

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR ANWENDER

ENDOXAN „Baxter“ 50 mg – Dragees

Wirkstoff: Cyclophosphamidmonohydrat

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme 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.

Was in dieser Packungsbeilage steht:

1. Was ist Endoxan „Baxter“ 50 mg - Dragees und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Endoxan „Baxter“ 50 mg - Dragees beachten?
3. Wie sind Endoxan „Baxter“ 50 mg - Dragees einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie sind Endoxan „Baxter“ 50 mg - Dragees aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. WAS IST ENDOXAN Baxter“ 50 mg Dragees UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

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

Es dient sowohl zur adjuvanten (unterstützenden) Therapie des Mammakarzinoms (Brustdrüsentumor) nach Resektion (Entfernung) des Tumors beziehungsweise nach Mastektomie (operative Entfernung der Brust) als auch zur palliativen (lindernden) Therapie des metastasierten Mammakarzinoms.

Weiters wird Endoxan bei bedrohlich verlaufenden „Autoimmunkrankheiten“ wie schwere, progrediente Formen von Lupus Nephritis und Wegener-Granulomatose eingesetzt.

2. WAS SOLLTEN SIE VOR DER EINNAHME VON ENDOXAN „Baxter“ 50 mg Dragees BEACHTEN?

Endoxan darf nicht eingenommen 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

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, chronischer Leber- oder Niereninsuffizienz oder vorbestehenden Herzerkrankungen. Diese Patienten sollten regelmäßig überwacht werden.
- wenn Sie an einer möglichen Abflussbehinderung 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 während der Behandlung mit Endoxan sich die Zahl der weißen Blutkörperchen (Leukozyten) 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 $3000/\text{mm}^3$ 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 Thrombozyten anordnen. Ebenfalls sollte eine regelmäßige Kontrolle des Harnsediments auf Erythrozyten erfolgen.
- bei höherer Dosierung. Auf die rechtzeitige Gabe von Antiemetika (Medikamente 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.

Aufgrund des Gehaltes an Zucker (Saccharose) und Milchzucker (Lactose) sollten Patienten mit der seltenen hereditären (ererbten) Fructose (Fruchtzucker)-Intoleranz (Unverträglichkeit), Galactose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption, Saccharase-Isomaltase-Mangel oder Lapp-Lactase-Mangel Endoxan Dragees nicht einnehmen.

Einnahme von Endoxan zusammen 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“.

Einnahme 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 Zeugungs-/Gebärfähigkeit

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 SIND ENDOXAN „Baxter“ 50 mg Dragees EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie Endoxan „Baxter“ 50 mg Dragees immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Anhand untenstehender Dosierungsangaben berechnet der Arzt die für Sie erforderliche Dosis. Ändern Sie nicht von sich aus die vom Arzt verschriebene Dosierung.

Art und Dauer der Anwendung

Die Anwendung von Endoxan „Baxter“ 50 mg – Dragees 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.

Es empfiehlt sich Endoxan Dragees morgens einzunehmen.

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.

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

Wenn Sie eine größere Menge von Endoxan eingenommen 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 (Breitspektrumantibiotikum, 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 Zystitis (=Blasenentzündung)- Prophylaxe mit dem Uroprotektor "Uromitexan" (=Mesna) ist dringend anzuraten.

Wenn Sie die Einnahme von Endoxan vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

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: Pancytopenie, Agranulocytose, Granulocytopenie, 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 Auswurffraktion

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: Zweittumore: 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, Dyaesthesia, Hypoaesthesia, 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 Gleichgewichtsorganes:

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 sind ENDOXAN „Baxter“ 50 mg Dragees AUFZUBEWAHREN?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Nicht über 25° C lagern.

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.

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.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Endoxan „Baxter“ 50 mg Dragees enthalten

- Der Wirkstoff ist: Cyclophosphamidmonohydrat.
1 Dragee enthält 50 mg Cyclophosphamid.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Calciumcarbonat, Calciumhydrogenphosphat, Carmellose Natrium, Gelatine, Glycerol, Lactose, Maisstärke, Magnesiumstearat, Macrogol, Montanglycolwachs, Polysorbat, Polyvidon, Saccharose, Siliciumdioxid, Talkum, Titandioxid.

Wie Endoxan „Baxter“ 50 mg Dragees aussehen und Inhalt der Packung

Endoxan 50 mg – Dragees sind weiße bikonvexe Dragees, die sich in einer Blisterpackung befinden.

Packungsgrößen: 50 und 100 Stück.

Pharmazeutischer Unternehmer: Baxter Healthcare GmbH, Wien

Hersteller: Baxter Oncology GmbH, Halle, Deutschland

Zulassungsnummer: Z.Nr. 10.824

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im: Juni 2014

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Dosierung

Die Dosierung sollte stets individuell erfolgen.

Für Erwachsene und Kinder gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

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

CAVE: Bei Patienten über 65 sollte eine Dosisreduktion erfolgen (es wird auf die Fachliteratur verwiesen).

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

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

Für die orale Stoßtherapie gilt die gleiche Dosisempfehlung wie für die entsprechende intravenöse Anwendung (initial 500-1000 mg/m² KOF)

Hinweis:

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

Zur Dauertherapie werden täglich 1-4 Dragees (50-200mg) oder nach ärztlicher Anweisung auch mehr eingenommen.

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 Cyclophosphamid-Anwendung 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 (> 65a):

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 / μl	Thrombozytenzahl / μl	
>4000	>100 000	100 % der vorgesehenen Dosis
4000 – 2500	100 000 bis 50 000	50 % der vorgesehenen Dosis
<2500	<50 000	Verschiebung bis zur Normalisierung oder individuelle Entscheidung

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-Antimycotika (*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 Hämatoxizität 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, β -Acetyldigoxin: Es wurde berichtet, dass durch die Behandlung mit Zytostatika die Absorption von Digoxin- und β -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.