

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cisplatin-HAEMATO 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 enthält 10 mg Cisplatin.

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

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

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

Jeweils 1 ml Lösung enthält 3,5 mg Natrium.

Die 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 einer Strahlentherapie zur Behandlung des Zervixkarzinoms.

Cisplatin kann als Mono- oder Kombinationstherapie angewendet werden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Cisplatin ist vor der Anwendung zu verdünnen. Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

Die verdünnte Lösung darf nur als intravenöse Infusion (siehe unten) angewendet werden. Bei der Anwendung muss darauf geachtet werden, dass keine aluminiumhaltigen Materialien (intravenöse Infusionssets, Nadeln, Katheter, Spritzen) mit Cisplatin in Berührung kommen (siehe Abschnitt 6.2).

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 an-

gewendet 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 Cisplatin-Dosis 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 angewendet. Die übliche Dosis beträgt 40 mg/m² 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.

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 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 von 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 l 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 Cisplatin-Dosis bei über 60 mg/m² 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

Cisplatin ist kontraindiziert bei Patienten

- mit einer Überempfindlichkeit gegen Cisplatin, anderen platinhaltigen Arzneimitteln oder einen der sonstigen Bestandteile;
- mit einer renalen Dysfunktion (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min);
- die sich in dehydriertem Zustand befinden (zur Vorbeugung einer schwerwiegenden Nierenfunktionsstörung ist vor und nach der Anwendung eine Hydrierung erforderlich);
- mit einer Myelosuppression;
- mit einer Beeinträchtigung des Gehörs;
- mit Cisplatinbedingter Neuropathie;
- die stillen (siehe Abschnitt 4.6.);
- in Kombination mit Gelbfieberimpfstoff und prophylaktisch eingesetztem Phenytoin (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Cisplatin darf nur unter Aufsicht eines in der Anwendung von antineoplastischen Chemotherapien erfahrenen Onkologen angewendet werden.

Es ist bekannt, dass Cisplatin kumulative ototoxische, nephrotoxische und neurotoxische Wirkungen besitzt. Die durch Cisplatin hervorgerufene Toxizität kann im Fall einer Kombination mit anderen Arzneimitteln mit toxischen Wirkungen auf die genannten Organe oder Systeme noch verstärkt werden.

Vor Beginn der Behandlung mit Cisplatin sowie vor jedem neuen Behandlungszyklus ist ein Audiogramm anzufertigen (siehe Abschnitt 4.8).

Eine Nephrotoxizität lässt sich verhindern, indem vor, während und nach der intravenösen Infusion von Cisplatin für eine ausreichende Hydrierung gesorgt wird.

Das Risiko einer Nephrotoxizität vermindert sich, wenn vor und nach der Gabe von Cisplatin eine forcierte Diurese durch Hydrierung oder Hydrierung plus geeignete Diuretika erfolgt.

Hyperurikämie und Hyperalbuminämie können für eine cisplatininduzierte Nephrotoxizität prädisponieren.

Vor, während und nach der Anwendung 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 gegebenenfalls so lange aufzuschieben, bis sich die folgenden Werte wieder normalisiert haben:

- Serumkreatinin ≤ 130 µmol/l bzw. 1,5 mg/dl

Cisplatin-HAEMATO 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

HAEMATO PHARM AG

- Harnstoff < 25 mg/dl
Leukozyten > 4000/μl bzw. > 4,0 × 10⁹/l
- Thrombozyten > 100.000/μl bzw.
> 100 × 10⁹/l
- Audiogramm: Ergebnisse im Normalbereich

Es wurden anaphylaktoide Reaktionen gegenüber Cisplatin beobachtet. Diese Reaktionen lassen sich durch Gabe von Antihistaminika, Adrenalin und/oder Glukokortikoiden unter Kontrolle bringen.

Da es nach Anwendung von Cisplatin zu Neurotoxizität gekommen ist, sollten neurologische Untersuchungen vorgenommen werden.

Bei Patienten mit einer nicht durch Cisplatin bedingten peripheren Neuropathie ist besondere Vorsicht geboten.

Auch bei Patienten mit akuten bakteriellen oder viralen Infektionen sollte besondere Vorsicht walten.

Im Fall einer Extravasation:

- Die Infusion von Cisplatin sofort beenden;
- Die Nadel nicht bewegen, das Extravasat aus dem Gewebe absaugen und mit Natriumchloridlösung 0,9 % spülen (falls Lösungen mit höheren Cisplatinkonzentrationen als empfohlen angewendet wurden, siehe Abschnitt 6.6.).

Nach der Anwendung von Cisplatin treten häufig Übelkeit, Erbrechen und Durchfall auf (siehe Abschnitt 4.8). Diese Symptome verschwinden bei den meisten Patienten nach 24 Stunden. Eine weniger stark ausgeprägte Übelkeit sowie Anorexie können nach der Behandlung über bis zu sieben Tage fortbestehen.

Übelkeit und Erbrechen können durch die prophylaktische Gabe eines Antiemetikums gelindert oder verhindert werden. Der durch Erbrechen und Durchfall bedingte Flüssigkeitsverlust muss ausgeglichen werden.

Cisplatin ist erwiesenermaßen mutagen. Außerdem kann die Substanz die Fruchtbarkeit beeinträchtigen. Von anderen antineoplastischen Substanzen weiß man, dass sie kanzerogen sind. An diese Möglichkeit sollte auch bei einer Langzeitanwendung von Cisplatin gedacht werden.

Kontrazeptive Maßnahmen für männliche und weibliche Patienten während und für mindestens 6 Monate nach der Behandlung mit Cisplatin: siehe Abschnitt 4.6.

Cisplatin-HAEMATO enthält 0,154 mmol (9 mg) Natrium pro ml. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarmer) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Effekte der myelosuppressiven Aktivität von Cisplatin werden bei gleichzeitiger Behandlung mit myelosuppressiven Arzneimitteln oder einer Strahlentherapie noch verstärkt.

Wenn zugleich eine Behandlung mit Antihypertonika erfolgt, die Furosemid, Hydrala-

zin, Diazoxid oder Propranolol enthalten, wird das Auftreten einer cisplatinbedingten Nephrotoxizität begünstigt.

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 jeweiligen Organe 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.

Es kann erforderlich sein die Dosis von Allopurinol, Colchicin, Probenecid oder Sulfapyrazon anzupassen, wenn diese zusammen mit Cisplatin angewendet werden, da Cisplatin einen Anstieg der Harnsäurekonzentration im Blut induziert.

Außer bei Patienten, die eine Cisplatinosis von mehr als 60 mg/m² erhalten und deren Harnausscheidung unter 1000 ml in 24 Stunden liegt, sollte in Anbetracht einer möglichen Schädigung des Nierentrakts und Ototoxizität keine forcierte Diurese mit Schleifendiuretika erfolgen.

Eine gleichzeitige Behandlung mit Antihistaminika, Buclizin, Cyclizin, Loxapin, Meclozin, Phenothiazinen, Thioxanthenen oder Trimethobenzamiden, kann die Symptome einer Ototoxizität (wie Schwindel und Tinnitus) maskieren.

Die gleichzeitige Anwendung von Ifosfamid führt zu einer gesteigerten Proteinausscheidung.

Berichten zufolge ist die Ototoxizität von Cisplatin bei gleichzeitiger Anwendung von Ifosfamid stärker ausgeprägt, wobei Ifosfamid allein nicht ototoxisch ist.

In einer randomisierten Studie an Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom wirkte sich die gleichzeitige Behandlung mit Pyridoxin und Hexamethylmelamin negativ auf das therapeutische Ansprechen aus.

Cisplatin kann in Kombination mit Bleomycin und Vinblastin ein Raynaud-Phänomen herbeiführen.

Es hat sich gezeigt, dass eine Behandlung mit Cisplatin vor einer Paclitaxel-Infusion die Clearance von Paclitaxel um 70–75 % vermindern und damit die Neurotoxizität verstärken kann (bei mindestens 70 % der Patienten).

In einer Studie an Krebspatienten mit metastasierten oder fortgeschrittenen Tumoren induzierte die Kombination von Docetaxel und Cisplatin eine schwerere Neurotoxizität (dosisabhängig und sensorisch) als die jeweiligen Einzelsubstanzen in vergleichbarer Dosierung.

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.

Cisplatin kann die Resorption von Phenytoin vermindern, was zu einer verringerten Epilepsiekontrolle führt, wenn eine gleichzeitige

Behandlung mit Phenytoin erfolgt. Während der Cisplatin-Therapie ist das Einleiten einer neuen antikonvulsiven Behandlung mit Phenytoin streng kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Chelatbildner wie Penicillamin können die Wirksamkeit von Cisplatin herabsetzen.

Die hohe intraindividuelle Variabilität der Gerinnbarkeit des Blutes bei Erkrankungen sowie die möglichen Wechselwirkungen zwischen oralen Antikoagulanzen und einer Antitumor-Chemotherapie erfordern eine engmaschigere Überwachung der INR-Werte (Prothrombin-Zeit).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Cisplatin und Ciclosporin ist eine verstärkte Immunsuppression und das damit verbundene Risiko einer Lymphoproliferation in Betracht zu ziehen.

Innerhalb von drei Monaten nach dem Ende der Cisplatinbehandlung sollten keine viralen Lebendvakzinen angewendet werden.

Eine Gelbfieberimpfung ist angesichts des Risikos einer tödlichen Impferkrankung streng kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Cisplatin bei Schwangeren vor. Allerdings muss angesichts der pharmakologischen Wirkungen damit gerechnet werden, dass Cisplatin schwerwiegende Geburtsfehler verursacht. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität und transplazentare Kanzerogenität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Cisplatin darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Frauen im gebärfähigen Alter und männliche Patienten müssen während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung praktizieren. Patienten, die nach der Behandlung mit Cisplatin Kinder bekommen möchten, sollten sich einer präkonzeptionellen Beratung unterziehen. Cisplatin kann eine vorübergehende oder bleibende Unfruchtbarkeit verursachen. Daher kann eine Kryokonservierung von Spermien erwogen werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Stillzeit

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

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.

Aufgrund des Nebenwirkungsprofils (Zentralnervensystem und Sinnesorgane) sind geringfügige bis mittelstarke Auswirkungen auf die Fähigkeit zum Steuern eines Fahrzeugs und Bedienen von Maschinen jedoch nicht auszuschließen. Von solchen Wirkungen (z. B. Schläfrigkeit, Erbrechen) betroffene Patienten dürfen kein Fahrzeug steuern und keine Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind dosisabhängig und können kumulativ sein.

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

Infektionen und parasitäre Erkrankungen**Häufig:**

Infektionen, Sepsis.

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)**Selten:**

Cisplatin erhöht das Risiko einer sekundären Leukämie. Das Risiko einer sekundären Leukämie ist dosis-, aber nicht alters- oder geschlechtsabhängig.

Kanzerogenität ist theoretisch möglich (aufgrund des Wirkmechanismus von Cisplatin).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems**Sehr häufig:**

Bei 25–30 % der mit Cisplatin behandelten Patienten werden eine dosisabhängige, kumulative und zumeist reversible Leukopenie, Thrombozytopenie und Anämie beobachtet.

Häufig:

Ungefähr 14 Tage nach der Anwendung kommt es häufig zu einer beträchtlichen Verminderung der Leukozytenzahl (weniger als $1,5 \times 10^9/l$ bei 5 % der Patienten). Nach rund 21 Tagen ist ein Abfallen der Thrombozytenzahl zu verzeichnen (weniger als 10 % der Patienten zeigen eine Gesamtzahl von unter $50 \times 10^9/l$) (die Erholungsphase dauert etwa 39 Tage). Zu einer Anämie (Verminderung des Hämoglobins um mindestens 2 g) kommt es ungefähr ebenso häufig, allerdings setzt diese später ein als eine Leukopenie oder Thrombozytopenie.

Selten:

Es wurde eine Coombs-positive hämolytische Anämie gemeldet, die sich nach Absetzen von Cisplatin als reversibel erwiesen hat. In der Literatur wurde über eine möglicherweise durch Cisplatin verursachte Hämolyse berichtet. Nach der Anwendung von hohen Dosen Cisplatin kann es zu schwe-

rem Knochenmarkversagen kommen (einschließlich Agranulozytose und/oder aplastischer Anämie).

Sehr selten:

Thrombotische Mikroangiopathie in Kombination mit einem hämolytischen urämischem Syndrom.

Erkrankungen des Immunsystems**Gelegentlich:**

Eine Überempfindlichkeitsreaktion kann sich in Form eines Ausschlags, einer Urtikaria, eines Erythems oder eines allergischen Pruritus äußern.

Selten:

Über anaphylaktische Reaktionen wurden berichtet; berichtet wurde über Hypotonie, Tachykardie, Dyspnoe, Bronchospasmus, Gesichtssödem und Fieber.

Gegebenenfalls ist eine Behandlung mit Antihistaminika, Epinephrin (Adrenalin) und Steroiden erforderlich.

Eine Immunsuppression wurde dokumentiert.

Endokrine Erkrankungen**Sehr selten:**

Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen**Selten:**

Hypomagnesiämie, Hypocalcämie, Hyponatriämie, Hypophosphatämie und Hypokaliämie mit Muskelspasmen und/oder EKG-Veränderungen treten infolge einer durch Cisplatin bedingten Nierenschädigung auf, wodurch die tubuläre Resorption von Kationen vermindert wird.

Hypercholesterinämie.

Anstieg der Amylase im Blut.

Sehr selten:

Erhöhung der Eisenwerte im Blut.

Erkrankungen des Nervensystems**Häufig:**

Eine durch Cisplatin verursachte Neurotoxizität ist durch eine periphere Neuropathie (typischerweise bilateral und sensorisch) und selten durch einen Verlust der Geschmacks- oder taktilen Funktion bzw. durch eine retrobulbäre Neuritis des Sehnervs mit verminderter Sehschärfe und zerebraler Dysfunktion (Verwirrtheit, Disarthrie, in Einzelfällen kortikale Erblindung, Gedächtnisverlust, Paralyse) gekennzeichnet. L'Hermite-Zeichen, autonome Neuropathie und Myelopathie des Rückenmarks wurden gemeldet.

Selten:

Zerebrale Störungen (einschließlich akuter zerebrovaskulärer Komplikationen, zerebraler Arteritis, Verschluss der Arteria carotis und Enzephalopathie).

Sehr selten:

Krampfanfälle.

Wenn eines der oben genannten zerebralen Symptome auftritt, muss die Anwendung von Cisplatin sofort beendet werden. Eine durch Cisplatin bedingte Neurotoxizität kann reversibel sein. Allerdings erweist sich diese Toxizität nach Absetzen der Behandlung bei 30–50 % der Patienten als irreversibel. Neurotoxizität kann bereits nach der ersten Dosis von Cisplatin, aber auch erst nach einer langfristigen Therapie auftreten. Bei Patienten, die in hohen Dosen oder über einen

langen Zeitraum mit Cisplatin behandelt werden, kann sich eine schwere Neurotoxizität entwickeln.

Augenerkrankungen**Selten:**

Erblindung während einer Kombinationsbehandlung mit Cisplatin. Nach Gabe von hoch dosiertem Cisplatin war eine Beeinträchtigung des Farbensehens und der Augenbewegungen zu verzeichnen.

Sehr selten:

Nach der Behandlung mit Cisplatin wurden ein Papillenödem, eine optische Neuritis und eine kortikale Erblindung beobachtet. In einem Fall war nach einer Kombinationschemotherapie mit anschließender Gabe von Cisplatin eine unilaterale retrobulbäre Neuritis des Sehnervs mit verminderter Sehschärfe zu beobachten.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths**Sehr häufig:**

Bei ungefähr 31 % der Patienten, die mit 50 mg/m² Cisplatin behandelt wurden, ist es zu einer Beeinträchtigung des Gehörs gekommen. Dieser Defekt ist kumulativ, kann reversibel sein und ist zuweilen auf ein Ohr beschränkt. Eine Ototoxizität manifestiert sich in Form eines Tinnitus und/oder einer Beeinträchtigung des Gehörs bei höheren Frequenzen (4000–8000 Hz). Eine Beeinträchtigung des Gehörs bei Frequenzen von 250–2000 Hz (normaler Hörbereich) war bei 10 bis 15 % der Patienten zu dokumentieren.

Häufig:

Es kann zu Taubheit und vestibulärer Toxizität in Kombination mit Vertigo kommen. Eine vorherige oder simultane kraniale Bestrahlung erhöht das Risiko eines Hörverlusts.

Selten:

Die Patienten können die Fähigkeit zu einer normalen Konversation verlieren. Eine cisplatinbedingte Beeinträchtigung des Gehörs kann bei Kindern und älteren Patienten schwerwiegend sein (siehe Abschnitt 4.4).

Herzerkrankungen**Häufig:**

Eine Arrhythmie einschließlich Bradykardie, Tachykardie und anderer EKG-Befunde wie ST-Strecken-Veränderungen, Zeichen einer Myokardischämie wurden insbesondere in Kombination mit anderen zytotoxischen Substanzen beobachtet.

Selten:

Es kann zu Hypertonie und Myokardinfarkt kommen, sogar einige Jahre nach der Chemotherapie. Schwere koronare Herzkrankheit.

Sehr selten:

Nach Behandlung mit Cisplatin in Kombination mit anderen zytotoxischen Substanzen wurde über Herzstillstand berichtet.

Gefäßerkrankungen**Häufig:**

Nach intravenöser Gabe kann es an der Injektionsstelle zu einer Phlebitis kommen.

Sehr selten:

Mit der Cisplatin-Chemotherapie waren Gefäßerkrankungen (zerebrale oder Myokardischämie, Beeinträchtigung der peripheren Zirkulation in Zusammenhang mit dem Raynaud-Phänomen) assoziiert.

Cisplatin-HAEMATO 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

HAEMATO PHARM AG

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig:

Dyspnoe, Pneumonie und respiratorisches Versagen.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig:

Anorexie, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall treten zwischen 1 und 4 Stunden nach Anwendung von Cisplatin auf (siehe Abschnitt 4.4.).

Gelegentlich:

Metallische Ablagerung auf dem Zahnfleisch.

Selten:

Stomatitis, Durchfall.

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig:

Reversible Leberfunktionsstörung mit erhöhten Transaminasen und Bilirubinspiegeln im Blut.

Selten:

Es wurden verminderte Albuminspiegel im Blut verzeichnet, die möglicherweise mit der Cisplatinbehandlung in Verbindung standen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig:

Nach intravenöser Gabe kann es an der Injektionsstelle zu Erythemen und Hautulcerationen kommen.

Gelegentlich:

Alopezie.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr häufig:

Nierenversagen nach Einzel- oder Mehrfachgaben von Cisplatin. Nach einer mittelhohen Einzeldosis von Cisplatin (20 mg/m² bis <50 mg/m²) kann es zu einer leichten, reversiblen renalen Dysfunktion kommen. Die Behandlung mit einer hohen Einzeldosis (50–120 mg/m²) oder eine wiederholte tägliche Anwendung von Cisplatin kann zu Nierenversagen mit tubulärer renaler Nekrose kommen, die sich in Form einer Urämie oder Anurie manifestiert. Ein Nierenversagen kann irreversibel sein.

Die Nephrotoxizität ist kumulativ und kann 2–3 Tage oder zwei Wochen nach der ersten Dosis von Cisplatin auftreten. Die Kreatinin- und Harnstoffspiegel im Serum können ansteigen. Bei 28–36 % der Patienten ohne hinreichende Hydrierung war nach einer Einzeldosis von 50 mg/m² Cisplatin eine Nephrotoxizität zu beobachten (siehe Abschnitt 4.4.).

Eine Hyperurikämie kann asymptomatisch verlaufen oder in Form von Gicht in Erscheinung treten. Über Hyperurikämie wurde bei 25–30 % der Patienten in Verbindung mit Nephrotoxizität berichtet. Hyperurikämie und Hyperalbuminämie können für eine cisplatininduzierte Nephrotoxizität prädisponieren.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Gelegentlich:

Abnorme Spermatogenese und Ovulation sowie schmerzhafte Gynäkomastie.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Sehr häufig:

Fieber.

Häufig:

Nach intravenöser Gabe kann es an der Injektionsstelle zu einem lokalisierten Ödem und zu Schmerzen kommen.

Gelegentlich:

Schluckauf, Asthenie, Unwohlsein.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung äußert sich in Form der oben genannten Nebenwirkungen in übermäßig starker Ausprägung. Die Toxizität kann sich durch eine wirksame Hydrierung und osmotische Diurese vermindern lassen, sofern diese Maßnahmen unverzüglich nach der Überdosierung ergriffen werden.

Im Fall einer Überdosierung (≥ 200 mg/m²) kann es zu direkten Wirkungen auf das Atemzentrum kommen, die aufgrund einer Passage der Bluthirnschranke zu lebensbedrohlichen Störungen der Atmung und des Säure-Basen-Gleichgewichts führen können.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Cisplatin ist eine anorganische Verbindung, die ein Schwermetall enthält [cis-Diammin-dichloridoplatin(II)]. Es hemmt die DNA-Synthese durch Bildung von Vernetzungen der DNA-Stränge. Die Protein- und RNA-Synthese werden 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. Die onkologischen Eigenschaften von Cisplatin sind vergleichbar mit denjenigen alkylierenden Substanzen. Cisplatin besitzt außerdem immunsuppressive, radiosensibilisierende und antibakterielle Eigenschaften.

Die Wirkung von Cisplatin ist scheinbar Zellzyklus unspezifisch. Die zytotoxische Wirkung von Cisplatin beruht auf einer Bindung an alle DNA-Basen, wobei die N-7-Position von Guanin und Adenosin bevorzugt werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intravenöser Anwendung wird Cisplatin rasch in allen Geweben verteilt; Cisplatin dringt schlecht in das Zentralnervensystem ein. Die höchsten Konzentrationen werden in Leber, Nieren, Harnblase, Muskelgewebe, Haut, Hoden, Prostata, Pankreas und Milz erreicht.

Nach intravenöser Anwendung verläuft die Elimination von filterbarem, nicht-proteingebundenem Cisplatin zweiphasig, wobei die initiale und terminale Halbwertszeit bei 10–20 Minuten bzw. 32–53 Minuten liegt. Die Elimination der Platin-Gesamtmenge verläuft in drei Phasen mit einer Halbwerts-

zeit von 14 Minuten, 274 Minuten bzw. 53 Tagen.

Die Bindung von Cisplatin an Plasmaproteine beläuft sich auf 90 %.

Die Ausscheidung erfolgt überwiegend über den Harn: 27–43 % der verabreichten Dosis werden in den ersten fünf Tagen nach der Behandlung im Harn wieder gefunden. Platin wird auch über die Gallenflüssigkeit ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizität nach wiederholter Gabe

Untersuchungen zur Toxizität nach wiederholter Gabe ließen Anzeichen auf Nierenschäden, Knochenmarkdepression, gastrointestinalen Störungen und Ototoxizität erkennen.

Mutagenität und Kanzerogenität

Cisplatin hat sich in zahlreichen *In-vitro*- und *In-vivo*-Tests (Bakterientestsysteme, Chromosomenstörungen in Tierzellen und Gewebekulturen) als mutagen erwiesen. Langzeitstudien haben ergeben, dass Cisplatin bei Mäusen und Ratten kanzerogen ist.

Reproduktionstoxizität

Bei Mäusen wurde eine Gonadensuppression mit einer daraus folgenden Amenorrhoe oder Azoospermie beobachtet, die irreversibel sein und zu Infertilität führen kann. Bei weiblichen Ratten induzierte Cisplatin morphologische Veränderungen der Ovarien mit der Folge einer partiellen und reversiblen Infertilität.

Studien an Ratten haben gezeigt, dass eine Exposition während der Trächtigkeit zu Tumoren bei den adulten Nachkommen führen kann.

Cisplatin ist bei Mäusen und Ratten embryotoxisch, und bei beiden Spezies wurden Missbildungen festgestellt. Cisplatin geht in die Muttermilch über.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke
Natriumchlorid
Salzsäure (3,6 %) zur pH-Einstellung
Natriumhydroxid-Lösung (4 %) zur pH-Einstellung

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 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.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Vor dem Öffnen
– 2 Jahre

Nach Verdünnung

Die chemische und physikalische In-use-Stabilität nach Ansetzen 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. Angesetzte 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 sollten normalerweise 24 Stunden nicht überschreiten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**Unverdünnte Lösung:**

Bei 15–25 °C lagern.

Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Wenn die Lösung nicht klar erscheint oder sich ein unlösliches Präzipitat gebildet hat, darf sie nicht verwendet werden.

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

Verdünnte Lösungen nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Für 10 ml

10 ml Durchstechflasche (Braunglas, Typ I) mit Chlorobutyl-Stopfen, verschlossen mit einer transparenten weißen Flip-off-Kappe aus Aluminium.

Für 25 ml

30 ml Durchstechflasche (Braunglas, Typ I) mit Chlorobutyl-Stopfen, verschlossen mit einer transparenten weißen Flip-off-Kappe aus Aluminium.

Für 50 ml

50 ml Durchstechflasche (Braunglas, Typ I) mit Chlorobutyl-Stopfen, verschlossen mit einer transparenten weißen Flip-off-Kappe aus Aluminium.

Für 100 ml

100 ml Durchstechflasche (Braunglas, Typ I) mit 20 mm, S127–4432/50 grauen Gummi Stopfen, verschlossen mit 20 mm einer transparenten weißen Flip-off-Kappe aus Aluminium.

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

Wie bei allen antineoplastischen Substanzen hat die Handhabung von Cisplatin mit Vorsicht zu erfolgen. 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 „Abfallmaterial“.

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 Konzentrationen: 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. Es darf nur eine klare Lösung ohne Partikel angewendet werden.

NICHT mit Aluminium-haltigen Injektionsbesteck in Kontakt bringen.

NICHT unverdünnt anwenden.

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

Entsorgung

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. Arzneimittelreste sowie sämtliche Materialien, die für die Verdünnung und Anwendung verwendet wurden, sind entsprechend den für zytotoxische Substanzen geltenden Standardverfahren des Krankenhauses sowie in Übereinstimmung mit den lokalen Anforderungen für die Entsorgung von Gefahrstoffen zu vernichten.

7. INHABER DER ZULASSUNG

HAEMATO PHARM AG
Lilienthalstraße 5c
12529 Schönefeld
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

86179.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

04.06.2012

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2012

11. VERKAUFSABGRENZUNG

verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin