

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cisplatin Ebewe 0,5 mg/ml - Stechampulle

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält als Wirkstoff 0,5 mg Cisplatin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 ml enthält 9 mg Natriumchlorid in wässriger Lösung.

Jeder ml der Lösung enthält 3,5 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Klare, farblose Lösung, frei von sichtbaren Partikeln.

pH-Wert: 3,2 – 3,6

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Cisplatin „Ebewe“ wird angewendet bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen (0-18 Jahren)

Cisplatin „Ebewe“ ist indiziert für die Behandlung von:

- fortgeschrittenem oder metastasierendem Hodenkrebs
- fortgeschrittenem oder metastasierendem Ovarialkarzinom
- fortgeschrittenem oder metastasierendem Harnblasenkarzinom
- fortgeschrittenem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom von Kopf- und Halsbereich
- fortgeschrittenem oder metastasierendem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom
- fortgeschrittenem oder metastasierendem kleinzelligem Bronchialkarzinom

Cisplatin ist in Kombination mit einer Strahlentherapie in der Behandlung eines Zervixkarzinoms indiziert.

Cisplatin kann als Einzeltherapie und als Kombinationstherapie verwendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Cisplatin Ebewe 0,5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss vor der Anwendung verdünnt werden. Für Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Verabreichung siehe Abschnitt 6.6.

Die verdünnte Lösung darf nur intravenös durch Infusion verabreicht werden (siehe unten). Bei der Verabreichung muss jedes Gerät vermieden werden, welches Teile aus Aluminium enthält und in Kontakt mit Cisplatin kommen kann (Sets zur intravenösen Infusion, Nadeln, Katheter, Spritzen) (siehe Abschnitt 4.4 und 6.2).

Dosierung:

Erwachsene, Kinder und Jugendliche:

Die Cisplatin-Dosis hängt von der Primärerkrankung, der erwarteten Reaktion und von der Frage ab, ob Cisplatin als Monotherapie oder als Bestandteil einer Kombinationstherapie verwendet wird. Die Dosierungsrichtlinien sind sowohl für Erwachsene als auch Kinder und Jugendliche (0-18 Jahre) gedacht.

Für eine Monotherapie werden die beiden folgenden Dosierungsschemata empfohlen:

- Eine Einzeldosis von 50 bis 120 mg/m² Körperoberfläche alle 3 bis 4 Wochen.
- 15 bis 20 mg/m²/Tag für 5 Tage, alle 3 bis 4 Wochen.

Wenn Cisplatin in einer Kombinations-Chemotherapie verwendet wird, so muss die Cisplatindosis reduziert werden. Eine typische Dosis beträgt 20 mg/m² oder mehr einmal alle 3 bis 4 Wochen.

Bei der Behandlung des Zervixkarzinoms wird Cisplatin in Kombination mit einer Strahlentherapie eingesetzt. Eine typische Dosis beträgt 40 mg/m² einmal wöchentlich für 6 Wochen.

Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen, die vor Beginn des nächsten Behandlungszyklus beachtet werden sollten, siehe Abschnitt 4.4.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung oder Knochenmarksdepression:

Bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung oder einer Knochenmarksdepression muss die Dosis angemessen reduziert werden.

Art der Anwendung:

Zur intravenösen Anwendung.

Die gemäß den Anweisungen (siehe Abschnitt 6.6) hergestellte Cisplatininfusionslösung sollte durch intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 6 bis 8 Stunden verabreicht werden.

Eine angemessene Hydratation muss 2 bis 12 Stunden vor der Verabreichung aufrechterhalten werden bis mindestens 6 Stunden nach der Verabreichung. Die Hydratation ist notwendig, um eine ausreichende Diurese während und nach der Behandlung mit Cisplatin zu gewährleisten. Dies wird durch intravenöse Infusion einer der folgenden Lösungen erzielt:

0,9%ige Natriumchloridlösung

Eine Mischung aus 0,9%iger Natriumchloridlösung und 5%iger Glucoselösung (1:1).

Hydratation vor der Behandlung mit Cisplatin:

Intravenöse Infusion von 100 bis 200 ml/Stunde für einen Zeitraum von 6 bis 12 Stunden, mit einem Gesamtvolumen von mindestens 1 l.

Hydratation nach Beendigung der Behandlung mit Cisplatin:

Intravenöse Infusion von weiteren 2 Litern bei einer Rate von 100 bis 200 ml/Stunde für einen Zeitraum von 6 bis 12 Stunden.

Eine erzwungene Diurese kann notwendig werden, falls die Urinsekretion nach der Hydratation weniger als 100 bis 200 ml/Stunde beträgt. Eine erzwungene Diurese kann durch eine intravenöse Verabreichung von 37,5 g Mannitol als 10%ige Lösung (375 ml Mannitollösung 10%) erreicht werden oder durch Verabreichung eines Diuretikums, vorausgesetzt die Nierenfunktion ist normal. Die Verabreichung von Mannitol oder eines Diuretikums ist auch erforderlich, wenn die verabreichte Cisplatindosis höher als 60 mg/m² Körperoberfläche ist.

Es ist erforderlich, dass der Patient große Flüssigkeitsmengen für 24 Stunden nach der Cisplatininfusion zu sich nimmt, um eine angemessene Urinsekretion zu gewährleisten.

4.3 Gegenanzeigen

Cisplatin ist kontraindiziert bei Patienten, die

- überempfindlich gegen den Wirkstoff, andere Platinverbindungen oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile sind
- eine Nierenfunktionsstörung haben (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) oder Hörstörungen haben, da Cisplatin nephro- und neurotoxisch ist (speziell ototoxisch). Die Toxizität kann sich hier verstärken, wenn solche Funktionsstörungen bereits vorher vorliegen.
- unter Dehydrierung leiden (Prä- und Post-Hydratation ist notwendig, um eine schwere Nierenfunktionsstörung zu vermeiden)
- eine Knochenmarkssuppression haben
- eine Neuropathie, verursacht durch Cisplatin, haben
- stillen (siehe Abschnitt 4.6) bzw.
- in Kombination mit Lebendimpfstoffen, einschließlich Vakzine gegen Gelbfieber (siehe Abschnitt 4.5)
- in Kombination mit prophylaktisch eingesetztem Phenytoin (siehe Abschnitt 4.5)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Der Einsatz von Cisplatin muss unter strenger Überwachung eines Onkologen erfolgen. Dies gilt in verstärktem Maße für die intraarterielle regionale Tumorthérapie mit Cisplatin.

Eine angemessene Überwachung und Durchführung der Behandlung und ihrer Komplikationen ist nur möglich, wenn eine adäquate Diagnose und die genauen Behandlungsbedingungen verfügbar sind.

Cisplatin ist nachgewiesenermaßen kumulativ ototoxisch, nephrotoxisch und neurotoxisch. Die durch Cisplatin hervorgerufene Neurotoxizität kann durch die kombinierte Anwendung anderer Arzneimittel, die für die erwähnten Organe oder Systeme toxisch sind, verstärkt werden.

Audiogramme müssen vor Beginn der Behandlung mit Cisplatin angefertigt werden, sowie immer vor jedem Behandlungszyklus (siehe Abschnitt 4.8).

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

- Nierenfunktion
- Leberfunktion
- Hämatopoese (Zahl der Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten);
- Serumelektrolyte (Kalzium, Natrium, Kalium, Magnesium).

Diese Untersuchungen müssen jede Woche über die gesamte Dauer der Behandlung mit Cisplatin wiederholt werden.

Eine wiederholte Verabreichung von Cisplatin muss verschoben werden, bis wieder normale Werte für die folgenden Parameter erreicht sind:

- Serumkreatinin $\leq 130 \mu\text{mol/l}$ bzw. $1,5 \text{ mg/dl}$
- Harnstoff < 25 mg/dl
- Leukozyten > $4000/\mu\text{l}$ bzw. $4,0 \times 10^9/\text{l}$
- Thrombozyten > $100.000/\mu\text{l}$ bzw. $100 \times 10^9/\text{l}$
- Audiogramm: Ergebnisse im normalen Bereich

Nephrotoxizität

Cisplatin verursacht eine schwerwiegende, kumulierende Nephrotoxizität. Eine Harnausscheidung von 100 ml/Stunde oder mehr kann die Cisplatin-Nephrotoxizität minimieren. Dies kann mit der Verabreichung von 2 Litern einer entsprechenden intravenösen

Lösung vor und nach der Gabe von Cisplatin, erreicht werden (empfohlen werden 2.500 ml/m²/24 Stunden). Wenn eine starke Hydratation nicht ausreicht um die entsprechende Harnmenge zu erreichen, kann ein osmotisch wirkendes Diuretikum verabreicht werden (z.B. Mannitol).

Eine Hyperurikämie und eine Hyperalbuminämie können eine Prädisposition für eine Cisplatin-induzierte Nephrotoxizität darstellen.

Neuropathie

Es wurden Fälle von schwerwiegenden Neuropathien berichtet. Diese Neuropathien können irreversibel sein und sich in Form von Parästhesien, Areflexie, einem Verlust der Propriozeptoren sowie einem Vibrationsempfinden manifestieren. Ein Verlust der motorischen Funktionen wurde ebenfalls beobachtet. In regelmäßigen Abständen muss daher eine neurologische Untersuchung durchgeführt werden

Ototoxizität

Eine Ototoxizität zeigte sich bei bis zu 31% der Patienten die mit einer Einmaldosis von 50mg/m² Cisplatin behandelt wurden. Diese manifestierte sich als Tinnitus und/oder Hörverlust im Hochfrequenzbereich (4.000 – 8.000 Hz). Fallweise können die Patienten die Fähigkeit verlieren, eine normale Konversation zu führen. Der ototoxische Effekt kann bei Kindern die Cisplatin erhalten stärker ausgeprägt sein. Der Hörverlust kann ein- oder beidseitig auftreten. Bei wiederholter Gabe kann er verstärkt und häufiger auftreten. Dennoch wurde selten von Taubheit nach einer Initialdosis von Cisplatin berichtet. Die Ototoxizität kann durch eine vorherige oder gleichzeitige Bestrahlung des Schädels verstärkt werden und dürfte mit der Höhe der maximalen Serumspiegel korrelieren. Es ist unklar ob eine Cisplatin-induzierte Ototoxizität reversibel ist. Eine sorgfältige Überwachung durch Hörtests sollte vor dem Beginn der Therapie und vor der Gabe weiterer Dosen von Cisplatin durchgeführt werden. Eine das Vestibularorgan betreffende Toxizität wurde ebenfalls beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Allergische Reaktionen

Wie auch bei anderen auf Platin basierenden Arzneimitteln treten Hypersensitivitätsreaktionen meistens während der Perfusion auf und bedingen einen Abbruch der Perfusion und eine entsprechende symptomatische Behandlung. Kreuzreaktionen, manchmal mit tödlichem Verlauf wurden bei allen Platinverbindungen berichtet (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Anaphylaktoide Reaktionen auf Cisplatin wurden beobachtet. Diese Reaktionen können durch die Verabreichung von Antihistaminika, Adrenalin und/oder Glukokortikoiden kontrolliert werden.

Leberfunktion und Blutbild

Die Blutwerte und die Leberfunktion müssen regelmäßig kontrolliert werden.

Karzinogenes Potential

Selten wurde beim Menschen die Entwicklung einer akuten Leukämie in Zusammenhang mit der Anwendung von Cisplatin beobachtet. Im Allgemeinen trat dies aber auf wenn Cisplatin mit anderen Wirkstoffen, die ebenfalls Leukämie hervorrufen können, kombiniert wurde.

Cisplatin ist ein bakterielles Mutagen, welches chromosomale Fehlbildungen in tierischen Zellkulturen verursacht. Karzinogenität ist möglich, wurde aber nicht bewiesen. Bei Mäusen wirkt es jedoch teratogen und embryotoxisch.

Reaktionen am Verabreichungsort

Während der Applikation von Cisplatin kann es zu lokalen Reaktionen kommen. Da die Möglichkeit einer Extravasation besteht, wird empfohlen die Applikation streng auf eine eventuelle Infiltration zu überwachen. Eine spezielle Behandlung für extravasale Reaktionen ist derzeit nicht bekannt.

Besondere Sorgfalt ist notwendig bei Patienten mit akuten bakteriellen oder viralen Infektionen.

Im Falle einer Extravasation:

- Die Cisplatininfusion sofort beenden;
- Die Nadel nicht bewegen, das Extravasat aus dem Gewebe aspirieren und mit 0,9%iger Natriumchloridlösung spülen (falls Lösungen mit höheren Cisplatinkonzentrationen als empfohlen verwendet wurden, siehe Abschnitt 6.6).

Kontrazeption

Während und mindestens 6 Monate nach der Cisplatin-Therapie muss für einen sicheren Konzeptionsschutz gesorgt werden, dies gilt für männliche ebenso wie für weibliche Patienten. Wenn nach Abschluss der Therapie Kinderwunsch besteht, sollte zunächst unbedingt eine genetische Beratung erfolgen.

Achtung

Dieses Zytostatikum hat eine stärker ausgeprägte Toxizität als man sie gewöhnlich in der antineoplastischen Chemotherapie findet.

Die Nierentoxizität, welche außerdem noch kumulierend ist, ist schwerwiegend und erfordert besondere Vorsicht bei der Applikation (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Übelkeit und Erbrechen können heftig sein und erfordern eine adäquate antiemetische Therapie.

Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö treten oft nach der Verabreichung von Cisplatin auf (siehe Abschnitt 4.8). Diese Symptome verschwinden bei den meisten Patienten nach 24 Stunden. Eine weniger schwere Nausea und Anorexie können bis zu 7 Tage nach der Behandlung bestehen bleiben.

Eine prophylaktische Verabreichung eines Antiemetikums kann Übelkeit und Erbrechen abschwächen oder verhüten. Der Flüssigkeitsverlust durch Erbrechen und Diarrhö muss ausgeglichen werden.

Es muss eine strenge Überwachung im Bezug auf Ototoxizität, Myelosuppression und anaphylaktische Reaktionen erfolgen (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 soll auch bei der Langzeitanwendung von Cisplatin gedacht werden.

Achtung bei der Zubereitung der intravenösen Lösung

Im Umgang mit der Cisplatin-Lösung ist, wie bei allen anderen potenziell toxischen Wirkstoffen, besondere Vorsicht erforderlich. Im Falle eines unbeabsichtigten Hautkontakts sind Läsionen möglich. Daher wird empfohlen Handschuhe zu tragen. Sollte die Haut oder Schleimhaut mit der Cisplatin-Lösung in Kontakt kommen, waschen Sie diese gründlich mit Seife und Wasser.

Die Einhaltung der entsprechenden Arbeitsschritte zur Handhabung und Entsorgung von zytostatischen Wirkstoffen wird empfohlen.

Vor der Verabreichung an den Patienten prüfen Sie die Lösung bitte auf Klarheit und Abwesenheit von Partikeln.

Dieses Arzneimittel enthält z.B. 140 mg Natrium bei einer Dosis von 20 mg/m² KOF. Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Knochenmarkssupprimierende Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Cisplatin und knochenmarkssupprimierenden Arzneimitteln oder einer Strahlentherapie wird die Auswirkungen der knochenmarkssupprimierenden Aktivität von Cisplatin verstärken.

Antihypertonika

Das Auftreten einer durch Cisplatin verursachten Nephrotoxizität kann durch die gleichzeitige Verwendung von Antihypertonika, die Furosemid, Hydralazin, Diazoxid und Propranolol enthalten, verstärkt werden.

Nephrotoxische Arzneimittel

Die gleichzeitige Verabreichung von nephrotoxischen (z.B. Cephalosporine, Aminoglykoside oder Amphotericin B oder Kontrastmittel) oder ototoxischen (z.B. Aminoglykoside) Arzneimitteln wird den toxischen Effekt von Cisplatin auf diese Organe verstärken. Während oder nach der Behandlung mit Cisplatin ist auf Grund einer potenziell verminderten renalen Elimination bei vorwiegend renal eliminierten Substanzen, wie z.B. Zytostatika wie Bleomycin und Methotrexat, Vorsicht angebracht.

Die Nephrotoxizität von Ifosfamid kann sich verstärken wenn dieses gemeinsam mit Cisplatin, oder an Patienten die vorher Cisplatin erhalten haben verabreicht wird.

Ototoxische Arzneimittel

Die gleichzeitige Verabreichung von ototoxischen Arzneimitteln (z.B. Aminoglykoside, Schleifendiuretika) wird den toxischen Effekt auf die Gehörfunktion verstärken.

Im Hinblick auf mögliche Nierenschädigungen und Ototoxizität sollte keine Erhöhung der Harnmenge mit Schleifendiuretika erfolgen, außer bei Patienten, die mehr als 60 mg/m² Cisplatin erhalten und weniger als 1.000 ml Harn pro 24 Stunden ausscheiden.

Die Ototoxizität von Cisplatin wurde nach Berichten durch die gleichzeitige Verwendung von Ifosfamid, einem Wirkstoff, der bei Monotherapie nicht ototoxisch wirkt, erhöht.

Allopurinol, Colchizin, Probenecid

Es kann erforderlich sein, die Dosierung von Allopurinol, Colchizin, Probenecid oder Sulfinpyrazon anzupassen, wenn diese Substanzen zusammen mit Cisplatin verwendet werden, da Cisplatin zu einer Erhöhung der Serumharnsäurekonzentration führen kann.

Ifosfamid

Die gleichzeitige Verwendung von Ifosfamid kann zu einer erhöhten Eiweißexkretion führen.

Docetaxel

In einer Studie mit Krebspatienten mit metastasierenden oder fortgeschrittenen Tumoren, induzierte Docetaxel in Kombination mit Cisplatin mehr schwere neurotoxische Wirkungen (dosisbezogene und sensorische) als beide Wirkstoffe bei Monotherapie in ähnlichen Dosen.

Bleomycin, Etoposid, Vinblastin

Nach einer Kombinationsbehandlung von Cisplatin mit Bleomycin und Etoposid wurde in Einzelfällen eine Verminderung der Blutspiegel von Lithium festgestellt. Aus diesem Grund wird eine Überwachung der Lithiumwerte empfohlen. Cisplatin kann in Kombination mit Bleomycin und Vinblastin zum Raynaud-Phänomen führen.

Chelatbildner

Chelatbildner wie Penicillamin können die Wirksamkeit von Cisplatin vermindern.

Ciclosporin

Bei der gleichzeitigen Verwendung von Cisplatin und Ciclosporin ist eine überschießende Immunsuppression mit dem Risiko einer Lymphproliferation in Betracht zu ziehen.

Lebendimpfstoffe

Die Gelbfieber-Vakzine ist wegen des Risikos einer fatalen, systemischen Impfkomplication streng kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Im Hinblick auf die generalisierte Erkrankung ist es ratsam, wenn verfügbar, einen passiven Impfstoff zu verwenden. Die Verwendung von Lebendimpfstoffen wird für bis zu 3 Monate nach Beendigung einer Cisplatinbehandlung nicht empfohlen.

Orale Antikoagulantien

Wenn gleichzeitig orale Antikoagulantien verabreicht werden, ist es ratsam den INR-Wert regelmäßig zu kontrollieren.

Antihistaminika, Phenothiazine und andere

Die gleichzeitige Verabreichung mit Antihistaminika, Buclizin, Cyclizin, Loxapin, Meclozin, Phenothiazin, Thioxanthen oder Trimethobenzamid kann die Symptome einer Ototoxizität (wie z.B. Schwindel und Tinnitus) maskieren.

Antikonvulsiva

Die Serumkonzentration antikonvulsiver Arzneimittel bleibt während der Therapie mit Cisplatin möglicherweise auf einem subtherapeutischen Level.

Cisplatin kann die Resorption von Phenytoin vermindern, was wiederum die Kontrolle einer Epilepsie vermindern kann, wenn Phenytoin als aktuelle Behandlung verwendet wird. Eine Therapie mit Phenytoin darf während der Therapie mit Cisplatin nicht gestartet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Pyridoxin und Altretamin (Hexamethylmelamin) Kombinationen

Während einer randomisierten Studie zur Behandlung eines fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms, wurde die Ansprechzeit ungünstig beeinflusst, wenn Pyridoxin in Kombination mit Altretamin und Cisplatin angewendet wurde.

Paclitaxel

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

Kombination mit anderen Zytostatika

Es wurden Zeichen einer myokardialen Ischämie beobachtet, die vor allem in Kombination mit anderen Zytostatika auftraten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Aufgrund des genotoxischen Potenzials von Cisplatin (siehe Abschnitt 5.3) wird Frauen im gebärfähigen Alter empfohlen, eine wirksame Empfängnisverhütung anzuwenden und während der Behandlung mit Cisplatin und bis mindestens 7 Monate nach Beendigung der Behandlung keine Schwangerschaft in Betracht zu ziehen. Männern wird empfohlen, eine wirksame Empfängnisverhütung anzuwenden und während der Behandlung mit Cisplatin und bis mindestens 4 Monate nach Beendigung der Behandlung keine Kinder zu zeugen.

Fertilität

Cisplatin kann eine vorübergehende oder permanente Unfruchtbarkeit hervorrufen. Daher wird Männern, die zukünftig Vater werden wollen, zu einer Kryokonservierung von Spermien vor der Behandlung geraten (siehe auch Abschnitt 4.4).

Schwangerschaft

Es gibt nur ungenügende Daten über die Verwendung von Cisplatin bei schwangeren Frauen. Cisplatin kann toxisch auf den Fötus wirken und wird basierend auf den pharmakologischen Eigenschaften mit schweren Geburtsdefekten in Verbindung gebracht. Tierstudien haben eine Reproduktionstoxizität und eine transplazentare Kanzerogenität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Cisplatin soll nicht während der Schwangerschaft eingesetzt werden, solange dies nicht eindeutig notwendig ist.

Eine Beratung im Hinblick auf das Erbgut wird empfohlen, wenn Patienten planen, nach der Behandlung mit Cisplatin Kinder zu bekommen.

Stillzeit

Cisplatin wird in die Muttermilch sezerniert. Patientinnen die mit Cisplatin behandelt werden, dürfen nicht stillen.

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.

Die Nebenwirkungsprofile (wie Nephrotoxizität) könnten jedoch die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Patienten, bei denen diese Erscheinungen auftreten (z. B. Schläfrigkeit oder Erbrechen), dürfen kein Fahrzeug lenken und keine Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

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

Die häufigsten Nebenwirkungen (>10 %) von Cisplatin waren hämatologische (Leukopenie, Thrombozytopenie und Anämie), gastrointestinale (Anorexie, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö), Hörerkrankungen (Hörschwäche), Nierenerkrankungen (Nierenversagen, Nephrotoxizität, Hyperurikämie) und Fieber.

Schwere toxische Nebenwirkungen auf die Nieren, das Knochenmark und die Ohren sind bei bis zu einem Drittel der Patienten, die eine Einzeldosis Cisplatin erhalten hatten, berichtet worden; die Wirkungen sind generell dosisbezogen und kumulierend. Eine Ototoxizität kann bei Kindern schwerer ausgeprägt sein.

Die Häufigkeiten werden unter Zugrundelegung des folgenden Schemas definiert:

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).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Sepsis

Nicht bekannt: Infektionen (einige davon tödlich)

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

Selten: akute Leukämie (dosisabhängig, nicht jedoch alters- oder geschlechtsabhängig)

Eine Kanzerogenität ist theoretisch möglich (basierend auf dem Wirkmechanismus von Cisplatin).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr häufig: Störungen der Knochenmarksfunktion, Thrombozytopenie, Leukopenie, Anämie

Nicht bekannt: Coombs-positive hämolytische Anämie

Dosisabhängige, kumulierende und meistens reversible Leukopenie, Thrombozytopenie und Anämie werden bei 25-30 % der mit Cisplatin behandelten Patienten beobachtet.

Ungefähr 14 Tage nach Verwendung kommt es zu einer beträchtlichen Abnahme der Zahl der weißen Blutzellen (weniger als $1,5 \times 10^9/l$ bei 5 % der Patienten). Eine Abnahme der Thrombozytenzahl wird ungefähr nach 21 Tagen beobachtet (weniger als 10 % der Patienten zeigten eine Gesamtzahl kleiner als $50 \times 10^9/l$), die Erholungsphase ist ungefähr 39 Tage. Eine Anämie (Abnahme von Hämoglobin um mehr als 2 g) ereignet sich ungefähr mit derselben Rate, tritt aber im Allgemeinen später auf als eine Leukopenie oder eine Thrombozytopenie.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: anaphylaktoide Reaktionen (Hautausschlag, Urtikaria, Erythem, allergischer Pruritus, Gesichtssödem, Atemnot, Bronchospasmen, Tachykardie, Hypotonie)

Selten: Immunsuppression

Eine Behandlung mit Antihistaminika, Epinephrin (Adrenalin) und Steroiden kann erforderlich sein.

Endokrine Erkrankungen

Nicht bekannt: erhöhte Amylasewerte im Blut, inadäquate ADH-Sekretion

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Hyponatriämie

Gelegentlich: Hypomagnesiämie

Selten: Hypercholesterinämie

Sehr selten: erhöhte Eisenwerte im Blut

Nicht bekannt: Dehydrierung, Hypokaliämie, Hypophosphatämie, Hyperurikämie, Hypocalcämie, Tetanie und/oder EKG-Veränderungen

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Neurotoxizität

Selten: periphere Neuropathie, posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom

Sehr selten: Konvulsionen

Nicht bekannt: zerebrovaskulärer Insult, hämorrhagischer Schlaganfall, ischämischer Schlaganfall, Ageusie, zerebrale Arteriitis, Lhermitte-Zeichen, Myelopathie, autonome Neuropathie

Die Verwendung von Cisplatin muss sofort beendet werden, wenn eines der oben genannten zerebralen Symptome auftritt. Eine durch Cisplatin hervorgerufene Neurotoxizität kann reversibel sein. Der Prozess ist jedoch bei 30-50 % der Patienten irreversibel, sogar nach Absetzen der Behandlung.

Eine Neurotoxizität kann nach der ersten Cisplatindosis oder nach einer Langzeittherapie auftreten. Eine schwere Neurotoxizität kann sich bei Patienten einstellen, die Cisplatin in hohen Dosen für einen verlängerten Zeitraum erhalten haben.

Augenerkrankungen

Selten: Opticusneuritis, Störungen der Augenbewegung

Nicht bekannt: Verschwommensehen, Farbblindheit, kortikale Blindheit, Papillenödem, retinale Pigmentierung

Erkrankungen des Ohr und des Labyrinths

Gelegentlich: Ototoxizität
Nicht bekannt: Tinnitus, Taubheit

Herzerkrankungen

Häufig: Arrhythmien, Bradykardie, Tachykardie, und andere EKG-Veränderungen wie z.B. ST-Intervall Veränderungen
Selten: Myokardinfarkt, schwere Koronararterienerkrankung, Hypertension
Sehr selten: Herzstillstand
Nicht bekannt: Herzerkrankungen

Gefäßerkrankungen

Häufig: Phlebitis an der Injektionsstelle, venöse Thromboembolie
Sehr selten: thrombotische Mikroangiopathie (hämolytisches urämisches Syndrom), Raynaud-Syndrom

Erkrankungen der Atemwege des Brustraums und des Mediastinums

Häufig: Dyspnoe, Pneumonie, respiratorische Insuffizienz
Nicht bekannt: Lungenembolie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Erbrechen, Übelkeit, Diarrhoe, Anorexie
Gelegentlich: metallische Ablagerungen auf dem Zahnfleisch
Selten: Stomatitis
Nicht bekannt: Schluckauf

Leber- und Gallenerkrankungen

Nicht bekannt: erhöhte Leberenzyme (z.B. Transaminasen) und Bilirubinwerte im Blut

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Erythem und Hautgeschwüre, lokalisierte Ödeme und Schmerzen
Nicht bekannt: Alopezie, Hautausschlag

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Nicht bekannt: Muskelspasmen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr häufig: akute Niereninsuffizienz, Nierenversagen (erhöhte Harnstoff- und Kreatininwerte, erhöhte Serumharnsäure und/oder eine erniedrigte Kreatinin-Clearance), renale tubuläre Funktionsstörungen

Nierenversagen nach Einzeldosen oder Mehrfachdosen von Cisplatin. Eine leichte, reversible renale Dysfunktion kann nach einer einzelnen Zwischendosis von Cisplatin (20 mg/m² bis < 50 mg/m² KO) beobachtet werden. Die Verwendung einer hohen Einzeldosis (50 – 120 mg/m² KO), oder die wiederholte tägliche Verwendung von Cisplatin kann ein Nierenversagen mit einer tubulären renalen Nekrose hervorrufen, das sich als Urämie oder Anurie präsentiert. Ein Nierenversagen kann irreversibel sein.

Die Nephrotoxizität ist kumulierend und kann 2-3 Tage oder zwei Wochen nach der ersten Cisplatin-Dosis auftreten. Serumkreatinin und Harnstoffkonzentrationen können steigen. Eine Nephrotoxizität wurde bei 28-36 % der Patienten mit einer ungenügenden Hydratation nach einer Einzeldosis von 50 mg/m² Cisplatin beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Eine Hyperurikämie tritt asymptomatisch auf oder in Form von Gicht. Eine Hyperurikämie wurde bei 25-30 % der Patienten in Verbindung mit Nephrotoxizität berichtet. Hyperurikämie und Hyperalbuminämie können für eine Cisplatin-induzierte Nephrotoxizität prädisponierend wirken.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: anormale Spermatogenese und Ovulation, schmerzhaftes Gynäkomastie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Fieber

Nicht bekannt: Extravasation an der Injektionsstelle (durch die Extravasation entstandene lokale Weichteilreaktionen beinhalten Zellulitis, Fibrosen, Nekrosen (häufig), Schmerzen (häufig), Ödeme (häufig) und Erytheme (häufig))

Untersuchungen

Selten: verminderte Albuminspiegel im Blut

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

BESONDERE VORSICHT IST WICHTIG, DAMIT KEINE UNBEABSICHTIGTE ÜBERDOSIERUNG EINTRITT.

Eine akute Überdosis von Cisplatin kann zu Nierenversagen, Leberversagen, Taubheit, okulärer Toxizität (einschließlich Netzhautablösung), signifikanter Knochenmarkssuppression, unbehandelbarer Übelkeit, Erbrechen und/oder Neuritis führen. Eine Überdosierung kann tödlich sein.

Entsprechende Hydratation und osmotische Diurese können die Toxizität von Cisplatin vermindern, wenn Sie unmittelbar nach der Überdosierung durchgeführt werden.

Im Falle einer Überdosierung ($\geq 200 \text{ mg/m}^2$ KOF) kann ein direkter Einfluss auf das Atmungszentrum begleitet von lebensbedrohlichen Atemstörungen und Störungen des Säure-Base-Gleichgewichts als Folge der Passage der Blut-Hirn-Schranke auftreten.

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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Platinderivate,
ATC-Code: L01XA01

Cisplatin ist ein anorganischer Schwermetallkomplex [cis-Diamminedichloroplatinum (II)]. Es inhibiert die DNA-Synthese durch die Ausbildung von DNA-Quervernetzungen („cross-links“). Protein- und RNA-Synthese werden in geringerem Umfang gehemmt.

Auch wenn der wesentlichste Wirkungsmechanismus die Inhibierung der DNA-Synthese zu sein scheint, können auch weitere Mechanismen zur antineoplastischen Aktivität von Cisplatin beitragen, einschließlich der Zunahme der Immunogenität des Tumors. Die onkolytischen Eigenschaften von Cisplatin sind mit denjenigen der alkylierenden Wirkstoffe vergleichbar. Zudem besitzt Cisplatin immunsuppressive, strahlensensibilisierende und antibakterielle Eigenschaften. Seine Wirkung scheint nicht Zellzyklusphasen-spezifisch zu sein. Cisplatin entfaltet seine zytotoxische Wirkung durch Bindung an alle DNA-Basen, wobei allerdings die N-7-Position des Guanins und des Adenins bevorzugt wird.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach der intravenösen Gabe erfolgt eine schnelle Distribution von Cisplatin in alle Gewebe, Cisplatin penetriert nur schlecht in das ZNS. Höchste Konzentrationen werden erreicht in Leber, Niere, Harnblase, Muskelgewebe, Haut, Hoden, Prostata, Pankreas und Milz.

Nach intravenöser Applikation verläuft die Elimination von filtrierbarem, nicht proteingebundenem Cisplatin biphasisch, mit einer initialen und terminalen Halbwertszeit von 10-20 Minuten beziehungsweise von 32-53 Minuten. Die Elimination der Platin-Gesamtmenge erfolgt dreiphasisch mit Halbwertszeiten von 14 Minuten, 274 Minuten beziehungsweise 53 Tagen.

Cisplatin wird zu 90 % an Plasmaproteine gebunden.

Die Exkretion erfolgt vordringlich urinär: 27-43 % der applizierten Dosis werden in den ersten fünf Tagen nach der Behandlung im Urin wiedergefunden. Platin wird außerdem in die Gallenflüssigkeit ausgeschieden.

Mittels der vorliegenden Cisplatin-Präparation (0,5 mg Cisplatin/ml Lösung) lässt sich im Rahmen der intraarteriellen Tumorthherapie ein höherer Cisplatin-Spiegel im betroffenen Gewebe erzielen als bei einer intravenösen Applikation.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität:

Nach intravenöser Verabreichung von bis zu 0,75 mg/kg Körpergewicht an Hunde und bis zu 2,5 mg/kg an Affen wurden dosisabhängige Schäden an rasch proliferierenden Geweben und teilweise irreversible Nierenschäden beobachtet.

In chronischen Toxizitätsstudien wurden Nierenschäden, Knochenmarkdepression, gastrointestinale Störungen und Ototoxizität beobachtet.

Mutagenität und Kanzerogenität:

Cisplatin zeigte sich in zahlreichen in vitro und in vivo Tests mutagen (Chromosomen-Aberrationen in Tierzellen in Gewebekulturen und Bakterien Test-Systemen). Cisplatin zeigte einen karzinogenen Effekt in Langzeitstudien an Mäusen und Ratten.

Reproduktionstoxizität:

Bei der Maus wurde in Amenorrhö oder Azoospermie resultierende gonadale Suppression beobachtet, die irreversibel sein und in Infertilität resultieren kann. Bei weiblichen Ratten induzierte Cisplatin morphologische Veränderungen der Ovarien, was eine partielle und reversible Unfruchtbarkeit verursachte.

An der Ratte durchgeführte Studien haben aufgezeigt, dass die Aussetzung mit Cisplatin während der Trächtigkeit zu Tumoren bei der Nachkommenschaft führen kann.

Schwangerschaft: Cisplatin ist embryotoxisch und teratogen an Mäusen und Ratten (über Malformationen wurde bei beiden Spezies berichtet).

Stillzeit: Cisplatin tritt in die Muttermilch über.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure-Lösung

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht mit Aluminium in Kontakt bringen: Cisplatin reagiert mit metallischem Aluminium und es bildet sich ein schwarzer Platin-Niederschlag. Infusionsbestecke, Injektionsnadeln, Katheter und Spritzen dürfen kein Aluminium enthalten. Bei Lösung in Medien mit niedrigem Chloridgehalt kommt es zur Zersetzung von Cisplatin – die Chloridkonzentration sollte zumindest 0,45 % Natriumchlorid entsprechen.

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln vermischt werden.

Antioxidantien (wie Natriummetabisulfit), Bikarbonate (Natriumbikarbonat), Sulfate, Fluorouracil und Paclitaxel können in Infusionssystemen zu einer Inaktivierung von Cisplatin führen.

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Anbruchstabilität: Nur zur einmaligen Entnahme.

Infusionslösung nach der Verdünnung

Die maximale Haltbarkeit der mit 0,9% Kochsalzlösung oder 0,45% Kochsalzlösung und 2,5% Glucose verdünnten Lösung beträgt bei Lagerung im Kühlschrank (2-8°C) und Raumtemperatur (20-25°C) unter Lichtschutz für Glas-Durchstechflaschen und Polyethylen-Behälter 28 Tage.

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 °C bis 8 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern.

Die Durchstechflasche in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

20 ml

50 ml
100 ml

Glas-Durchstechflaschen (Braunglas) mit/ohne schützender Kunststoff-Hülle (Onco-Safe oder Sleeving) mit Kautschukstopfen und Aluminiumkappe. "Onco-Safe" oder „Sleeving“ kommen nicht in Kontakt mit dem Produkt und bieten einen zusätzlichen Transportschutz, wodurch die Sicherheit des medizinischen und pharmazeutischen Personals erhöht wird.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Wie bei allen antineoplastischen Produkten muss die Zubereitung von Cisplatin-Lösungen mit Vorsicht durchgeführt werden. Die Verdünnung muss unter aseptischen Bedingungen durch geschultes Personal in eigens dafür vorgesehenen Bereichen stattfinden. Schutzhandschuhe müssen getragen werden. Es müssen Vorsichtsmaßnahmen ergriffen werden, um Kontakt mit Haut und Schleimhäuten zu verhindern. Falls es doch zu einem Hautkontakt kommt, muss die Haut sofort mit Wasser und Seife gewaschen werden. Bei Hautkontakt wurden Kribbeln, Brennen und Rötung beobachtet. Im Falle eines Schleimhautkontakts müssen die Schleimhäute gründlich mit reichlich Wasser gespült werden. Nach Inhalation wurden Dyspnoe, Brustschmerz, Irritation des Rachens und Übelkeit beobachtet.

Schwangere Frauen müssen den Kontakt mit Zytostatika meiden.

Exkrememente und Erbrochenes müssen mit Vorsicht entsorgt werden.

Sollte die Lösung getrübt sein oder wird ein Niederschlag beobachtet, der sich nicht löst, dann muss die Flasche verworfen werden.

Eine beschädigte Flasche muss mit denselben Vorsichtsmaßnahmen wie kontaminierter Abfall behandelt werden. Kontaminierter Abfall muss in Abfallcontainern aufbewahrt werden, die für diesen Zweck speziell markiert sind. Siehe Absatz „Entsorgung“.

Nur frisch zubereitete und klare Lösungen verwenden.
Nur zur einmaligen Entnahme.

Herstellung der intravenösen Verabreichung

Entnehmen Sie die Menge an Cisplatin, die notwendig ist, aus der Flasche und verdünnen Sie mit mindestens 1 Liter der folgenden Lösungen:

- Natriumchlorid 0,9 %
- Natriumchlorid 0,9 % / Glucose 2,5 %
- Natriumchlorid 0,45 % / Mannitol 2,5 %

Immer die Injektionslösung vor Verwendung genau betrachten. Nur eine klare Lösung, frei von Partikeln, darf verabreicht werden.

DARF NICHT mit Infusionsmaterialien in Kontakt kommen, die Aluminium enthalten.
NICHT unverdünnt verabreichen.

Mikrobiologische, chemische und physikalische Stabilität unverdünnter Lösungen siehe Abschnitt 6.3.

Entsorgung

Alle Materialien, die für die Herstellung und Verabreichung von Cisplatin verwendet wurden, oder die in irgendeiner Weise mit Cisplatin in Kontakt gekommen sind, müssen entsprechend

den lokalen zytotoxischen Vorschriften entsorgt werden. Reste des Arzneimittels sowie alle Materialien, die für die Verdünnung und Applikation verwendet wurden, müssen entsprechend krankenhausbölicher Standardverfahren für zytotoxische Stoffe und unter Beachtung der lokalen gesetzlichen Vorschriften für die Entsorgung überwachungsbedürftiger Abfälle vernichtet werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG
4866 Unterach
Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-18347

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 10.11.1987
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06.06.2013

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig; wiederholte Abgabe verboten.