

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

**Cisplatin Teva®** 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

**Cisplatin Teva®** 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 1 mg Cisplatin pro ml.

Jeder 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, hellgelbe Lösung ohne sichtbare Partikel.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

**Cisplatin Teva®** 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 nicht-kleinzelligen 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 Teva®** 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 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 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.

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/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

**Cisplatin Teva®** ist kontraindiziert bei Patienten mit einer Anamnese von allergischen Reaktionen gegen Cisplatin, andere platinhaltige Arzneimittel oder einen der sonstigen Bestandteile der Zubereitung.

**Cisplatin Teva®** ist kontraindiziert bei Patienten mit einer Myelosuppression, cisplatinbedingter Neuropathie, dehydrierten Patienten (zur Vorbeugung einer schwerwiegenden Nierenfunktionsstörung ist vor und nach der Anwendung eine Hydrierung erforderlich), sowie bei Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) oder einer Beeinträchtigung des Gehörs, da **Cisplatin Teva®** nephrotoxisch und neurotoxisch (insbesondere ototoxisch) ist. Wenn Leiden dieser Art vorliegen, kann es zu einer kumulativen Toxizität kommen.

Während einer Behandlung mit Cisplatin darf nicht gestillt werden.

Die gleichzeitige Verabreichung von Gelbfieberimpfstoff ist kontraindiziert.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Cisplatin reagiert mit metallischem Aluminium, indem sich ein schwarzer Platin-Niederschlag bildet. Alle aluminiumhaltigen IV-Sets, Nadeln, Katheter und Spritzen sind zu vermeiden.

Die Verabreichung von **Cisplatin Teva®** darf nur unter strenger Überwachung durch einen qualifizierten Arzt erfolgen, der auf die Anwendung von Chemotherapeutika spezialisiert ist.

Eine geeignete Überwachung und Durchführung der Behandlung sowie das Management der damit verbundenen Komplikationen sind nur dann möglich, 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 bzw. 1,5 mg/dl
- Harnstoff < 25 mg/dl
- Leukozyten > 4.000/µl bzw. > 4,0 × 10<sup>9</sup>/l
- Thrombozyten > 100.000/µl bzw. > 100 × 10<sup>9</sup>/l
- Audiogramm: Ergebnisse im Normalbereich.

#### Nephrotoxizität

**Cisplatin Teva®** verursacht eine schwere kumulative Nephrotoxizität. Mit einer Harnausscheidung von mindestens 100 ml/Stunde kann die Nephrotoxizität von Cisplatin minimiert werden. Dies kann durch eine Hydrierung mit 2 Litern einer geeigneten intravenösen Lösung vor Verabreichung von Cisplatin und eine weitere Hydrierung nach Verabreichung (empfohlen werden

## Cisplatin Teva® 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

TEVA

2.500 ml/m<sup>2</sup>/24 h) erreicht werden. Wenn eine starke Hydrierung nicht ausreicht, um eine entsprechende Harnausscheidung aufrechtzuerhalten, kann ein osmotisches Diuretikum (z. B. Mannitol) verabreicht werden.

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.

### Neuropathien

Es wurde über Fälle von schwerer Neuropathie berichtet.

Diese Neuropathien können irreversibel sein und sich in Form von Parästhesien, Areflexie sowie als Verlust der propriozeptiven Sensibilität und Vibrationsgefühl manifestieren. Auch über den Verlust motorischer Funktionen wurde berichtet. Neurologische Untersuchungen müssen regelmäßig durchgeführt werden.

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

### Ototoxizität

Bei ungefähr 31 % der Patienten, die mit einer Einzeldosis von 50 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin behandelt wurden, ist eine Ototoxizität aufgetreten. Eine Ototoxizität manifestiert sich in Form eines Tinnitus und/oder einer Beeinträchtigung des Gehörs bei höheren Frequenzen (4000–8000 Hz). Gelegentlich kann es zu einer Abnahme der Hörfähigkeit im Bereich der Konversationslautstärke kommen. Bei Kindern, die mit Cisplatin behandelt werden, kann eine Ototoxizität stärker ausgeprägt sein. Der Hörverlust kann unilateral oder bilateral sein, und Häufigkeit und Schweregrad steigen für gewöhnlich bei wiederholter Anwendung an; in seltenen Fällen wurde jedoch über das Auftreten von Taubheit nach der ersten Dosis von Cisplatin berichtet. Das Risiko für eine Ototoxizität kann sich durch eine vorherige oder simultane kraniale Bestrahlung erhöhen und hängt möglicherweise mit der maximalen Plasmakonzentration von Cisplatin zusammen. Es ist unklar, ob eine cisplatininduzierte Ototoxizität reversibel ist. Vor Einleitung der Cisplatin-Therapie sowie vor Verabreichung weiterer Dosen sind sorgfältige audiometrische Kontrollen durchzuführen. Auch über das Auftreten von vestibulärer Toxizität wurde berichtet (siehe „Nebenwirkungen“).

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

### Allergische Reaktionen

Wie bei anderen platinhaltigen Produkten kann es zu Überempfindlichkeitsreaktionen kommen, die zumeist während der Infusion auftreten und eine Beendigung der Infusion sowie eine angemessene symptomatische Behandlung erfordern. Bei allen Platinverbindungen traten Kreuzreaktionen auf, die in manchen Fällen letal verliefen (siehe „Nebenwirkungen“ und „Gegenanzeigen“). Es wurden anaphylaktoide Reaktionen gegenüber Cisplatin beobachtet. Diese Reaktionen lassen sich durch Gabe von Antihis-

taminika, Adrenalin und/oder Glukokortikoiden unter Kontrolle bringen.

### Leberfunktion und hämatologische Parameter

Die hämatologischen Parameter und die Leberfunktion müssen in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden.

### Kanzerogenes Potential

Beim Menschen fiel in seltenen Fällen das Auftreten einer akuten Leukämie mit der Anwendung von **Cisplatin Teva®** zusammen, wobei diese Erkrankung im Allgemeinen mit anderen leukämogenen Substanzen assoziiert ist.

**Cisplatin Teva®** besitzt bakterielle Mutagenität und führt in tierischen Zellkulturen zu Chromosomenaberrationen. Eine kanzerogene Wirkung ist möglich, wurde aber nicht nachgewiesen. **Cisplatin Teva®** wirkt bei der Maus teratogen und embryotoxisch.

### Reaktionen an der Injektionsstelle

Während der Verabreichung von Cisplatin kann es zu Reaktionen an der Injektionsstelle kommen. Aufgrund der Möglichkeit einer Extravasation wird empfohlen, die Infusionsstelle während der Verabreichung des Arzneimittels sorgfältig auf etwaige Infiltrationen zu kontrollieren. Eine spezifische Behandlung solcher Extravasationsreaktionen ist zurzeit nicht bekannt.

Bei Patienten mit akuten bakteriellen oder viralen Infektionen ist besondere Vorsicht geboten.

### Warnhinweis

Diese zytostatische Substanz besitzt eine ausgeprägtere Toxizität als die für gewöhnlich im Rahmen der antineoplastischen Chemotherapie angewendeten Mittel.

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.

Die besonders kumulative Nephrotoxizität ist schwerwiegend und erfordert spezielle Vorsichtsmaßnahmen während der Anwendung (siehe „Nebenwirkungen“ und „Anwendung“).

Nach der Anwendung von Cisplatin treten häufig Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö 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 stark sein und eine angemessene Behandlung mit Antiemetika erforderlich machen. Übelkeit und Erbrechen können durch die prophylaktische Gabe eines Antiemetikums gelindert oder verhindert werden. Der durch Erbrechen und Durchfall bedingte Flüssigkeitsverlust muss ausgeglichen werden.

Auch im Hinblick auf Ototoxizität, Myelosuppression und anaphylaktische Reaktionen muss eine engmaschige Überwachung erfolgen (siehe „Nebenwirkungen“).

*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.*

### Vorbereitung der intravenösen Lösung

#### Warnhinweis

Wie bei allen anderen potentiell toxischen Produkten hat die Handhabung der Cisplatin-Teva-Lösung mit Vorsicht zu erfolgen. Bei unbeabsichtigtem Kontakt mit dem Produkt kann es zu Hautläsionen kommen. Es wird empfohlen, Schutzhandschuhe zu tragen. Falls die Cisplatin-Lösung (**Cisplatin Teva®**) in Kontakt mit der Haut oder den Schleimhäuten kommt, sollen die Haut oder die Schleimhäute ausgiebig mit Wasser und Seife abgewaschen werden.

Es wird empfohlen, die entsprechenden Richtlinien zur Handhabung und Entsorgung zytostatischer Substanzen zu beachten.

Vor der Verabreichung ist die Lösung zu überprüfen – es darf nur eine klare Lösung ohne Partikel angewendet werden.

Dieses Arzneimittel enthält 3,5 mg Natrium pro ml Lösung zur Injektion oder Infusion. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter natriumkontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarter) Diät.

## 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 Niere 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 renale Toxizität von Ifosamid kann bei gleichzeitiger Anwendung von Cisplatin oder bei Patienten, die zuvor Cisplatin erhalten haben, 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.

Durch eine gleichzeitige Behandlung mit Antihypertonika, die Furosemid, Hydralazin, Diazoxid oder Propranolol enthalten, kann das Auftreten einer cisplatinbedingten Nephrotoxizität begünstigt werden.

Es kann erforderlich sein, die Dosis von Allopurinol, Colchicin, Probenecid oder Sulfipyrazon anzupassen, wenn diese zusammen

mit Cisplatin angewendet werden, da Cisplatin einen Anstieg der Harnsäurekonzentration im Blut induziert.

Außer bei Patienten, die eine Cisplatin-Dosis von mehr als 60 mg/m<sup>2</sup> erhalten und deren Harnausscheidung unter 1000 ml in 24 Stunden liegt, sollte in Anbetracht einer möglichen Schädigung des Nierentrakts keine forcierte Diurese mit Schleifendiuretika erfolgen.

Die gleichzeitige Anwendung von Ifosfamid führt zu einer gesteigerten Proteinausscheidung.

#### Ototoxische Substanzen

Bei gleichzeitiger Gabe von ototoxischen Arzneimitteln (z. B. Aminoglykoside, Schleifendiuretika) wird der toxische Effekt von Cisplatin auf die Hörfunktion potenziert. Außer bei Patienten, die eine Cisplatin-Dosis von mehr als 60 mg/m<sup>2</sup> 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.

Ifosfamid kann den cisplatinbedingten Hörverlust potenzieren.

#### Abgeschwächte Lebendvakzine

Eine Gelbfieberimpfung ist angesichts des Risikos einer tödlichen Impferkrankung streng kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Angesichts des Risikos einer generalisierten Erkrankung ist es ratsam, einen inaktiven Impfstoff zu verwenden, falls ein solcher verfügbar ist.

Innerhalb von drei Monaten nach dem Ende der Cisplatin-Behandlung sollten keine viralen Lebendvakzine angewendet werden.

#### Orale Antikoagulanzen

Bei gleichzeitiger Anwendung oraler Antikoagulanzen wird zu einer regelmäßigen Überwachung der INR-Werte geraten.

#### Antihistaminika, Phenothiazine und andere

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

#### Antikonvulsiva

Während der Behandlung mit Cisplatin können die Serumkonzentrationen antikonvulsiver Medikamente auf subtherapeutischen Konzentrationen bleiben.

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.).

#### Pyridoxin + Altretramin

In einer randomisierten Studie zur Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms wurde die Ansprechzeit durch die gleichzeitige Anwendung von **Cisplatin Teva®** und einer Kombination aus Pyridoxin und Altretramin (Hexamethylmelamin) ungünstig beeinflusst.

#### Paclitaxel

Eine Behandlung mit Cisplatin vor einer Paclitaxel-Infusion kann die Clearance von Paclitaxel um 33 % vermindern und damit die Neurotoxizität verstärken.

#### Andere

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

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

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.

Chelatbildner wie Penicillamin können die Wirksamkeit von Cisplatin herabsetzen.

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

### 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).

Bei Anwendung während der Schwangerschaft kann **Cisplatin Teva®** zu toxischen Wirkungen beim ungeborenen Kind führen. Cisplatin darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

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

Falls bei Patienten nach Beendigung der Behandlung ein Kinderwunsch besteht, sollte eine genetische Beratung erfolgen.

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

Da Cisplatin irreversible Infertilität verursachen kann, sollten männliche Patienten, die später Vater werden möchten, vor Behandlungsbeginn hinsichtlich einer Kryokonservierung von Spermien beraten werden.

#### Stillzeit

**Cisplatin Teva®** 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. Nichtsdestoweniger kann aufgrund des Nebenwirkungsprofils (z. B. Neurotoxizität, Wirkungen auf das Zentralnervensystem und bestimmte Sinnesorgane) die Fähigkeit zum Steuern eines Fahrzeugs und Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein.

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 zu Grunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1000 bis < 1/100); selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1000); sehr selten (≤ 1/10 000), unbekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

#### Infektionen und parasitäre Erkrankungen

##### Häufig:

Infektionen<sup>a</sup>, Sepsis.

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

##### Selten:

Akute Leukämie. Cisplatin erhöht das Risiko einer sekundären Leukämie. Das Risiko einer sekundären Leukämie ist dosis-, aber nicht alters- oder geschlechtsabhängig. Kanzerogenität ist theoretisch möglich (auf Grund 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. Knochenmarkinsuffizienz.

##### Häufig:

Ungefähr 14 Tage nach der Anwendung kommt es häufig zu einer beträchtlichen



# Cisplatin Teva® 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

TEVA

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 schwerem Knochenmarkversagen kommen (einschließlich Agranulozytose und/oder aplastische Anämie).

## **Sehr selten:**

Thrombotische Mikroangiopathie in Kombination mit einem hämolytischen urämischem Syndrom.

## **Erkrankungen des Immunsystems**

### **Selten:**

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

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

Eine Immunsuppression wurde dokumentiert.

### **Gelegentlich:**

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

## **Endokrine Erkrankungen**

### **Selten:**

Anstieg der Amylase im Blut.

### **Sehr selten:**

Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons.

## **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen**

### **Sehr häufig:**

Hyponatriämie

### **Gelegentlich:**

Hypomagnesiämie

### **Selten:**

Hypocalcämie, 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.

### **Sehr selten:**

Erhöhung der Eisenwerte im Blut.

### **Nicht bekannt:**

Dehydrierung, Hyperurikämie, Tetanie

## **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 akute zerebrovaskuläre Komplikationen, zerebrale Arteritis, Verschluss der Arteria carotis und Enzephalopathie), Konvulsionen, Leukoencephalopathie, reversibles posteriores Leukoencephalopathiesyndrom.

### **Sehr selten:**

Krampfanfälle.

### **Nicht bekannt:**

Zerebrovaskulärer Insult, hämorrhagischer Insult, ischämischer Insult, Ageusie.

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 Kombinationstherapie mit anschließender Gabe von Cisplatin eine unilaterale retrobulbäre Neuritis des Sehnervs mit verminderter Sehschärfe zu beobachten.

### **Nicht bekannt:**

Verschwommensehen, erworbene Farbenblindheit, Papillenödem, retinale Pigmentierung.

## **Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths**

### **Sehr häufig:**

Bei ungefähr 31 % der Patienten, die mit  $50 \text{ mg/m}^2$  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 10–15 % 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.

### **Nicht bekannt:**

Herzerkrankung.

## **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.

### **Nicht bekannt:**

Thrombotische Mikroangiopathie (haemolytisch-urämisches Syndrom).

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

### **Häufig:**

Dyspnö, Pneumonie und respiratorisches Versagen.

### **Nicht bekannt:**

Lungenembolie.

## **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 Cisplatin-Behandlung 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.

**Nicht bekannt:**  
Hautausschlag

**Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen**

**Nicht bekannt:**  
Muskelkrämpfe.

**Erkrankungen der Nieren und Harnwege**

**Sehr häufig:**

Nierenversagen<sup>b</sup> nach Einzel- oder Mehrfachgaben von Cisplatin. Nach einer mittelhohen Einzeldosis von Cisplatin (20 mg/m<sup>2</sup> bis < 50 mg/m<sup>2</sup>) kann es zu einer leichten, reversiblen renalen Dysfunktion kommen. Die Behandlung mit einer hohen Einzeldosis (50–120 mg/m<sup>2</sup>) oder eine wiederholte tägliche Anwendung von Cisplatin kann zu Nierenversagen mit tubulärer renaler Nekrose führen, die sich in Form einer Urämie oder Anurie manifestiert. Ein Nierenversagen kann irreversibel sein.

Die Nephrotoxizität ist kumulativ und kann 2–3 Tage oder 2 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/m<sup>2</sup> 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.

**Nicht bekannt:**

Akutes Nierenversagen

**Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse**

**Gelegentlich:**

Abnorme Spermatogenese und Ovulation sowie schmerzhaftes Gynäkomastie.

**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**

**Sehr häufig:**

Fieber.

**Häufig:**

Extravasation an der Injektionsstelle<sup>c</sup>.

**Gelegentlich:**

Schluckauf, Asthenie, Unwohlsein.

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

<sup>b</sup> Anstieg von BUN und Kreatinin, Serum-Harnsäure und/oder Abnahme der Kreatinin-Clearance sind unter Niereninsuffizienz/-versagen zusammengefasst.

<sup>c</sup> Lokale Weichgewebetoxizität einschließlich Gewebezellulitis, -fibrose und -nekrose (häufig) Schmerzen (häufig), Ödem (häufig) und Erythem (häufig) durch 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**

**Vorsicht ist geboten, um eine unabsichtliche Überdosierung zu vermeiden.**

Eine akute Überdosierung von Cisplatin kann zu Niereninsuffizienz, Leberversagen, Taubheit, okulärer Toxizität (einschließlich Netzhautablösung), signifikanter Myelosuppression, nicht behandelbarer Übelkeit und Erbrechen und/oder Neuritis führen.

Im Fall einer Überdosierung ( $\geq 200$  mg/m<sup>2</sup>) kann es zu direkten Wirkungen auf das Atemzentrum kommen, die auf Grund einer Passage der Blut-Hirn-Schranke zu lebensbedrohlichen Störungen der Atmung und des Säure-Basen-Gleichgewichts führen können.

Eine Überdosierung kann tödlich sein.

Es gibt kein spezielles Gegenmittel zur Behandlung einer Überdosierung mit Cisplatin. Auch wenn 4 Stunden nach erfolgter Überdosierung eine Hämodialyse begonnen wird, hat dies infolge einer starken und schnellen Bindung von Cisplatin an Proteine nur einen geringen Effekt auf die Elimination von Cisplatin.

Die Toxizität kann sich durch eine wirksame Hydrierung und osmotische Diurese vermindern lassen, sofern diese Maßnahmen unverzüglich nach der Überdosierung ergriffen werden.

Die Behandlung einer Überdosierung besteht aus allgemein unterstützenden Maßnahmen.

**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-dichloridplatin[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-protein-gebundenem Cisplatin zweiphasig, wobei die initiale und terminale Halbwertszeit bei 10–20 Minuten bzw. 32–53 Minuten liegt. Die Elimination der Platin-Gesamtmenge verläuft in 3 Phasen mit einer Halbwertszeit 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 wiedergefunden. 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, gastrointestinale 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 Amenorrhö 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 1 N zur pH-Einstellung  
Natriumhydroxid 1 N zur pH-Einstellung

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht mit Aluminium in Kontakt bringen. Cisplatin reagiert mit metallischem Aluminium, indem sich ein schwarzer Platin-Niederschlag bildet. Alle aluminiumhaltigen IV-Sets,

# Cisplatin Teva® 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

TEVA

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

- 10 ml: 18 Monate
- 50 ml: 3 Jahre
- 100 ml: 3 Jahre

### Nach Verdünnung

Das Arzneimittel kann nach Verdünnung in die Infusionsflüssigkeiten wie unter Abschnitt 6.6 beschrieben über einen Zeitraum von höchstens 14 Tagen bei Raumtemperatur (15–25 °C) und vor Licht geschützt aufbewahrt werden.

Eine Exposition gegenüber Umgebungslicht ist auf höchstens 6 Stunden zu begrenzen. Wird ein Zeitraum von 6 Stunden überschritten, so müssen die Beutel sorgfältig in Aluminiumfolie verpackt werden, um den Inhalt vor Umgebungslicht zu schützen.

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 bei 2–8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

## 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.

Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3. Verdünnte Lösungen nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braune Durchstechflaschen aus Typ-I-Glas zu 10, 50 bzw. 100 ml mit Butylgummi-stopfen, Aluminiumverschluss und Plastik-Schnappdeckel.

## 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. Die Verdünnung sollte unter aseptischen Bedingungen von geschulten Personen und in besonders aus-

gewiesenen 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 Dyspno, 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 zu behandeln wie kontaminiertes Abfallmaterial. Kontaminiertes Abfallmaterial muss in speziell ausgewiesenen Abfallbehältern gelagert werden; siehe Abschnitt „Entsorgung“.

### 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 % und 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

TEVA GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

### Mitvertrieb durch

AKP-Plus Dienstleistungs- GmbH  
Hemsack 15b  
59174 Kamen

FASEDO GmbH  
Charles-de-Gaulle-Str. 4  
81737 München

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

71983.00.00

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

19.01.2010/27.09.2010

## 10. STAND DER INFORMATION

März 2015

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt