosphamid i.v. an Tag 1 in Kombination mit Doxorubicin und 5-Fluorouracil; Wiederholung: alle 3 bis 4 Wochen.

#### Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom:

750 mg/m<sup>2</sup> KOF Cyclophosphamid i.v. an Tag 1 in Kombination mit Cisplatin; Wiederholung alle 3 Wochen.

500 - 600 mg/m<sup>2</sup> KOF Cyclophosphamid i.v. an Tag 1 in Kombination mit Carboplatin; Wiederholung: alle 4 Wochen.

#### Kleinzelliges Bronchialkarzinom:

Cyclophosphamid wird in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Medikamenten angewendet. Als Beispiel für eine wirksame Polychemotherapie wird im folgenden das sogenannte „CAV-Protokoll“ angegeben:

1000 mg/m<sup>2</sup> KOF Cyclophosphamid i.v. an Tag 1 in Kombination mit Doxorubicin und Vincristin; Wiederholung: alle 3 Wochen.

#### Ewing-Sarkom:

Beispielhaft für eine Polychemotherapie, die sich beim Ewing-Sarkom als wirksam erwiesen hat, wird im folgenden das „VACA-Protokoll“ der Intergroup Study genannt:

500 mg/m<sup>2</sup> KOF Cyclophosphamid i.v. einmal wöchentlich in Kombination mit Vincristin, Doxorubicin und Actinomycin D.

#### Osteosarkom:

Cyclophosphamid wird im Rahmen komplexer Polychemotherapien zur neoadjuvanten (präoperativen) und adjuvanten (postoperativen) Therapie angewendet. Im folgenden wird beispielhaft das Protokoll der Multi-Institutional Osteosarcoma Study (MIOS) für die adjuvante Therapie angegeben:

600 mg/m<sup>2</sup> KOF Cyclophosphamid i.v. täglich an 2 Tagen in der 2., 13., 26., 39. und 42. Therapiewoche in Kombination mit Bleomycin, Actinomycin D, Doxorubicin, Cisplatin und Methotrexat.

#### Neuroblastom:

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

600 mg/m<sup>2</sup> KOF Cyclophosphamid i.v. an Tag 1 in Kombination mit Vincristin, Cisplatin und Teniposid; Wiederholung: alle 3 Wochen.

#### Rhabdomyosarkom im Kindesalter:

Cyclophosphamid wird abhängig vom Krankheitsstadium und vom histologischen Typ in unterschiedlichen komplexen Polychemotherapieprotokollen angewendet. Eine typische Dosierung für Patienten im Stadium III (postoperativ makroskopischer Resttumor) und IV (Fernmetastasen) beträgt 10 mg/kg Körpergewicht Cyclophosphamid i.v. an 3 aufeinanderfolgenden Tagen mit mehrfacher Wiederholung in Kombination mit Vincristin und Actinomycin D („VAC-Protokoll“ der Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-II).

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

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

Hinweis:

Die geeignete Wahl des Kombinationspartners für Cyclophosphamid setzt entsprechende Spezialkenntnisse voraus, da die Behandlungsergebnisse in Abhängigkeit von der Grunderkrankung und deren Stadien je nach Kombinationspartner zum Teil erheblich variieren können.

#### Konditionierung vor allogener Knochenmarktransplantation bei chronischer myeloischer Leukämie:

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

Hinweis:

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

#### Konditionierung vor allogener Knochenmarktransplantation bei schwerer aplastischer Anämie:

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

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

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

Schwere, progrediente Formen von Lupus Nephritis, Wegener-Granulomatose:

Dosierung bei iv-Anwendung

Initial 500-1000 mg/m<sup>2</sup> i.v.

Während einer Therapie mit Endoxan sind weißes Blutbild und Thrombozyten laufend zu überwachen. Weitere Dosierung - Erhöhung oder Erniedrigung der anfänglichen Dosis - je nach Laborergebnissen.

Bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion ist die Dosis von Endoxan zu reduzieren. Für die hochdosierte Anwendung von Cyclophosphamid bei eingeschränkter Nieren- oder/und Leberfunktion liegen keine Erkenntnisse vor. Bei standarddosierter Cyclophosphamidanwendung gelten nachfolgend genannte Dosierungsempfehlungen:

Eingeschränkte Nierenfunktion:

Eine übliche Empfehlung ist die Dosisreduktion um 50% bei einer glomerulären Filtrationsrate von unter 10 ml pro Minute.

Eingeschränkte Leberfunktion:

Eine gebräuchliche Empfehlung ist die Dosisreduktion um 25% bei einem Serumbilirubinwert von 3,1 bis 5 mg/100 ml.

Empfehlungen zur Dosisreduktion bei Myelosuppression:

Leukozytenzahl / $\mu\text{l}$	Thrombozytenzahl / $\mu\text{l}$	
>4000	>100 000	100 % der vorgesehenen Dosis
4000 – 2500	100 000 bis 50 000	50 % der vorgesehenen Dosis
<2500	<50 000	Verschiebung bis zur Normalisierung oder individuelle Entscheidung

### Was muss bei der ANWENDUNG von Endoxan 100 mg beachtet werden?

Besonders bei höherer Dosierung von Endoxan ist auf sorgfältige Mundpflege zu achten. Vor Behandlungsbeginn sind etwaige Infekte zu beseitigen.

Während der Behandlung mit Endoxan sollten regelmäßige Blutbild und Urinsedimentkontrollen erfolgen.

Die Leukozyten sind regelmäßig, gegebenenfalls täglich (bei Zeichen einer Knochenmarkschädigung) zu kontrollieren. Wenn Zeichen einer Knochenmarkschädigung bestehen, ist auch eine häufigere Kontrolle des roten Blutbilds und der Thrombozyten anzuraten.

Vor Therapiebeginn sind mögliche Abflußbehinderungen innerhalb der ableitenden Harnwege auszuschließen und gegebenenfalls Störungen des Elektrolythaushalts zu korrigieren.

Vor, während und nach der Gabe von Endoxan ist auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr und gute Ausscheidungsfunktion zu achten.

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

Patienten mit einer vorbestehenden Hepatitis sollten besonders sorgfältig überwacht werden, da nach Absetzen der Therapie mit Endoxan eine Reaktivierung der Hepatitis stattfinden kann.

Die Anwendung von Cyclophosphamid im Rahmen der Konditionierung vor Knochenmarktransplantation ist hämatologisch-onkologischen Zentren vorbehalten, die über entsprechende Sachkenntnis und Ausstattung zur Durchführung von allogenen Knochenmarktransplantationen verfügen.

### Wenn Sie eine größere Menge Endoxan 100 mg angewendet haben als Sie sollten?

Ein spezifisches Gegenmittel zur Behandlung von Intoxikationen mit Cyclophosphamid ist nicht bekannt. Die Behandlung der Überdosierung schließt den sofortigen Abbruch der Cyclophosphamid-Gaben ein sowie allgemeine, unterstützende Maßnahmen zur Vermeidung bzw. Überbrückung einer möglicherweise eintretenden toxischen Phase. Bei einer Überdosis muss u.a. mit einer Myelosuppression, vornehmlich einer Leukozytopenie, gerechnet werden. Die Schwere und Dauer der Myelosuppression richtet sich nach dem

Grad der Überdosis. Engmaschige Blutbildkontrollen und Überwachung des Patienten sind erforderlich. Im Falle einer Neutropenie müssen eine Infektionsprophylaxe und bei Infektionen eine adäquate Antibiose erfolgen. (Breitspektrumantibiose, evtl. kombiniert mit G-CSF/GM-CSF). Im Falle einer Thrombozytopenie ist eine bedarfsgerechte Substitution mit Thrombozyten sicherzustellen.

Wegen der geringen Plasmaproteinbindung ist Cyclophosphamid hämodialysierbar. Aus der Konzentration an unmetabolisiertem Cyclophosphamid im Dialysat wurde eine Dialyse-Clearance von 78 ml/min errechnet (die normale renale Clearance liegt bei ca. 5 - 11 ml/min). Eine zweite Arbeitsgruppe fand einen Wert von 194 ml/min. Nach einer sechsständigen Dialyse wurden 72 % der applizierten Cyclophosphamiddosis im Dialysat gefunden. Zur Vorbeugung einer hämorrhagischen Zystitis kann Mesna i.v. innerhalb von 24-48 Stunden eingesetzt sowie Hydratation und Alkalisierung des Harns vorgenommen werden. Mesna wird zum Zeitpunkt 0 (d.h. möglichst sofort nach Gabe der Überdosis von Endoxan ) und zu den Stunden 4 sowie 8 nach Gabe von Endoxan in Höhe von 20% der angewendeten Dosis von Endoxan intravenös injiziert.

Dies gilt vergleichbar und in besonderem Maße für die hochdosierte Konditionierungstherapie mit Cyclophosphamid und Cyclophosphamid-haltigen Kombinationen vor der allogenen Knochenmarktransplantation, bei der dosisabhängig verstärkt mit dem Auftreten schwerer Nebenwirkungen gerechnet werden muss.

Bei sehr hohen Dosen kann die Mesna-Gesamtdosis auf Dosen zwischen 120 bis 160% der jeweiligen Endoxan -Dosis erhöht werden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?**

Wie alle Arzneimittel kann Endoxan 100 mg Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem Behandelten auftreten müssen.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrundegelegt:

<b>Sehr häufig:</b> mehr als 1 von 10 Behandelten	<b>Häufig:</b> weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
<b>Gelegentlich:</b> weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1000 Behandelten	<b>Selten:</b> weniger als 1 von 1000, aber mehr als 1 von 10.000 Behandelten
<b>Sehr selten:</b> weniger als 1 von 10.000 Behandelten einschließlich Einzelfälle	
<b>Nicht bekannt:</b> Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar	

Allgemeiner Hinweis zu Nebenwirkungen bei Anwendung von hochdosiertem (100-200 mg/kg KG auf 2 bis 4 Tage aufgeteilt) Cyclophosphamid im Rahmen der Konditionierung vor allogener Knochenmarktransplantation:

Nach Anwendung von hochdosiertem Cyclophosphamid können grundsätzlich alle für standarddosiertes Cyclophosphamid beschriebenen Nebenwirkungen häufiger und mit höheren Schweregraden auftreten.

Weiterhin ist das gesamte therapeutische Verfahren allogene Knochenmarktransplantation trotz intensiver supportiver Therapiemaßnahmen auch heute noch mit einer therapiebedingten Mortalität belastet. Als wichtigste, durch die Konditionierung bedingte Todesursachen sind entsprechend ihrer Häufigkeit interstitielle Pneumonien, VOD (siehe unten unter Leber), Infektionen und Blutungen anzusehen.

Unter der Therapie mit Endoxan 100 mg kann es dosisabhängig zum Auftreten folgender, meist reversibler Nebenwirkungen kommen:

#### Blut und Knochenmark:

In Abhängigkeit von der Dosis können unterschiedlich schwere Grade von Myelosuppressionen (Knochenmarkschädigung) mit Leukozytopenie (Abfall der Zahl weißer Blutkörperchen), Thrombozytopenie (Abfall der Zahl der Blutplättchen) und Anämie (Blutarmut) auftreten. Häufig ist mit einer Leukozytopenie mit und ohne Fieber und der Gefahr von sekundären (zum Teil lebensbedrohlichen) Infektionen, sowie mit einer Thrombozytopenie und der Gefahr eines erhöhten Blutungsrisikos zu rechnen. Die niedrigsten Leukozyten- und Thrombozytenwerte treten in der Regel in der 1. bis 2. Woche nach Behandlungsbeginn auf und sind innerhalb 3 bis 4 Wochen nach Behandlungsbeginn wieder erholt. Eine Anämie entwickelt sich in der Regel erst nach mehreren Behandlungszyklen. Bei chemo- und/oder radiotherapeutisch vorbehandelten Patienten und bei Patienten mit einer Nierenfunktionseinschränkung ist mit einer stärkeren Myelosuppression zu rechnen.

Bei der Kombinationstherapie mit anderen myelosuppressiven Medikamenten muss unter Umständen eine Dosisanpassung erfolgen. Es wird auf die einschlägigen Tabellen zur Dosisanpassung von Zytostatika an die Blutbildwerte bei Zyklusbeginn und an die dem Tiefstpunkt (Nadir) angepasste Zytostatika-Dosierung verwiesen.

#### Gastrointestinaltrakt (Verdauungstrakt):

Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Diarrhöe, Obstipation und Stomatitis sind meist dosisabhängig und treten häufig auf. Es gibt Einzelfallberichte von hämorrhagischer Kolitis und Ulzerationen an der Mundschleimhaut.

#### Niere und ableitende Harnwege:

Metabolite (Abbauprodukte) von Cyclophosphamid rufen nach Ausscheidung in den Urin in den ableitenden Harnwegen, insbesondere in der Blase Veränderungen hervor. Hämorrhagische Zystitis (blutige Blasenentzündung); Mikrohämaturie (nur unter dem Mikroskop sichtbare rote Blutkörperchen im Harn) und Makrohämaturie (mit bloßem Auge sichtbares Blut im Harn) ist eine häufige und dosisabhängige Komplikation einer Therapie mit Endoxan, die eine Unterbrechung der Behandlung erfordert. Die Zystitis ist zunächst abakteriell, eine sekundäre Keimbesiedelung kann erfolgen. Es gibt Einzelfallberichte über hämorrhagische Zystitis mit Todesfolge. Blasenwandödem, suburotheliale Blutungen, interstitielle Entzündungen mit Fibrose sowie möglicherweise Blasenwandstarre werden ebenfalls beobachtet.

Gelegentlich wurde über Schädigungen der Nieren (insbesondere bei vorbestehender Nierenfunktionsstörung) nach Gabe von Cyclophosphamid berichtet.

#### Hinweis:

Die Verabreichung von Uromitexan® (Mesna) oder starke Hydratation und Alkalisierung des Urins können die Häufigkeit und den Ausprägungsgrad dieser urotoxischen Nebenwirkungen deutlich herabsetzen. Bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen wurde öfter als bei Tumorpatienten über das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen (hyperergischen Reaktion) nach Uromitexan® (Mesna) berichtet. Deshalb sollte ein Schutz der Harnwege mit Uromitexan® (Mesna) bei solchen Patienten nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung unter ärztlicher Beobachtung erfolgen.

#### Geschlechtsorgane:

Auf Grund des alkylierenden Wirkprinzips ist davon auszugehen, dass zum Teil irreversible Störungen der Spermatogenese (Samenbildung) und daraus resultierende Azoospermie (Fehlen der Spermien) bzw. anhaltende Oligospermie (verminderte Spermienzahl) auftreten können, sowie zum Teil irreversible Störungen der Ovulation (Ausstoßung der reifen Eizelle), mit daraus resultierender Amenorrhoe (Ausbleiben der monatlichen Regelblutung) und erniedrigtem Spiegel weiblicher Sexualhormone.

#### Leber:

Selten wurde über Leberfunktionsstörungen berichtet, die sich mit einem Anstieg der entsprechenden Laborwerte äußerten (SGOT, SGPT, gamma-GT, alkalische Phosphatase, Bilirubin).

Eine Venenverschlusskrankheit („veno-occlusive disease“, VOD) wird bei ca. 15-50 % der Patienten beobachtet, die hochdosiertes Cyclophosphamid in Kombination mit Busulfan oder Ganzkörperbestrahlung im Rahmen einer allogenen Knochenmarktransplantation bekommen. Eine VOD wird dagegen nur selten bei Patienten mit aplastischer Anämie beobachtet, die Cyclophosphamid allein erhalten. Das Syndrom entwickelt sich typischerweise 1-3 Wochen nach der Transplantation und ist durch plötzliche Gewichtszunahme, Hepatomegalie (Lebervergrößerung), Aszites (Bauchwassersucht) und Hyperbilirubinämie charakterisiert. Eine hepatische Enzephalopathie kann sich ebenfalls entwickeln.

Bekannte Risikofaktoren für die Entwicklung einer VOD sind vorbestehende Leberfunktionsstörungen, eine Therapie mit hepatotoxischen Arzneimitteln im zeitlichen Zusammenhang mit der Hochdosistherapie und insbesondere das Alkylans Busulfan als Therapieelement der Konditionierungstherapie.

#### Herz-Kreislauf und Lunge:

Über das Auftreten einer sekundären Zytostatika-induzierten Kardiomyopathie, die sich als Arrhythmien, EKG-Veränderungen, Verminderung der LVEF (Auswurfraction der linken Herzkammer; z.B. Myokardinsuffizienz) zeigen kann, wurde insbesondere nach hohen Gaben von Cyclophosphamid (120-240 mg/kg Körpergewicht) berichtet. Auch Myo- und Pericarditiden bis hin zu hämorrhagischen Verläufen wurden beobachtet. Es gibt weiterhin Hinweise auf eine erhöhte kardiotoxische Wirkung von Cyclophosphamid bei vorhergehender Bestrahlungsbehandlung der Herzregion und bei zusätzlicher Behandlung mit Anthrazyklinen oder Pentostatin. Auf die Notwendigkeit von regelmäßigen Elektrolytkontrollen und auf besondere Vorsicht bei Patienten mit vorbestehenden Herzerkrankungen muss in diesem Zusammenhang hingewiesen werden.

Bei konventioneller Dosierung von Cyclophosphamid kann sich selten eine Pneumonitis, oder interstitielle Pneumonie, bis hin zur chronischen interstitiellen Lungenfibrose (Bindegewebsvermehrung in der Lunge) entwickeln.

Hingegen finden sich Symptome einer pulmonalen Toxizität bei 40-60% der Patienten, die eine hochdosierte Cyclophosphamidtherapie in Kombination mit Busulfan oder Ganzkörperbestrahlung im Rahmen der Konditionierung für eine allogene Knochenmarktransplantation erhalten. Es kann zu einem vorübergehenden Abfall des Lungenvolumnes und (vor allem bei Rauchern) zu einer länger andauernden Abnahme des Gastransfers kommen. Eine idiopathische interstitielle Pneumonitis, die durch Dyspnoe, Fieber, Hypoxämie mit oder ohne interstitielle Infiltrate charakterisiert ist, tritt bei 10-25% der Hochdosis-Patienten ca. 40-75 Tage nach der Knochenmarktransplantation auf.

#### Zweitumoren:

Wie generell bei zytostatischer Therapie besteht auch bei Gabe von Cyclophosphamid das Risiko, dass als Spätfolge der Therapie Zweitumoren oder ihre Vorstufen auftreten können. Ein erhöhtes Risiko besteht z. B. für die Entwicklung von Harnwegskarzinomen sowie für myelodysplastische Veränderungen bis hin zu akuten Leukämien. Im Falle von Blasenkarzinomen kann das Risiko, wie Untersuchungen an der Ratte belegen, durch adäquate Gabe von Uromitexan® (Mesna) reduziert werden.

#### Metabolische Störungen:

Insbesondere bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom oder Leukämie kann es zu einem Anstieg des Harnsäurespiegels infolge eines „rapid-tumour-lysis Syndroms“ kommen. Die Folgen einer Hyperurikämie können jedoch durch adäquate Hydratation und/oder Allopurinol-Gabe beherrscht werden.

#### Sonstige Nebenwirkungen:

Der häufig auftretende Haarausfall ist in der Regel reversibel. Über Pigmentveränderungen von Handflächen, Fingernägeln und Fußsohlen sowie Haut- und Schleimhautentzündungen wurde berichtet.

In sehr seltenen Fällen (kleiner 0.01%) wurde über schwere Hautreaktionen wie z.B. Stevens Johnson Syndrom, Toxische Epidermale Nekrolyse berichtet.

Außerdem wurden folgende Nebenwirkungen beobachtet:

- SIADH (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion, „Hormon zur Kontrolle des Wasserhaushaltes im Körper“ mit Hyponatriämie und Wasserretention auch Schwartz-Bartter-Syndrom genannt).
- Überempfindlichkeitsreaktionen mit Fieber, in Einzelfällen bis zum Schock
- vorübergehendes Verschwommensehen und Schwindelanfälle
- in Einzelfällen akute Pankreatitis

#### *Hinweise:*

Bestimmte Komplikationen wie Thromboembolien, DIC (disseminierte intravasale Gerinnung; Blutgerinnungsstörung) oder HUS (hämolytisches urämisches Syndrom; Auflösung der roten Blutkörperchen und Nierenschädigung), die u.a. durch die zu Grunde liegende Erkrankung hervorgerufen werden können, können unter einer Endoxan-haltigen Chemotherapie verstärkt auftreten.

Auf die rechtzeitige Gabe von Antiemetika sowie eine sorgfältige Mundpflege ist zu achten. Blutbildkontrollen müssen während der Behandlung regelmäßig durchgeführt werden: Bei der Anfangsbehandlung in Abständen von 5-7 Tagen, bei Werten unter 3000 pro mm<sup>3</sup> in Abständen von 2 Tagen, u. U. täglich. Bei der Dauerbehandlung genügen im Allgemeinen Kontrollen in Abständen von etwa 14 Tagen. Auch das Harnsediment sollte regelmäßig auf Erythrozyten kontrolliert werden.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn einer der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

## **5. WIE IST Endoxan 100 mg AUFZUBEWAHREN?**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

#### **Aufbewahrungsbedingungen:**

Endoxan 100 mg nicht über + 25 °C aufbewahren!

#### **Hinweis auf Haltbarkeit nach Anbruch oder Zubereitung**

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

Die rekonstituierte Lösung sollte nach der Herstellung innerhalb von 24 Stunden verwendet werden

Im Kühlschrank (bei +2°C bis +8°C) aufbewahren.

Endoxan 100 mg soll nach dem auf der Packung angegebenen Verfallsdatum nicht mehr angewendet werden.

Durch Temperatureinflüsse während des Transportes oder der Lagerung von Endoxan Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung kann es zum Schmelzen des Wirkstoffes Cyclophosphamid kommen. Flaschen mit geschmolzener Substanz sind optisch leicht von Flaschen mit intaktem Wirkstoff zu unterscheiden. Geschmolzenes Cyclophosphamid ist eine klare oder gelbliche Flüssigkeit, die sich als zusammenhängende Phase oder in Tröpfchen in den betroffenen Flaschen findet. Injektionsflaschen mit geschmolzenem Inhalt dürfen nicht mehr verwendet werden.

## **6. WEITERE INFORMATIONEN**

### **Was Endoxan 100 mg enthält:**

Eine Injektionsflasche mit 100 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung enthält:  
Cyclophosphamid · 1 H<sub>2</sub>O 106,9 mg (entsprechend Cyclophosphamid · H<sub>2</sub>O-frei 100 mg)

Der Wirkstoff ist:  
Cyclophosphamid

### **Wie Endoxan 100 mg aussieht und Inhalt der Packung:**

Packung mit 10 Injektionsflaschen mit 100 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung  
entsprechend 100 mg Cyclophosphamid  
Klinikpackungen

### **Pharmazeutischer Unternehmer:**

Baxter Oncology GmbH  
Kantstraße 2  
33790 Halle  
Telefon: 05201 711-0  
Fax: 05201 711-4711  
E-Mail-Adresse: [info@baxter-oncology.com](mailto:info@baxter-oncology.com)

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im 02.2012