

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cisplatin Hikma 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 1 mg Cisplatin.

Jede einzelne Durchstechflasche mit 50 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 50 mg Cisplatin.

Jede einzelne Durchstechflasche mit 100 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 100 mg Cisplatin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jeder ml Lösung enthält 3,54 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Klare, farblose bis hellgelbe Lösung in braunen Glasdurchstechflaschen, praktisch frei von Partikeln.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Cisplatin Hikma wird angewendet zur Behandlung des:

- fortgeschrittenen oder metastasierten Hodenkarzinoms
- fortgeschrittenen oder metastasierten Ovarialkarzinoms
- fortgeschrittenen oder metastasierten Harnblasenkarzinoms
- fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms im Kopf- und Halsbereich
- fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms
- fortgeschrittenen oder metastasierten kleinzelligen Bronchialkarzinoms.

Cisplatin wird angewendet in Kombination mit anderen Chemotherapeutika oder einer Strahlentherapie zur Behandlung des Zervixkarzinoms.

Cisplatin kann als Mono- oder Kombinationstherapie angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung**Erwachsene und Kinder:**

Die Cisplatinosis ist abhängig von der Grunderkrankung, der zu erwartenden Reaktion und ob Cisplatin als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationstherapie angewendet wird. Die Dosierungshinweise gelten für Erwachsene und Kinder gleichermaßen.

Für die Monotherapie werden die beiden folgenden Dosierungsregime empfohlen:

- Einzeldosis von 50 bis 120 mg/m² Körperoberfläche alle 3 bis 4 Wochen;
- 15 bis 20 mg/m² pro Tag über fünf Tage alle 3 bis 4 Wochen.

Wird Cisplatin im Rahmen einer Kombinationstherapie angewendet, so ist die Cisplatinosis zu reduzieren. Die übliche Dosis beträgt 20 mg/m² oder mehr, einmal alle 3 bis 4 Wochen.

Zur Behandlung des Zervixkarzinoms wird Cisplatin in Kombination mit einer Strahlentherapie angewendet. Die übliche Dosis beträgt 40 mg/m² wöchentlich über eine Dauer von 6 Wochen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen, die vor Beginn des folgenden Behandlungszyklus zu beachten sind, finden sich in Abschnitt 4.4.

Bei Patienten mit renaler Dysfunktion oder Knochenmarkdepression ist die Dosis entsprechend zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.3).

Das gemäß den Anweisungen zubereitete Cisplatin Hikma (siehe Abschnitt 6.6) muss als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 6 bis 8 Stunden verabreicht werden.

Über einen Zeitraum von 2 bis 12 Stunden vor und mindestens 6 Stunden nach der Anwendung von Cisplatin ist für eine angemessene Hydrierung zu sorgen. Eine Hydrierung ist erforderlich, um während und nach der Behandlung mit Cisplatin eine ausreichende Diurese zu gewährleisten. Für diesen Zweck wird eine der folgenden Lösungen intravenös infundiert:

- Natriumchloridlösung 0,9 %;
- Mischung aus Natriumchloridlösung 0,9 % und Glucoselösung 5 % (1:1).

Hydratation vor Behandlung mit Cisplatin:

Intravenöse Infusion von 100-200 ml/Stunde über einen Zeitraum von 6-12 Stunden mit mindestens 1 Liter.

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.

Art der Anwendung

Cisplatin Hikma muss vor der Anwendung verdünnt werden und sollte über einen Zeitraum von 6 bis 8 Stunden intravenös infundiert werden. Anweisungen zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

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

4.3 Gegenanzeigen

Cisplatin Hikma ist kontraindiziert bei Patienten:

- mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder anderen platinhaltige Verbindungen
- mit vorbestehender Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min)*
- in dehydriertem Zustand (Prä- und Posthydratation ist zur Vermeidung von schweren Nierenschädigungen notwendig)
- mit Knochenmarkdepression
- mit vorbestehender Beeinträchtigung des Gehörs*
- mit cisplatinbedingter Neuropathie
- in der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- in Kombination mit Lebend-Vakzinen einschließlich Gelbfieber-Impfungen (siehe Abschnitt 4.5)
- in Kombination mit Phenytoin bei prophylaktischer Anwendung (siehe Abschnitt 4.5)

* Aufgrund der Tatsache, dass Cisplatin nephrotoxisch und neurotoxisch (insbesondere ototoxisch) ist. Diese Toxizitäten können kumulativ sein, wenn bereits Störungen dieser Art bestehen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Dieses Arzneimittel darf nur unter Aufsicht von Onkologen und in Spezialeinrichtungen unter Bedingungen verabreicht werden, die eine adäquate Überwachung und Beobachtung erlauben. Zur Behandlung etwaiger anaphylaktischer Reaktionen sollten supportive Therapiemaßnahmen vorhanden sein.

Cisplatin reagiert mit metallischem Aluminium und es bildet sich ein schwarzer Platin-Niederschlag. Aluminium-haltige Infusionsbestecke, Injektionsnadeln, Katheter und Spritzen sind zu vermeiden (siehe Abschnitt 6.2).

Die Infusionslösung darf nicht mit anderen Arzneimitteln oder Zusätzen gemischt werden (siehe Abschnitt 6.2).

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)

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

- Serumkreatinin \leq 130 μ mol/l bzw. 1,5 mg/dl
- Harnstoff < 25 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. 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).

Hyperurikämie und Hyperalbuminämie können für eine cisplatininduzierte Nephrotoxizität prädisponieren.

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.

Die Neurotoxizität scheint kumulativ zu sein. Vor jeder Behandlung ist ein Nachweis zu erbringen, dass keine Symptome einer peripheren Neuropathie vorliegen.

Ototoxizität

Ototoxizität wurde bei bis zu 31% der Patienten unter einer Cisplatin-Einzeldosis von 50 mg/m² beobachtet und manifestiert sich als Tinnitus und/oder Beeinträchtigung des Hörvermögens im hohen Frequenzbereich (4.000-8.000 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 4.8).

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 4.3 und 4.8).

Leberfunktion und hämatologischer Befund

Der hämatologische Befund und die Leberfunktion müssen in regelmäßigen Abständen überwacht werden.

Karzinogenes Potenzial

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 in Tierzellkulturen Chromosomenaberrationen aus. Eine Karzinogenität ist möglich, wurde aber bisher nicht nachgewiesen. Cisplatin wirkt bei Mäusen teratogen und embryotoxisch.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Während der Infusion 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.

In Fällen von Paravasaten:

- Beenden Sie sofort die Infusion von Cisplatin;
- die Nadel nicht bewegen, das Paravasat aus dem Gewebe absaugen und mit 0,9 %iger Natriumchloridlösung spülen (wenn Lösungen mit höheren Cisplatin-Konzentrationen als empfohlen verwendet wurden; siehe Abschnitt 6.6).

WARNHINWEIS

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

Die durch Cisplatin hervorgerufene Toxizität kann im Fall einer Kombination mit anderen Arzneimitteln mit toxischen Wirkungen auf die genannten Organe oder Systeme noch verstärkt werden.

Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit akuten bakteriellen oder viralen Infektionen geboten.

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

Nach Verabreichung von Cisplatin treten häufig Übelkeit, Erbrechen und Durchfall auf (siehe Abschnitt 4.8). Diese Symptome verschwinden bei den meisten Patienten nach 24 Stunden. Weniger schwere Übelkeit und Appetitlosigkeit können bis zu sieben Tage nach der Behandlung anhalten.

Die prophylaktische Gabe eines Antiemetikums kann Übelkeit und Erbrechen wirksam lindern oder verhindern. Der durch Erbrechen und Durchfall verursachte Flüssigkeitsverlust muss ausgeglichen werden.

Außerdem ist eine engmaschige Überwachung im Hinblick auf Ototoxizität, Myelodepression 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.

Empfängnisverhütung

Männliche und weibliche Patienten sollten während und für mindestens 6 Monate nach der Behandlung mit Cisplatin eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Cisplatin Hikma enthält Natrium

Cisplatin Hikma 50 mg/50 ml enthält 177 mg Natrium in jeder Durchstechflasche, entsprechend 8,9 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

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

Zubereitung der intravenösen Lösung

Warnhinweis

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 Arzneimittel 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.

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. Daher 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, Colchicin, Probenecid oder Sulfinpyrazon anzupassen, wenn diese zusammen mit Cisplatin angewendet werden, da Cisplatin einen Anstieg der Harnsäurekonzentration im Blut induziert.

Außer bei Patienten, die eine Cisplatin-Dosis von mehr als 60 mg/m² erhalten und deren Harnausscheidung unter 1.000 ml in 24 Stunden liegt, sollte in Anbetracht einer möglichen Schädigung des Nierentrakts keine forcierte Diurese mit Schleifendiuretika erfolgen.

Die gleichzeitige Anwendung von Ifosfamid führt zu einer gesteigerten Proteinausscheidung.

Ototoxische Substanzen

Bei gleichzeitiger Anwendung von ototoxischen Arzneimitteln (z. B. Aminoglykoside, Schleifendiuretika) wird der toxische Effekt von Cisplatin auf die Hörfunktion potenziert. Außer bei Patienten, die eine Cisplatin-Dosis von mehr als 60 mg/m² erhalten und deren Harnausscheidung unter 1.000 ml in 24 Stunden liegt, sollte in Anbetracht einer möglichen Schädigung des Nierentrakts und Ototoxizität keine forcierte Diurese mit Schleifendiuretika erfolgen.

Ifosfamid kann den cisplatinbedingten Hörverlust potenzieren.

Abgeschwächte Lebendvaccine

Eine Gelbfieberimpfung ist angesichts des Risikos einer tödlichen Impferkrankung streng kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Angesichts des Risikos einer generalisierten Erkrankung ist es ratsam, einen inaktiven Impfstoff zu verwenden, falls ein solcher verfügbar ist. Innerhalb von drei Monaten nach dem Ende der Cisplatin-Behandlung sollten keine viralen Lebendvaccine angewendet werden.

Orale Antikoagulantien

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

Antihistaminika, Phenothiazine und andere

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

Pyridoxin + Altremin Kombinationen

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

Paclitaxel

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

Antikonvulsiva

Während der Behandlung mit Cisplatin können die Serumkonzentrationen antikonvulsiver Arzneimittel auf subtherapeutischen Konzentrationen bleiben. Cisplatin kann die Resorption von Phenytoin vermindern, was zu einer verringerten Epilepsiekontrolle führt, wenn eine gleichzeitige Behandlung mit Phenytoin erfolgt. Während der Cisplatin-Therapie ist das Einleiten einer neuen antikonvulsiven Behandlung mit Phenytoin streng kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen

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

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Cisplatin bei Schwangeren vor. Allerdings muss angesichts der pharmakologischen Wirkungen damit gerechnet werden, dass Cisplatin schwerwiegende Geburtsfehler verursacht. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität und transplazentare Kanzerogenität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Cisplatin Hikma darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

Cisplatin Hikma geht in die Muttermilch über. Während der Behandlung mit Cisplatin darf nicht gestillt werden.

Fertilität

Eine genetische Beratung wird empfohlen, wenn der Patient nach Abschluss der Behandlung einen Kinderwunsch hat. Cisplatin kann zu vorübergehender oder dauerhafter Unfruchtbarkeit führen. Eine Kryokonservierung von Spermia kann in Betracht gezogen werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

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 (Wirkungen auf das Zentralnervensystem und bestimmte Sinnesorgane) 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

Nebenwirkungen sind dosisabhängig und können kumulativ sein.

Die unter Cisplatin am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen (> 10 %) bestanden in hämatologischen (Leukopenie, Thrombozytopenie und Anämie) und gastrointestinalen Erkrankungen (Anorexie, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall), Erkrankungen des Ohrs (Beeinträchtigung des Gehörs), Erkrankungen der Nieren (Nierenversagen, Nephrotoxizität, Hyperurikämie) und Fieber.

Bei bis zu rund einem Drittel der Patienten, die eine Einzeldosis Cisplatin erhalten hatten, wurde über schwerwiegende toxische Wirkungen auf die Nieren, das Knochenmark und die Ohren berichtet; die Wirkungen waren allgemein dosisabhängig und kumulativ. Bei Kindern kann eine Ototoxizität stärker ausgeprägt sein.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zu Grunde gelegt: Sehr häufig ($\geq 1/10$), 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).

Tabelle unerwünschter Arzneimittelwirkungen, über die im Rahmen klinischer Prüfungen bzw. nach dem Inverkehrbringen berichtet wurde (MedDRA-Bezeichnungen)

System Organ Klasse	Häufigkeit	MedDRA term
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Sepsis
	Nicht bekannt	Infektion ^a
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Knochenmarkinsuffizienz, Thrombozytopenie, Leukopenie, Anämie
	Nicht bekannt	Coombs-positive hämolytische Anämie
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen	Selten	Akute Leukämie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	anaphylaktoide ^b Reaktionen Hypersensitivität
	Selten	Immunsuppression
Endokrine Erkrankungen	Nicht bekannt	Erhöhung der Blutamylase, inadäquate ADH-Sekretion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Hyponatriämie
	Gelegentlich	Hypomagnesiämie
	Selten	Hypercholesterinämie
	Sehr selten	Erhöhte Eisenwerte im Blut
	Nicht bekannt	Dehydratation, Hypokaliämie, Hypophosphatämie, Hypokalzämie, Tetanie
Erkrankungen des	Häufig	Neurotoxizität

Nervensystems	Selten	Konvulsion, periphere Neuropathie, Leukenzephalopathie, posteriores reversibles Leukenzephalopathie-Syndrom
	Nicht bekannt	Schlaganfall, hämorrhagischer Schlaganfall, ischämischer Schlaganfall, Ageusie, zerebrale Arteriitis, Lhermitte-Zeichen, Myelopathie, autonome Neuropathie
Augenerkrankungen	Selten	Retrobulbäre Optikusneuritis, Beeinträchtigte Augenbewegung
	Nicht bekannt	verschwommenes Sehen, erworbene Farbenblindheit, Rindenblindheit, Optikusneuritis, Papillenödem, Retinapigmentierung
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig	Vertigo
	Gelegentlich	Ototoxizität
	Nicht bekannt	Tinnitus, Taubheit
Herzerkrankungen	Häufig	Arrhythmie, Bradykardie, Tachykardie
	Selten	Myokardinfarkt, schwere koronare Herzkrankheit
	Sehr selten	Herzstillstand
	Nicht bekannt	Herzerkrankungen
Gefäßerkrankungen	Häufig	Phlebitis an der Injektionsstelle, venöse Thromboembolie
	Selten	Bluthochdruck
	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	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	Häufig	Erythem, Hautgeschwüre, lokale Ödeme
	Gelegentlich	Pruritis, Urtikaria
	Nicht bekannt	Ausschlag, Alopezie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Nicht bekannt	Muskelspasmen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr häufig	Nierenversagen ^c akut, Nierentubuluserkrankung, Hyperurikämie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	abnorme Spermatogenese und Ovulation sowie schmerzhaftes Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am	Nicht bekannt	Pyrexie (sehr häufig), Asthenie, Unwohlsein, Paravasation an der Injektionsstelle ^d

Verabreichungsort		
Untersuchungen	Selten	Blutalbumin vermindert

^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 werden in der UAW-Häufigkeitstabelle in Klammern für anaphylaktoide Reaktionen angegeben.

^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 Gewebzellulitis, 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.

4.9 Überdosierung

Vorsicht ist geboten, um eine unabsichtliche Überdosierung zu vermeiden.

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

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

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

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

Die Behandlung einer Überdosierung besteht aus allgemein unterstützenden Maßnahmen.

Krampfanfälle können mit geeigneten Antikonvulsiva behandelt werden. Nierenfunktion, Herz-Kreislauf-Funktion und Blutbild sollten täglich überwacht werden, um die mögliche Toxizität für diese Systeme zu beurteilen. Die Magnesium- und Kalziumspiegel im Serum sollten sorgfältig überwacht werden, ebenso wie die Symptome und Anzeichen einer willentlichen Muskelreizung. Wenn sich eine symptomatische Tetanie entwickelt, sollten Elektrolytergänzungen verabreicht werden. Auch die Leberenzyme und die Harnsäure im Serum sollten nach einer akuten Überdosierung täglich kontrolliert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Cisplatin ist eine anorganische Verbindung, die ein Schwermetall enthält (cis-Diammindichloridoplatin[II]). Es hemmt die DNA-Synthese durch Bildung von Vernetzungen der DNA-Stränge. Die Protein- und RNA-Synthese werden in geringerem Umfang gehemmt.

Obwohl der wichtigste Wirkmechanismus in der Hemmung der DNA-Synthese zu bestehen scheint, könnten auch andere Mechanismen zur antineoplastischen Wirkung von Cisplatin beitragen, darunter die Steigerung der Immunogenität des Tumors. Die onkologischen Eigenschaften von Cisplatin sind vergleichbar mit denjenigen alkylierender Substanzen. Cisplatin besitzt außerdem immunsuppressive, radiosensibilisierende und antibakterielle Eigenschaften. Die Wirkung von Cisplatin ist scheinbar Zellzyklus unspezifisch. Die zytotoxische Wirkung von Cisplatin beruht auf einer Bindung an alle DNA-Basen, wobei die N-7-Position von Guanin und Adenosin bevorzugt werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Nach intravenöser Anwendung wird Cisplatin rasch in allen Geweben verteilt; Cisplatin dringt schlecht in das Zentralnervensystem ein. Die höchsten Konzentrationen werden in Leber, Nieren, Harnblase, Muskelgewebe, Haut, Hoden, Prostata, Pankreas und Milz erreicht.

Elimination

Nach intravenöser Anwendung verläuft die Elimination von filterbarem, nicht-proteingebundenem Cisplatin zweiphasig, wobei die initiale und terminale Halbwertszeit bei 10-20 Minuten bzw. 32-53 Minuten liegt. Die Elimination der Platin-Gesamtmenge verläuft in 3 Phasen mit einer Halbwertszeit von 14 Minuten, 274 Minuten bzw. 5,3 Tagen.

Die Bindung von Cisplatin an Plasmaproteine beläuft sich auf 90 %.

Die Ausscheidung erfolgt überwiegend über den Harn: 27-43 % der verabreichten Dosis werden in den ersten fünf Tagen nach der Behandlung im Harn wiedergefunden. Platin wird auch über die Gallenflüssigkeit ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizität nach wiederholter Gabe

Untersuchungen zur Toxizität nach wiederholter Gabe ließen Anzeichen auf Nierenschäden, Knochenmarkdepression, gastrointestinale Störungen und Ototoxizität erkennen.

Mutagenität und Kanzerogenität

Cisplatin hat sich in zahlreichen In-vitro- und In-vivo-Tests (Bakterientestsysteme, Chromosomenstörungen in Tierzellen und Gewebekulturen) als mutagen erwiesen. Langzeitstudien haben ergeben, dass Cisplatin bei Mäusen und Ratten kanzerogen ist.

Reproduktionstoxizität

Bei Mäusen wurde eine Gonadensuppression mit einer daraus folgenden Amenorrhö oder Azoospermie beobachtet, die irreversibel sein und zu Infertilität führen kann. Bei weiblichen Ratten induzierte Cisplatin morphologische Veränderungen der Ovarien mit der Folge einer partiellen und reversiblen Infertilität.

Studien an Ratten haben gezeigt, dass eine Exposition während der Trächtigkeit zu Tumoren bei den adulten Nachkommen führen kann.

Cisplatin ist bei Mäusen und Ratten embryotoxisch und teratogen und bei beiden Spezies wurden Missbildungen festgestellt. Cisplatin geht in die Muttermilch über.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumchlorid
Salzsäure 37%
Natriumhydroxid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht mit Aluminium in Kontakt bringen. Cisplatin reagiert mit metallischem Aluminium, indem sich ein schwarzer Platin-Niederschlag bildet. Alle aluminiumhaltigen IV-Sets, Nadeln, Katheter und Spritzen sind zu vermeiden. In Lösungen mit Medien mit niedrigem Chloridgehalt wird Cisplatin abgebaut; die Chloridkonzentration sollte mindestens 0,45 % Natriumchlorid entsprechen.

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

Antioxidantien (wie Natriummetabisulfit), Bicarbonate (Natriumbicarbonat), Sulfate, Fluorouracil und Paclitaxel können Cisplatin in Infusionssystemen inaktivieren.

Cisplatin darf nur mit den in Abschnitt 6.6 angeführten Verdünnungsmedien verdünnt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Vor dem Öffnen: 3 Jahre

Nach Verdünnung:

Die chemische und physikalische Stabilität bei der Anwendung nach Verdünnen mit den in Abschnitt 6.6 angegebenen Infusionsflüssigkeiten weist daraufhin, dass Cisplatin Hikma bei 15-25°C Raumtemperatur unter Lichtschutz 48 Stunden lang stabil bleibt.

Die verdünnte Lösung vor Licht schützen.

Die verdünnte Lösung nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die verdünnte Lösung sofort verwendet werden. Geschieht dies nicht, liegen die Lagerzeiten und -bedingungen der Lösung vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders. Die Verdünnung muss unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Vor dem Öffnen:

Nicht über 25 °C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren. Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Vorbereitung der intravenösen Anwendung

Die benötigte Menge der Lösung aus den Durchstechflaschen entnehmen und mit 1 oder 2 Litern der folgenden Lösungen verdünnen:

- Natriumchlorid 0,9 %
- Mischung aus Natriumchlorid 0,9 % / Glucose 5 % (1 : 1), (resultierende Konzentrationen: Natriumchlorid 0,45 %, Glucose 2,5 %)
- Natriumchlorid 0,9 % und 1,875 % Mannitol
- Natriumchlorid 0,45 %, Glucose 2,5 % und 1,875 % Mannitol

Die Kompatibilität mit den oben genannten Lösungen wurde bei einer Konzentration von 0,1 und 0,22 mg/ml nachgewiesen.

NICHT mit Aluminium-haltigen Injektionsbesteck in Kontakt bringen.

NICHT unverdünnt anwenden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braune Typ I Glasdurchstechflaschen zu 50 ml oder 100 ml mit Teflon-beschichteten Chlorobutyl-Gummistopfen, versiegelt mit einer Aluminium flip-off Schutzkappe.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nur zum einmaligen Gebrauch. Unbenutzten Inhalt verwerfen. Die örtlichen Richtlinien für den Umgang mit zytotoxischen Substanzen sind zu beachten.

Verdünnung

Cisplatin Hikma muss in 1 bis 2 Liter 0,9% Natriumchloridlösung verdünnt werden.

Anwendung

Darf nur von oder unter direkter Aufsicht eines qualifizierten Arztes verabreicht werden, der in der Anwendung von chemotherapeutischen Krebsmitteln erfahren ist.

Vorbereitung (Leitlinien)

5. Chemotherapeutika dürfen für die Verabreichung nur von Fachpersonal zubereitet werden, die in der sicheren Handhabung der Zubereitungen geschult sind.
6. Rekonstitution, Verdünnung und Umfüllen in Spritzen dürfen nur in dem dafür vorgesehenen Bereich durchgeführt werden.
7. Das Personal, das dies durchführt, muss durch Kleidung, Handschuhe und Augenschutz angemessen geschützt sein.
8. Schwangere dürfen nicht mit Chemotherapeutika in Kontakt kommen.

Kontamination

(a) Bei Kontakt mit der Haut oder den Augen muss der betroffene Bereich mit reichlich Wasser oder 0,9% Natriumchloridlösung gewaschen werden. Zur Behandlung des vorübergehenden Brennens der Haut kann eine milde Creme verwendet werden. Wenn die Augen betroffen sind, muss ein Arzt aufgesucht werden.

(b) Im Falle eines Verschüttens muss das Personal Handschuhe anziehen und das verschüttete Material mit einem Schwamm aufnehmen, der zu diesem Zweck in dem Bereich aufbewahrt wird. Der Bereich ist zweimal mit Wasser zu spülen. Alle Lösungen und Schwämme in einen Plastikbeutel geben und diesen verschließen.

Entsorgung

Spritzen, Behälter, absorbierende Materialien, Lösung und alle anderen kontaminierten Materialien müssen in einen dicken Plastikbeutel oder einen anderen undurchlässigen Behälter gegeben und verbrannt werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

Mitvertrieb
Hikma Pharma GmbH
Lochhamer Straße 13
82152 Martinsried
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

2205259.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

02. Mai 2022

10. STAND DER INFORMATION

02/2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig