FACHINFORMATION

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 einer braunen Durchstechflasche aus Glas.

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 Cisplatindosis 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/m² Körperoberfläche alle 3 bis 4 Wochen;
- 15 bis 20 mg/m² pro Tag über fünf Tage alle 3 bis 4 Wochen.

Wird Cisplatin im Rahmen einer Kombinationstherapie angewendet, so ist die Cisplatindosis zu reduzieren. Die übliche Dosis beträgt 20 mg/m² oder mehr, einmal alle 3 bis 4 Wochen.

Zur Behandlung des Zervixkarzinoms wird Cisplatin in Kombination mit einer Strahlentherapie oder anderen Chemotherapeutika angewendet. Die übliche Dosis beträgt 40 mg/m^2 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).

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

Flüssigkeitszufuhr
Über einen Zeitraum von 2 bis 12 Stunden vor und mindestens 6 Stunden nach der Anwendung von Cisplatin ist für eine angemessene Hydrierung zu sorgen. Eine Hydrierung 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).

Hydrierung 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.

Hydrierung 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 Hydrierung 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 Cisplatindosis bei über 60 mg/m^2 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.

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 4.4 und 6.6.

Obwohl Cisplatin in der Regel intravenös verabreicht wird, ist das Medikament auch durch intraperitoneale Instillation bei Patienten mit intraperitonealen Malignomen (z. B. Ovarialtumoren) verabreicht worden.

Bei der Anwendung muss darauf geachtet werden, dass keine aluminiumhaltigen Materialien (intravenöse Infusionssets, Nadeln, Katheter, Spritzen) mit Cisplatin in Berührung kommen.

4.3 Gegenanzeigen

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

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 Aluminiummetall, indem sich ein schwarzer Platinniederschlag bildet. Alle aluminium-haltigen IV-Sets, Nadeln, Katheter und Spritzen sind zu vermeiden. Bevor dem Patienten die Lösung verabreicht wird, muss überprüft werden, ob die Lösung klar ist und keine Partikel enthält.

Die Cisplatin 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.

Vor, während und nach der Verabreichung von Cisplatin müssen die folgenden Parameter bzw. Organfunktionen bestimmt werden:

- Nierenfunktion;
- Leberfunktion;
- hämatopoetische Funktionen (Erythrozyten-, Leukozyten- und Thrombozytenzahl);
- Serumelektrolyte (Calcium, Natrium, Kalium, Magnesium).

Diese Untersuchungen müssen während der gesamten Dauer der Cisplatin-Behandlung wöchentlich wiederholt werden.

Die erneute Gabe von Cisplatin ist so lange aufzuschieben, bis sich die folgenden Werte wieder normalisiert haben:

- Serumkreatinin ≤ 130 µmol/l (1,5 mg/100 ml)
- Harnstoff < 25 mg/dl
- Leukozyten > 4.000/µl (> 4,0 x 10^9/l)
- Thrombozyten > 100.000/µl (> 100 x 10^9/l)
- Audiogramm: Ergebnisse im Normalbereich.

Nephrotoxizität
Cisplatin löst eine schwere kumulative Nephrotoxizität aus, die durch Aminoglykosid-Antibiotika potenziert werden kann. Cisplatin darf nicht häufiger als alle 3–4 Wochen verabreicht werden.

Um die Urinausscheidung aufrechtzuerhalten und die Nierentoxizität zu verringern, wird empfohlen, Cisplatin als intravenöse Infusion über 6 bis 8 Stunden zu verabreichen (siehe Abschnitt 4.2).

Wiederholte Gaben von Cisplatin sollten nicht gegeben werden, es sei denn, die Serumkreatininwerte liegen unter 1,5 mg/100 ml (130 µmol/l) oder die Blutharnstoffwerte unter 25 mg/100 ml (9 mmol/l), und die zirkulierenden Blutspiegel liegen in einem akzeptablen Bereich. Da die Nephrotoxizität von Cisplatin kumulativ ist, sollte die Messung von BUN, Serumkreatinin oder glomeruläre Filtrationsrate (GFR)/ Kreatinin-Clearance (Cl_{Kr}) vor Beginn der Therapie und vor jeder weiteren Behandlung durchgeführt werden.

Vor und während der Behandlung sollte eine angemessene Flüssigkeitszufuhr gewährleistet sein, um die Gefahr einer Nierentoxizität zu minimieren. 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 Hydratationsbehandlung nach der Gabe von Cisplatin zu erzielen (empfohlen wird 2.500 ml/m^2 Körperoberfläche/24 Stunden). Falls eine starke Hydration nicht ausreichend ist, um eine angemessene Urinausscheidung aufrechtzuerhalten, kann ein osmotisches Diuretikum verabreicht werden (z. B. 10 % Mannitollösung).

Besondere Vorsicht ist geboten, wenn mit Cisplatin behandelte Patienten gleichzeitig mit anderen potenziell nephrotoxischen Arzneimitteln behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Knochenmarkfunktion
Das periphere Blutbild sollte bei Patienten, die Cisplatin erhalten, regelmäßig überwacht werden. Obwohl die hämatologische Toxizität in der Regel moderat und reversibel ist, können schwere Thrombozytopenie und Leukopenie auftreten. Bei Patienten, die eine Thrombozytopenie entwickeln, werden besondere Vorsichtsmaßnahmen empfohlen: Vorsicht bei invasiven Eingriffen; Suche nach Anzeichen von Blutungen oder Blutergüssen; Untersuchung von Urin, Stuhl und Erbrochenem auf okkultes Blut; Vermeidung von Aspirin und anderen NSAIDs. Patienten, die eine Leukopenie entwickeln, sollten sorgfältig auf Anzeichen einer Infektion beobachtet werden und benötigen möglicherweise eine antibiotische Unterstützung und Transfusionen von Blutprodukten (siehe Abschnitt 4.8).

Funktion des zentralen Nervensystems
Es ist bekannt, dass Cisplatin eine Neurotoxizität hervorrufen kann. Daher ist bei Patienten, die eine cisplatinhaltige Behandlung erhalten, eine regelmäßige neurologische Untersuchung angezeigt.

Es wurde über schwere Fälle von Neuropathie berichtet. Diese Neuropathien können irreversibel sein und sich durch Parästhesien, Areflexie, einen Verlust der Propriozeption und ein Vibrationsgefühl manifestieren. Auch ein Verlust der motorischen Funktion wurde berichtet.

Ototoxizität
Cisplatin kann eine kumulative Ototoxizität hervorrufen, die eher bei hochdosierten Therapien auftritt. Vor Beginn der Therapie sollte eine Audiometrie durchgeführt werden, und es sollten wiederholte Audiogramme durchgeführt werden, wenn auditive Symptome auftreten oder klinische Hörveränderungen erkennbar werden. Eine klinisch bedeutsame Verschlechterung der Hörfunktion kann eine Dosisanpassung oder das Absetzen der Therapie erforderlich machen. Es wurde auch über vestibuläre Toxizität berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Ototoxizität wurde bei bis zu 31 % der Patienten unter einer Cisplatin-Einzeldosis von 50 mg/m^2 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.

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

Allergische Reaktionen
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).

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

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 bei Mäusen und Ratten karzinogen (siehe Abschnitt 5.3).

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 Infusionsstelle auf mögliche Infiltration während der Arzneimittelgabe empfohlen. Eine spezifische Behandlung von Extravasationsreaktionen ist zurzeit nicht bekannt.

Gastrointestinale Auswirkungen
Übelkeit und Erbrechen können stark ausgeprägt sein und eine angemessene antiemetische Behandlung erforderlich machen.

Immunsuppressive Auswirkungen/ Erhöhte Anfälligkeit für Infektionen
Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen oder abgeschwächten Lebendimpfstoffen bei Patienten, deren Immunsystem durch Chemotherapeutika, einschließlich Cisplatin, geschwächt ist, kann zu schweren oder tödlichen Infektionen führen. Eine Impfung mit einem Lebendimpfstoff sollte bei Patienten, die Cisplatin erhalten, vermieden werden. Abgetötete oder inaktivierte Impfstoffe können verabreicht werden, allerdings kann die Reaktion auf solche Impfstoffe vermindert sein. Gelbfieberimpfstoff ist wegen des Risikos einer tödlichen systemischen Impfkrankheit streng kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3.).

Warnhinweis zu sonstigen Bestandteilen
Dieses Arzneimittel enthält 3,5 mg Natrium pro ml, entsprechend 0,18 %, der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Cisplatin kann für die Verabreichung mit natriumhaltigen Lösungen zubereitet werden (siehe Abschnitt 6.6) und dies sollte im Verhältnis zur Gesamtmenge an Natrium aus allen Quellen, die dem Patienten verabreicht werden, berücksichtigt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Cisplatin kann in Kombination mit anderen Zytostatika mit entsprechenden Wirkmechanismen verwendet werden. In solchen Fällen kann es zu additiver Toxizität kommen.

Die durch Cisplatin hervorgerufene Myelosuppression ist additiv zu einer bereits bestehenden Beeinträchtigung oder zu einer ähnlichen Toxizität anderer Wirkstoffe wie Cephaloridin, Furosemid, Aminoglykoside usw., die gleichzeitig verabreicht werden.

Nephrotoxische Substanzen
Eine gleichzeitige Anwendung nephrotoxischer (z. B. Cephalosporine, Aminoglykoside, Amphotericin B oder Kontrastmittel) Arzneimittel kann die toxischen Wirkungen von Cisplatin auf die Nieren noch verstärken. *Die Nephrotoxizität* kann durch Aminoglykosid-Antibiotika verschlimmert werden, die gleichzeitig oder 1-2 Wochen nach der Behandlung mit Cisplatin verabreicht werden. Die gleichzeitige Anwendung anderer potenziell nephrotoxischer Arzneimittel (z. B. Amphotericin B) wird während der Behandlung mit Cisplatin nicht empfohlen.

Über die Nieren ausgeschiedene Arzneimittel
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 und/oder sukzessive Behandlung mit ototoxischen Substanzen (z. B. Aminoglycoside, Schleifendiuretika) wird die von Cisplatin auf das Hörvermögen ausgeübten toxischen Wirkungen potenzieren, insbesondere bei Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung. Außer bei Patienten, die mit Cisplatin in Dosierungen über 60 mg/m^2 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.

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

Antihistaminika, Phenothiazine 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, Phenothiazine, Thioxanthene oder Trimethobenzamide.

Kombinierte Anwendung von Pyroxidin 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.
Antikonvulsiva/Antiepileptika
Serumkonzentrationen von Antikonvulsiva können während der Behandlung mit Cisplatin im subtherapeutischen Bereich bleiben. Zum Beispiel kann bei Patienten, die Cisplatin in Kombination mit Phenytoin erhalten, der Phenytoin-Spiegel im Serum vermindert sein. Dies ist vermutlich auf eine

reduzierte Resorption und/oder erhöhte Metabolisierung zurückzuführen. Die Phenytoin-Werte im Plasma sollten überwacht und die Dosis entsprechen angepasst werden.

Antigichtmittel
Cisplatin kann die Harnsäurekonzentration im Blut erhöhen, sodass bei Patienten, die gleichzeitig Antigichtmittel wie Allopurinol, Colchicin, Probenecid oder Sulfinpyrazon erhalten, eine Dosisanpassung dieser Arzneimittel erforderlich sein kann, um Hyperurikämie und Gicht zu kontrollieren.

Cisplatin kann mit Aluminium interagieren (siehe Abschnitt 4.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter / Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen
Aufgrund des genotoxischen Potenzials von Cisplatin (siehe Abschnitt 5.3) müssen Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit Cisplatin und für 7 Monate nach Beendigung der Behandlung wirksame Verhütungsmaßnahmen ergreifen.
Männern wird empfohlen, während der Behandlung mit Cisplatin und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung wirksame empfängnisverhütende Maßnahmen zu ergreifen und keine Kinder zu zeugen.

Schwangerschaft
Es liegen keine ausreichenden Daten über die Anwendung von Cisplatin bei Schwangeren vor, aber aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften steht Cisplatin im Verdacht, schwerwiegende Geburtsfehler zu verursachen. Studien an Tieren haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Cisplatin darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der Arzt hält das Risiko für die jeweilige Patientin gerechtfertigt.

Stillzeit
Cisplatin geht in die Muttermilch über. Cisplatin ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3)

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

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 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), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle unerwünschter Arzneimittelwirkungen aus der klinischen Phase oder Anwendungsbeobachtung

Systemorganklasse	**Häufigkeit**	**Unerwünschte Arzneimittelwirkung**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nicht bekannt	Infektion[a]
	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 nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Selten	Akute Leukämie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Anaphylaktoide[b] Reaktion
Endokrine Erkrankungen	Nicht bekannt	Erhöhung der Serumamylase, Syndrom der inadäquaten Sekretion von Adiuretin (SIADH)
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, Leukoenzephalopathie, reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-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
Herzerkrankungen	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 Unterhautgewebes	Nicht bekannt	Hautausschlag, Alopezie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Nicht bekannt	Muskelkrämpfe
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nicht bekannt	Akute Niereninsuffizienz, Nierenversagen[c], Tubulopathie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	Anomale Spermatogenese
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Fieber
	Nicht bekannt	Asthenie, Unwohlsein, Extravasation an der Injektionsstelle[d]

[a]: Infektionskomplikationen führten bei einigen Patienten zum Tod.
[b]: Symptome umfassen Gesichtsödem, Hautrötung, pfeifendes Atmen, Bronchospasmus, Tachykardie und Hypotension, werden in der UAW-Häufigkeitstabelle in Klammern für anaphylaktoide Reaktionen angegeben.
[c]: Erhöhte Konzentrationen von BUN und Kreatinin, Serum-Harnsäure und/oder eine Verminderung der Kreatinin-Clearance werden unter Niereninsuffizienz/-versagen zusammengefasst.
[d]: lokale Toxizität des Weichteilgewebes einschließlich Gewebezellulitis, Fibrose und Nekrose (häufig), Schmerzen (häufig), Ödeme (häufig) und Erytheme (häufig) als Folge einer Extravasation.

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.

Akute Cisplatin-Überdosierung kann zu einer Verstärkung der erwarteten toxischen Wirkungen wie Niereninsuffizienz, Leberinsuffizienz, schweren neurosensorischen Toxizitäten (Taubheit), Augentoxizität (einschließlich Netzhautablösung), signifikante Myelosuppression, unbehandelbare Übelkeit und Erbrechen und/oder Neuritis verursachen. Auch der Tod kann eintreten. Nierenfunktion, Herz-Kreislauf-Funktion und Blutbild sollten täglich überwacht werden, um die potenzielle Toxizität für diese Systeme zu beurteilen. Die Magnesium- und Kalziumspiegel im Serum sollten sorgfältig überwacht werden, ebenso wie die Symptome und Anzeichen einer willkürlichen Muskelreizung. Wenn sich eine symptomatische Tetanie entwickelt, sollten Elektrolytsupplemente verabreicht werden. Auch die Leberenzyme und die Harnsäure im Serum sollten nach einer akuten Überdosierung täglich kontrolliert werden.

Für eine Cisplatin-Überdosierung gibt es kein spezifisches Gegenmittel. Die Hämodialyse ist nur bis zu 3 Stunden nach der Verabreichung wirksam, wenn auch nur teilweise. Wenn die Hämodialyse 4 Stunden nach der Überdosierung eingeleitet wird, hat dies geringe Auswirkungen auf die Elimination von Cisplatin aus dem Körper, da das Platin schnell und umfassend an Plasmaproteine gebunden wird.

Die Behandlung bei Überdosierung besteht aus allgemeinen Unterstützungsmaßnahmen.

Tritt während einer längeren Myelosuppression Fieber auf, sollte eine angemessene präsumtive Antibiotikabehandlung erfolgen, nachdem Kulturen entnommen wurden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Cisplatin ist ein platinhaltiges antineoplastisches Mittel. Cisplatin besitzt biochemische Eigenschaften, die denen bifunktioneller 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 immunsuppressive, radiosensibilisierende und antibakterielle Eigenschaften.

Die Wirkung von Cisplatin scheint zellzyklus- und zellphasenunspezifisch zu sein. Zielgewebe sind neben Tumorzellen vor allem solche, die sich durch eine schnelle Zellteilung auszeichnen, wie Knochenmark, Magen-Darm-Schleimhaut und Keimdrüsen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

<u>Resorption</u>
Cisplatin wird in der Regel intravenös verabreicht, vorzugsweise als intravenöse Infusion über 6-8 Stunden. Bei herkömmlichen intravenösen Infusionen steigen die Plasmaspiegel von Gesamtplatin allmählich an und erreichen am Ende der Infusion ihren Höhepunkt.

Durch intraperitoneale Verabreichung können steile Arzneimittel Konzentrationsgradienten zwischen intraperitonealen und Plasmaspiegeln erreicht werden

<u>Verteilung</u>
Cisplatin wird in hohem Maße von Nieren, Leber, Prostata und Darm aufgenommen. Mehr als 90 % der im Blut verbleibenden platinhaltigen Spezies wird (möglicherweise irreversibel) an Plasmaproteine gebunden. Die Penetration in den Liquor cerebrospinalis (CSF) ist gering, obwohl signifikante Mengen Cisplatin in Hirntumoren nachweisbar sind.

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.

Nach wiederholten Behandlungen scheint sich Platin im Körpergewebe zu akkumulieren und wurde in einigen Geweben noch bis zu 6 Monate nach der letzten Dosis des Medikaments nachgewiesen

<u>Biotransformation</u>

Das metabolische Schicksal von Cisplatin ist noch nicht vollständig geklärt. Die Biotransformation erfolgt durch rasche nicht-enzymatische Umwandlung in inaktive Metaboliten, die nicht eindeutig identifiziert wurden.

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. Studien zur Bestimmung der Plasma-Halbwertszeit von Gesamtplatin haben sehr große interindividuelle und zwischen den Studien bestehende Schwankungen gezeigt. In den meisten Studien wurde eine Halbwertszeit von Gesamtplatin im Plasma nach einer Cisplatin-Behandlung von etwa 5 Tagen oder länger berichtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In nicht-klinischen Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung wurden Nierenschäden, Knochenmarksdepression, gastrointestinale Störungen, Ototoxizität, Neurotoxizität und Immunsuppression bei Expositionswerten beobachtet, die den klinischen Expositionswerten entsprechen.

Nichtklinische Daten weisen darauf hin, dass Cisplatin mutagen, genotoxisch und karzinogen ist. In Studien mit wiederholter Verabreichung von bis zu 19 Wochen Dauer an Mäusen wurden Thymus-Lymphome, Adenokarzinome der Brustdrüse, Fibro-Liposarkome und Lungenadenome festgestellt. Leukämie und Nierenfibrosarkome wurden aus Studien mit wiederholter Verabreichung von bis zu 3 Wochen Dauer an Ratten gemeldet.

Nichtklinische Studien an Mäusen zeigten, dass Cisplatin direkte Schäden an den Oozyten des Primordialfollikels verursacht, die zu Apoptose und einer Verarmung der Eierstöcke führen. Cisplatin verursacht bei Mäusen Hodenschäden und eine verringerte Spermienzahl, in erster Linie durch Auswirkungen auf differenzierte Spermatogonien. Diese Ergebnisse deuten auf mögliche klinisch relevante Auswirkungen auf die männliche und weibliche Fruchtbarkeit hin, die irreversibel sein können.

Studien zur Entwicklungstoxizität deuten darauf hin, dass Cisplatin bei Mäusen und Ratten embryotoxisch und bei beiden Spezies bei ähnlichen Expositionswerten wie bei klinischen Expositionswerten teratogen ist.

Studien an Nagetieren haben gezeigt, dass eine Exposition während der Schwangerschaft zu Tumoren bei den erwachsenen Nachkommen führen kann.

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 Aluminiummetall, indem sich ein schwarzer Platinniederschlag bildet. Alle aluminium-haltigen IV-Sets, Nadeln, Katheter und Spritzen sind zu

vermeiden. In Lösungen mit Medien mit niedrigem 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

2 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 Gefrierschrank 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 Durchstechflasche 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 in der Durchstechflasche 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 Schleimhäuten 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 in der Durchstechflasche beobachtet werden, die Durchstechflasche bei Raumtemperatur (20 - 25°C) aufbewahren, bis eine klare Lösung entstanden ist. Schützen Sie den ungeöffneten Behälter vor Licht. 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: 30. Mai 2011
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15. April 2016

10. STAND DER INFORMATION

09/2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.