

**Gebrauchsinformation: Information für Anwender**  
**Endoxan „Baxter“ 1 g – Trockenstechampulle**  
Wirkstoff: Cyclophosphamidmonohydrat

**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 die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.  
Siehe Abschnitt 4.

**Was in dieser Packungsbeilage steht:**

1. Was ist Endoxan „Baxter“ 1 g - Trockenstechampulle und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Endoxan „Baxter“ 1 g - Trockenstechampulle beachten?
3. Wie ist Endoxan „Baxter“ 1 g - Trockenstechampulle anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Endoxan „Baxter“ 1 g - Trockenstechampulle aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

**1. Was ist Endoxan und wofür wird es angewendet?**

Endoxan ist ein Zytostatikum, das ist ein Medikament, das das Zellwachstum, besonders jenes entarteter Zellen und deren Zellteilung, hemmt.

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

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

Konditionierung vor allogener Knochenmarkstransplantation bei

- schwerer aplastischer Anämie entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Anti-Thymozyten-Globulin,
- akuter myeloischer und akuter lymphoblastischer Leukämie in Kombination mit Ganzkörperbestrahlung oder Busulfan,

- chronischer myeloischer Leukämie in Kombination mit Ganzkörperbestrahlung oder Busulfan.

*Hinweise zur Konditionierung vor allogener Knochenmarkstransplantation:*

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

Bedrohlich verlaufende „Autoimmunerkrankungen“:

schwere progrediente Formen von Lupus Nephritis und Wegener-Granulomatose

## 2. Was sollten sie vor der Anwendung von Endoxan beachten?

### **Endoxan darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Cyclophosphamid oder einen der sonstigen Bestandteile von Endoxan sind
- bei schwerer Beeinträchtigung der Knochenmarkfunktion (insbesondere bei zytostatisch und/oder strahlentherapeutisch vorbehandelten Patienten)
- bei starker Ulzeration (Geschwüre) des Magen-Darmtraktes
- bei Blasenentzündung (Zystitis)
- bei Harnabflussbehinderungen
- bei floriden Infektionen (d. h. in einem Stadium, in dem alle Zeichen einer Krankheit deutlich ausgeprägt sind)
- in der Schwangerschaft und Stillzeit

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

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

- bei geschwächten und älteren Patienten sowie bei Patienten, die zuvor eine Bestrahlungsbehandlung erhielten
- bei Patienten mit einem geschwächten Immunsystem wie z.B. Diabetes mellitus, chronisch eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion oder vorbestehenden Herzerkrankungen. Diese Patienten sollten regelmäßig überwacht werden
- wenn Sie an einer mögliche Abflussbehinderungen innerhalb der ableitenden Harnwege, Harnblasenentzündung sowie Infektionen (z. B. Zystitis) und Elektrolytstörungen leiden. Diese Störungen sind vor Therapiebeginn auszuschließen bzw. entsprechend zu korrigieren. Auf eine reichliche Flüssigkeitsaufnahme vor, während und nach der Behandlung ist zu achten, ebenso auf regelmäßige Blasenentleerungen
- falls unter der Behandlung mit Endoxan eine Harnblasenentzündung mit Mikro- oder Makrohämaturie (Vorkommen von sehr geringen, mit freiem Auge nicht sichtbaren Mengen von Blut im Harn oder blutigem Harn) auftritt. Der Arzt wird die Therapie bis zur Normalisierung unterbrechen. Zur Vorbeugung einer solchen Harnblasenentzündung kann der Arzt einen Uroprotektor z.B. Uromitexan (INN: Mesna) verordnen
- da sich die Zahl der weißen Blutkörperchen (Leukozyten) während der Behandlung mit Endoxan verringern kann. Der Arzt wird daher während der Behandlung regelmäßig Blutbildkontrollen durchführen. Zu Beginn der Behandlung sollen die Leukozyten alle 5 – 7 Tage, bei Werten unter 3000/mm<sup>3</sup> in Abständen von 2 Tagen kontrolliert werden. Unter gewissen Umständen können tägliche Kontrollen notwendig sein. Bei der Dauerbehandlung genügen im Allgemeinen Kontrollen alle 2 Wochen

- falls eine Schädigung des Knochenmarks (Myelosuppression) auftritt. Ihr Arzt wird dann eine Kontrolle des roten Blutbilds und der Blutplättchen (Thrombozyten) anordnen. Ebenfalls sollte eine regelmäßige Kontrolle des Harnsediments auf rote Blutkörperchen (Erythrozyten) erfolgen.
- bei höherer Dosierung. Auf die rechtzeitige Gabe von Antiemetika (Medikamenten gegen Übelkeit) sowie eine sorgfältige Mundpflege ist zu achten.
- falls Sie an etwaigen Infekten leiden. Diese sind vor Behandlungsbeginn zu sanieren.
- wenn sie an einer akuten Porphyrie (eine vererbte Störung in der Synthese des Blutfarbstoffes) leiden, da Cyclophosphamid eine porphyrogene Wirkung hat.
- wenn Sie an einer Hepatitis (Leberentzündung) leiden. Der Arzt wird Sie sorgfältig überwachen, 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.

#### **Anwendung von Endoxan mit anderen Arzneimitteln**

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

**Weitere Informationen dazu finden sie im Abschnitt „Informationen für Ärzte und medizinisches Fachpersonal im Kapitel „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“.**

#### **Anwendung von Endoxan 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.

#### **Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit**

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 einer Missbildung des Kindes durchgeführt werden.

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

Tritt während der Behandlung dennoch eine Schwangerschaft ein, so ist die Möglichkeit einer genetischen Beratung zu nutzen. Die Schwangere bedarf weiters einer sorgfältigen Überwachung.

Cyclophosphamid kann bei Männern erbgutschädigend wirken. Männer sollten daher während der Behandlung mit Cyclophosphamid 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 zeugungsfähigen bzw. geschlechtsreifen Alter sind während der Cyclophosphamid-Therapie und mindestens 6 Monate nach Beendigung derselben kontrazeptive (empfangnisverhütende) Maßnahmen vorzunehmen.

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

### **Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

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

### **3. Wie ist Endoxan anzuwenden?**

Anhand untenstehender Dosierungsangaben berechnet der Arzt die für Sie erforderliche Dosis.

#### *Art der Anwendung*

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

Eine Behandlung von Lupus Nephritis und Wegener-Granulomatose mit Endoxan sollte nur durch Ärzte erfolgen, die über spezielle Erfahrungen zu den Krankheitsbildern und zu Endoxan verfügen.

Endoxan wird intravenös (in die Vene) angewendet. Die Applikation kann als Bolusinjektion oder Kurzinfusion erfolgen.

Auf eine reichliche Flüssigkeitszufuhr vor, während und nach der Behandlung ist zu achten, um eine regelmäßige Blasenentleerung anzuregen und dadurch das Risiko einer toxischen Wirkung auf die Harnwege zu verringern.

Um das Risiko von Nebenwirkungen zu verringern, die offenbar mit der Verabreichungsgeschwindigkeit zusammenhängen, (z.B. Gesichtsschwellungen, Kopfschmerzen, Verstopfung der Nase, Brennen der Kopfhaut), ist Endoxan sehr langsam zu injizieren oder infundieren.

#### *Dauer der Anwendung*

Über die Dauer der Anwendung bzw. die Intervallabstände entscheidet der behandelnde Arzt. Sie richten sich nach Indikation, angewandtem Kombinationschemotherapieplan, Allgemeinzustand und Organfunktionen des Patienten, den Laborparametern und der Erholung des Blutbildes.

Die Dauer der Infusion ist auch an das Volumen und die Art der zu infundierenden Trägerlösung anzupassen.

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

### **Wenn Sie eine größere Menge von Endoxan angewendet haben, als Sie sollten**

Da es kein spezifisches Antidot für Cyclophosphamid gibt, ist bei jeder Anwendung große Vorsicht geboten. Die Behandlung der Überdosierung schließt den sofortigen Abbruch der Cyclophosphamid-Gabe ein sowie allgemeine, unterstützende Maßnahmen zur Vermeidung bzw. Überbrückung einer möglicherweise eintretenden massiven Vergiftung.

Bei einer Überdosis muss u.a. mit einer Myelosuppression (Knochenmarkshemmung), vornehmlich einer Leukozytopenie (Mangel an weißen Blutkörperchen), gerechnet werden. Die Schwere und Dauer der Myelosuppression richtet sich nach dem Grad der Überdosierung. Engmaschige Blutbildkontrollen und Überwachung des Patienten sind erforderlich.

Im Falle einer Neutropenie (Mangel einer bestimmten Untergruppe von weißen Blutkörperchen) müssen eine Infektionsprophylaxe und bei Infektionen eine adäquate Antibiose erfolgen (Breitspektrumantibiose, ev. kombiniert mit G-CSF/GM-CSF).

Im Fall einer Thrombozytopenie (Mangel an Blutplättchen) ist eine bedarfsgerechte Substitution mit Thrombozyten sicherzustellen.

Patienten, die eine Überdosis erhalten haben, sind engmaschig auf die Entwicklung von Toxizität zu überwachen, insbesondere auf Hämotoxizität.

Eine Zystitisprophylaxe (Vorbeugung einer Harnblasenentzündung) mit dem Uroprotektor Uromitexan (= Mesna) ist dringend anzuraten.

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

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Die Nebenwirkungen werden nach folgenden Häufigkeitskriterien angegeben:

|                |  |
|----------------|--|
| Sehr häufig:   | betrifft mehr als 1 Behandelten von 10                           |
| Häufig:        | betrifft 1 bis 10 Behandelte von 100                             |
| Gelegentlich:  | betrifft 1 bis 10 Behandelte von 1.000                           |
| Selten:        | betrifft 1 bis 10 Behandelte von 10.000                          |
| Sehr selten:   | betrifft weniger als 1 Behandelten von 10.000                    |
| Nicht bekannt: | Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar |

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

*Sehr häufig:* Myelosuppression (Schädigung des Knochenmarks), Leukopenie (Verminderung der weißen Blutkörperchen), Neutropenie (Verminderung der neutrophilen Granulozyten im Blut)

*Häufig:* neutropenisches Fieber

*Gelegentlich:* Thrombozytopenie (Verminderung der Blutplättchen), Anämie (Blutarmut)

*Sehr selten:* Hämolytisch urämisches Syndrom, Disseminierte intravasale Gerinnung

*Häufigkeit unbekannt:* Panzytopenie, Agranulozytose, Granulozytopenie, Lymphopenie, verringerte Hämoglobinwerte.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

*Sehr häufig:* Übelkeit, Erbrechen

*Selten:* Diarrhoe (Durchfall), Stomatitis (Entzündung der Mundschleimhaut), Obstipation (Verstopfung), Bauchschmerzen

*Sehr selten:* Aszites (Flüssigkeitsansammlung im Bauchraum), Ulzera (Geschwüre), hämorrhagische Kolitis (Dickdarmentzündung), akute Pankreatitis (Entzündung der Bauchspeicheldrüse)

*Häufigkeit unbekannt:* Magen-Darmblutungen, Entzündungen des Dick- und Dünndarmes, Beschwerden mit dem Darm, Entzündung der Ohrspeicheldrüse.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

*Sehr häufig:* Alopezie (Haarausfall)

*Gelegentlich:* Kahlköpfigkeit

*Selten:* Exantheme, Dermatitis, Entzündungen der Haut

*Sehr selten:* Stevens Johnson Syndrom, epidermale Nekrolyse, schwere Hautreaktionen, Entfärbung der Handflächen, Fingernägel und Sohlen, Juckreiz (durch Entzündungen), Rötung der bestrahlten Region

*Häufigkeit unbekannt:* multiformes Erythem, Urticaria, Bläschenbildung, Gesichtsschwellung, vermehrtes Schwitzen.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

*Sehr häufig:* Zystitis (Blasenentzündung), Mikrohämaturie (Vorkommen von sehr geringen, mit freiem Auge nicht sichtbaren Mengen von Blut im Harn)

*häufig:* hämorrhagische Zystitis, Makrohämaturie (blutiger Harn)

*Sehr selten:* suburethrale Blutungen, Blasenwandödem, interstitielle Entzündungen, Fibrose, Sklerose der Blasenwand, Nierenversagen, Nierenschädigung

*Häufigkeit unbekannt:* Nekrose der Nierentubuli und der Harnblase, Entzündung der Harnleiter, toxische Nierenschädigung, Verkrampfung der Harnblase, nephrogener Diabetes insipidus, atypische Epithelzellen der Harnblase, erhöhter Blutharnstoff.

#### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

*Sehr häufig:* Fieber

*Häufig:* Schüttelfrost, Asthenie (Kraftlosigkeit), Müdigkeit, Schwächegefühl, Unwohlsein, Schleimhautentzündungen

*Selten:* Brustschmerzen

*Sehr selten:* Kopfschmerzen, Schmerzen, Reaktionen an der Injektionsstelle (z.B. Venenentzündung, Thrombosen, Nekrosen, Entzündungen, Schmerzen und Schwellung), Multiorganversagen

*Häufigkeit unbekannt:* Ödeme, grippeähnliche Symptome

#### Infektionen und parasitäre Erkrankungen:

*Häufig:* Infektionen

*Gelegentlich:* Pneumonie (Lungenentzündung), Sepsis

*Sehr selten:* Septischer Schock

#### Erkrankungen des Immunsystems:

*Sehr häufig:* Immunsuppression

*Gelegentlich:* anaphylaktoide Reaktionen, Überempfindlichkeitsreaktionen

*Sehr selten:* anaphylaktischer Schock

#### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

*Gelegentlich:* Anorexie (Appetitlosigkeit)

*Selten:* Dehydratation (Austrocknung)

*Sehr selten:* Wasserretention (Wasseransammlung im Gewebe), Hyponatriämie (Natriummangel im Blut)

*Häufigkeit unbekannt:* erhöhter und erniedrigter Blutzuckerspiegel

#### Herzerkrankungen:

*Gelegentlich:* Kardiomyopathie, Herzinsuffizienz, Tachykardie (rasche Herztätigkeit)

*Selten:* Arrhythmien (Herzrhythmusstörungen),

*Sehr selten:* Vorhofflimmern, Kammerflimmern, Angina pectoris (Engegefühl in der Brust), Herzinfarkt, Herzstillstand, Myokarditis (Herzmuskelentzündung), Perikarditis (Herzbeutelentzündung)

*Häufigkeit unbekannt:* ventrikuläre Tachykardie, kardiogener Schock, Perikarderguss, Myokardblutung, Linksherzversagen, Bradykardie (langsame Herztätigkeit), Herzklopfen, verlängertes QT Intervall, verkleinerte Auswurfraction

#### Schwangerschaft, Wochenbett und Perinatalbeschwerden

*Häufigkeit unbekannt:* vorzeitige Wehen.

#### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und endokrine Erkrankungen:

*Häufig:* Störung der Spermatogenese

*Gelegentlich:*, Ovulationsstörungen (Störungen des Eisprungs),

*Selten:* anhaltende Oligospermie (zu wenig Spermien im Ejakulat), Azoospermie (Fehlen von Spermien im Ejakulat, Amenorrhoe (Ausbleiben der Regelblutung), irreversible Ovulationsstörungen

*Sehr selten:* SIADH (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion, eine Erkrankung, die mit Hyponatriämie und Wasserretention einhergeht und zu Symptomen wie Verwirrtheit und Krämpfen führt)

*Häufigkeit unbekannt:* erniedrigter Spiegel weiblicher Sexualhormone, Unfruchtbarkeit, Hodenatrophie, erhöhtes Gonadotropin im Blut

Kongenitale, familiäre und genetische Störungen:

*Häufigkeit unbekannt:* Intrauteriner Fruchttod, Missbildungen und Wachstumsstörungen des Fötus, fötale Toxizität

Untersuchungen:

*Gelegentlich:* EKG-Veränderungen, gesenkte LVEF (linksventrikuläre Ejektionsfraktion), Erhöhung bestimmter Blutwerte (LDH, CRP)

*Selten:* Anstieg der Leberenzyme (SGOT, SGPT, Gamma-GT, ALP, Bilirubin)

*Sehr selten:* Gewichtszunahme, Blutdruckabfall, Ansteigen der Kreatininwerte

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen:

*Selten:* Zweitumore: Blasenkarzinom, Harnwegskarzinome, Myelodysplastische Veränderungen, akute Leukämie

*Sehr selten:* Tumorlyse-Syndrom

*Häufigkeit unbekannt:* Lymphom, Sarkom, Nierenzellkarzinom, Nierenbeckenkarzinom, Schilddrüsenkarzinom, bösartige Neubildungen bei Nachkommen, Fortschreiten zugrundeliegender bösartiger Erkrankungen

Erkrankungen des Nervensystems:

*Gelegentlich:* periphere Neuropathie, Polyneuropathie, Neuralgie

*Selten:* Schwindelanfälle

*Sehr selten:* Krämpfe, Parästhesie, Geschmacksstörungen, hepatische Enzephalopathie, Verwirrtheit

*Häufigkeit unbekannt:* reversibles posteriores Leukenzephalopathie-Syndrom, Myelopathie, Dysaesthesie, Hypoaesthesie, Tremor, Hypogeusie, Parosmie

Augenerkrankungen:

*Selten:* Verschwommensehen

*Sehr selten:* Sehstörungen, Bindehautentzündungen, geschwollene Augen in Zusammenhang mit einer Überempfindlichkeitsreaktion

*Häufigkeit unbekannt:* verstärkte Tränensekretion

Erkrankungen des Ohres und des Gleichgewichtsorgans:

*Gelegentlich:* Taubheit

*Häufigkeit unbekannt:* Hörschäden, Tinnitus.

Gefäßerkrankungen:

*Selten:* Blutungen

*Sehr selten:* Thromboembolien, Blutdruckveränderungen

*Häufigkeit unbekannt:* Lungenembolie, Venenthrombose, Vaskulitis, Periphere Ischämie, Hitzewallungen

Leber- und Gallenerkrankungen:

*Selten:* Leberfunktionsstörungen, Hepatitis (Leberentzündung)

*Sehr selten:* Veno-Occlusive Lebererkrankung (VOD), Hepatomegalie (vergrößerte Leber), Ikterus (Gelbsucht), Aktivierung einer Virushepatitis

*Häufigkeit unbekannt:* cholestatische und zytolytische Hepatitis, Cholestase, Hepatotoxizität, Leberversagen

Erkrankungen der Atemwege des Brustraumes und des Mediastinums:

*Sehr selten:* Bronchospasmus, Atemnot, Husten, interstitielle Pneumonie, Pneumonitis, chronisch interstitielle Lungenfibrose, toxisches Lungenödem, Pleuraergüsse, Lungenversagen, respiratorische Insuffizienz (Respiratory distress Syndrome), unspezifische Lungenerkrankungen, Sauerstoffmangel (Hypoxie), Erhöhung des Blutdrucks im Lungenkreislauf (Pulmonale Hypertonie)

*Häufigkeit unbekannt:* Pulmonale venookklusive Erkrankung, obliterative Bronchiolitis, organisierende Pneumonie, allergische Alveolitis, nasale Beschwerden, osopharyngeale Schmerzen, Rhinorrhoe, Niesen

Skelettmuskulatur- Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:

*Sehr selten:* Rhabdomyolyse (Auflösung quergestreifter Muskelfasern), Krämpfe

*Häufigkeit unbekannt:* Sklerodermie, Muskel- und Gelenksentzündungen

Durch Eingriffe bedingte Komplikationen:

*Sehr selten:* Juckreiz und Rötung der bestrahlten Region (Radiation recall dermatitis)

In sehr seltenen Fällen kommt es aufgrund des Fortschreitens der Erkrankung oder als Ergebnis der Nebenwirkungen zu Todesfällen.

**Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das nationale Meldesystem anzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

**5. WIE IST ENDOXAN AUFZUBEWAHREN?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Nicht über 25° C lagern.

Restmengen sind zu verwerfen und sachgerecht zu entsorgen.

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

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

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

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

Trockenstechampullen mit geschmolzenem Inhalt dürfen nicht mehr verwendet werden.

**6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

**Was Endoxan „Baxter“ 1 g - Trockenstechampulle enthält**

Der Wirkstoff ist: Cyclophosphamidmonohydrat.

Die sonstigen Bestandteile sind: Keine

**Wie Endoxan „Baxter“ 1 g - Trockenstechampulle aussieht und Inhalt der Packung**

Die Trockensubstanz befindet sich in einer Durchstechflasche aus farblosem Glas Typ III oder Typ I und ist mit einem Gummistopfen aus grauem Brombutyl Gummi verschlossen.

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

Endoxan 1 g – Trockenstechampulle ist in Packungsgrößen zu 1 oder 10 Stück verfügbar.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

**Pharmazeutischer Unternehmer:** Baxter Healthcare GmbH, A-1020 Wien

**Hersteller:** Baxter Oncology GmbH, Halle, Deutschland.

**Zulassungsnummer:** 17.948

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im: Juli 2017**

---

**Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:**

### ***Dosierung***

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

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

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

#### Remissionsinduktion Morbus Hodgkin:

650 mg/m<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.

#### 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.

#### Remissionsinduktion 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. Weitere Einzelheiten sind der speziellen Fachliteratur zu entnehmen.

#### Neuroblastom:

Abhängig vom Krankheitsstadium und vom Alter wird Cyclophosphamid im Rahmen unterschiedlicher Chemotherapieprotokolle angewendet. Als Beispiel für eine Kombinationstherapie des fortgeschrittenen Neuroblastoms wird im Folgenden das „OPEC-Protokoll“ angegeben: 600 mg/m<sup>2</sup> KOF Cyclophosphamid i.v. an Tag 1 in Kombination mit Vincristin, Cisplatin und Teniposid; Wiederholung: alle 3 Wochen. Weitere Einzelheiten sind der speziellen Fachliteratur zu entnehmen.

#### Rhabdomyosarkom im Kindesalter:

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

#### Osteosarkom:

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

600 mg/m<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. Weitere Einzelheiten sind der speziellen Fachliteratur zu entnehmen.

Konditionierung vor allogener Knochenmarktransplantation bei schwerer aplastischer Anämie:

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

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

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

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

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

*Hinweis:*

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

Konditionierung vor allogener Knochenmarktransplantation bei chronischer myeloischer Leukämie:

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

*Hinweis:*

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

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

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

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

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

Kinder und Jugendliche:

Basierend auf etablierten Dosierungsschemata werden ähnliche Dosierungen wie bei Erwachsenen empfohlen.

Ältere Patienten (> 65 a):

Im Allgemeinen sollte die Dosierung vorsichtig gewählt werden, da bei diesen Patienten häufiger eine verminderte Leber-, Nieren- und Herzfunktion oder eine andere begleitende Erkrankung vorliegen kann bzw. eine Behandlung mit anderen Arzneimitteln erfolgen kann.

*Empfehlungen zur Dosisreduktion bei Myelosuppression:*

| Leukozytenzahl / $\mu\text{l}$ | 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 |

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 den Nadir angepasste Zytostatika-Dosierung verwiesen.

Maßnahmen bei Überdosierung:

Cyclophosphamid ist dialysierbar. Bei der Behandlung der Überdosierung bzw. der Intoxikation suizidaler oder akzidenteller Art ist daher eine rasche Hämodialyse angezeigt.

Aus der Konzentration an unmetabolisiertem Cyclophosphamid im Dialysat wurde eine Dialyse-Clearance von 78 ml/min errechnet (die normale renale Clearance liegt bei ca. 5 – 11 ml/min). Eine zweite Arbeitsgruppe fand einen Wert von 194 ml/min. Nach einer sechsständigen Dialyse wurden 72% der applizierten Cyclophosphamiddosis im Dialysat gefunden.

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Vor einer geplanten gleichzeitigen oder sequenziellen Anwendung von anderen Wirkstoffen oder Therapien, durch die sich die Wahrscheinlichkeit oder der Schweregrad toxischer Wirkungen (in Folge pharmakodynamischer oder pharmakokinetischer Wechselwirkungen) erhöhen könnte, ist eine sorgfältige fallspezifische Abwägung des erwarteten Nutzens gegenüber den Risiken erforderlich. Patienten, die mit solchen Kombinationen behandelt werden, müssen engmaschig auf Anzeichen einer Toxizität überwacht werden, um ein frühzeitiges Eingreifen zu ermöglichen. Wenn Patienten mit Cyclophosphamid und Arzneimitteln behandelt werden, die dessen Aktivierung vermindern, sind sie auf eine potenzielle Reduzierung der therapeutischen Wirksamkeit und die Notwendigkeit einer Dosisanpassung zu überwachen.

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

Eine verminderte Aktivierung von Cyclophosphamid kann einen Einfluss auf die Wirksamkeit der Cyclophosphamid-Therapie haben. Folgende Substanzen können die Aktivierung von Cyclophosphamid verzögern: Aprepitant, Bupropion, Chloramphenicol, Fluconazol, Itraconazol, Prasugrel, Sulfonamide, Busulfan, Ciprofloxacin und Thiotepa.

Azole-Antimykotika (*Fluconazol, Itraconazol*) sind dafür bekannt, dass sie (Cyclophosphamid-metabolisierende) Cytochrom P450 Enzyme inhibieren. Es wurde berichtet, dass Patienten, die Itraconazol erhalten, einer größeren Menge toxischer Abbauprodukte von Cyclophosphamid ausgesetzt sind.

Busulfan: Berichten zufolge ist bei Patienten, die Cyclophosphamid in hohen Dosen erhalten, weniger als 24 Stunden nach einer hohen Dosis Busulfan die Cyclophosphamid-Clearance verringert und die Halbwertszeit verlängert.

Fluorochinolone: Die vorausgehende Gabe von Fluorochinolonen, wie Ciprofloxacin, kann die Wirksamkeit von Cyclophosphamid (besonderes zur Konditionierung vor einer Knochenmarktransplantation) herabsetzen und das Wiederauftreten der Grunderkrankung zur Folge haben.

Thiotepa: Es wurde über eine starke Hemmung der Bioaktivierung von Cyclophosphamid durch Thiotepa bei hochdosierter Chemotherapie berichtet, wenn Thiotepa eine Stunde vor Cyclophosphamid gegeben wurde. Die Reihenfolge und der Zeitablauf dieser beiden Substanzen kann hierbei eine kritische Bedeutung haben.

*Komedikation mit Cytochrom P Induktoren, Inhibitoren oder Substraten:* Cyclophosphamid ist ein Prodrug. Inhibitoren von CYP2B6 und CYP3A4 wie Nevirapin oder Ritonavir können die Wirkung von Cyclophosphamid reduzieren.

Bei Komedikation mit Inhibitoren (z.B. Grapefruitsaft) oder Induktoren von CYP3A4 (Rifampicin, Johanniskraut) kann die Wirkung von Cyclophosphamid erniedrigt oder die Toxizität erhöht sein.

*Eine erhöhte Konzentration an zytotoxischen Metaboliten* kann in Verbindung mit folgenden Substanzen kommen: Allopurinol, Chloralhydrat, Cimetidin, Disulfiram, Glycerinaldehyd, Substanzen, die humane hepatische und extrahepatische mikrosomale Enzyme induzieren (z. B. Cytochrom-P450-Enzyme) und Protease-Inhibitoren.

Bei gleichzeitiger Gabe von Cyclophosphamid und Allopurinol oder Hydrochlorothiazid kann die myelosuppressive Wirkung verstärkt werden.

Mittel, die humane hepatische und extrahepatische mikrosomale Enzyme induzieren (z. B. Cytochrom-P450-Enzyme): Die Möglichkeit einer Induktion von hepatischen und extrahepatischen mikrosomalen Enzymen muss in Fällen in Betracht gezogen werden, in denen vorher oder gleichzeitig Substanzen angewendet werden, die bekanntermaßen eine erhöhte Aktivität solcher Enzyme bewirken können, wie z. B. Rifampin, Phenobarbital, Primidon, Benzodiazepinen, Carbamazepin, Phenytoin, Johanniskraut und Kortikosteroide.

Protease-Inhibitoren: Bei gleichzeitiger Gabe von Protease-Inhibitoren kann es zu einer erhöhten Konzentration an zytotoxischen Metaboliten kommen. In Verbindung mit der Anwendung von Behandlungsschemata auf der Basis von Protease-Inhibitoren zeigte sich bei Patienten, die mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Etoposid (CDE) behandelt werden, eine höhere Inzidenz von Infektionen und Neutropenie als bei einem Behandlungsregime auf NNRTI-Basis.

Ondansetron: Es gab Berichte über eine pharmakokinetische Interaktion zwischen Ondansetron und hoch dosiertem Cyclophosphamid, die zu einer verringerten AUC von Cyclophosphamid führte.

#### Pharmakodynamische Interaktionen und Interaktionen mit unbekanntem Mechanismus, 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, Natalizumab, Paclitaxel, Thiazid-Diuretika oder Zidovudin.

Bei Anwendung von Cyclophosphamid nach einer Infusion von Paclitaxel wurde über eine erhöhte Hämatotoxizität berichtet. ACE-Hemmer können zu einer Leukopenie führen.

Zu einer erhöhten Kardiotoxizität kann es kommen, wenn Cyclophosphamid z. B. mit folgenden Arzneimitteln kombiniert wird: Anthracycline, Cytarabin, Pentostatin, oder Trastuzumab.

Anthracycline, Trastuzumab und Pentostatin können die potentielle Kardiotoxizität von Cyclophosphamid verstärken. Eine Verstärkung der kardiotoxischen Wirkung wird auch bei vorhergehender Radiotherapie der Herzregion angenommen. Die Gabe von hochdosiertem Cyclophosphamid und Cytarabin am gleichen Tag (in einem sehr kurzen Intervall) kann die kardiotoxischen Wirkungen der beiden Substanzen potenzieren.

Zu einer erhöhten pulmonalen Toxizität kann es kommen, wenn Cyclophosphamid z. B. mit folgenden Arzneimitteln kombiniert wird: Amiodaron, G-CSF, GM-CSF (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Zu einer erhöhten Nephrotoxizität kann es kommen, wenn Cyclophosphamid z. B. mit Amphotericin B oder Indomethacin kombiniert wird. Die gleichzeitige Gabe von Indomethacin sollte nur mit großer Vorsicht erfolgen, da in einem Einzelfall eine akute Wasserintoxikation beobachtet wurde.

#### Zunahme anderer Toxizitäten

Azathioprin: Eine mögliche Interaktion mit Azathioprin, welche zu einem Risiko einer Hepatotoxizität (Lebernekrose) führte, wurde bei 3 mit Azathioprin vorbehandelten Patienten nach der Gabe von Cyclophosphamid beobachtet.

Busulfan: Patienten, die mit hochdosiertem Cyclophosphamid behandelt wurden, haben eine längere Clearance und eine längere Eliminationshalbwertszeit von Cyclophosphamid, wenn sie weniger als 24 h zuvor mit hochdosiertem Busulfan behandelt wurden. Dies kann zu einer erhöhten Inzidenz von VOD (veno-occlusive disease) und Mukositis führen.

Protease-Inhibitoren: Erhöhte Inzidenz von Mukositis.

#### Andere Interaktionen

Alkohol: Eine verringerte Antitumor-Aktivität wurde bei tumortragenden Tieren im Zusammenhang mit der Aufnahme von Ethanol (Alkohol) und einer begleitenden oralen Cyclophosphamid-Therapie in

niedriger Dosierung beobachtet. Durch den Konsum von Alkohol können sich bei manchen Patienten Cyclophosphamid-bedingte Übelkeit und Erbrechen verstärken.

Etanercept: Bei Patienten mit Wegener-Granulomatose ging die Zugabe von Etanercept zur Standard-Therapie mit Cyclophosphamid einher mit einer erhöhten Inzidenz von nicht-kutanen soliden Malignomen.

Metronidazol: Über eine akute Enzephalopathie wurde bei einem Patienten berichtet, der mit Cyclophosphamid und Metronidazol behandelt wurde. Ob ein kausaler Zusammenhang besteht, ist nicht geklärt. In einem Tierversuch ging die Kombination von Cyclophosphamid und Metronidazol mit einer erhöhten Cyclophosphamid-Toxizität einher.

Tamoxifen: Bei der gleichzeitigen Gabe von Tamoxifen während einer Chemotherapie kann ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Komplikationen bestehen.

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

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

Cumarine: Sowohl über eine erhöhte als auch eine verminderte Wirkung von Warfarin wurde bei Patienten berichtet, die mit Warfarin und Cyclophosphamid behandelt wurden.

Cyclosporin: Die Patienten, die Cyclophosphamid und Cyclosporin gleichzeitig bekommen haben, haben eine niedrigere Serumkonzentration von Cyclosporin als die Patienten, die nur Cyclosporine bekommen haben. Diese Interaktion kann zu einer erhöhten Inzidenz der Graft-versus-host-Reaktion führen.

Depolarisierende Muskelrelaxantien: Bei gleichzeitiger Gabe depolarisierender Muskelrelaxantien (z.B. Suxamethoniumchlorid) kann es aufgrund einer Verringerung der Pseudocholinesterase-Konzentration durch Cyclophosphamid zu einer länger anhaltenden Apnoe kommen. Wenn ein Patient innerhalb von 10 Tagen vor einer Vollnarkose mit Cyclophosphamid behandelt wurde, muss der Anästhesist darauf hingewiesen werden.

Digoxin,  $\beta$ -Acetyldigoxin: Es wurde berichtet, dass durch die Behandlung mit Zytostatika die Absorption von Digoxin- und  $\beta$ -Acetyldigoxin-Tabletten im Darm beeinträchtigt war.

Impfstoffe: Man kann davon ausgehen, dass durch die immunsuppressive Wirkung von Cyclophosphamid die Impfantwort reduziert wird. Bei Lebendvakzinen besteht das Risiko einer Infektion durch den Impfstoff (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Verapamil: Es wurde berichtet, dass durch die Behandlung mit Zytostatika die Absorption von oral eingenommenem Verapamil im Darm beeinträchtigt war.

Sulfonylharnstoffen: Bei gleichzeitiger Gabe von Sulfonylharnstoffen kann die Blutzuckersenkung verstärkt sein.

#### ***Hinweise für die Handhabung***

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

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

Schwangere sollten den Kontakt mit Endoxan meiden.

Zur Herstellung einer 2%igen isotonen Lösung wird Endoxan 1 g 50 ml physiologische Kochsalz-Lösung zugesetzt.

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

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 zu lassen.

#### ***Hinweis:***

Bei unbeabsichtigter paravenöser Verabreichung einer Cyclophosphamid-Lösung besteht üblicherweise nicht die Gefahr einer Gewebeschädigung, da Cyclophosphamid-Metabolite, die eine

Gewebeschädigung hervorrufen könnten, überwiegend erst nach Bioaktivierung in der Leber gebildet werden.

Kommt es zu einer Paravasation, ist die Infusion dennoch sofort abbrechen, das Paravasat mittels beiliegender Nadel zu aspirieren, mit Kochsalz-Lösung nachzuspülen und die Extremität ruhigzustellen.