



FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält 1 mg Cisplatin.

- 1 Durchstechflasche mit 10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 10 mg Cisplatin.
- 1 Durchstechflasche mit 20 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 20 mg Cisplatin.
- 1 Durchstechflasche mit 50 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 50 mg Cisplatin.
- 1 Durchstechflasche mit 100 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 100 mg Cisplatin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jeder ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 3,54 mg Natrium.

- 1 Durchstechflasche mit 10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 35 mg Natrium.
- 1 Durchstechflasche mit 20 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 71 mg Natrium.
- 1 Durchstechflasche mit 50 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 177 mg Natrium.
- 1 Durchstechflasche mit 100 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 354 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Das Konzentrat ist eine klare und farblose bis gelbliche Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Cisplatin ist angezeigt als Monosubstanz bzw. im Rahmen einer Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittenen oder metastasierenden Tumoren: bei Hodentumoren (palliative und kurative Polychemotherapie) und Ovarialkarzinomen (Stadien III und IV) sowie bei Plattenepithelkarzinomen des Kopf- und Halsbereiches (palliative Therapie).

Bei kleinzelligen Bronchialkarzinomen.

Bei fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und Kinder

Die Dosierung von Cisplatin richtet sich nach der Art der Erkrankung, dem individuellen Ansprechen und danach, ob Cisplatin als Monotherapie oder als eine Komponente im Rahmen einer Kombinationschemotherapie verwendet wird. Die Dosierungsrichtlinien gelten sowohl für Erwachsene, als auch für Kinder. Empfehlungen hinsichtlich der anzuwendenden Dosis, welche auf der Diagnose und dem klinischen Zustand basiert, sollten der aktuellen medizinischen Literatur entnommen werden.

Für die Anwendung als Monotherapie werden folgende 2 Dosierungsschemata empfohlen:

- Einzeldosis von 50-120 mg/m² Körperoberfläche alle 3-4 Wochen
- 15-20 mg/m²/Tag über 5 Tage, alle 3-4 Wochen

Wird Cisplatin in einer Kombinationschemotherapie eingesetzt, muss die Cisplatin-Dosis reduziert werden. Eine typische Dosierung ist 1-mal 20 mg/m² oder mehr alle 3-4 Wochen, außer im Falle einer Kombinationstherapie zur Behandlung von kleinzelligen und nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen, bei welchen die typische Dosierung 80 mg/m² beträgt.

Cisplatin NeoCorp® 1 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



Weitere Dosierungsempfehlungen sollten auf gegenwärtigen medizinischen Erkenntnissen basieren, welche in entsprechender Literatur zu finden sind und/oder von entsprechenden Arbeitsgruppen bezogen werden können.

Zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen, die vor Beginn des nächsten Therapiezyklus zu beachten sind, siehe Abschnitt 4.4.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder verminderter Knochenmarkfunktion ist die Dosierung entsprechend zu reduzieren.

Art der Anwendung

Cisplatin NeoCorp 1 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss vor der Anwendung verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6).

Die verdünnte Lösung darf nur intravenös als Infusion verabreicht werden (siehe unten). Bei der Anwendung ist Kontakt mit Hilfsmitteln, die Aluminium enthalten (Sets zur intravenösen Infusion, Kanülen, Katheter, Spritzen), zu vermeiden (siehe Abschnitt 6.2).

Die entsprechend den Anweisungen zubereitete Cisplatin-Infusionslösung (siehe Abschnitt 6.6) sollte als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 6-8 Stunden verabreicht werden.

Im Zeitraum von 2-12 Stunden vor Verabreichung von Cisplatin bis mindestens 6 Stunden nach Beendigung der Anwendung muss für eine ausreichende Hydratation gesorgt werden. Eine Hydratation ist erforderlich, um eine ausreichende Diurese während und nach der Behandlung mit Cisplatin auszulösen. Dies wird durch intravenöse Infusion einer der folgenden Lösungen erreicht:

- 0,9%ige Natriumchloridlösung
- Mischung von 0,9%iger Natriumchloridlösung und 5%iger Glucoselösung (1:1)

Hydratation vor Behandlung mit Cisplatin:

Intravenöse Infusion von 100-200 ml/Stunde über einen Zeitraum von 6-12 Stunden.

Hydratation nach Beendigung der Gabe von Cisplatin:

Intravenöse Infusion von weiteren 2 Litern mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 100-200 ml/Stunde über einen Zeitraum von 6-12 Stunden.

Sollte die Urinausscheidung nach der Hydratation weniger als 100-200 ml/Stunde betragen, kann eine forcierte Diurese erforderlich sein. Eine forcierte Diurese kann durch die intravenöse Gabe von 37,5 g Mannitol als 10%ige Lösung (375 ml einer 10%igen Mannitollösung) bzw. bei normaler Nierenfunktion durch Verabreichung eines Diuretikums erfolgen. Auch wenn Cisplatin in einer Dosierung über 60 mg/m² Körperoberfläche angewendet wird, sollte Mannitol oder ein Diuretikum verabreicht werden.

Nach der Infusion von Cisplatin sollte der Patient über 24 Stunden reichlich Flüssigkeit zu sich nehmen, damit eine ausreichende Urinproduktion sichergestellt werden kann.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere platinhaltige Verbindungen oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- dehydrierter Zustand (Prä- und Posthydratation ist zur Vermeidung von schweren Nierenschädigungen notwendig)
- Knochenmarkdepression
- vorbestehende Beeinträchtigung der Nierenfunktion oder Beeinträchtigung des Gehörs, da Cisplatin nephrotoxisch und neurotoxisch (insbesondere ototoxisch) wirkt. Bei vorbestehenden derartigen Erkrankungen können diese toxischen Wirkungen kumulativ sein.
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- Kombination mit Gelbfieber-Vakzinen und Phenytoin bei prophylaktischer Gabe (siehe Abschnitt 4.5)

Cisplatin NeoCorp® 1 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Cisplatin reagiert mit metallischem Aluminium, indem es ein schwarzes Platin-Präzipitat bildet. Alle aluminiumhaltigen i.v.-Sets, Nadeln, Katheter und Injektionsspritzen sind daher zu vermeiden.

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

Eine entsprechende Überwachung und Durchführung der Therapie sowie die Überwachung und Behandlung von deren Komplikationen sind nur möglich, wenn eine adäquate Diagnose und genaue Behandlungsbedingungen gegeben sind.

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

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

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

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

- Serumkreatinin $\leq 130 \mu\text{mol/l}$ 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 im Normalbereich

Nephrotoxizität

Cisplatin verursacht eine schwere kumulative Nephrotoxizität, die durch andere Arzneimittel noch verstärkt werden kann (siehe Abschnitt 4.5). Bei einer Urinausscheidung von mindestens 100 ml/Stunde ist die Nephrotoxizität von Cisplatin eher geringer. Dies kann mittels Prähydratation mit 2 Litern einer geeigneten intravenösen Lösung und einer ähnlichen Posthydratation (2.500 ml/m²/24 Stunden empfohlen) erzielt werden. Ist eine verstärkte Hydratation nicht ausreichend, um eine entsprechende Urinausscheidung aufrecht zu halten, kann ein osmotisches Diuretikum verabreicht werden (z. B. Mannitol).

Neuropathien

Über schwere Fälle von Neuropathien wurde berichtet. Diese Neuropathien können irreversibel sein und sich durch Parästhesien, Areflexie und einen Verlust an Propriozeption sowie ein Vibrationsgefühl manifestieren. Über einen Verlust der motorischen Funktionen wurde ebenfalls berichtet. Eine neurologische Untersuchung muss in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden.

Ototoxizität

Ototoxizität wurde bei bis zu 31 % der Patienten, die mit einer Einzeldosis von 50 mg/m² Cisplatin behandelt wurden, beobachtet und zeigt sich durch Tinnitus und/oder Hörverlust im hohen Frequenzbereich (4.000-8.000 Hz). Eine reduzierte Fähigkeit Gesprächstöne zu hören, kann gelegentlich vorkommen. Die ototoxische Wirkung kann bei Kindern verstärkt sein, die Cisplatin erhalten. Ein Hörverlust kann einseitig oder beidseitig auftreten und tendiert dazu, bei wiederholter Verabreichung häufiger und schwerer zu werden; Taubheit nach einer Initialdosis von Cisplatin wurde jedoch nur selten berichtet. Ototoxizität kann durch eine vorherige oder gleichzeitige Schädelbestrahlung verstärkt werden und mit den Spitzenplasmakonzentrationen von Cisplatin korrelieren. Es ist nicht klar, ob die durch Cisplatin induzierte Ototoxizität reversibel ist. Vor Beginn der Therapie und vor der Verabreichung weiterer Dosen von Cisplatin sollte eine sorgfältige Überwachung mittels Audiometrie erfolgen. Es wurde auch über vestibuläre Toxizität berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Allergische Reaktionen

Wie bei anderen Platinverbindungen können Überempfindlichkeitsreaktionen, die bei den meisten Fällen während der Infusion in Erscheinung treten, vorkommen und erfordern den Abbruch der Infusion und eine entsprechende symptomatische Behandlung. Kreuzreaktionen, manchmal mit tödlichem Verlauf, wurden unter allen Platinverbindungen berichtet (siehe Abschnitt 4.3 und Abschnitt 4.8).

Cisplatin NeoCorp® 1 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



Leberfunktion und Blutbild

Blutbild und Leberfunktion müssen regelmäßig überprüft werden.

Kanzerogenes Potenzial

In seltenen Fällen kam es beim Menschen unter Cisplatin zu einer akuten Leukämie, was im Allgemeinen mit anderen leukämogenen Arzneimitteln assoziiert wurde.

Cisplatin wirkt bei Bakterien mutagen und führt in Tierzellkulturen zu Chromosomenaberrationen. Eine Kanzerogenität ist möglich, aber nicht nachgewiesen. Cisplatin wirkt bei Mäusen teratogen und embryotoxisch.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Während der Verabreichung von Cisplatin können Reaktionen an der Injektionsstelle auftreten. Aufgrund der Möglichkeit einer Paravasation wird empfohlen, die Infusionsstelle während der Arzneimittelverabreichung sorgfältig auf eine mögliche Infiltration zu überwachen. Zurzeit ist eine spezifische Behandlung für Reaktionen infolge einer Paravasation nicht bekannt.

Warnhinweis

Dieses zytotoxische Arzneimittel hat eine ausgeprägtere Toxizität, als sie üblicherweise bei antineoplastischer Chemotherapie beobachtet wird.

Die Nierentoxizität, die darüber hinaus kumulativ ist, ist schwer und erfordert besondere Vorsichtsmaßnahmen während der Verabreichung (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.8).

Übelkeit und Erbrechen können stark sein und eine entsprechende antiemetische Behandlung erfordern.

Übelkeit und Erbrechen können durch die prophylaktische Gabe eines Antiemetikums gelindert oder verhindert werden.

Der durch Erbrechen und Durchfall bedingte Flüssigkeitsverlust muss ausgeglichen werden.

Eine enge Überwachung ist auch in Hinblick auf Ototoxizität, Knochenmarkdepression und anaphylaktische Reaktionen erforderlich (siehe Abschnitt 4.8).

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.

Warnhinweis

Zubereitung der intravenösen Lösung

Wie bei allen potenziell toxischen Produkten ist es wichtig, entsprechende Vorsicht bei der Handhabung der Cisplatin-Lösung walten zu lassen. Hautläsionen sind im Fall einer unbeabsichtigten Exposition durch das Produkt möglich. Das Tragen von Handschuhen ist angezeigt. Falls es zu einem Haut- oder Schleimhautkontakt mit der Cisplatin-Lösung kommt, ist die Haut oder Schleimhaut sofort gründlich mit Wasser und Seife zu waschen.

Das Einhalten von geeigneten Maßnahmen für den Umgang mit und die Entsorgung von zytotoxischen Substanzen wird empfohlen.

Vor Verabreichung der Lösung an den Patienten ist zu prüfen, ob die Lösung klar und frei von Partikeln ist.

Dieses Arzneimittel enthält 35 mg Natrium in jeder Durchstechflasche mit 10 ml, entsprechend 1,75 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Dieses Arzneimittel enthält 71 mg Natrium in jeder Durchstechflasche mit 20 ml, entsprechend 3,55 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Dieses Arzneimittel enthält 177 mg Natrium in jeder Durchstechflasche mit 50 ml, entsprechend 8,85 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Dieses Arzneimittel enthält 354 mg Natrium in jeder Durchstechflasche mit 100 ml, entsprechend 17,7 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.



4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Nephrotoxische Substanzen

Bei gleichzeitiger Anwendung von nephrotoxischen Arzneimitteln (z. B. Cephalosporine, Aminoglykoside, Amphotericin B oder Kontrastmittel) oder ototoxischen Arzneimitteln (z. B. Aminoglykoside) wird die toxische Wirkung von Cisplatin auf die Nieren erhöht. Vorwiegend renal eliminierte 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 gegeben werden.

Die renale Toxizität von Ifosfamid kann größer sein, wenn es bei Patienten, die Cisplatin erhalten oder zuvor Cisplatin erhalten haben, angewendet wird.

Nach einer Kombinationsbehandlung von Cisplatin mit Bleomycin und Etoposid wurde bei einigen Fällen eine Verminderung der Blutspiegel von Lithium festgestellt. Aus diesem Grund wird eine Überwachung der Lithiumwerte empfohlen.

Wenn zugleich eine Behandlung mit Antihypertonika erfolgt, die Furosemid, Hydralazin, Diazoxid oder Propranolol enthalten, wird das Auftreten einer Cisplatin-bedingten Nephrotoxizität begünstigt.

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

Die gleichzeitige Anwendung von Ifosfamid führt zu einer gesteigerten Proteinausscheidung.

Ototoxische Substanzen

Die gleichzeitige Verabreichung von ototoxischen Arzneimitteln (z. B. Aminoglykoside, Schleifendiuretika) verstärkt die toxische Wirkung von Cisplatin auf die Hörfunktion. Außer bei Patienten, die mit Cisplatin in Dosierungen über 60 mg/m² behandelt werden und deren Urinausscheidung unter 1.000 ml in 24 Stunden liegt, sollte im Hinblick auf eine mögliche Schädigung der Nieren und eine Ototoxizität eine forcierte Diurese nicht mit Schleifendiuretika herbeigeführt werden.

Ifosfamid kann den Hörverlust aufgrund von Cisplatin verstärken.

Abgeschwächte Lebendvakzine

Gelbfieber-Vakzine sind wegen des Risikos einer tödlichen systemischen Impferkrankung streng kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). In Hinblick auf das Risiko einer generalisierten Erkrankung ist es ratsam, einen inaktivierten Impfstoff zu verwenden, falls ein solcher verfügbar ist.

Innerhalb von 3 Monaten nach dem Ende der Cisplatin-Behandlung sollten keine viralen Lebendvakzine angewendet werden.

Orale Antikoagulanzen

Im Fall einer gleichzeitigen Anwendung oraler Antikoagulanzen wird eine regelmäßige Kontrolle der INR empfohlen.

Antihistaminika, Phenothiazine und andere Arzneimittel

Durch gleichzeitige Gabe von Antihistaminika, Buclizin, Cyclizin, Loxapin, Meclozin, Phenothiazinen, Thioxanthenen oder Trimethobenzamiden können Symptome einer Ototoxizität (wie Schwindel und Tinnitus) verschleiert werden.

Antikonvulsiva

Die Serumkonzentrationen von Antikonvulsiva können während der Cisplatin-Behandlung in einem subtherapeutischen Bereich bleiben.

Cisplatin kann die Resorption von Phenytoin vermindern, was zu einer verringerten Epilepsiekontrolle führt, wenn aktuell eine Behandlung mit Phenytoin erfolgt. Während der Cisplatin-Therapie ist das Einleiten einer neuen antikonvulsiven Behandlung mit Phenytoin streng kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Pyridoxin + Altretamin-Kombination

In einer randomisierten Studie bei Patienten mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom wurde die Ansprechzeit durch die Verabreichung von Pyridoxin in Kombination mit Altretamin (Hexamethylmelamin) und Cisplatin ungünstig beeinflusst.



Paclitaxel

Es wurde nachgewiesen, dass eine Behandlung mit Cisplatin vor der Infusion von Paclitaxel zu einer Verringerung der Clearance von Paclitaxel um 33 % führen und so eine Neurotoxizität verstärken kann.

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 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Cisplatin bei schwangeren Frauen vor, aber aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften besteht der Verdacht, dass Cisplatin bei Anwendung zu schwerwiegenden konnatalen Defekten führt. Studien an Tieren zeigten reproduktive Toxizität und transplazentale Kanzerogenität (siehe Abschnitt 5.3). Cisplatin darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau macht eine Behandlung mit Cisplatin eindeutig erforderlich.

Stillzeit

Cisplatin geht in die Muttermilch über. Während der Therapie mit Cisplatin darf nicht gestillt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Sowohl männliche als auch weibliche Patienten müssen wirksame Kontrazeptionsmethoden anwenden um eine Empfängnis und/oder Fortpflanzung während und für mindestens 6 Monate nach der Behandlung mit Cisplatin zu verhindern.

Wenn nach Abschluss der Therapie ein Kinderwunsch besteht, sollte eine genetische Beratung erfolgen. Da die Behandlung mit Cisplatin irreversible Infertilität verursachen kann, wird Männern, die in der Zukunft noch Vater werden wollen, empfohlen, sich vor der Behandlung über eine Spermakonservierung beraten zu lassen.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Aufgrund der möglichen Nebenwirkungen (z. B. Nephrotoxizität) hat Cisplatin einen geringfügigen oder moderaten Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten, bei denen diese Auswirkungen auftreten (z. B. Schläfrigkeit oder Erbrechen), müssen die Teilnahme am Straßenverkehr und die Bedienung von Maschinen meiden.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind dosisabhängig und können kumulativ sein.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (> 10 %) waren hämatologisch (Leukopenie, Thrombozytopenie und Anämie), gastrointestinal (Anorexie, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö), Erkrankungen des Ohrs (Hörstörungen), Erkrankungen der Nieren (Nierenversagen, Nephrotoxizität, Hyperurikämie) und Fieber.

Bei bis zu etwa einem Drittel der Patienten, denen eine Einzeldosis Cisplatin verabreicht wurde, wurde von schweren toxischen Effekten auf die Nieren, das Rückenmark und die Ohren berichtet. Die Effekte waren durchgehend dosisabhängig und kumulativ. Eine Ototoxizität kann bei Kindern stärker ausgeprägt sein.

Cisplatin NeoCorp® 1 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen, MedDRA-Terminologie und Häufigkeit, mit folgenden Häufigkeitskategorien aufgelistet: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die im Rahmen der klinischen Prüfung und der Erfahrungen nach der Marktzulassung berichtet wurden (MedDRA-Begriffe):

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Häufig	Sepsis
Nicht bekannt	Infektion ^a
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	
Gelegentlich	akute Leukämie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig	Knochenmarkinsuffizienz, Thrombozytopenie, Leukopenie, Anämie
Nicht bekannt	Coombs-positive hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich	anaphylaktoide ^b Reaktionen
Endokrine Erkrankungen	
Nicht bekannt	Erhöhung der Blutamylase, inadäquate ADH-Sekretion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	Hyponatriämie
Gelegentlich	Hypomagnesiämie
Selten	Hypercholesterinämie
Sehr selten	Erhöhung der Eisenwerte im Blut
Nicht bekannt	Dehydratation, Hypokaliämie, Hypophosphatämie, Hyperurikämie, Hypokalzämie, Tetanie
Erkrankungen des Nervensystems	
Selten	Konvulsion, periphere Neuropathie, Leukenzephalopathie, posteriores reversibles Leukenzephalopathie-Syndrom
Nicht bekannt	apoplektischer Insult, hämorrhagischer Schlaganfall, ischämischer Schlaganfall, Ageusie, zerebrale Arteriitis, Lhermitte-Zeichen, Myelopathie, autonome Neuropathie
Augenerkrankungen	
Nicht bekannt	verschwommenes Sehen, erworbene Farbenblindheit, Rindenblindheit, Optikusneuritis, Papillenödem, Retinapigmentierung
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Gelegentlich	Ototoxizität
Nicht bekannt	Tinnitus, Taubheit
Herzerkrankungen	
Häufig	Arrhythmie, Bradykardie, Tachykardie
Selten	Myokardinfarkt
Sehr selten	Herzstillstand
Nicht bekannt	Herzerkrankungen

Cisplatin NeoCorp® 1 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



Gefäßerkrankungen	
Häufig	venöse Thromboembolie
Nicht bekannt	thrombotische Mikroangiopathie (hämolytisch-urämisches Syndrom), Raynaud-Syndrom
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig	Dyspnoe, Pneumonie und respiratorisches Versagen
Nicht bekannt	Lungenembolie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Gelegentlich	metallische Ablagerung auf dem Zahnfleisch
Selten	Stomatitis
Nicht bekannt	Erbrechen, Übelkeit, Anorexie, Schluckauf, Diarrhö
Leber- und Gallenerkrankungen	
Nicht bekannt	erhöhte Leberenzyme, erhöhtes Bilirubin im Blut
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Nicht bekannt	Ausschlag, Alopezie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Nicht bekannt	Muskelspasmen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Nicht bekannt	akutes Nierenversagen, Nierenversagen ^c , Nierentubuluserkrankung
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Gelegentlich	abnorme Spermatogenese und Ovulation sowie schmerzhafte Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Fieber
Nicht bekannt	Asthenie, Unwohlsein, Paravasation an der Injektionsstelle ^d

^a Infektionskomplikationen führten bei einigen Patienten zum Tod.

^b Symptome, die für anaphylaktoide Reaktionen berichtet wurden, schließen u. a. Gesichtssödem, Giemen, Bronchospasmus, Tachykardie und Hypotonie ein

^c Erhöhung von BUN und Kreatinin, Serumharnsäure und/oder einer Abnahme der Kreatinin-Clearance werden unter Niereninsuffizienz/-versagen zusammengefasst

^d lokale Toxizität des Weichteilgewebes einschließlich Gewebezellulitis, Fibrose und Nekrose (häufig), Schmerzen (häufig), Ödeme (häufig) und Erytheme (häufig) als Folge einer Paravasation

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.

Cisplatin NeoCorp® 1 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



4.9 Überdosierung

ZUR VERHINDERUNG EINER VERSEHENTLICHEN ÜBERDOSIERUNG IST UNBEDINGT VORSICHT GEBOTEN.

Eine akute Überdosierung von Cisplatin kann zu Nierenversagen, Leberversagen, Taubheit, Augentoxizität (einschließlich Retinaablösung), signifikanter Knochenmarkdepression, nicht behandelbarer Übelkeit und nicht behandelbarem Erbrechen und/oder Neuritis führen. Eine Überdosierung kann tödlich sein.

Im Fall einer Überdosierung von Cisplatin steht kein spezifisches Antidot zur Verfügung. Selbst wenn eine Hämodialyse 4 Stunden nach der Überdosierung eingeleitet wird, hat dies nur einen geringen Einfluss auf die Elimination von Cisplatin aus dem Körper, da Cisplatin stark und schnell an Proteine bindet.

Die Behandlung im Falle einer Überdosierung besteht in allgemeinen supportiven Maßnahmen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Cisplatin ist eine anorganische schwermetallhaltige Substanz (cis-Diammindichloroplatin[II]). Diese Substanz hemmt die DNS-Synthese durch Bildung von Quervernetzungen innerhalb der DNS-Stränge und zwischen den DNS-Strängen. Die Protein- und RNS-Synthese werden in geringerem Ausmaß gehemmt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Obwohl die Hauptwirkung von Cisplatin in der Hemmung der DNS-Synthese zu liegen scheint, umfasst die antineoplastische Wirkung von Cisplatin weitere Mechanismen wie Verstärkung der Tumorummunogenität. Die onkolytische Wirkung von Cisplatin ist vergleichbar mit der Wirkung alkylierender Substanzen. Cisplatin hat außerdem immunsuppressive und antimikrobielle Eigenschaften und erhöht die Ansprechbarkeit auf eine Strahlentherapie.

Cisplatin scheint nicht zellzyklusspezifisch zu sein.

Die zytotoxische Wirkung von Cisplatin beruht auf der Bindung an alle DNS-Basen, wobei die N-7-Position des Guanins und des Adenins bevorzugt wird.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Nach intravenöser Applikation wird Cisplatin rasch in alle Gewebe verteilt. Nach Dosen von 20-120 mg/m² sind die Platin-Konzentrationen in der Leber, der Prostata und den Nieren am höchsten, etwas niedriger in Blase, Muskeln, Hoden, Pankreas und Milz und am niedrigsten in Darm, Nebennieren, Herz, Lunge, Cerebrum und Cerebellum.

Biotransformation

2 Stunden nach Verabreichung sind mehr als 90 % des gesamten Cisplatins im Plasma an Proteine gebunden. Dieser Prozess kann irreversibel sein. Der proteingebundene Anteil besitzt keine antineoplastische Aktivität. Cisplatin weist eine nicht-lineare Pharmakokinetik auf. Cisplatin wird durch einen nicht-enzymatischen Prozess in einen oder mehrere Metaboliten umgewandelt.

Elimination

Nach i.v. Bolusinjektion von 50-100 mg/m² Cisplatin ist die Plasmaelimination biphasisch.

Folgende Halbwertszeiten wurden für den Menschen bestimmt:

- $t_{1/2}$ (Verteilung): 10-60 Minuten
- $t_{1/2}$ (terminal): ca. 2-5 Tage

Cisplatin NeoCorp® 1 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



Die hohe Proteinbindung des Gesamtplatins hat eine verlängerte oder unvollständige Ausscheidungsphase zur Folge mit einer kumulativen Ausscheidung über den Urin von insgesamt 27-45 % der verabreichten Dosis über einen Zeitraum von 84-120 Stunden. Eine verlängerte Infusion führt dazu, dass ein höherer Anteil der Dosis über den Urin ausgeschieden wird. Die fäkale Ausscheidung ist minimal, geringe Mengen an Platin können in der Gallenblase und im Dickdarm nachgewiesen werden. Funktionsgestörte Nieren erhöhen die Plasmahalbwertszeit. Diese kann theoretisch auch bei Vorliegen eines Aszites aufgrund der hohen Proteinbindung von Cisplatin zunehmen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität

Chronische Toxizitätsstudien zeigen Nierenschäden, Knochenmarkdepression, gastrointestinale Störungen und Ototoxizität.

Mutagenität und Kanzerogenität

Cisplatin hat in zahlreichen *In-vitro*- und *In-vivo*-Tests eine mutagene Wirkung gezeigt (in Bakterien-Testsystemen und Chromosomenaberrationen bei tierischen Zellen und Gewebekulturen). In Langzeituntersuchungen an Maus und Ratte erwies sich Cisplatin als kanzerogen.

Reproduktionstoxizität

Fertilität

Eine Suppression der Gonaden bewirkt Amenorrhö und Azoospermie und kann irreversibel sein und zu Unfruchtbarkeit führen.

Studien an Ratten zeigten, dass die Verabreichung während der Schwangerschaft Tumoren bei den erwachsenen Nachkommen auslöst.

Schwangerschaft und Stillzeit

In Untersuchungen an Maus und Ratte hat sich Cisplatin als embryotoxisch und teratogen erwiesen. Fehlbildungen wurden bei beiden Spezies festgestellt. Cisplatin geht in die Milch über.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Natriumchlorid
- Salzsäure 10 %
- Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Cisplatin reagiert mit Aluminium, dies führt zur Bildung eines schwarzen Platin-Präzipitates. Daher darf Cisplatin nicht mit Aluminium-haltigen Hilfsmitteln (Sets zur intravenösen Infusion, Kanülen, Katheter, Spritzen usw.) in Kontakt kommen.

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Das Cisplatin 1 mg/ml Konzentrat darf nicht mit 5%iger Glucoselösung alleine oder mit 5%iger Mannitollösung alleine verdünnt werden, sondern nur mit Mischungen, die zusätzlich Natriumchlorid – wie in Abschnitt 6.6 beschrieben – enthalten.

Antioxidanzien (wie z. B. Natriummetabisulfit), Hydrogencarbonate (Natriumhydrogencarbonat), Sulfate, Fluorouracil und Paclitaxel können Cisplatin in Infusionslösungen inaktivieren.

Cisplatin NeoCorp® 1 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



6.3 Dauer der Haltbarkeit

Arzneimittel in der Originalverpackung

2 Jahre

Infusionslösung nach der Verdünnung (siehe Abschnitt 6.6)

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 48 Stunden bei 2-8 °C unter Lichtschutz nachgewiesen für gebrauchsfertige Lösungen mit einer Cisplatin-Endkonzentration von 0,1 mg/ml nach Verdünnung des Cisplatin 1 mg/ml Konzentrats mit einer der folgenden Lösungen:

- 0,9%ige Natriumchloridlösung
- Mischung aus 0,9%iger Natriumchloridlösung und 5%iger Glucoselösung (1:1)
- Mischung aus 0,9%iger Natriumchloridlösung und 5%iger Mannitollösung (1:1)

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2-8 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Arzneimittel in der Originalverpackung

Nicht über 25 °C lagern.

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasdurchstechflasche, Typ I-Glas, mit Gummistopfen aus Chlorbutyl und Versiegelung aus Aluminium.

Packungen mit 1, 5 oder 10 Durchstechflasche/n mit jeweils 10 ml, 20 ml, 50 ml oder 100 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Die Durchstechflaschen sind mit oder ohne Kunststoffschutzhülle (OncoSafe®) verpackt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Cisplatin NeoCorp 1 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss vor der Anwendung verdünnt werden. Bei der Herstellung einer Infusionslösung ist Kontakt mit Hilfsmitteln, die Aluminium enthalten (Sets zur intravenösen Infusion, Kanülen, Katheter, Spritzen), zu vermeiden (siehe Abschnitt 6.2).

Die Herstellung einer Infusionslösung muss unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

Zur Verdünnung des Konzentrates ist eine der folgenden Lösungen zu verwenden:

- 0,9%ige Natriumchloridlösung
- Mischung aus 0,9%iger Natriumchloridlösung und 5%iger Glucoselösung (1:1) (resultierende Endkonzentrationen: Natriumchlorid 0,45 %, Glucose 2,5 %)

Sollte eine Hydratation vor der Behandlung mit Cisplatin nicht möglich sein, kann das Konzentrat verdünnt werden mit

- einer Mischung aus 0,9%iger Natriumchloridlösung und 5%iger Mannitollösung (1:1) (resultierende Endkonzentrationen: Natriumchlorid 0,45 %, Mannitol 2,5 %).

Herstellung einer Cisplatin-Infusionslösung

Die erforderliche Menge (Dosis) Cisplatin Konzentrat 1 mg/ml, berechnet nach den Anleitungen im Abschnitt 4.2, sollte mit 1-2 Litern von einer der oben genannten Lösungen verdünnt werden.

Die verdünnte Lösung darf nur durch intravenöse Infusion verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Cisplatin NeoCorp® 1 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



Nur klare und farblose bis gelbliche Lösungen ohne sichtbare Partikel dürfen verwendet werden.

Nur zur einmaligen Verwendung.

Zytotoxische Wirkstoffe sollten nur von Personen zubereitet werden, die in der sicheren Handhabung der Zubereitungen geschult sind.

Die lokalen Richtlinien zur Handhabung zytotoxischer Substanzen sind zu beachten.

Wie bei anderen Zytostatika muss bei der Handhabung von Cisplatin äußerste Sorgfalt eingehalten werden: Schutzhandschuhe, Gesichtsmaske und Schutzkleidung sind unbedingt erforderlich und lebenswichtig. Der Umgang mit Cisplatin sollte möglichst unter einem Abzug erfolgen. Kontakt mit Haut und/oder Schleimhäuten ist zu vermeiden. Schwangeres Krankenhauspersonal sollte nicht mit Cisplatin umgehen.

Bei Hautkontakt: Mit reichlich Wasser abspülen. Tritt ein vorübergehendes Brennen auf, sollte eine Salbe aufgetragen werden. Hinweis: Manche Personen sind empfindlich gegenüber Platin, bei ihnen kann es zu Hautreaktionen kommen.

Im Falle eines Verschüttens sollte der Bearbeiter Handschuhe anziehen und das verschüttete Material mit einem Schwamm, der für diese Zwecke im Arbeitsbereich aufbewahrt wird, aufwischen. Der Bereich ist zweimal mit Wasser zu spülen. Jegliche Lösung und Schwämme sind in eine Plastiktüte zu geben und diese ist zu versiegeln. Im Falle eines Verschüttens sind alle Gegenstände, die mit Cisplatin in Kontakt kommen entsprechend den nationalen Anforderungen zur Handhabung zytotoxischer Substanzen zu behandeln und zu entsorgen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

39021.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 07. November 2001

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14. August 2007

10. STAND DER INFORMATION

März 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig