

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 ml des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 1 mg Cisplatin.

10 ml des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung enthalten 10 mg Cisplatin.

25 ml des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung enthalten 25 mg Cisplatin.

50 ml des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung enthalten 50 mg Cisplatin.

100 ml des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung enthalten 100 mg Cisplatin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jeder ml Lösung enthält 3,5 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Klare, farblose bis schwachgelbe, praktisch partikelfreie Lösung in einem braunen Glasbehältnis.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

Cisplatin wird angewendet zur Behandlung des:

- fortgeschrittenen oder metastasierten Hodenkarzinoms
- fortgeschrittenen oder metastasierten Ovarialkarzinoms
- fortgeschrittenen oder metastasierten Harnblasenkarzinoms
- fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms im Kopf- und Halsbereich
- fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms
- fortgeschrittenen oder metastasierten kleinzelligen Bronchialkarzinoms.
- Cisplatin wird angewendet in Kombination mit anderen Chemotherapeutika oder einer Strahlentherapie zur Behandlung des Zervixkarzinoms.
- Cisplatin kann als Mono- oder Kombinationstherapie angewendet werden.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung**Erwachsene und Kinder:**

Die Cisplatin-Dosis ist abhängig von der Grunderkrankung, der zu erwartenden Reaktion und ob Cisplatin als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationstherapie angewendet wird. Die Dosierungshinweise gelten

für Erwachsene und Kinder gleichermaßen.

Für die Monotherapie werden die beiden folgenden Dosierungsregime empfohlen:

- Einzeldosis von 50 bis 120 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche alle 3 bis 4 Wochen;
- 15 bis 20 mg/m<sup>2</sup> pro Tag über fünf Tage alle 3 bis 4 Wochen.

Wird Cisplatin im Rahmen einer Kombinationstherapie angewendet, so ist die Cisplatin-Dosis zu reduzieren. Die übliche Dosis beträgt 20 mg/m<sup>2</sup> oder mehr, einmal alle 3 bis 4 Wochen.

Zur Behandlung des Zervixkarzinoms wird Cisplatin in Kombination mit einer Strahlentherapie angewendet. Die übliche Dosis beträgt 40 mg/m<sup>2</sup> wöchentlich über eine Dauer von 6 Wochen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen, die vor Beginn des folgenden Behandlungszyklus zu beachten sind, finden sich in Abschnitt 4.4.

Bei Patienten mit renaler Dysfunktion oder Knochenmarkdepression ist die Dosis entsprechend zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.3).

Die entsprechend den Handhabungshinweisen zubereitete Cisplatin-Infusionslösung (siehe Abschnitt 6.6) sollte über einen Zeitraum von 6 bis 8 Stunden intravenös infundiert werden.

Über einen Zeitraum von 2 bis 12 Stunden vor und mindestens 6 Stunden nach der Anwendung von Cisplatin ist für eine angemessene Hydratation zu sorgen. Eine Hydratation ist erforderlich, um während und nach der Behandlung mit Cisplatin eine ausreichende Diurese zu gewährleisten. Für diesen Zweck wird eine der folgenden Lösungen intravenös infundiert:

- Natriumchloridlösung 0,9 %;
- Mischung aus Natriumchloridlösung 0,9 % und Glucoselösung 5 % (1:1).

Art der Anwendung

Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss vor der Anwendung verdünnt werden. Anweisungen zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

Die verdünnte Lösung darf ausschließlich als intravenöse Infusion (siehe unten) verabreicht werden. Bei der Applikation darf kein Material verwendet werden, dessen aluminiumhaltige Teile mit Cisplatin in Kontakt kommen könnten (i.v. Infusionsbestecke, Kanülen, Katheter, Spritzen) (siehe Abschnitt 6.2).

Hydratation vor der Behandlung mit Cisplatin:

Intravenöse Infusion von 100 bis 200 ml/Stunde über einen Zeitraum von 6 bis 12 Stunden, wobei insgesamt mindestens 1 Liter zu infundieren ist.

Hydratation nach Ende der Behandlung mit Cisplatin:

Intravenöse Infusion von weiteren 2 Litern bei einer Geschwindigkeit von 100 bis 200 ml/Stunde über einen Zeitraum von 6 bis 12 Stunden.

Sollte die Harnausscheidung nach der Hydratation bei weniger als 100 bis 200 ml/Stunde liegen, ist eventuell eine forcierte Diurese erforderlich. Diese kann durch intravenöse Gabe von 37,5 g Mannitol als 10 %-Lösung (375 ml Mannitollösung 10 %) oder bei normaler Nierenfunktion durch Gabe eines Diuretikums herbeigeführt werden.

Die Anwendung von Mannitol oder eines Diuretikums ist außerdem erforderlich, wenn die angewendete Cisplatin-Dosis bei über 60 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche liegt.

Nach der Infusion von Cisplatin ist es erforderlich, dass der Patient über 24 Stunden eine große Menge an Flüssigkeit zu sich nimmt, um eine angemessene Harnausscheidung zu gewährleisten.

**4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen Cisplatin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Cisplatin kann bei einigen Patienten allergische Reaktionen hervorrufen. Die Anwendung ist kontraindiziert bei Patienten mit anamnestisch bekannten allergischen Reaktionen auf Cisplatin, anderen platinhaltigen Substanzen oder einen der anderen Bestandteile des Präparats. Cisplatin führt zu nephrotoxischen Wirkungen, die kumulativ sind, und ist bei Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz kontraindiziert.

Cisplatin ist außerdem nachweislich kumulativ neurotoxisch (insbesondere ototoxisch) und darf bei Patienten mit einer vorbestehenden Beeinträchtigung des Gehörs nicht angewendet werden. Cisplatin ist ferner kontraindiziert bei Patienten mit Myelosuppression und Patienten in einem dehydrierten Zustand.

Mit Cisplatin behandelte Patientinnen dürfen nicht stillen (siehe Abschnitt 4.6).

Die gleichzeitige Verabreichung von Gelbfieberimpfstoff ist kontraindiziert.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Dieses Arzneimittel darf nur unter Aufsicht von Onkologen und in Spezialeinrichtungen unter Bedingungen verabreicht werden, die eine adäquate Überwachung und Beobachtung erlauben. Zur Behandlung etwaiger anaphylaktischer Reaktionen sollten supportive Therapiemaßnahmen vorhanden sein.

Cisplatin reagiert mit metallischem Aluminium und es bildet sich ein schwarzer Platin-Niederschlag. Aluminium-

haltige Infusionsbestecke, Injektionsnadeln, Katheter und Spritzen sind zu vermeiden (siehe Abschnitt 6.2).

Die Infusionslösung darf nicht mit anderen Arzneimitteln oder Zusätzen gemischt werden.

Die Behandlung und ihre Komplikationen können nur dann angemessen überwacht und gehandhabt werden, wenn eine adäquate Diagnose und genaue Behandlungsbedingungen vorliegen.

### 1. Nephrotoxizität

Cisplatin löst eine schwere kumulative Nephrotoxizität aus, die durch Aminoglykosid-Antibiotika potenziert werden kann. Vor Beginn der Behandlung sowie vor jeder neuen Behandlungsserie müssen daher Serumkreatinin, Harnstoffspiegel oder Kreatinin-Clearance sowie Magnesium-, Natrium-, Kalium- und Calciumspiegel bestimmt werden. Cisplatin darf nicht häufiger als alle 3–4 Wochen verabreicht werden.

Eine Urinausscheidung von 100 ml/ Stunde oder mehr verringert die Nephrotoxizität von Cisplatin in der Regel auf ein Mindestmaß. Dies ist mittels Prähydratation mit 2 Litern einer geeigneten intravenösen Lösung und einer ähnlichen Hydratation nach der Gabe von Cisplatin zu erzielen (empfohlen wird 2.500 ml/m<sup>2</sup>/24 Stunden). Falls eine starke Hydratation nicht ausreichend ist, um eine angemessene Urinausscheidung aufrechtzuerhalten, kann ein osmotisches Diuretikum verabreicht werden (z. B. Mannitol).

### 2. Neuropathien

Es liegen Berichte über schwere Fälle von Neuropathie vor.

Diese Neuropathien können irreversibel sein und sich durch Parästhesien, Areflexie und einen Verlust der Propriozeption und ein Vibrationsgefühl manifestieren. Auch ein Verlust der motorischen Funktion wurde berichtet. Neurologische Untersuchungen müssen in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden.

Die Neurotoxizität scheint kumulativ zu sein. Vor jeder Behandlung ist ein Nachweis zu erbringen, dass keine Symptome einer peripheren Neuropathie vorliegen.

### 3. Ototoxizität

Ototoxizität wurde bei bis zu 31 % der Patienten unter einer Cisplatin-Einzeldosis von 50 mg/m<sup>2</sup> beobachtet und manifestiert sich als Tinnitus und/oder Beeinträchtigung des Hörvermögens im hohen Frequenzbereich (4.000–8.000 Hz). Gelegentlich kann das Vermögen, normale Gespräche zu hören, herabgesetzt sein. Ototoxische Wirkungen sind unter Umständen bei mit Cisplatin behandelten Kindern stärker ausgeprägt. Der Hörverlust kann einseitig oder beidseitig sein und wird in der Regel häufiger und stärker, wenn wiederholte Gaben verabreicht werden; Taubheit nach

der ersten Cisplatin-Dosis wurde allerdings selten berichtet. Die Ototoxizität kann bei vorheriger oder gleichzeitiger Schädelbestrahlung verstärkt sein und könnte in Zusammenhang mit der Spitzenplasmakonzentration von Cisplatin stehen. Es ist unklar, ob eine durch Cisplatin herbeigeführte Ototoxizität reversibel ist. Eine sorgfältige Überwachung mittels Audiometrie sollte vor Einleiten der Behandlung sowie vor nachfolgenden Cisplatin-Gaben durchgeführt werden. Es liegen auch Berichte über eine Vestibularis-Toxizität vor (siehe Abschnitt 4.8).

### 4. Allergische Erscheinungen

Es wurden anaphylaktoide Reaktionen gegenüber Cisplatin berichtet. Diese Reaktionen traten innerhalb von Minuten nach der Verabreichung bei Patienten auf, die bereits mit Cisplatin vorbehandelt waren, und ließen sich durch Gabe von Antihistaminika, Adrenalin und/oder Glukokortikoiden unter Kontrolle bringen.

Wie bei anderen Arzneimitteln auf Platingrundlage kann es zu Überempfindlichkeitsreaktionen kommen, die in den meisten Fällen während der Perfusion auftreten und einen Abbruch der Perfusion sowie eine angemessene symptomatische Behandlung erforderlich machen. Kreuzreaktionen mit gelegentlich tödlichem Ausgang wurden in Zusammenhang mit allen Platinverbindungen berichtet (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

### 5. Leberfunktion und hämatologischer Befund

Der hämatologische Befund und die Leberfunktion müssen in regelmäßigen Abständen überwacht werden.

### 6. Karzinogenes Potenzial

Beim Menschen wurde in seltenen Fällen ein gleichzeitiges Auftreten einer akuten Leukämie unter Cisplatin beobachtet, welches in der Regel in Zusammenhang mit anderen leukämogenen Substanzen stand.

Cisplatin wirkt mutagen auf Bakterien und löst in Tierzellkulturen Chromosomenaberrationen aus. Eine Karzinogenität ist möglich, wurde aber bisher nicht nachgewiesen. Cisplatin wirkt bei Mäusen teratogen und embryotoxisch.

### 7. Reaktionen an der Injektionsstelle

Während der Gabe von Cisplatin kann es zu Reaktionen an der Injektionsstelle kommen. Aufgrund der Möglichkeit einer Extravasation wird eine engmaschige Überwachung der Injektionsstelle auf mögliche Infiltration während der Arzneimittelgabe empfohlen. Eine spezifische Behandlung von Extravasationsreaktionen ist zurzeit nicht bekannt.

### WARNHINWEIS

Dieses Zytostatikum hatte eine ausgeprägtere Toxizität als dies üblicherweise bei antineoplastischen Chemotherapeutika festzustellen ist.

Die Nephrotoxizität, die vor allem kumulativ ist, ist schwer ausgeprägt und macht besondere Vorsichtsmaßnahmen während der Applikation erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Übelkeit und Erbrechen können stark ausgeprägt sein und eine angemessene Antiemetikatherapie erforderlich machen.

Außerdem ist eine engmaschige Überwachung im Hinblick auf Ototoxizität, Myelodepression und anaphylaktische Reaktionen erforderlich (siehe Abschnitt 4.8).

### Vorbereitung der intravenösen Lösung

#### Warnhinweis

Wie bei allen anderen potenziell toxischen Wirkstoffen hat die Handhabung der Cisplatin-Lösung mit Vorsicht zu erfolgen. Bei ungewolltem Kontakt mit dem Produkt können Hautläsionen auftreten. Es wird empfohlen, Handschuhe zu tragen. Bei Haut- oder Schleimhautkontakt mit der Cisplatin-Lösung muss der betroffene Bereich gründlich mit Wasser und Seife gereinigt werden.

Das Einhalten von geeigneten Maßnahmen für den Umgang mit und die Entsorgung von Zytostatika wird empfohlen.

Vor Applikation der Lösung ist diese auf Klarheit und Partikelfreiheit zu prüfen.

Dieses Arzneimittel enthält 3,5 mg Natrium pro ml, entsprechend 38,3% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

#### Nephrotoxische Substanzen:

Eine gleichzeitige Anwendung nephrotoxischer (z. B. Cephalosporine, Aminoglykoside, Amphotericin B oder Kontrastmittel) oder ototoxischer (z. B. Aminoglykoside) Arzneimittel kann die toxischen Wirkungen von Cisplatin auf die Nieren noch verstärken. Angesichts der eventuell verminderten renalen Elimination sollten überwiegend renal ausgeschiedene Arzneimittel, beispielsweise Zytostatika wie Bleomycin und Methotrexat, während und nach der Behandlung mit Cisplatin nur vorsichtig angewendet werden.

Die Nephrotoxizität von Ifosfamid kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Cisplatin oder bei zuvor mit Cisplatin behandelten Patienten verstärkt sein.

Nach Gabe von Cisplatin in Kombination mit Bleomycin und Etoposid wurde in wenigen Fällen eine Verminderung der Lithiumspiegel im Blut verzeichnet. Daher wird zu einer Überwachung der Lithiumwerte geraten.

#### Ototoxische Substanzen:

Die gleichzeitige Behandlung mit ototoxischen Substanzen (z. B. Aminoglycoside, Schleifendiuretika) wird die von Cisplatin auf das Hörvermögen ausgeübten toxischen Wirkungen potenzieren. Außer bei Patienten, die mit Cisplatin in Dosierungen über 60 mg/m<sup>2</sup> KO behandelt werden und deren Harnausscheidung unter 1000 ml in 24 Stunden liegt, sollte im Hinblick auf eine mögliche Schädigung der Nieren und eine Ototoxizität eine forcierte Diurese nicht mit Schleifendiuretika herbeigeführt werden.

Ifosfamid kann einen durch Cisplatin bedingten Hörverlust verstärken.

#### Abgeschwächte Lebendimpfstoffe:

Wegen der Gefahr einer letalen systemischen Impfreaktion bestehen strenge Gegenanzeigen gegen Gelbfieber-Vakzin (siehe Abschnitt 4.3.). Im Hinblick auf das Risiko einer generalisierten Erkrankung ist die Anwendung eines inaktiven Impfstoffs ratsam, wenn ein solcher zur Verfügung steht.

#### Orale Antikoagulantien:

Bei gleichzeitiger Anwendung von oralen Antikoagulantien ist eine regelmäßige Überwachung des INR-Werts (Prothrombinzeit) ratsam.

#### Antihistaminika, Phentothiazine und andere Substanzen:

Symptome einer Ototoxizität (wie Schwindel und Tinnitus) können durch die gleichzeitige Anwendung von folgenden Substanzen maskiert werden: Antihistaminika, Buclizin, Cyclizin, Loxapin, Meclozin, Phentothiazine, Thioxanthene oder Trimethobenzamide.

#### Antikonvulsiva:

Serumkonzentrationen von Antikonvulsiva können während der Behandlung mit Cisplatin im subtherapeutischen Bereich bleiben.

#### Kombinierte Anwendung von Pyroxi-din und Altretamin:

In einer randomisierten Studie zum fortgeschrittenem Ovarialkarzinom wurde die Ansprechzeit auf die Behandlung durch eine gleichzeitige Gabe von Pyridoxin und Altretamin (Hexamethylmelamin) und Cisplatin negativ beeinflusst.

#### Paclitaxel:

Die Behandlung mit Cisplatin vor einer Infusion mit Paclitaxel kann die Clearance von Paclitaxel um 33 % herabsetzen und folglich die Neurotoxizität intensivieren.

#### Antiepileptika:

Bei Patienten, die Cisplatin in Kombination mit Phenytoin erhalten, kann der Phenytoin-Spiegel im Serum vermindert sein. Dies ist vermutlich auf eine reduzierte Resorption und/oder erhöhte Metabolisierung zurückzuführen. Bei diesen Patienten sind die Phenytoin-Werte im Plasma zu überwachen und die Dosis entsprechen anzupassen.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Cisplatin kann bei der Anwendung in der Schwangerschaft fetotoxisch wirken. Cisplatin darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, das Risiko für die Patientin scheint klinisch gerechtfertigt.

**Während der Behandlung mit Cisplatin sowie für mindestens 6 Monate danach müssen geeignete Maßnahmen zur Vermeidung einer Schwangerschaft getroffen werden; dies gilt für Patienten beiderlei Geschlechts.**

##### Stillzeit

Cisplatin geht in die Muttermilch über. Während der Behandlung mit Cisplatin darf nicht gestillt werden.

##### Fertilität

Patienten, die Kinder bekommen möchten, sollten sich nach der Behandlung mit Cisplatin einer genetischen Beratung unterziehen.

Da eine Behandlung mit Cisplatin irreversible Infertilität verursachen kann, wird empfohlen, dass Männer mit Kinderwunsch sich vor der Behandlung hinsichtlich der Kryokonservierung von Spermien beraten lassen.

Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Patientinnen und Patienten sollten während der Behandlung und für mindestens 6 Monate nach der Cisplatin-Therapie eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Dennoch kann das Nebenwirkungsprofil (z. B. Nephrotoxizität) die Fähigkeit zum Steuern eines Fahrzeugs und Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Die unter Cisplatin am häufigsten gemeldeten unerwünschten Ereignisse (>10 %) bestanden in hämatologischen (Leukopenie, Thrombozytopenie und Anämie) und gastrointestinalen Erkrankungen (Anorexie, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall), Erkrankungen des Ohrs (Beeinträchtigung des Gehörs), Erkrankungen der Nieren (Nierenversagen, Nephrotoxizität, Hyperurikämie) und Fieber.

Bei bis zu rund einem Drittel der Patienten, die eine Einzeldosis Cisplatin erhalten hatten, wurde über schwerwiegende toxische Wirkungen auf die Nieren, das Knochenmark und die Ohren berichtet; die Wirkungen waren allgemein dosisabhängig und kumulativ. Bei Kindern kann eine Ototoxizität stärker ausgeprägt sein.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000), unbekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 1 auf der folgenden Seite.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website www.bfarm.de, anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

**ZUR VERMEIDUNG EINER VERSEHENTLICHEN ÜBERDOSIERUNG IST UNBEDINGT VORSICHT GEBOTEN.**

Eine akute Cisplatin-Überdosierung kann Niereninsuffizienz, Leberinsuffizienz, Taubheit, Augentoxizität (einschließlich Netzhautablösung), signifikante Myelosuppression, unbehandelbare Übelkeit und Erbrechen und/oder Neuritis verursachen. Eine Überdosierung kann zum Tode führen.

Für eine Cisplatin-Überdosierung gibt es kein spezifisches Gegenmittel. Selbst die Einleitung einer Hämodialyse 4 Stunden nach der Überdosierung hat geringe Auswirkungen auf die Elimination von Cisplatin aus dem Körper nach der starken und raschen Anbindung von Cisplatin an Proteine.

Die Behandlung bei Überdosierung besteht aus allgemeinen Unterstützungsmaßnahmen.

Tabelle 1: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen aus der klinischen Phase oder Anwendungsbeobachtung (MedDRA-Bezeichnungen)

Systemorganklasse	Häufigkeit	MedDRA-Bezeichnung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nicht bekannt	Infektion <sup>a</sup>
	Häufig	Sepsis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Beeinträchtigung der Knochenmarkfunktion, Thrombozytopenie, Leukopenie, Anämie
	Nicht bekannt	Coombs-positive hämolytische Anämie
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen	Selten	Akute Leukämie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Anaphylaktoide <sup>b</sup> Reaktion
Endokrine Erkrankungen	Nicht bekannt	Erhöhung der Serumamylase, Syndrom einer inadäquaten Adiuretin-Sekretion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Nicht bekannt	Dehydration, Hypokaliämie, Hypophosphatämie, Hyperurikämie, Hypokalzämie, Tetanie
	Gelegentlich	Hypomagnesiämie
	Sehr häufig	Hyponatriämie
Erkrankungen des Nervensystems	Nicht bekannt	Zerebrovaskulärer Insult, hämorrhagische Apoplexie, ischämische Apoplexie, Ageusie, zerebrale Arteriitis, Lhermitte-Zeichen, Myelopathie, autonome Neuropathie
	Selten	Krämpfe, periphere Neuropathie, Leukoencephalopathie, reversibles posteriores Leukoencephalopathie-Syndrom
Augenerkrankungen	Nicht bekannt	Verschwommenes Sehen, erworbene Farbenblindheit, kortikale Blindheit, Optikusneuritis, Papillenödem, Netzhautpigmentation
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich	Ototoxizität
	Nicht bekannt	Tinnitus, Taubheit
Herzkrankungen	Nicht bekannt	Herzkrankheit
	Häufig	Arrhythmie, Bradykardie, Tachykardie
	Selten	Myokardinfarkt
	Sehr selten	Herzstillstand
Gefäßerkrankungen	Häufig	venöse Thromboembolie
	Nicht bekannt	Thrombotische Mikroangiopathie (hämolytisch-urämisches Syndrom), Raynaud-Syndrom
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Nicht bekannt	Erbrechen, Übelkeit, Anorexie, Schluckauf, Durchfall
	Selten	Stomatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Nicht bekannt	Erhöhte Leberenzyme, erhöhte Bilirubinspiegel im Blut
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Nicht bekannt	Lungenembolie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Nicht bekannt	Hautausschlag, Alopezie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Nicht bekannt	Muskelkrämpfe
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nicht bekannt	Akute Niereninsuffizienz, Nierenversagen <sup>c</sup> , Tubulusschädigung
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	Anomale Spermatogenese
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Fieber
	Nicht bekannt	Asthenie, allgemeines Unwohlsein, Extravasation an der Injektionsstelle <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Infektionskomplikationen führten bei einigen Patienten zum Tod.

<sup>b</sup> Symptome, die für anaphylaktoide Reaktionen berichtet wurden wie Gesichtssödem (PT-Gesichtssödem), pfeifendes Atmen, Bronchospasmus, Tachykardie und Hypotension, werden in der UAW-Häufigkeitstabelle in Klammern für anaphylaktoide Reaktionen angegeben.

<sup>c</sup> Erhöhte Konzentrationen von BUN und Kreatinin, Serum-Harnsäure und/oder eine Verminderung der Kreatinin-Clearance werden unter Niereninsuffizienz-/versagen zusammengefasst.

<sup>d</sup> Lokale Toxizität des Weichteilgewebes einschließlich Gewebezellulitis, Fibrose und Nekrose (häufig), Schmerzen (häufig), Ödeme (häufig) und Erytheme (häufig) als Folge einer Paravasation.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN****5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antineoplastische Mittel, Platin-haltige Verbindungen, ATC-Code: L01XA01

Cisplatin besitzt biochemische Eigenschaften, die denen bifunktionaler Alkylanzien ähneln. Es hemmt die DNA-Synthese durch Bildung von Vernetzungen innerhalb und zwischen den DNA-Strängen. Die Protein- und RNA-Synthese werden ebenfalls in geringerem Umfang gehemmt.

Obwohl der wichtigste Wirkmechanismus in der Hemmung der DNA-Synthese zu bestehen scheint, könnten auch andere Mechanismen zur antineoplastischen Wirkung von Cisplatin beitragen, darunter die Steigerung der Immunogenität des Tumors. Cisplatin besitzt außerdem immun-suppressive, radiosensibilisierende und antibakterielle Eigenschaften.

Die Wirkung von Cisplatin scheint Zellzyklus-unspezifisch zu sein.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**Resorption

Cisplatin wird in hohem Maße von Nieren, Leber und Darm aufgenommen. Mehr als 90 % der im Blut verbleibenden platinhaltigen Spezies wird (möglicherweise irreversibel) an Plasmaproteine gebunden.

Die Penetration in den Liquor cerebrospinalis ist gering, obwohl signifikante Mengen Cisplatin in Hirntumoren nachweisbar sind.

Verteilung

Innerhalb der ersten vier Stunden nach intravenöser Verabreichung wird das Gesamt-Platin rasch aus dem Plasma eliminiert. Danach verlangsamt sich der Eliminationsprozess aufgrund der kovalenten Bindung an Serumproteine. Abhängig von der Infusionsgeschwindigkeit sinken die Werte von ungebundenem Platin mit einer Halbwertszeit von 20 Minuten bis 1 Stunde.

Elimination

Die Ausscheidung von intaktem Arzneimittel und verschiedenen platinhaltigen Biotransformationsprodukten erfolgt über den Urin. Etwa 15–25 % des verabreichten Platins werden in den ersten 2–4 Stunden nach Verabreichung von Cisplatin rasch ausgeschieden. Bei dieser anfänglichen Ausscheidung handelt es sich hauptsächlich um intaktes Cisplatin. In den ersten 24 Stunden nach der Verabreichung werden 20–80 % ausgeschieden, die Restmenge des Arzneimittels ist an Gewebe oder Plasmaprotein gebunden.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Cisplatin hat sich als mutagen erwiesen. Es kann auch zu Infertilität führen. Andere antineoplastische Arzneimittel haben sich als karzinogen erwiesen. Diese Möglichkeit sollte auch bei Langzeitanwendung von Cisplatin in Betracht gezogen werden.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN****6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumchlorid  
Natriumhydroxid-Lösung (zur pH-Einstellung)  
Salzsäure (zur pH-Einstellung)  
Wasser für Injektionszwecke

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht mit Aluminium in Kontakt bringen. Cisplatin reagiert mit metallischem Aluminium, indem sich ein schwarzer Platinniederschlag bildet. Alle aluminiumhaltigen IV-Sets, Nadeln, Katheter und Spritzen sind zu vermeiden. In Lösungen mit Medien mit niedrigerem Chloridgehalt wird Cisplatin abgebaut; die Chloridkonzentration sollte mindestens 0,45 % Natriumchlorid entsprechen.

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Antioxidantien (wie Natriummetabisulfit), Bicarbonate (Natriumbicarbonat), Sulfate, Fluorouracil und Paclitaxel können Cisplatin in Infusionssystemen inaktivieren.

Cisplatin darf nur mit den in Abschnitt 6.6 angeführten Verdünnungsmedien verdünnt werden.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

*Vor dem Öffnen*

3 Jahre

*Nach Verdünnung*

Die chemische und physikalische Anbruchsstabilität nach Verdünnen mit den in Abschnitt 6.6 angegebenen Infusionslösungen verweist darauf, dass die gebrauchsfertige Cisplatin-Lösung bei 20–25°C Raumtemperatur 24 Stunden lang stabil bleibt. Verdünnte Lösungen sind lichtgeschützt aufzubewahren. Verdünnte Lösungen nicht im Kühlschrank oder tiefgekühlt lagern.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die verdünnte Lösung sofort verwendet werden. Geschieht dies nicht, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen der gebrauchsfertigen Lösung in der Verantwortung des Anwenders und die Zubereitung sollte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattfinden.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

*Unverdünnte Lösung:*

Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Durch Einwirkung niedriger Temperaturen können sich Kristalle oder ein Niederschlag bilden. Wenn im Fläschchen eine trübe Lösung (d.h. Niederschlag oder Kristallbildung) zu beobachten ist, bitte Abschnitt 6.6 beachten.

Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Für 10 ml: 10-ml-Durchstechflasche (Braunglas, Typ I) mit grauem Chlorbutyl-Stopfen, verschlossen mit einer Flip-off-Kappe aus Aluminium und einem transparenten weißen Verschluss/einem transparenten 20-mm-Flip-off-Verschluss.

Für 25 ml: 30-ml-Durchstechflasche (Braunglas, Typ I) mit grauem Chlorbutyl-Stopfen, verschlossen mit einer Flip-off-Kappe aus Aluminium und einem transparenten weißen Verschluss/einem transparenten 20-mm-Flip-off-Verschluss.

Für 50 ml: 50-ml-Durchstechflasche (Braunglas, Typ I) mit grauem Chlorbutyl-Stopfen, verschlossen mit einer Flip-off-Kappe aus Aluminium und einem transparenten weißen Verschluss/einem transparenten 20-mm-Flip-off-Verschluss.

Für 100 ml: 100-ml-Durchstechflasche (Braunglas, Typ I) mit grauem 20 mm, S127 – 4432/50 Gummistopfen, verschlossen mit einer 20-mm-Flip-off-Kappe aus Aluminium und einem transparenten weißen Verschluss/einem transparenten 20-mm-Flip-off-Verschluss.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung****Zubereitung und Handhabung des Arzneimittels**

Wie bei allen antineoplastischen Substanzen hat die Handhabung von Cisplatin mit Vorsicht zu erfolgen. Muss vor der Anwendung verdünnt werden. Die Verdünnung sollte unter aseptischen Bedingungen von geschulten Personen und in besonders ausgewiesenen Bereichen vorgenommen werden. Es sind Schutzhandschuhe zu tragen und Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung des Kontakts mit Haut und Schleimhaut zu ergreifen. Sollte es dennoch zu Hautkontakt kommen, sollte die Haut sofort mit Wasser und Seife abgewaschen werden. Nach Hautkontakt wurden Kribbeln, Brennen und Rötung beobachtet. Bei Kontakt mit den Schleim-

häuten sind diese ausgiebig mit Wasser zu spülen. Nach einer Inhalation wurde über Dyspnoe, Brustschmerzen, Halsreizung und Übelkeit berichtet.

Schwangere dürfen nicht mit Zytostatika in Kontakt kommen.

Körperliche Ausscheidungen und Erbrochenes sollten vorsichtig entsorgt werden.

Falls die Lösung trübe erscheint oder unlösliche Ausfällungen aufweist, ist die Flasche zu verwerfen.

Beschädigte Flaschen sind unter Beachtung derselben Vorsichtsmaßnahmen zu betrachten und behandeln wie kontaminiertes Abfallmaterial. Kontaminiertes Abfallmaterial muss in speziell ausgewiesenen Abfallbehältern gelagert werden; siehe Abschnitt „Beseitigung“.

#### **Vorbereitung der intravenösen Anwendung**

Die erforderliche Lösungsmenge aus der Flasche entnehmen und mit mindestens 1 Liter der folgenden Lösungen verdünnen:

- Natriumchlorid 0,9 %
- Mischung aus Natriumchlorid 0,9 %/ Glucose 5 % (1:1) (daraus resultierende Endkonzentrationen: Natriumchlorid 0,45 %, Glucose 2,5 %)
- Natriumchlorid 0,9 % und 1,875 % Mannitol zur Injektion
- Natriumchlorid 0,45 %, Glucose 2,5 % und 1,875 % Mannitol zur Injektion

Die Injektionslösung vor der Anwendung immer in Augenschein nehmen. Die Lösung darf nicht angewendet werden, wenn sie nicht klar ist oder nicht gelöste Ausfällungen enthält. Es darf nur eine klare Lösung ohne Partikel angewendet werden.

Falls ein Niederschlag oder ein Kristall im Fläschchen sichtbar ist, das Fläschchen bei Raumtemperatur (20 - 25°C) aufbewahren, bis die Lösung klar geworden ist. Ungeöffnetes Behältnis vor Licht schützen. Das Produkt ist zu verwerfen, wenn die Lösung nach kräftigem Schütteln nicht klar wird.

NICHT mit aluminium-haltigem Injektionsbesteck in Kontakt bringen.

NICHT unverdünnt anwenden.

Zur mikrobiologischen, chemischen und physikalischen Haltbarkeit der unverdünnten Lösung siehe Abschnitt 6.3.

#### **Beseitigung**

Alle für die Zubereitung und Anwendung verwendeten oder anderweitig mit Cisplatin in Berührung gekommenen Materialien müssen in Übereinstimmung mit den lokalen Richtlinien für zytotoxische Substanzen entsorgt werden. 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.

#### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

#### **8. ZULASSUNGSNUMMER**

76804.00.00

#### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
26. Mai 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15.04.2016

#### **10. STAND DER INFORMATION**

06/2021

#### **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.