

**Gebrauchsinformation: Information für den Anwender****ENDOXAN**

50 mg überzogene Tabletten

Cyclophosphamid



**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 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 und wofür wird es eingenommen?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von ENDOXAN beachten?
3. Wie ist ENDOXAN einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist ENDOXAN aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

**1. WAS IST ENDOXAN UND WOFÜR WIRD ES EINGENOMMEN?**

ENDOXAN ist ein Antitumormittel (Zytostatikum).

**Anwendungsgebiete:**

ENDOXAN wird im Rahmen eines Polychemotherapieprogrammes oder als Monotherapie eingesetzt bei:

- Adjuvante (unterstützende) Therapie des Mammakarzinoms (Brustdrüsentumor) nach Entfernung des Tumors beziehungsweise Mastektomie (operative Entfernung der Brust).
- Palliative (lindernde) Therapie des metastasierten Mammakarzinoms (Brustdrüsentumor). Bedrohlich verlaufende „Autoimmunkrankheiten“ wie schwere, progrediente Formen von Lupus Nephritis, Wegener-Granulomatose.
- 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.

**Besonderer Hinweis:**

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

**2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON ENDOXAN 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 Blasenentzündung (Zystitis),
- bei Harnabflussbehinderungen,
- bei floriden Infektionen.

**Besondere Vorsicht bei der Einnahme von ENDOXAN ist erforderlich,**

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

**Bei der Einnahme von ENDOXAN 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) Ef-

ekte 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 Muskelrelaxanzien (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 Pentostatin 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.

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

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

**Bei 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 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.

*Hinweise:*

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.

**Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von ENDOXAN**

Dieses Arzneimittel enthält Sucrose und Lactose-Monohydrat. Bitte nehmen Sie ENDOXAN daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

**3. WIE IST ENDOXAN EINZUNEHMEN?**

Wenden Sie ENDOXAN 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. Es empfiehlt sich ENDOXAN überzogene Tabletten morgens einzunehmen. Auf eine reichliche Flüssigkeitsaufnahme vor, während und nach der Einnahme 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.

Die Dosierung sollte stets individuell erfolgen.

Es gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms, palliative Therapie des metastasierten Mammakarzinoms:

„Klassisches“ CMF-Protokoll: 100 mg/m<sup>2</sup> KOF Cyclophosphamid an den Tagen 1 bis 14 eines Therapiezyklus in Kombination

mit Methotrexat und 5-Fluorouracil; Wiederholung des Therapiezyklus alle 4 Wochen.

*Hinweis:*

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

Dosierungsanleitung für schwere, progrediente Formen von Lupus Nephritis, Wegener-Granulomatose: Bei täglicher Anwendung 1-2 mg/kg KG (2 mg/kg bei Wegener-Granulomatose).

Für die orale Stoßtherapie gilt die gleiche Dosisempfehlung wie für die entsprechende i.v.- Anwendung (initial 500-1000 mg/m<sup>2</sup>).

*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.

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/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

**Was muss bei der Einnahme von ENDOXAN 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 weißen Blutkörperchen (Leukozyten) sind regelmäßig, gegebenenfalls täglich (bei Zeichen einer Knochenmarkschädigung) zu kontrollieren. Wenn Zeichen einer Knochenmarkschädigung bestehen, ist auch eine häufigere Kontrolle der roten Blutkörperchen (Erythrozyten) und der Blutplättchen (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.

**Wenn Sie eine größere Menge ENDOXAN eingenommen 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 Knochenmarkschädigung (Myelosuppression), vornehmlich einer reduzierten Anzahl weißer Blutkörperchen (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 reduzierten Anzahl an neutrophilen Granulozyten (einer bestimmten Art von weißen Blutkörperchen, Neutropenie) müssen eine Infektionsprophylaxe und bei Infektionen eine adäquate Antibiotikumtherapie erfolgen (Breitpektrumantibiotikum, evtl. kombiniert mit G-CSF/GM-CSF). Im Falle einer reduzierten Anzahl der Blutplättchen (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 vorgenom-



men 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 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 Behandler von 10	<b>Häufig:</b> 1 bis 10 Behandelte von 100
<b>Gelegentlich:</b> 1 bis 10 Behandelte von 1.000	<b>Selten:</b> 1 bis 10 Behandelte von 10.000
<b>Sehr selten:</b> weniger als 1 Behandler von 10.000	
<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 unter Leber- und Gallenerkrankungen), Infektionen und Blutungen anzusehen.

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

#### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

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 haben sich 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.

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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

#### Erkrankungen der Nieren und 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 Keimbeseidelung 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 Überempfindlichkeitsreaktion (hyperergischen Reaktionen) 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.

#### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

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- und Gallenerkrankungen

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

#### Herzkrankungen

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 Perikarditiden 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 Anthracyclinen oder Pentostatin. Auf die Notwendigkeit von regelmäßigen Elektrolytkontrollen und auf besondere Vorsicht bei Patienten mit vorbestehenden Herzkrankungen muss in diesem Zusammenhang hingewiesen werden.

#### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Bei konventioneller Dosierung von Cyclophosphamid kann sich selten eine Pneumonitis, oder interstitielle Pneumonie bis hin zur chronischen interstitielle Lungenfibrose entwickeln.

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

Wie generell bei zytostatischer Therapie besteht auch bei Gabe von Cyclophosphamid das Risiko, dass als Spätfolge der Therapie Zweittumoren 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.

#### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

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 oder 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.

Die Tablette wird im Allgemeinen zur Dauertherapie eingesetzt. Dort gilt i.A. Kontrollen im Abstand von etwa 14 Tagen.

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.

#### 5. WIE IST ENDOXAN 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.

ENDOXAN nicht über 25°C aufbewahren!

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 enthält

1 überzogene Tablette ENDOXAN enthält:  
Cyclophosphamid 1 H<sub>2</sub>O 53,5 mg (entspricht 50 mg Cyclophosphamid H<sub>2</sub>O-frei)

Der Wirkstoff ist: Cyclophosphamid

Die sonstigen Bestandteile sind:

Calciumcarbonat, Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Carmellose-Natrium, Gelatine, Glycerol 85 %, Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Macrogol, Montanglycolwachs, Polysorbat 20, Povidon, Sucrose, Hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum, Titandioxid (E 171).

##### Wie ENDOXAN aussieht und Inhalt der Packung

Packungen mit 50 oder 100 überzogenen Tabletten.

##### Pharmazeutischer Unternehmer und Importeur

Einfuhr, Umpackung und Vertrieb:

kohlpharma GmbH, Im Holzhaus 8, 66663 Merzig

##### Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im 06/2010



\* zzt. nicht im Sortiment der kohlpharma GmbH