

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Cisplatin 0,5 mg/ml Lösung medac

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Wirkstoff: Cisplatin

Eine Durchstechflasche mit 20 ml Infusionslösung enthält 10 mg Cisplatin.

Eine Durchstechflasche mit 50 ml Infusionslösung enthält 25 mg Cisplatin.

Eine Durchstechflasche mit 100 ml Infusionslösung enthält 50 mg Cisplatin.

Eine Durchstechflasche mit 200 ml Infusionslösung enthält 100 mg Cisplatin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Natriumchlorid

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Infusionslösung

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

- Hodentumore
- fortgeschrittene epitheliale Ovarialkarzinome (FIGO-Stadien IIb–IV)
- kleinzellige Bronchialkarzinome
- fortgeschrittene nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome
- fortgeschrittene Ösophaguskarzinome
- Zervixkarzinome (bei Lokalrezidiven oder Fernmetastasierung)
- metastasierende und lokal rezidivierende Endometriumkarzinome
- Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches
  - bei unvorbehandelten Patienten mit inoperablen lokal fortgeschrittenen Tumoren
  - bei Lokalrezidiven und Fernmetastasierung
- fortgeschrittene Harnblasenkarzinome
- adjuvante und neoadjuvante Therapie von Osteosarkomen

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Vor und nach der Anwendung von Cisplatin ist eine ausreichende Prähydratation bzw. Posthydratation (ggf. forcierte Diurese) zu gewährleisten.

**Prähydratation**

Etwa 2–12 Stunden vor der Anwendung von Cisplatin ist eine Prähydratation mit 0,5–1,5 (2,0) Liter isotonischer Kochsalzlösung/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) als Infusion über mindestens 2–3 Stunden notwendig.

**Posthydratation**

Nach der Anwendung von Cisplatin ist für die folgenden (6–12) 24 Stunden (dosisabhängig) eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr (2–3 Liter isotonischer Kochsalzlösung/m<sup>2</sup> KOF mit 5%iger Glucoselösung im Verhältnis 1:1,5) sicherzustellen.

Das Urinvolumen sollte während der Posthydratation mindestens 100–200 ml pro Stunde betragen. Bei ungenügender Ausscheidung muss eine forcierte Diurese z. B. durch Mannitol-Gabe veranlasst werden

(aber nicht durch Gabe von Schleifendiuretika!).

**Forcierte Diurese:**

**Eine forcierte Diurese darf auf keinen Fall mit Schleifendiuretika durchgeführt werden!**

Bei ordnungsgemäßer Prä- und Posthydratation und normaler Nierenfunktion kann bei Cisplatin-Dosen unter 60 mg/m<sup>2</sup> KOF die Gabe von Mannitol zur Induktion einer Diurese durch sorgfältige Flüssigkeitsbilanzierung und Gewichtskontrolle ersetzt werden. Bei einer Flüssigkeitsretention ≥ 1000 ml muss Mannitol gegeben werden.

Bei Cisplatin-Dosen über 60 mg/m<sup>2</sup> KOF ist die intravenöse Anwendung von Mannitol (8 g/m<sup>2</sup> KOF = 40 ml/m<sup>2</sup> KOF einer 20%igen Mannitollösung) unmittelbar vor der ersten Gabe von Cisplatin unerlässlich.

Erst nach einer Urinausscheidung von wenigstens 250 ml innerhalb von 30 Minuten darf mit der Anwendung von Cisplatin begonnen werden.

Während der Therapie mit Cisplatin ist auf Elektrolytverlust, insbesondere bezüglich Kalium-, Magnesium- und Calcium-Ionen, und einen entsprechenden Ersatz zu achten.

**Dosierung**

Nachfolgend aufgeführt sind etablierte Cisplatin enthaltende Therapieprotokolle; ein Anspruch auf Vollständigkeit wird nicht erhoben.

**Hodentumore**

**Bei Erwachsenen** wird Cisplatin im Rahmen des PEB- oder des PEI-Protokolls (Cisplatin, Etoposid, Bleomycin bzw. Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid) als intravenöse Infusion über 30 Minuten in einer Dosis von 20 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) an den Tagen 1 bis 5 eines Therapiezyklus angewendet; Wiederholung alle 3 Wochen für 3–4 Zyklen.

**Bei Kindern** (ab einem Lebensalter von 2 Jahren) wird Cisplatin im Rahmen des BEP-Protokolls (Cisplatin, Etoposid, Bleomycin) oder des PVB-Protokolls (Bleomycin, Vinblastin, Cisplatin) als intravenöse 6-h-Infusion in einer Dosis von 20 mg/m<sup>2</sup> KOF an den Tagen 4 bis 8 eines Therapiezyklus angewendet; Wiederholung alle 3 Wochen für 3–4 Zyklen.

**Fortgeschrittene epitheliale Ovarialkarzinome**

Cisplatin wird im Rahmen des PT-Protokolls (Cisplatin, Paclitaxel) als intravenöse Infusion über 1 Stunde in einer Dosis von 75 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 1 eines Therapiezyklus angewendet; Wiederholung alle 3 Wochen für maximal 6 Zyklen.

**Kleinzellige Bronchialkarzinome**

Cisplatin wird im Rahmen des PE-Protokolls (Cisplatin, Etoposid) als intravenöse Infusion über 1 Stunde in einer Dosis von 80 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 1 eines Therapiezyklus angewendet; Wiederholung alle 3 Wochen für insgesamt 4 Zyklen.

**Fortgeschrittene nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome**

- In Kombination mit Paclitaxel wird Cisplatin als intravenöse Infusion über 1 Stunde in einer Dosis von 80 mg/m<sup>2</sup>

KOF an Tag 2 eines Therapiezyklus, in Kombination mit Docetaxel in einer Dosis von 75 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 1 eines Therapiezyklus angewendet; Wiederholung alle 3 Wochen.

- In Kombination mit Gemcitabin wird Cisplatin als intravenöse Infusion über 1 Stunde in einer Dosis von 100 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 1 eines Therapiezyklus angewendet; Wiederholung alle 4 Wochen.
- In Kombination mit Vinorelbin wird Cisplatin als intravenöse Infusion über 1 Stunde in einer Dosis von 80 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 1 eines Therapiezyklus angewendet; Wiederholung alle 3 Wochen.
- In Kombination mit Etoposid wird Cisplatin als intravenöse Infusion über 1 Stunde in einer Dosis von 100 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 1 eines Therapiezyklus angewendet; Wiederholung alle 3 Wochen.
- Im Rahmen des MIC-Protokolls (Mitomycin C, Ifosfamid, Cisplatin, [Mesna]) wird Cisplatin als intravenöse Infusion über 1 Stunde in einer Dosis von 50 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 1 eines Therapiezyklus angewendet; Wiederholung alle 3 (–4) Wochen.

Bezüglich der Anwendung von Cisplatin im Rahmen einer kombinierten Radio-Chemotherapie wird auf die Fachliteratur verwiesen.

**Fortgeschrittene Ösophaguskarzinome**

In Kombination mit 5-Fluorouracil wird Cisplatin als intravenöse Infusion über 2 Stunden in einer Dosis von 100 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 1 eines Therapiezyklus angewendet; Wiederholung alle 3 (–4) Wochen.

Bezüglich der Anwendung von Cisplatin im Rahmen einer kombinierten Radio-Chemotherapie wird auf die Fachliteratur verwiesen.

**Zervixkarzinome bei Lokalrezidiven oder Fernmetastasierung**

In der palliativen Behandlung von Zervixkarzinomen wird Cisplatin als Monotherapie in einer Dosis von 50–75 mg/m<sup>2</sup> KOF als intravenöse Infusion über 1–2 Stunden an Tag 1 eines Therapiezyklus angewendet; Wiederholung alle 3 Wochen für insgesamt 6 Zyklen.

**Metastasierende und lokal rezidivierende Endometriumkarzinome**

- Als Monotherapie findet Cisplatin in der palliativen Behandlung von Endometriumkarzinomen in einer Dosis von 60 mg/m<sup>2</sup> KOF als intravenöse Infusion über 1 Stunde an Tag 1 eines Therapiezyklus Anwendung; Wiederholung alle 4 Wochen.
- In Kombination mit Doxorubicin wird Cisplatin als intravenöse Infusion über 1 Stunde in einer Dosis von 50 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 1 eines Therapiezyklus angewendet; Wiederholung alle 3 Wochen für maximal 8 Zyklen.

**Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches**

**Bei unvorbehandelten Patienten mit inoperablen lokal fortgeschrittenen Tumoren**

Im Rahmen einer kombinierten Radiochemotherapie (Radiotherapie plus Cisplatin/5-Fluorouracil [RT-PF] bzw. Radiotherapie plus Cisplatin [RT-P]) wird Cisplatin als intravenöse Infusion über 1 Stunde in einer Dosis von 75 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 1 eines

# Cisplatin 0,5 mg/ml Lösung medac

**medac**

Therapiezyklus (RT-PF-Schema; Wiederholung alle 4 Wochen) bzw. 100 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 1 eines Therapiezyklus (RT-P-Schema; Wiederholung alle 3 Wochen) angewendet.

## Bei Lokalreziden und Fernmetastasierung

In Abhängigkeit vom Allgemeinzustand und eventuell vorhandenen Komorbiditäten wird Cisplatin als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationschemotherapie (Cisplatin/5-Fluorouracil) angewendet.

**Monotherapie:** Cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> KOF wöchentlich als intravenöse Infusion über 1 Stunde.

**Kombinationschemotherapie:** Cisplatin als intravenöse Infusion über 1 Stunde in einer Dosis von 100 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 1 eines Therapiezyklus; Wiederholung alle 3 Wochen.

Gegebenenfalls zusätzlich chirurgische Tumorreduktion oder lokale Bestrahlung.

## Fortgeschrittene Harnblasenkarzinome

In Kombination mit Gemcitabin wird Cisplatin als intravenöse Infusion über 1 Stunde in einer Dosis von 70 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 2 eines Therapiezyklus angewendet; Wiederholung alle 4 Wochen.

## Adjuvante und neoadjuvante Therapie von Osteosarkomen

Im Rahmen des COSS-86-Schemas wird Cisplatin in einer Dosis von 40 mg/m<sup>2</sup> KOF als intravenöse Infusion über 24 Stunden an den Tagen 3, 4 und 5 in den Wochen 5, 8, 15 und 24 des Therapieschemas angewendet.

## Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei einem Serumkreatinin > 130 µmol/l bzw. > 1,5 mg/100 ml sollte die Therapie bis zur Normalisierung der Nierenfunktion (Serumkreatinin ≤ 130 µmol/l bzw. ≤ 1,5 mg/100 ml) unterbrochen werden.

## Art und Dauer der Anwendung

Cisplatin 0,5 mg/ml Lösung medac ist zur intravenösen Anwendung bestimmt.

Es handelt sich bei Cisplatin um eine mutagene und potenziell karzinogene Substanz. Bei Zubereitung und Anwendung sind die Sicherheitsmaßnahmen für gefährliche Stoffe einzuhalten (s. Abschnitt 6.6).

Die zu verabreichende Cisplatin-Dosis wird mit 1–2 Liter isotonischer Kochsalzlösung verdünnt. Die Lösung kann 50 g Glucose und 18,75 g Mannitol pro Liter enthalten.

Injektionsnadeln oder Infusionsbestecke dürfen kein Aluminium enthalten (s. Abschnitt 6.2 „Inkompatibilitäten“).

Die Dauer der Behandlung bestimmt der behandelnde Arzt unter Berücksichtigung des Krankheitsbildes, des angewendeten Therapieprotokolls sowie der individuellen Therapiesituation.

## 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Cisplatin, andere Platinverbindungen oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

- Schwere vorbestehende Nierenfunktionsstörung (Bei weniger schwerer Einschränkung der Nierenfunktion muss eine strenge Nutzen-Risiko-Abschätzung erfolgen [siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“].)
- Eingeschränktes Hörvermögen (besonders im oberen Frequenzbereich)
- Bestehende Knochenmarksschädigung
- Exsikkose
- Cisplatin-bedingte Neuropathie
- Akute Infektionen
- Stillzeit
- Kombination mit Gelbfieberimpfstoff

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Behandlung sollte nur durch Ärzte, die in der Tumorbildung erfahren sind, in einer Klinik oder in Zusammenarbeit mit einer Klinik erfolgen.

Bei der Anwendung von Cisplatin ist eine strenge Nutzen-Risiko-Abwägung erforderlich, die auch Überlegungen zur Anwendung etwaiger gleich wirksamer nebenwirkungsärmerer Zytostatika einschließen muss.

### Nephrotoxizität

Die Nephrotoxizität stellt den dosislimitierenden Faktor für Cisplatin dar. Es kommt zu einer dosisabhängigen und bei Mehrfachgabe zunehmenden Beeinträchtigung der Nierenfunktion.

Dispositions Faktoren für die Nephrotoxizität sind eine Hyperurikämie oder Hypalbuminämie.

Die Cisplatin-induzierte Nephrotoxizität kann in eine akute Phase mit einer Elektrolytverschiebung, insbesondere Magnesiummangel im Blut sowie akuter Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate, und eine chronische Phase mit Einschränkung der Kreatinin-Ausscheidung mit erhöhtem oder ohne erhöhtes Serumkreatinin unterschieden werden. Die Nierenfunktionsstörungen können 2–3 Tage oder 2 Wochen nach der ersten Cisplatin-Dosis auftreten.

Bei der Verabreichung höherer Dosen oder bei wiederholter Gabe in kurzen Zeitabständen kann ein akutes Nierenversagen infolge von Tubulusnekrosen auftreten, das zu Urämie oder Anurie führen kann. Das Nierenversagen kann irreversibel sein.

Um diese schwer wiegenden Nierenfunktionsstörungen zu verhindern, ist eine ausreichende Prä- und Posthydratation unbedingt erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Eine forcierte Diurese darf auf keinen Fall mit Schleifendiuretika durchgeführt werden.

Die gleichzeitige Gabe von anderen nephrotoxischen Arzneimitteln wie Aminoglykosiden oder Amphotericin B erhöht das Risiko einer Nephrotoxizität.

### Neuropathien

Neurotoxizität stellt nach der Nierenschädigung die zweitwichtigste Form der chronischen Schädigung dar und kann z.B. in Form von peripheren Neuropathien, Hörverlust, Sehstörungen und Krämpfen auftreten. Schwere Schäden des Nervensystems sind bei Patienten aufgetreten, die Cisplatin in höherer Dosierung oder häufiger als empfohlen erhalten haben.

Periphere Polyneuropathien werden vor allem nach längerer Cisplatin-Anwendung (4–7 Monate) beobachtet. Sie können aber auch nach einmaliger Anwendung auftreten. Die bei peripherer Nervenschädigung praktisch immer auftretende Verminderung oder der Verlust der Wahrnehmung im Bereich der Hände und/oder Füße ähnelt klinisch der Neuropathie bei Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel.

Neurotoxizität kann auch nach Absetzen der Behandlung fortschreiten. Bei ersten Anzeichen für das Auftreten eines Lhermitte's Zeichens, einer Myelopathie im Wirbelsäulenbereich oder einer Neuropathie des vegetativen Nervensystems sollte die Behandlung abgesetzt werden.

Die Neurotoxizität kann sich zurückbilden, sie ist jedoch bei 30–50 % der Patienten nicht umkehrbar, auch nicht nach Abbruch der Behandlung.

Die Häufigkeit und der Schweregrad der peripheren Neuropathien scheinen primär von der Höhe der kumulativen Cisplatin-Dosis abzuhängen.

### Ototoxizität

Die Hörschädigung erstreckt sich überwiegend auf einen Verlust der Wahrnehmung im Bereich hoher Frequenzen über 2000 Hz, erfasst in ca. 10–15 % der Fälle auch den normalen Hörfrequenzbereich (250–2000 Hz). Über Hörstörungen mit Tinnitus oder Hörverlust im hohen Frequenzbereich (4000–8000 Hz) wurde bei bis zu ca. 30 % der Patienten berichtet, die eine Einzeldosis von 50 mg Cisplatin/m<sup>2</sup> Körperoberfläche erhielten. Der Hörverlust kann ein- oder beidseitig auftreten, häufig wurden auch Fälle von Taubheit sowie Vestibularis-Toxizität mit Schwindel beobachtet.

Die Häufigkeit und der Schweregrad der Nebenwirkungen am Gehörorgan scheinen von der kumulativen Gesamtdosis, aber auch von der Höhe der verabreichten Einzeldosis und der Höhe der Serumspiegel abhängig zu sein. Der Mechanismus besteht in einer Schädigung der Haarzellen der basalen Windungen der Cochlea. Durch Cisplatin hervorgerufene Schädigungen des Gehörgorgans können möglicherweise unumkehrbar sein.

Bei Kindern und älteren Patienten scheinen Hörstörungen ausgeprägter zu sein.

Eine vorherige oder gleichzeitige Schädelbestrahlung erhöht das Risiko des Auftretens einer Hörschädigung.

Audiometrische Veränderungen fanden sich bei 65–86 % der Patienten, die Cisplatin als Bolusinjektion erhalten hatten. Bei der Anwendung von Cisplatin als 1–2-stündige Infusion scheint die Hörschädigung mit 27 % geringer zu sein.

Eine sorgfältige Untersuchung des Gehörgorgans (inkl. Audiogramm) sollte sowohl vor Behandlungsbeginn als auch vor jedem therapeutischen Wiederholungskurs erfolgen.

### Allergische Reaktionen

Wie bei anderen Platinderivaten können während oder nach der Infusion von Cisplatin allergische Reaktionen auftreten, die einen Abbruch der Infusion und eine adäquate symptomatische Behandlung erfordern. Kreuzreaktionen, in seltenen Fällen tödlich,

wurden mit allen Platinderivaten berichtet (siehe Abschnitt 4.3 und 4.8).

Bei Auftreten von Hypersensitivitätsreaktionen ist die Gabe von Sympathomimetika, Corticoiden und Antihistaminika angezeigt.

#### Überwachung von Laborparametern

Vor Therapiebeginn, während der Therapie und vor jedem Behandlungskurs müssen die Nierenfunktion, Magnesium-, Natrium-, Kalium- und Calcium-Ionen-Spiegel, das Blutbild, das Gehör sowie die Leber und die neurologischen Funktionen untersucht werden. Das Blutbild sollte während der Therapie zusätzlich in wöchentlichen Abständen überwacht werden.

Ein Therapiekurs sollte erst nach Normalisierung der vorgenannten labordiagnostischen Werte und Organfunktionen durchgeführt werden, insbesondere erst dann, wenn folgende Laborparameter erreicht sind:

Serum-Kreatinin	≤ 130 µmol/l bzw. ≤ 1,5 mg/100 ml
Harnstoff	< 25 mg/100 ml
Thrombozytenzahl	> 100.000/µl
Leukozytenzahl	> 4.000/µl

Auf eine ausreichende Therapie gegen Übelkeit, am besten mit Serotonin-Rezeptor-Antagonisten mit oder ohne Dexamethason, ist zu achten. Größere Flüssigkeitsverluste durch Erbrechen oder Durchfälle sind zu ersetzen.

Während der Therapie mit Cisplatin ist auf Elektrolytverlust, insbesondere bezüglich Kalium-, Magnesium- und Calcium-Ionen, und einen entsprechenden Ersatz zu achten.

Nach der Anwendung von Cisplatin können bei 25–30 % der Patienten erhöhte Harnsäurewerte im Blut nachgewiesen werden, besonders nach höheren Dosen von Cisplatin. Diese erhöhten Harnsäurewerte, die meist 3–5 Tage nach der Anwendung von Cisplatin auftreten, können z. B. durch Gabe von Allopurinol gesenkt werden.

Die Elektrolytstörungen sind die Folge einer Cisplatin-induzierten Schädigung der Nierentubuli, die eine Abnahme der tubulären Rückresorption dieser Ionen bewirkt.

#### Infektionen

Bestehende Infektionen sollten vor Beginn einer Therapie mit Cisplatin behandelt werden.

Es muss sichergestellt sein, dass eine schwere Infektion und/oder Blutungsepisode rasch und wirksam behandelt werden kann.

#### Karzinogenes Potential

In seltenen Fällen kam es während der Therapie mit Cisplatin zum Auftreten von akuten Leukämien und myelodysplastischem Syndrom. Die o. g. Neubildungen traten im Allgemeinen nach Behandlung mit cisplatinhaltigen Arzneimittelkombinationen auf.

Cisplatin ist ein bakterielles Mutagen und verursacht Chromosomenaberrationen in tierischen Zellkulturen. Eine Karzinogenität ist möglich, jedoch nicht erwiesen. Cisplatin ist teratogen und embryotoxisch in Mäusen.

#### Reaktionen an der Injektionsstelle

Bei intravenöser Injektion können Reaktionen an der Injektionsstelle auftreten.

Aufgrund der Möglichkeit einer Paravasatbildung wird die Überwachung der Injektionsstelle während der Applikation empfohlen.

#### Zubereitung des Arzneimittels

Haut- und Schleimhautkontakte mit Cisplatin sind zu vermeiden! Im Falle einer Kontamination sind die betreffenden Stellen sofort mit reichlich Wasser abzuspuhlen.

Die Cisplatin-Lösung darf vor Gebrauch weder Ausfällungen noch Verfärbungen aufweisen. Ansonsten ist sie zu verwerfen.

1 ml Infusionslösung enthält 0,15 mmol (3,5 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natriumkontrolle (natriumarmer/-kochsalzarmer Diät).

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### Nephrotoxische Substanzen

Nephrotoxische und ototoxische Substanzen (z. B. Antibiotika der Aminoglykosid- und Cephalosporinreihe oder Amphotericin B) dürfen nicht gleichzeitig mit Cisplatin angewendet werden, da hier mit einer Verstärkung der Nephrotoxizität zu rechnen ist. Vorwiegend renal ausgeschiedene Substanzen, z. B. Zytostatika wie Bleomycin und Methotrexat, sollten wegen einer möglicherweise reduzierten renalen Ausscheidung nur mit Vorsicht während oder nach der Behandlung mit Cisplatin angewendet werden.

Kontrastmittel können das nephrotoxische Potenzial von Cisplatin verstärken. In einem Einzelfall wurde über eine lebensbedrohliche Nephrotoxizität bei einem Patienten berichtet, dessen Lungentumor mit Cisplatin, Cyclophosphamid, Etoposid und Corticosteroiden behandelt wurde und dem gleichzeitig Kontrastmittel zur Computertomographie intravenös injiziert wurden.

In einigen Fällen wurde ein verringerter Lithiumspiegel nach einer Behandlung mit Cisplatin (in Kombination mit Bleomycin und Etoposid) beobachtet. Der Lithiumspiegel muss daher während einer Cisplatin-Behandlung kontrolliert werden.

#### Ototoxische Substanzen

Ototoxische Substanzen (z. B. Antibiotika der Aminoglykosidreihe oder Schleifendiuretika) dürfen nicht gleichzeitig mit Cisplatin angewendet werden, da hier mit einer Verstärkung der Ototoxizität zu rechnen ist. Eine forcierte Diurese sollte auf keinen Fall mit Schleifendiuretika herbeigeführt werden (Gefahr der Nierentubulusschädigung und gesteigerter Ototoxizität).

#### Myelotoxische Substanzen

Bei der Kombination von Cisplatin mit anderen myelotoxischen Substanzen oder therapeutischen Maßnahmen wie Strahlentherapie ist mit einer Verstärkung der Knochenmarksschädigung zu rechnen.

#### Neurotoxische Substanzen

Neurotoxische Verbindungen dürfen nicht gleichzeitig mit Cisplatin angewendet werden, da hier mit einer Verstärkung der Neurotoxizität zu rechnen ist.

Ein Raynaud-Phänomen kann auftreten, wenn Cisplatin in Kombination mit Bleomycin oder Vinblastin angewendet wird.

Die Kombination aus Cisplatin und Docetaxel rief eine dosisabhängige sensorische Neuropathie hervor, die stärker ausgeprägt war als die der Einzelstoffe bei ähnlicher Dosierung.

#### Orale Antikoagulantien

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

#### Antikonvulsiva

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Cisplatin und mit Antikonvulsiva, z. B. Phenytoin zur Behandlung der Epilepsie, kann deren Plasmaspiegel in einen subtherapeutischen Bereich absinken, so dass eine Dosisanpassung der Antikonvulsiva erforderlich sein kann.

#### Taxane

Es hat sich gezeigt, dass eine Behandlung mit Cisplatin vor einer Paclitaxel-Infusion die Clearance von Paclitaxel um 33 % vermindern und damit die Neurotoxizität verstärken kann (bei mindestens 70 % der Patienten).

#### Impfungen

Cisplatin wirkt immunsuppressiv. Daher sollten während der Behandlung und innerhalb von 3 Monaten nach Beendigung der Behandlung mit Cisplatin keine Impfungen mit Lebendimpfstoffen (z. B. Virusvakzine gegen Gelbfieber) durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.3).

#### Weitere Wechselwirkungen

Wenn Cisplatin bei Patienten angewendet wird, die mit Allopurinol, Colchizin, Probenecid oder Sulfapyrazon behandelt werden, kann aufgrund einer Cisplatin-bedingten Harnsäureerhöhung eine Dosisanpassung dieser Arzneimittel erforderlich sein.

Chelatbildner wie Penicillamin sollten nicht gleichzeitig mit Cisplatin angewendet werden, da die Wirksamkeit von Cisplatin herabgesetzt wird.

In einer randomisierten Studie bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom war das Ansprechen auf eine Cisplatin-Therapie durch gleichzeitige Anwendung von Pyridoxin und Hexamethylmelamin negativ beeinflusst.

Die Behandlung mit Cisplatin und Etoposid führte in Einzelfällen bei Lungentumorkranken mit peripherer vaskulärer Erkrankung zu akutem Arterienverschluss.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter und männliche Patienten müssen während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung praktizieren.

#### Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Cisplatin bei Schwangeren vor. Allerdings muss angesichts der pharma-



# Cisplatin 0,5 mg/ml Lösung medac

**medac**

kologischen Wirkungen damit gerechnet werden, dass Cisplatin schwerwiegende Geburtsfehler verursacht. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Cisplatin darf nicht während Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

## Stillzeit

Cisplatin geht in die Muttermilch über. Während der Behandlung mit Cisplatin 0,5 mg/ml Lösung medac darf nicht gestillt werden.

## Fertilität

Patienten, die nach der Behandlung mit Cisplatin Kinder bekommen möchten, sollten die Möglichkeit einer genetischen Beratung nutzen. Cisplatin kann eine vorübergehende oder bleibende Unfruchtbarkeit verursachen. Daher kann eine Kryokonservierung von Spermien erwogen werden.

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

Bei der Behandlung mit Cisplatin kann es zu Übelkeit, Erbrechen und Überempfindlichkeitsreaktionen mit Blutdruckabfall kommen und damit indirekt zu einer Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit oder der Fähigkeit zur Bedienung von Maschinen. Dies gilt in besonderem Maße für das Zusammenwirken mit Alkohol.

## 4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind dosisabhängig und können kumulativ sein.

Bei den Häufigkeitsangaben von Nebenwirkungen werden folgende Kategorien 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  $< 1/1.000$ )

Sehr selten ( $< 1/10.000$ )

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

### Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Sepsis

Selten: Infektionen

Sehr selten: tödlich verlaufende Infektionen infolge Agranulozytose oder aplastischer Anämie nach hohen Cisplatin-Dosen (120 mg/m<sup>2</sup> KO bzw. 4–6 mg/kg KG) oder hoher Cisplatin-Gesamtdosis

### Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)

Gelegentlich: akute nicht-lymphatische Leukämie,

Sehr selten: Einzelfälle eines myelodysplastischen Syndroms

### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr häufig: Einschränkung der Knochenmarkfunktion mit Abfall der Zahl der Leukozyten, Thrombozyten und Erythrozyten; normochrome Anä-

mie in 9–40 % nach zumeist längerer Therapie

Häufig: Neutropenie; Hämoglobinabfall

Gelegentlich: Thrombotische Mikroangiopathie mit dem Auftreten eines hämolytisch-urämisches Syndroms

Selten: direkte Coombs-positive hämolytische Anämie

Sehr selten: febrile Neutropenie; Agranulozytose und/oder aplastische Anämie nach hohen Cisplatin-Dosen bzw. nach hoher Cisplatin-Gesamtdosis

Cisplatin hat bei 25–30 % der Patienten eine meist nur schwache, umkehrbare und dosisabhängige Hemmwirkung auf die Knochenmarkfunktion.

Der stärkste Abfall der Leukozytenzahl (unter 1.500/μl Blut bei 5 % der Patienten) wird nach etwa 14 Tagen Behandlung mit Cisplatin erreicht, die Erholungszeit beträgt 21–45 Tage. Der stärkste Abfall der Thrombozytenzahl (unter 50.000/μl Blut bei weniger als 10 % der Patienten) wird nach 21 Tagen beobachtet. Die Erholungszeit beträgt 28–45 Tage. Häufig steht auch ein Hämoglobinabfall im Vordergrund.

Schwere Beeinträchtigungen der Knochenmarkfunktion einschließlich Agranulozytose und/oder aplastischer Anämie sind nach hohen Cisplatin-Dosen ( $\geq 120$  mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche bzw. 4–6 mg/kg Körpergewicht) bzw. nach hoher Cisplatin-Gesamtdosis beobachtet worden.

Cisplatin kann die roten Blutzellen sensibilisieren und somit manchmal eine direkte Coombs-positive hämolytische Anämie hervorrufen. Schwere und Bedeutung dieses Effektes im Verhältnis zu anderen hämatologischen Toxizitätsreaktionen sind nicht gesichert; trotzdem sollte die Möglichkeit eines hämolytischen Prozesses bei jedem Patienten, der mit Cisplatin behandelt wird und einen ungeklärten Hämoglobinabfall zeigt, in Erwägung gezogen werden. Der hämolytische Prozess ist nach Absetzen der Therapie reversibel.

### Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: allergische Reaktionen mit Hautausschlag, makulopapulösen Hautausschlägen, Urtikaria, Erythemen, Pruritus; Hypersensitivitätsreaktionen mit Tachykardie, Blutdruckabfall, Atemnot, Bronchospasmus, Ödemen und Fieber; immunsuppressive Reaktionen

Sehr selten: anaphylaktischer Schock

### Endokrine Erkrankungen

Sehr selten: gestörte Adiuretin-Sekretion

Nicht bekannt: Amylasewerte im Blut erhöht

### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Hyperurikämie in 25–30 %, klinisch relevante Hyponatriämie

Häufig: erhöhte Eisenspiegel im Blut, Hypercholesterinämie

Gelegentlich: Hypophosphatämie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie und hypocalcämische Tetanie und/oder EKG-Veränderungen; Tumorlysesyndrom; Gicht

Nicht bekannt: Dehydratation

### Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: periphere Polyneuropathien mit Parästhesien, Abnahme der tiefen Sehnenreflexe, Muskelschwäche, Krämpfen, Verlust der Bewegungsfunktionen, Verlust des Tast- und Geschmackssinns; Hörverlust und Sehstörungen infolge Nervenschädigung

Gelegentlich: zerebrale Arteritis; zerebrale Störungen mit Verwirrheitszuständen, verwaschener Sprache, Geschmacks-, Gedächtnisverlust und Paralyse; Lhermitte's Zeichen, Myelopathie im Wirbelsäulenbereich, Neuropathie des vegetativen Nervensystems

Selten: Leukoencephalopathien, posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom

Sehr selten: akute zerebrovaskuläre Komplikationen, Karotisverschluss mit ischämischer zerebraler Läsion

### Augenerkrankungen

Gelegentlich: Opticusneuritis mit Sehstörungen einschließlich Erblindung; Papillenödeme mit Sehstörungen; Störungen der Augenbewegung; retrobulbäre Neuritis mit Visusverlust; Störungen der Farbwahrnehmung (Verlust der Farbunterscheidung besonders im Blau-Gelb-Bereich) bei Hochdosistherapie

Sehr selten: Veränderungen der Retina mit Sehstörungen (bei hohen Cisplatin-Dosen); kortikale Blindheit

Leichtere Fälle von Opticusneuritis waren nach sofortigem Absetzen der Therapie im Allgemeinen reversibel.

Bei Störungen der Farbwahrnehmung findet sich in der Fundoskopie lediglich eine irregulär retinale Pigmentierung im Bereich der Makula.

### Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Sehr häufig: Hörstörungen im Sprechbereich (250–2000 Hz), Hörstörungen außerhalb des Sprechbereichs ( $> 2000$  Hz) mit Hörverlust im hohen Frequenzbereich (4000–8000 Hz), Tinnitus

Häufig: Taubheit, Vestibularis-Toxizität mit Schwindel

### Herzkrankungen

Häufig: Herzrhythmusstörungen, Bradykardie, Tachykardie

Gelegentlich: EKG-Veränderungen; Angina pectoris und Herzinfarkt infolge akuter Durchblutungsstörungen (insbeson-

dere in Kombination mit anderen Zytostatika, unabhängig von Dosierung oder Therapiedauer)

Sehr selten: Herzversagen; Einzelfälle von Herzstillstand (bei Kombinationstherapie mit anderen Zytostatika)

#### Gefäßerkrankungen

Häufig: Thromboembolische Ereignisse (inkl. tiefe Venenthrombosen, arterielle Thromboembolien, Lungenembolien, cerebrovaskuläre Ereignisse)

Selten: Intimareizungen der Blutgefäße; Raynaud-Syndrom und Apoplexie infolge akuter ischämischer Reaktionen (insbesondere in Kombination mit anderen Zytostatika, unabhängig von Dosierung oder Therapiedauer)

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

Sehr selten: Lungentoxizität (bei Kombination von Cisplatin und Bleomycin); ein Einzelfall einer pulmonalen Fibrose nach Behandlung mit Cisplatin und 5-Fluorouracil

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen, Flüssigkeitsverluste (infolge Erbrechen und Durchfall)

Gelegentlich: Schluckauf, Mukositis, Stomatitis (teilweise stärker ausgeprägt), Zahnfleischbluten; Erhöhung der Serumamylase

Selten: Metallablagerungen im Zahnfleisch

Sehr selten: Einzelfälle von Pankreatitis

Cisplatin zählt zu den stark emetogen wirkenden Zytostatika. Übelkeit und Erbrechen beginnen meist 1–4 Stunden nach der Anwendung von Cisplatin und halten in der Regel 1–2 Tage an, können aber bis zu 1 Woche andauern. Aus diesem Grund muss eine vorbeugende effektive Therapie gegen Übelkeit, eventuell unter zusätzlicher Gabe von Sedativa bzw. Neuroleptika, integraler Bestandteil einer Therapie mit Cisplatin sein. Überlegene Wirkung haben dabei Serotonin-Antagonisten vom Typ des Ondansetron, eventuell kombiniert mit Dexamethason. Auch eine Cisplatin-Langzeitinfusion kann die Beschwerden abschwächen. Flüssigkeitsverluste als Folge von Erbrechen und Durchfall müssen ausgeglichen werden.

#### Leber- und Gallenerkrankungen:

Gelegentlich: reversible Leberfunktionsstörungen mit Erhöhung von Leberwerten (Serum-Transaminasen, Bilirubin)

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: Haarausfall; Dermatitis

Sehr selten: ein Einzelfall einer exfoliativen Dermatitis

#### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Selten: Myalgie

Nicht bekannt: Muskelspasmen

#### Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr häufig: Nierenschädigung mit Beeinträchtigung der Nierenfunktion; akute Einschränkung der Urinproduktion in den Nierenkörperchen; Erhöhung des Serumharnstoffs und des Serumkreatinins

Gelegentlich: Mikrohämaturie

Selten: akutes Nierenversagen infolge von Tubulusnekrosen, das zu Urämie oder Oligurie/Anurie führt

#### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Störungen der Spermatogenese und Ovulation

Selten: Infertilität, schmerzhaftes Gynäkomastie

#### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Fieber

Häufig: schmerzhaftes Venenreizungen, Ödeme, Erythem, Hautulcerationen und Venenentzündungen an der Einstichstelle; Schwäche und Unwohlsein

Selten: lokale Gewebereizungen (Entzündungen, Fibrose, Nekrose) bei versehentlicher Extravasation; Blutungen infolge Knochenmarksfunktionsstörung

#### 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 anzuzeigen (s. unten).

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3  
D-53175 Bonn  
Website: <http://www.bfarm.de>

## 4.9 Überdosierung

#### Symptome einer Intoxikation

Bei einer Überdosierung treten die beschriebenen Nebenwirkungen verstärkt auf. In der Regel steht die Knochenmarkschädigung im Vordergrund.

Eine Überdosierung ist potentiell letal und führt u. a. zu folgender Symptomatik: Leberversagen, Taubheit, Toxizität am Auge (einschließlich Netzhautablösung), unstillbares Erbrechen bzw. Brechreiz und/oder Neuritis.

Eine direkte Beeinflussung des Atemzentrums im Gehirn mit lebensbedrohlichen Ventilationsstörungen und Störungen des

Säure-Basen-Gleichgewichts im Blut ist bei Überdosierung ( $\geq 200 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$ ) durch Passage der Blut-Hirn-Schranke möglich.

Nach Überdosierung sollten die Patienten wegen der Gefahr einer verspätet auftretenden Toxizität für weitere 3–4 Wochen beobachtet werden.

#### Therapie von Intoxikationen und Nebenwirkungen

Ein spezifisches Gegenmittel gegen Cisplatin ist nicht bekannt. Die Sofortmaßnahmen bei schweren Unverträglichkeitsreaktionen bestehen in sofortigem Abbruch der Therapie, symptomatischer Behandlung und ggf. Schocktherapie.

#### Im Einzelnen werden folgende Gegenmaßnahmen empfohlen

##### Bei Nierenfunktionsstörungen

Durch ausreichende Flüssigkeitszufuhr vor und nach der Verabreichung von Cisplatin können die Häufigkeit und der Schweregrad der Nierenfunktionsstörungen erheblich reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2 „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“). Modulatoren können zur Verringerung der nephrotoxischen Wirkung von Cisplatin verwendet werden.

##### Bei Hyperurikämie

Erhöhte Serumharnsäurespiegel können durch Allopurinol-Gabe reduziert werden.

##### Bei Plasmaelektrolytverlust

Klinisch relevante Elektrolytverluste (meist Natrium, Magnesium, Calcium; siehe Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“) können durch entsprechenden Elektrolytsubstitution ausgeglichen werden.

##### Bei Überempfindlichkeitsreaktionen

Symptomatische Behandlung, z. B. mit Sympathomimetika, Corticoiden und Antihistaminika.

##### Dialysebehandlung

Cisplatin ist 2 Stunden nach der Anwendung zu über 90 % an Plasmaproteine gebunden. Aufgrund dieser schnellen Proteinbindung ist Cisplatin nur in den ersten 2 Stunden nach der Anwendung dialysierbar. Unmittelbar nach der Anwendung von Cisplatin können ca. 8 % der verabreichten Dosis durch Dialyse aus dem Plasma entfernt werden.

##### Plasmapherese

In der Literatur finden sich mehrere Berichte über erfolgreiche Plasmapherese (therapeutischer Plasmaaustausch) bei Cisplatin-Intoxikationen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Cisplatin ist ein anorganischer Schwermetallkomplex mit zytostatischer Wirkung.

Wenngleich Cisplatin auch direkt mit Makromolekülen reagieren kann, wird doch angenommen, dass es überwiegend in wässriger Lösung, streng abhängig vom pH-Wert, zunächst einem Ligandenaustausch unterliegt und erst dann rasch reagiert. Der hohe

Chloridgehalt im Serum hält Cisplatin zunächst in der Dichloro-Form, so dass der Ligandenaustausch zum größten Teil erst nach Diffusion durch die Zellmembran im Zytoplasma erfolgt.

Cisplatin entfaltet seine zytotoxische Wirkung durch Bindung an alle DNA-Basen, wobei allerdings die N-7-Position des Guanins und des Adenins bevorzugt wird. Die Bindung pro Gramm Makromolekül an RNA ist dabei stärker als an DNA und diejenige an DNA stärker als an Proteine. Den Hauptanteil an DNA-Addukten bilden dabei Monostrangaddukte, die Adenin mit Guanin oder Guanin mit Guanin vernetzen und zusammen ca. 90 % ausmachen. Von besonderer Bedeutung für die zytostatische Wirkung des Cisplatins ist aber die Ausbildung von Quervernetzungen („crosslinks“), obwohl diese quantitativ nur ca. 5 % aller DNA-Addukte ausmachen.

Eine Resistenz gegenüber Cisplatin kann durch stufenweise Vorbehandlung *in vitro* mit Cisplatin induziert werden. Als relevante Resistenzmechanismen werden eine durch Zellmembranfaktoren bedingte geringere Pharmakonaufnahme, eine Anhebung des Sulfhydrylgehaltes (z. B. Glutathion, Metallothionein) im Zytosol und/oder vermehrte DNA-Reparatur angesehen.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Cisplatin ist zur intravenösen Anwendung bestimmt. Daneben wurde es aber auch intraarteriell, intravesikal oder intraperitoneal angewendet.

### Verteilung

Nach Verabreichung von 20–120 mg/m<sup>2</sup> KOF Cisplatin ist die Platinkonzentration in Leber, Prostata und Niere am höchsten, etwas niedriger in Harnblase, Muskeln, Hoden, Pankreas und Milz und am niedrigsten in Darm, Nebenniere, Herz, Lunge, Cerebrum und Cerebellum. Platin findet sich in den Geweben bis zu 180 Tage nach der letzten Gabe.

Zwei Stunden nach Anwendung sind über 90 % des im Plasma vorhandenen Cisplatins an Proteine gebunden.

### Elimination

Zahlreiche klinisch-pharmakokinetische Untersuchungen liegen vor. Grundsätzlich wurde nach i. v. Bolusinjektion einer Dosis von 50–100 mg/m<sup>2</sup> KOF eine dreiphasische Elimination der Substanz aus dem Blutkreislauf beschrieben. Hierbei betrifft die erste Phase die Elimination der nicht plasmaproteingebundenen Substanz ( $t_{1/2\alpha}$ ) und dauert ca. 20–30 Minuten. Dieser folgt eine zweite Eliminationsphase von ebenfalls nicht plasmaproteingebundenem Cisplatin ( $t_{1/2\beta}$ ) für die Dauer von ca. 48–67 Minuten. Beide Phasen sind eng an eine normale Nierenfunktion gebunden, da etwa 90 % des Cisplatins sowohl durch glomeruläre Filtration als auch tubuläre Sekretion ausgeschieden werden.

Die dritte Phase der Elimination von Cisplatin ( $t_{1/2\gamma}$ ) betrifft die Entfernung des an Plasmaproteine gebundenen Cisplatins und erstreckt sich auf ca. 24 Stunden. In dieser Phase spielen Proteinabbau, Nierenausscheidung und biliäre Ausscheidung eine

Rolle. Insgesamt werden weniger als 10 % des Cisplatins über die Gallensekretion ausgeschieden. Bei der Anwendung hoher Dosen, z. B. 200 mg/m<sup>2</sup> KOF, bleibt die  $t_{1/2\alpha}$  in der Größenordnung von 30 Minuten. Die Anwendung von Cisplatin in hypertonischer Natriumchloridlösung hat keinen wesentlichen Einfluss auf die Pharmakokinetik.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

### Toxizität

In Toxizitätsstudien wurden Nierenschäden, Knochenmarkdepression, gastrointestinale Störungen und Ototoxizität festgestellt.

### Mutagenität und Kanzerogenität

Cisplatin hat in zahlreichen *in-vitro*- und *in-vivo*-Tests eine mutagene Wirkung gezeigt. In Langzeituntersuchungen an Maus und Ratte erwies sich Cisplatin als kanzerogen.

### Reproduktionstoxizität

In Untersuchungen an Maus und Ratte hat sich Cisplatin als embryotoxisch und teratogen erwiesen. Cisplatin geht in die Milch über.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid  
Salzsäure  
Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

Injektionsnadeln oder Infusionsbestecke dürfen kein Aluminium enthalten, da Aluminium mit Cisplatin reagiert und sich ein Niederschlag bilden kann, der unter anderem auch zu einem Verlust an Wirksubstanz führt.

Cisplatin ist *in vitro* nicht mit Mesna verträglich (inkompatibel). Deshalb müssen bei Behandlungsschemata, in denen Cisplatin, Cyclophosphamid bzw. Ifosfamid und Mesna kombiniert werden, *in-vitro*-Wechselwirkungen zwischen Cisplatin und Mesna vermieden werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit von Cisplatin 0,5 mg/ml Lösung medac beträgt 3 Jahre.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

Aus mikrobieller Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wird sie nicht sofort eingesetzt, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden aufzubewahren.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Durchstechflasche(n) im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Cisplatin 0,5 mg/ml Lösung medac ist bei + 15 °C bis + 25 °C aufzubewahren.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

20 ml Infusionslösung (10 mg Cisplatin)/  
Durchstechflasche

OP mit 1 Durchstechflasche  
OP mit 5 Durchstechflaschen  
OP mit 10 Durchstechflaschen  
OP mit 10 Durchstechflaschen (deutsch-  
englische Kennzeichnung)

50 ml Infusionslösung (25 mg Cisplatin)/  
Durchstechflasche

OP mit 1 Durchstechflasche  
OP mit 5 Durchstechflaschen  
OP mit 10 Durchstechflaschen

100 ml Infusionslösung (50 mg Cisplatin)/  
Durchstechflasche

OP mit 1 Durchstechflasche  
OP mit 5 Durchstechflaschen  
OP mit 5 Durchstechflaschen (deutsch-  
englische Kennzeichnung)  
OP mit 10 Durchstechflaschen

200 ml Infusionslösung (100 mg Cisplatin)/  
Durchstechflasche

OP mit 1 Durchstechflasche  
OP mit 5 Durchstechflaschen  
OP mit 10 Durchstechflaschen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Es handelt sich bei Cisplatin um eine mutagene und potenziell karzinogene Substanz. Bei Zubereitung und Anwendung sind die Sicherheitsmaßnahmen für gefährliche Stoffe einzuhalten. Die Zubereitung gemäß Abschnitt 4.2 „Art und Dauer der Anwendung“ muss mit Schutzhandschuhen, Mundschutz und Schutzkleidung durch hierfür ausgebildetes Personal erfolgen. Das Merkblatt „Sichere Handhabung von Zytostatika“ der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege ist zu beachten.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

medac  
Gesellschaft für klinische  
Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Tel.: + 49 (0)4103 8006-0  
Fax: + 49 (0)4103 8006-100

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

3381.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung  
06.09.1983

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung  
19. Oktober 2009

**10. STAND DER INFORMATION**

01/2014

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt