



Cisplatin-Lösung Ribosepharm

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Cisplatin-Lösung Ribosepharm 10 mg
0,5 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Cisplatin-Lösung Ribosepharm 25 mg
0,5 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Cisplatin-Lösung Ribosepharm 50 mg
0,5 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 0,5 mg Cisplatin.

Cisplatin-Lösung Ribosepharm 10 mg:
1 Durchstechflasche mit 20 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 10 mg Cisplatin.

Cisplatin-Lösung Ribosepharm 25 mg:
1 Durchstechflasche mit 50 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 25 mg Cisplatin.

Cisplatin-Lösung Ribosepharm 50 mg:
1 Durchstechflasche mit 100 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 50 mg Cisplatin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Cisplatin ist als Monosubstanz bzw. in Kombination mit anderen Zytostatika bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt:

- bei Hodentumoren im Rahmen einer Polychemotherapie.
- zur Therapie von Zervixkarzinomen bei Lokalrezidiven oder Fernmetastasierung (auch in Verbindung mit Radiotherapie bei lokal fortgeschrittenen Tumoren).
- zur Kombinationstherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms (FIGO-Stadien IIb–IV).
- zur palliativen Therapie von metastasierenden und lokal rezidivierenden Endometriumkarzinomen.
- bei kleinzelligen Bronchialkarzinomen im Rahmen einer Polychemotherapie.
- zur Kombinationschemotherapie (auch in Verbindung mit Radiotherapie) beim fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom.
- Karzinome des Kopf-Hals-Bereichs:
 - zur palliativen Therapie bei Lokalrezidiven und Fernmetastasierung.
 - in Verbindung mit Strahlentherapie bei unvorbehandelten Patienten mit inoperablen lokal fortgeschrittenen Tumoren (auch als Monotherapie).
- zur palliativen Polychemotherapie bei fortgeschrittenen Harnblasenkarzinomen.
- zur adjuvanten und neoadjuvanten Kombinationschemotherapie von Osteosarkomen.

- zur Kombinationschemotherapie (auch in Verbindung mit Radiochemotherapie) bei fortgeschrittenen Ösophaguskarzinomen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Das Präparat ist ausschließlich zur intravenösen (i.v.) Anwendung (Infusion) am Menschen bestimmt.

Die Behandlung sollte nur von Ärzten, die in der Tumorbehandlung erfahren sind, in einer Klinik oder in Kooperation mit einer Klinik erfolgen.

Prähydratation

Etwa 2–12 Stunden vor der Applikation von Cisplatin ist eine Prähydratation mit 0,5–1,5–(2,0) Liter isotonischer Natriumchlorid-Lösung/m² Körperoberfläche (KO) als Infusion über mindestens 2–3 Stunden nötig.

Cisplatin-Applikation

Kurzinfusion

i.v.-Infusion bei niedriger Dosierung (bis 20 mg/m² KO) über 30 Minuten (die zu verabreichende Cisplatin-Dosis wird unmittelbar im Anschluss an eine i.v.-Gabe von 62,5 ml 20%iger Mannitol-Lösung gegeben)

oder

Langzeitinfusion

i.v.-Infusion über 1–8 Stunden (die zu verabreichende Cisplatin-Dosis wird mit 1–2 Liter isotonischer Natriumchlorid-Lösung verdünnt. Die Lösung kann 50 g Glucose/Liter und 18,75 g D-Mannitol/Liter enthalten)

Dosierungen in der Monotherapie

1. 50–120 mg Cisplatin/m² Körperoberfläche (KO) in 3–4wöchigen Abständen

oder

2. 15–20 mg Cisplatin/m² KO, Tag 1–5 in 3–4wöchigen Abständen.

Im Allgemeinen wird Cisplatin in Chemotherapie-Kombination angewandt, in denen die Dosis entsprechend reduziert wird.

Posthydratation

In der Phase nach Gabe des Cisplatins ist für die folgenden (6–12)–24 Stunden (dosisabhängig) eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr (2–3 Liter isotonische Natriumchlorid-Lösung/m² KO mit 5%iger Glucose-Lösung im Verhältnis 1 : 1,5) sicherzustellen.

Das Urinvolumen sollte während der Posthydratation mindestens 100–200 ml/Stunde betragen. Bei ungenügender Ausscheidung muss eine forcierte Diurese, z.B. durch D-Mannitol-Gabe, veranlasst werden (aber nicht durch Gabe von Schleifendiuretika!).

Forcierte Diurese

Bei ordnungsgemäßer Prä- und Posthydratation und normaler Nierenfunktion kann bei Cisplatin-Dosen unter 60 mg/m² KO die Gabe von D-Mannitol zur Induktion einer Diurese durch sorgfältige Flüssigkeitsbilanzierung und Gewichtskontrolle ersetzt werden. Bei einer Flüssigkeitsretention ≥ 1.000 ml muss D-Mannitol gegeben werden.

Bei Cisplatin-Dosen über 60 mg/m² KO ist die i.v.-Applikation von D-Mannitol (8 g/m² KO = 40 ml/m² KO einer 20%igen D-Mannitol-Gabe) unmittelbar vor der ersten Gabe von Cisplatin-Lösung obligat.

Erst nach Eintritt einer minimalen Diurese von 250 ml innerhalb 30 Minuten darf mit der Verabreichung von Cisplatin-Lösung begonnen werden.

Während der Therapie mit Cisplatin-Lösung ist auf Elektrolyt-Verlust insbesondere bezüglich Kalium-, Magnesium- und Calcium-Ionen und eine entsprechende Substitution zu achten.

Art und Dauer der Anwendung

Intravenöse Anwendung (Infusion)

Vor Therapiebeginn, während der Therapie und vor jedem Behandlungskurs müssen die Nierenfunktion, Magnesium-, Natrium-, Kalium- und Calcium-Ionen-Spiegel, das Blutbild, das Gehör (inkl. Audiogramm) 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 bzw. wiederholt werden, insbesondere erst dann, wenn folgende Laborparameter erreicht sind:

- Serum-Kreatinin $\leq 130 \mu\text{mol/l}$ bzw. 1,5 mg/100 ml
- Harnstoff $< 25 \text{ mg/100 ml}$
- Thrombozytenzahl $> 100.000/\mu\text{l}$
- Leukozytenzahl $> 4.000/\mu\text{l}$

Die Anwendung von Cisplatin-Lösung darf nur bei strenger Indikationsstellung, unter laufender Kontrolle der hämatologischen Parameter und von in dieser Therapie erfahrenen Ärzten erfolgen.

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

Auf eine ausreichende antiemetische Therapie, am besten mit Serotonin-Rezeptor-Antagonisten mit oder ohne Dexamethason ist zu achten. Größere Flüssigkeitsverluste durch Erbrechen oder Diarrhoe sind zu setzen.

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

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

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

Cisplatin-Lösung Ribosepharm



4.3 Gegenanzeigen

Cisplatin ist kontraindiziert bei Patienten

- mit einer Überempfindlichkeit gegen Cisplatin, andere Platinverbindungen oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Cisplatin-Lösung ist bei schweren Nierenschäden absolut kontraindiziert. Bei weniger gravierender Einschränkung der Nierenfunktion muss eine strenge Nutzen-Risiko-Abschätzung und ggf. eine Dosisreduktion erfolgen (siehe Abschnitt 4.2). Gute Funktion der Harnwege und ausreichende Harnabflussmöglichkeiten sind weitere Voraussetzungen für die Anwendung von Cisplatin-Lösung. Zur Vermeidung von schweren Nierenschädigungen ist eine Prä- und Posthydratation erforderlich.
- die sich in dehydriertem Zustand befinden
- mit eingeschränktem Hörvermögen (besonders im oberen Frequenzbereich).
- mit bestehender Knochenmarkschädigung.
- Cisplatin-bedingte Neuropathie.
- akute Infektionen.
- während der Stillzeit.
- in Kombination mit Lebendimpfstoffen, einschließlich Impfstoffe gegen Gelbfieber (siehe Abschnitt 4.5);

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Cisplatin darf nur unter Aufsicht eines qualifizierten Facharztes verabreicht werden, der auf die Anwendung von Chemotherapeutika spezialisiert ist.

Cisplatin reagiert mit metallischem Aluminium indem es ein schwarzes Präzipitat bildet. Alle aluminiumhaltigen i.v.-Sets, Nadeln, Katheter und Injektionsspritzen sollten daher vermieden werden.

Eine entsprechende Überwachung und Durchführung der Behandlung und deren Komplikationen sind nur möglich, wenn eine geeignete Diagnose und richtige Behandlungsbedingungen gegeben sind.

Vor, während und nach der Verabreichung von Cisplatin sind folgende Parameter bzw. Organfunktionen zu bestimmen:

- Nierenfunktion
- Leberfunktion
- Funktionen der Hämatopoese (Anzahl der Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten)
- Elektrolyte (Kalzium, Natrium, Kalium, Magnesium) im Serum.

Diese Untersuchungen müssen jede Woche über den gesamten Zeitraum der Behandlung mit Cisplatin wiederholt werden.

Eine erneute Anwendung von Cisplatin darf erst erfolgen, wenn sich folgende Parameter normalisiert haben:

- Serum-Kreatinin
 $\leq 130 \mu\text{mol/l}$ bzw. $1,5 \text{ mg/dl}$
- Harnstoff
 $< 25 \text{ mg/dl}$
- Leukozyten
 $> 4.000/\mu\text{l}$ bzw. $> 4,0 \times 10^9/\text{l}$
- Thrombozyten
 $> 100.000/\mu\text{l}$ bzw. $> 100 \times 10^9/\text{l}$
- Audiogramm:
 Ergebnisse innerhalb des Norm-Bereichs.

Nephrotoxizität

Cisplatin verursacht eine schwerwiegende, kumulierende Nephrotoxizität. Eine Urinausscheidung von 100 ml/Stunde oder mehr verringert die Nephrotoxizität von Cisplatin in der Regel auf ein Mindestmaß. Dies ist mittels Prähydratation mit 2 Litern einer geeigneten intravenösen Lösung und einer ähnlichen Hydratation nach der Gabe von Cisplatin zu erzielen (empfohlen wird $2.500 \text{ ml/m}^2/24 \text{ Stunden}$). Falls eine starke Hydratation nicht ausreichend ist, um eine angemessene Urinausscheidung aufrechtzuerhalten, kann ein osmotisches Diuretikum verabreicht werden (z.B. Mannitol). Hyperurikämie und Hyperalbuminämie können für eine cisplatininduzierte Nephrotoxizität prädisponieren.

Neuropathie

Es liegen Berichte über schwere Fälle von Neuropathie vor.

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

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

Ototoxizität

Ototoxizität wurde bei bis zu 31 % der Patienten unter einer Cisplatin-Einzeldosis von 50 mg/m^2 beobachtet und manifestiert sich als Tinnitus und/oder Beeinträchtigung des Hörvermögens im hohen Frequenzbereich ($4.000\text{--}8.000 \text{ Hz}$). Gelegentlich kann das Vermögen, normale Gespräche zu hören, herabgesetzt sein. Ototoxische Wirkungen sind unter Umständen bei mit Cisplatin behandelten Kindern stärker ausgeprägt. Der Hörverlust kann einseitig oder beidseitig sein und wird in der Regel häufiger und stärker, wenn wiederholte Gaben verabreicht werden; Taubheit nach der ersten Cisplatin-Dosis wurde allerdings selten berichtet. Die Ototoxizität kann bei vorheriger oder gleichzeitiger Schädelbestrahlung verstärkt sein und könnte in Zusammenhang mit der Spitzenplasmakonzentration von Cisplatin stehen. Es ist unklar, ob eine durch Cisplatin herbeigeführte Ototoxizität reversibel ist. Eine sorgfältige Überwachung mittels Audiometrie sollte vor Einleiten der Behandlung sowie vor nachfolgenden Cisplatin-Gaben durchgeführt werden. Es liegen auch Berichte über eine Vestibularis-Toxizität vor (siehe Abschnitt „Nebenwirkungen“).

Allergische Reaktionen

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

Es liegen Berichte über anaphylaktoide Reaktionen auf Cisplatin vor. Diese Reaktionen

können durch Gabe von Antihistaminika, Adrenalin und/oder Glukokortikoiden unter Kontrolle gebracht werden.

Leberfunktion und hämatologischer Befund

Die Blutwerte und die Leberfunktion müssen regelmäßig kontrolliert werden.

Karzinogenes Potential

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

Cisplatin wirkt mutagen auf Bakterien und löst Chromosomendefekte bei Kulturen oder Tierzellen aus. Eine Karzinogenität ist möglich, wurde aber bisher nicht nachgewiesen. Cisplatin wirkt bei Mäusen teratogen und embryotoxisch.

Reaktionen an der Injektionsstelle

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

WARNHINWEIS

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

Eine Nephrotoxizität, die vor allem kumulativ ist, ist schwer ausgeprägt und macht besondere Vorsichtsmaßnahmen während der Applikation erforderlich (siehe Abschnitte „Nebenwirkungen“ und „Dosierung und Art der Anwendung“).

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

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

Patientinnen und Patienten sollten während der Behandlung und für mindestens 6 Monate nach der Cisplatin-Therapie eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Zubereitung der intravenösen Lösung

Warnhinweis

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

Die Einhaltung der geeigneten Verfahren für die Handhabung und Beseitigung von Zytostatika wird empfohlen.

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

Cisplatin Ribosepharm enthält Natrium

1 ml Cisplatin-Lösung Ribosepharm enthält 0,15 mmol (3,5 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarter) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Knochenmarksupprimierende Arzneimittel

Bei der Kombination von Cisplatin-Lösung mit anderen myelosuppressiv wirkenden Substanzen oder therapeutischen Maßnahmen wie Radiotherapie ist mit einer Verstärkung der Knochenmarktoxizität zu rechnen.

Antihypertonika

Wird Cisplatin während der Therapie mit Antihypertonika wie Furosemid, Hydralazin, Diazoxid und Propranolol verabreicht, so kann es zu nephrotoxischen Erscheinungen kommen.

Kontrastmittel

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

Nephrotoxische Arzneimittel

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

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

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

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

Wenn Cisplatin bei Patienten, die mit Allopurinol, Colchicin, Probenecid oder Sulfapyrazon behandelt werden, verabreicht wird, kann aufgrund Cisplatin-bedingter Harnsäurerhöhung eine Dosisanpassung dieser Arzneimittel erforderlich sein.

Ototoxische Arzneimittel

Die gleichzeitige Behandlung mit ototoxischen Substanzen (z.B. Aminoglykoside, Schleifendiuretika) wird die von Cisplatin auf das Hörvermögen ausgeübten toxischen Wirkungen potenzieren. Mit Aus-

nahme von Patienten unter Cisplatin-Dosen über 60 mg/m² KO₂, deren Harnausscheidung weniger als 1.000 ml pro 24 Stunden beträgt, sollte angesichts möglicher Tubulusschädigung und Ototoxizität keine forcierte Diurese mit Schleifendiuretika durchgeführt werden.

Ifosfamid kann einen durch Cisplatin bedingten Hörverlust verstärken.

Chelatbildner

Chelatbildner, wie z. B. Penicillamin, sollten nicht gleichzeitig mit Cisplatin-Lösung verabreicht werden, da die Wirksamkeit von Cisplatin herabgesetzt wird.

Abgeschwächte Lebendimpfstoffe

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

Orale Antikoagulantien

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

Antihistaminika, Phenothiazine und andere Substanzen

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

Antikonvulsiva

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Cisplatin-Lösung und Antikonvulsiva (z.B. Phenytoin zur Behandlung der Epilepsie) kann deren Plasmaspiegel in einen subtherapeutischen Bereich absinken. Eine Dosisanpassung der Antikonvulsiva kann erforderlich sein.

Kombinierte Anwendung von Pyroxidin und Altretamin:

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

Docetaxel

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

Paclitaxel

Eine Behandlung mit Cisplatin vor einer Infusion mit Paclitaxel kann die Clearance von Paclitaxel um 33 % reduzieren und daher die Neurotoxizität erhöhen.

Etoposid

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Cisplatin darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Während der Behandlung mit Cisplatin sowie für mindestens 6 Monate danach müssen geeignete Maßnahmen ergriffen werden, um eine Schwangerschaft zu vermeiden; dies bezieht sich auf Patienten beiderlei Geschlechts.

Stillzeit

Cisplatin geht in die Muttermilch über. Patientinnen die mit Cisplatin behandelt werden, dürfen nicht stillen.

Fertilität

Patienten, die nach der Behandlung mit Cisplatin Kinder haben möchten, wird eine genetische Beratung empfohlen. Da eine Behandlung mit Cisplatin irreversible Infertilität verursachen kann, wird empfohlen, dass Männer mit Kinderwunsch sich vor der Behandlung hinsichtlich der Kryokonservierung von Sperma beraten lassen.

Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

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

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

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

Cisplatin-Lösung Ribosepharm kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen hängen von der verwendeten Dosis ab und können kumulierende Wirkungen haben.

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.

Cisplatin-Lösung Ribosepharm



Überempfindlichkeit kann sich als Hautausschlag, Urtikaria, Erythem oder allergischer Pruritus manifestieren.

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 $< 1/1.000$); sehr selten ($\leq 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

figkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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

Eine akute Überdosis von Cisplatin kann zu Nierenversagen, Leberversagen, Taubheit, okularer Toxizität (einschließlich Netzhaut-

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

Systemorganklasse	Häufigkeit	MedDRA-Bezeichnung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Sepsis
	Nicht bekannt	Infektion ^a
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Beeinträchtigung der Knochenmarkfunktion, Thrombozytopenie, Leukopenie, Anämie
	Nicht bekannt	Coombs-positive hämolytische Anämie
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen	Selten	Akute Leukämie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Anaphylaktoide ^b Reaktion, Überempfindlichkeit kann sich als Hautausschlag, Urtikaria, Erythem oder allergischer Pruritus manifestieren.
Endokrine Erkrankungen	Nicht bekannt	Erhöhung der Serumamylase, Syndrom einer inadäquaten Adiuretin-Sekretion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Hyponatriämie
	Häufig	Hypercholesterinämie. Erhöhte Eisenspiegel im Blut
	Gelegentlich	Hypomagnesiämie
	Nicht bekannt	Dehydration, Hypokaliämie, Hypophosphatämie, Hypokalzämische Tetanie, Muskelkrämpfe und/oder EKG-Veränderungen treten als Folge der durch Cisplatin hervorgerufenen Nierenschädigung auf, so dass die tubuläre Kationenresorption reduziert wird.
Erkrankungen des Nervensystems	Selten	Krämpfe, periphere Neuropathie, Leukoencephalopathie, reversibles posteriores Leukoencephalopathie-Syndrom
	Nicht bekannt	Zerebrovaskulärer Insult, hämorrhagische Apoplexie, ischämische Apoplexie, Ageusie, zerebrale Arteriitis, Lhermitte-Zeichen, Myelopathie, autonome Neuropathie
Augenerkrankungen	Nicht bekannt	Verschwommenes Sehen, erworbene Farbenblindheit, kortikale Blindheit, Optikusneuritis, Papillenödem, Netzhautpigmentation
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig	Ototoxizität, Cisplatin-induzierte Hörstörungen können bei Kindern und älteren Patienten schwerwiegend sein (siehe Abschnitt 4.4.)
	Nicht bekannt	Tinnitus, Taubheit
Herzerkrankungen	Häufig	Arrhythmie, Bradykardie, Tachykardie
	Selten	Myokardinfarkt
	Sehr selten	Herzstillstand
	Nicht bekannt	Herzkrankheit
Gefäßerkrankungen	Häufig	Phlebitis an der Injektionsstelle
	Nicht bekannt	Thrombotische Mikroangiopathie (hämolytisch-urämisches Syndrom), Raynaud-Syndrom
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Durchfall, Bauchschmerzen, Erbrechen, Übelkeit, Anorexie,
	Gelegentlich	Singultus, Mukositis, Metallablagerungen im Zahnfleisch, Zahnfleischbluten, Stomatitis
	Sehr selten	Pancreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Erhöhte Leberenzyme, erhöhte Bilirubinspiegel im Blut
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Nicht bekannt	Lungenembolie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr selten	exfoliative Dermatitis
	Nicht bekannt	Hautausschlag, Alopezie,
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Nicht bekannt	Muskelkrämpfe, Myalgie

Fortsetzung Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle

Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr häufig	Hyperurikämie, Hypalbuminämie, Erhöhung des Serumkreatinins, Verminderung der Kreatinin-Clearance
	Gelegentlich	Mikrohämaturie
	Nicht bekannt	Akute Niereninsuffizienz, Nierenversagen ^c , Tubulusschädigung
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	Anomale Spermatogenese und Ovulation sowie schmerzhafte Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Fieber
	Nicht bekannt	Asthenie, allgemeines Unwohlsein; lokale Ödeme, Schmerz, Erytheme, Hautulcerationen und lokale Venenentzündungen; Extravasation an der Injektionsstelle

* Quelle der Häufigkeitsangaben: Cisplatin Injection Company Core Data Sheet (CCDS), BMS

a: Infektiöse Komplikationen führten bei einigen Patienten zum Tod.

b: Für anaphylaktoide Reaktionen berichtete Symptome wie Gesichtssödem (PT-Gesichtsödem), pfeifendes Atmen, Bronchospasmus, Tachykardie und Hypotension werden in der UAW-Häufigkeitstabelle in Klammern für anaphylaktoide Reaktionen angegeben.

c) Erhöhte Konzentrationen von BUN und Kreatinin, Serum-Harnsäure und/oder Verminderung der Kreatinin-Clearance werden unter Niereninsuffizienz/-versagen zusammen gefasst.

ablösung), signifikanter Knochenmarksuppression, unbehandelbarer Übelkeit, Erbrechen und/oder Neuritis führen. Eine Überdosierung kann zum Tode führen.

Es gibt kein spezifisches Antidot im Falle einer Überdosierung mit Cisplatin. Auch wenn eine Hämodialyse innerhalb von 4 Stunden nach der Überdosis eingeleitet wird, ist der Effekt durch die Elimination von Cisplatin aus dem Körper nur gering, da Cisplatin stark und schnell an Proteine bindet.

Im Falle einer Überdosierung sind allgemein unterstützende Maßnahmen angezeigt.

Eine direkte Beeinflussung des Atemzentrums mit lebensbedrohlichen Ventilationsstörungen und Störungen des Säure-Base-Gleichgewichts ist bei Überdosierung ($\geq 200 \text{ mg/m}^2 \text{ KO}$) durch Passage der Blut-Hirn-Schranke möglich.

Bei Nierenfunktionsstörungen:

Durch ausreichende Hydratation vor und nach der Verabreichung von Cisplatin-Lösung Ribosepharm können die Häufigkeit und der Schweregrad der Nierenfunktionsstörungen erheblich reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2). Modulatoren können zur Reduktion der nephrotoxischen Wirkung von Cisplatin-Lösung Ribosepharm verwendet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Platinhaltige Verbindung
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 DNS-Basen, wobei allerdings die N-7-Position des Guanins und des Adenins bevorzugt wird. Die Bindung pro Gramm Makromolekül an RNS ist dabei stärker als an DNS und diejenige an DNS stärker als an Proteine. Den Hauptanteil an DNS-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 DNS-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 DNS-Reparatur angesehen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Cisplatin steht für die intravenöse Applikation (Infusion) zur Verfügung. Daneben wurde es aber auch intraarteriell, intravesikal oder intraperitoneal eingesetzt. Nach Verabreichung von $20\text{--}120 \text{ mg/m}^2 \text{ KO}$ Cisplatin ist die Platinkonzentration in der 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 Tagen nach der letzten Gabe.

2 Stunden nach Applikation sind über 90 % des im Plasma vorhandenen Cisplatins proteingebunden. Der proteingebundene Teil besitzt keine antineoplastische Aktivität. Zahlreiche klinisch-pharmakokinetische Untersuchungen liegen vor. Grundsätzlich wurde nach i.v. Bolusinjektion einer Dosis von $50\text{--}100 \text{ mg/m}^2 \text{ KO}$ 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 plasmaproteingebundenen 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 Applikation hoher Dosen, wie z. B. $200 \text{ mg/m}^2 \text{ KO}$, bleibt die $t_{1/2} \alpha$ in der Größenordnung 30 Minuten. Die Applikation von Cisplatin in hypertonem Natriumchlorid-Lösung hat keinen wesentlichen Einfluss auf die Pharmakokinetik.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Bei einmaliger intravenöser Applikation liegt die LD_{50} bei Mäusen im Bereich von 13 mg/kg Körpergewicht und bei Ratten im Bereich von 7 mg/kg .

Chronische Toxizität/Subchronische Toxizität

Nach intravenöser Gabe von bis zu $0,75 \text{ mg/kg}$ Körpergewicht an Hunden und bis zu $2,5 \text{ mg/kg}$ an Affen kommt es dosisabhängig zu Schädigungen an schnell proliferierenden Geweben und zum Auftreten von z. T. irreversiblen Nierenschäden.

In Versuchen zur chronischen Toxizität kommt es in Übereinstimmung mit den klinischen Nebenwirkungen zu Nierenschädigungen, Knochenmarksuppression, gastrointestinalen Schädigungen und auch zu Ototoxizität.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Cisplatin wirkt in mehreren In-vitro- und In-vivo-Testsystemen mutagen. Es ist zu erwarten, dass derartige Wirkungen auch im Menschen auftreten. Patienten im geschlechtsreifen Alter sollten während und bis zu 6 Monate nach Beendigung der Chemotherapie kontrazeptive Maßnahmen ergreifen. In Langzeituntersuchungen an Maus und Ratte wirkt Cisplatin kanzerogen.

Cisplatin-Lösung Ribosepharm



Reproduktionstoxizität

Cisplatin besitzt embryotoxische und teratogene Wirkungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke, Natriumchlorid, Salzsäure 10 %.

6.2 Inkompatibilitäten

Cisplatin reagiert mit Aluminium unter Bildung eines schwarzen Präzipitats aus Platin. Hierdurch wird seine antineoplastische Aktivität herabgesetzt. Cisplatin darf deshalb nicht mit aluminiumhaltigen Infusionsbestecken, Spritzen und Injektionsnadeln verabreicht werden.

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

Antioxidantien, wie z. B. Natriumdisulfit können Cisplatin in Infusionslösungen inaktivieren.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch oder Zubereitung
Angestochene Flaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Wenn innerhalb von 24 Stunden eine Mehrfachentnahme aus dem Originalbehältnis erforderlich wird, liegt es in der Verantwortung des Anwenders, aseptische Bedingungen einzuhalten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Cisplatin-Lösung Ribosepharm 10 mg:
Durchstechflasche aus Glas mit 20 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Packung mit 1 [N 1], 5 [N 1] und 10 [N 2] Durchstechflaschen.

Cisplatin-Lösung Ribosepharm 25 mg:
Durchstechflasche aus Glas mit 50 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Packung mit 1 [N 1], 5 [N 1] und 10 [N 2] Durchstechflaschen.

Cisplatin-Lösung Ribosepharm 50 mg:
Durchstechflasche aus Glas mit 100 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Packung mit 1 [N 1], 5 [N 1] und 10 [N 2] Durchstechflaschen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Es handelt sich bei Cisplatin, dem Wirkstoff von Cisplatin-Lösung Ribosepharm, um eine mutagene und potentiell karzinogene

Substanz. Bei Zubereitung und Applikation sind die Sicherheitsmaßnahmen für gefährliche Stoffe einzuhalten.

Die Zubereitung muss mit Schutzhandschuhen, Mundschutz und Schutzkleidung durch hierfür ausgebildetes Personal erfolgen.

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 weder Ausfällungen noch Verfärbungen vor Gebrauch aufweisen. Ansonsten ist sie zu verwerfen. Lösungen, die Trübungen oder Partikel aufweisen, dürfen nicht verwendet werden.

Die Vorschriften über eine ordentliche Handhabung und Entsorgung unter Berücksichtigung der Richtlinien für den Umgang mit und die Entsorgung von zytotoxischen Arzneimitteln sind zu beachten.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó, n° 8, 8A e 8B –
Fervença
2705 - 906 Terrugem SNT (Portugal)

Mitvertrieb:
Hikma Pharma GmbH
Lochamer Schlag 17
82166 Gräfelfing

8. ZULASSUNGSNUMMER

Cisplatin-Lösung Ribosepharm 10 mg:
3001928.00.00

Cisplatin-Lösung Ribosepharm 25 mg:
3001928.01.00

Cisplatin-Lösung Ribosepharm 50 mg:
3001928.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

23. Mai 2002

10. STAND DER INFORMATION

September 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt