



PharmaCept

# PlatiCept® 50mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PlatiCept® 50mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche enthält 50mg Cisplatin.

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 177mg (7,7mmol) Natrium pro Durchstechflasche.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

PlatiCept® wird angewendet als Palliativtherapie bei folgenden Tumorarten:

**Metastasierte Hodentumore:** Im Rahmen einer etablierten Kombinationstherapie mit anderen Chemotherapeutika bei Patienten mit metastasierten Hodentumoren, die sich bereits einer Operation und/oder einer Radiotherapie unterzogen haben.

**Metastasierte Ovarialtumore:** Im Rahmen einer etablierten Kombinationstherapie mit anderen Chemotherapeutika bei Patientinnen mit metastasierten Ovarialtumoren, die sich bereits einer Operation und/oder einer Radiotherapie unterzogen haben. Cisplatin als Monotherapie wird angewendet als Zweitlinientherapie bei Patientinnen mit metastasierten Ovarialtumoren, die gegenüber einer Standard-Chemotherapie resistent sind und zuvor noch nicht mit Cisplatin behandelt wurden.

**Fortgeschrittenes Blasenkarzinom:** Cisplatin wird angewendet als Monotherapie bei Patienten mit Übergangszellkarzinom der Harnblase, das mit lokalen Behandlungen wie einer Operation und/oder Radiotherapie nicht kontrolliert werden kann.

**Plattenzellkarzinom des Kopfes und Halses:** Im Rahmen einer etablierten Kombinationstherapie mit anderen Chemotherapeutika, zusätzlich zu einem angemessenen chirurgischen Eingriff und/oder einer Radiotherapie.

**Lungenkarzinom (kleinzellig und nicht kleinzellig):** Im Rahmen von etablierten Kombinationstherapien mit anderen Chemotherapeutika oder zusätzlich zu einem entsprechenden chirurgischen Eingriff und/oder einer Radiotherapie. Cisplatin mit Paclitaxel ist eine etablierte Kombinationstherapie zur Behandlung des

fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

**Metastasierte Hodentumore:** Die übliche Dosis PlatiCept® zur Behandlung von metastasierten Hodentumoren in Kombination mit anderen Chemotherapeutika beträgt 20mg/m<sup>2</sup> pro Tag bei intravenöser (i.v.) Anwendung für 5 Tage alle 3 Wochen und einer Mindestbehandlungsdauer von 3 Zyklen.

**Metastasierte Ovarialtumore:** Die übliche Dosis PlatiCept® zur Behandlung von metastasierten Ovarialtumoren in Kombination mit anderen Chemotherapeutika beträgt 75–100mg/m<sup>2</sup> bei intravenöser (i.v.) Anwendung einmal alle 3–4 Wochen und einer Mindestbehandlungsdauer von 4 Zyklen.

Wenn PlatiCept® als Monotherapie angewendet wird, soll es in einer Dosis von 100mg/m<sup>2</sup> intravenös alle 4 Wochen gegeben werden.

#### Fortgeschrittenes Blasenkarzinom:

PlatiCept® soll als Monotherapie in einer Dosis von 50–70mg/m<sup>2</sup> intravenös einmal alle 3–4 Wochen entsprechend der Höhe der früheren Exposition gegenüber einer Radiotherapie und/oder Chemotherapie angewendet werden. Im Fall von intensiv vorbehandelten Patienten wird eine Anfangsdosis von 50mg/m<sup>2</sup> alle 4 Wochen empfohlen.

**Plattenzellkarzinom des Kopfes und Halses:** Die übliche Dosis PlatiCept® zur Behandlung des Plattenepithelkarzinoms des Kopfes und Halses in Kombination mit anderen Chemotherapeutika beträgt 60–100mg/m<sup>2</sup> bei intravenöser Anwendung alle 3 Wochen.

**Lungenkarzinom (kleinzellig und nicht kleinzellig):** Die übliche Dosis PlatiCept® zur Behandlung des Lungenkarzinoms in Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika beträgt 60–100mg/m<sup>2</sup> bei intravenöser Anwendung einmal alle 3–4 Wochen.

Eine wirksame Kombinationstherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen, nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms beinhaltet Paclitaxel und Cisplatin in den folgenden Dosierungen: Paclitaxel 175mg/m<sup>2</sup> über einen Zeitraum von 3 Stunden, gefolgt von 80mg/m<sup>2</sup> Cisplatin, mit einer Pause von 3 Wochen zwischen den Behandlungszyklen.

#### Art der Anwendung

Die 50mg-Durchstechflaschen PlatiCept® sollen mit 50ml 0,9%iger (9mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung oder mit 50ml Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden. Jeder Milliliter der rekonstituierten Lösung enthält 1mg Cisplatin (1mg/ml). Die rekonstituierte Lösung soll klar und farblos sein.

Nach der Rekonstitution soll die PlatiCept® Lösung intravenös angewendet und als intravenöse Infusion gegeben werden.

**HINWEIS:** Bei der Zubereitung oder intravenösen Gabe ist darauf zu achten, dass keine aluminiumhaltigen Nadeln oder Materialien verwendet werden, die mit PlatiCept® in Kontakt kommen können. Aluminium reagiert mit PlatiCept® unter Bildung eines Niederschlags, wobei ein Wirksamkeitsverlust eintritt.

Bei der Gabe von Cisplatin sind folgende Leitlinien zu beachten:

1. Cisplatin soll als intravenöse Lösung mit mindestens 0,3% (3mg/ml) Natriumchlorid gegeben werden. Diese Konzentration ist unbedingt erforderlich, um die Stabilität von Cisplatin in einer intravenösen Lösung zu gewährleisten.
2. Nierenfunktionsbeeinträchtigung: Die Nierenfunktionsbeeinträchtigung ist dosisabhängig und kumulativ. Sie wurde bei 28–36% der mit einer Einzeldosis von 50mg/m<sup>2</sup> behandelten Patienten beobachtet und wird nach wiederholten Behandlungszyklen langwieriger und ausgeprägter. Eine Urinausscheidung von 100ml/Stunde oder mehr reduziert die Cisplatin-induzierte Nephrotoxizität in der Regel auf ein Minimum. Dies kann durch vorherige Gabe von 2 Litern einer geeigneten intravenösen Lösung und durch eine ähnliche Flüssigkeitszufuhr nach der Cisplatin-Gabe erreicht werden (empfohlen wird eine Flüssigkeitsmenge von 2.500ml/m<sup>2</sup>/24 Stunden). Wenn die Flüssigkeitszufuhr keine adäquate Urinausscheidung induzieren oder aufrecht erhalten kann, wird zur Anwendung eines osmotischen Diuretikums (Mannitol) geraten. Bevor eine neue Behandlung mit PlatiCept® begonnen wird, muss bestätigt werden, dass sich die Nierenfunktion wieder normalisiert hat.
3. Dosen von 60mg/m<sup>2</sup> wurden risikolos über 1–2 Stunden gegeben: Dosen über 60mg/m<sup>2</sup> müssen über einen Zeitraum von 6–8 Stunden oder über einen anderen adäquaten Zeitraum mit ausreichend Flüssigkeit gegeben werden, um während und nach der Behandlung eine adäquate Harnausscheidung zu gewährleisten.
4. Die Anwendung von Cisplatin ist mit Elektrolytverschiebungen, einschließlich symptomatischer Hypomagnesiämie, verbunden. Daher wird eine Überwachung der Serumelektrolyte vor, während und nach den Cisplatin-Behandlungszyklen empfohlen. Es dürfen keine neuen Behandlungen-

## PlatiCept® 50mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

zyklen gegeben werden, bis das Serumkreatinin unter 1,5mg/100ml, der Blut-Harnstoff-Stickstoff (BUN) unter 25mg/100ml liegt, die Thrombozytenzahl bei  $\geq 100.000/\text{mm}^3$ , die Leukozytenzahl bei  $\geq 4.000/\text{mm}^3$  liegt und die Audiogramme sich im Normalbereich bewegen.

Wie bei anderen potenziell toxischen Substanzen sind auch beim Umgang mit der Cisplatin-Lösung die gleichen Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen. Bei versehentlichem Kontakt mit Cisplatin können Hautreaktionen auftreten. Daher empfiehlt sich das Tragen von Handschuhen. Wenn Cisplatin mit der Haut oder Schleimhaut in Kontakt kommt, muss der exponierte Bereich sofort mit reichlich Wasser und Seife gewaschen werden.

Wenn PlatiCept® in Kombination mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, müssen die Behandlungsleitlinien in den entsprechenden Fachinformationen der anderen Arzneimittel beachtet werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

Cisplatin ist kontraindiziert bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung. Patienten mit Dehydratation (vor und nach der Anwendung von Cisplatin ist eine Flüssigkeitszufuhr erforderlich, um schweren Nierenfunktionsstörungen vorzubeugen). Patienten mit Myelosuppression. Patienten mit Hörstörung. Patienten mit Cisplatin-induzierter Neuropathie. Stillenden Frauen (siehe Abschnitt 4.6).
- Kombination mit attenuierten Impfstoffen, einschließlich Gelbfieberimpfstoff (siehe Abschnitt 4.5).
- Beginn einer neuen antikonvulsiven Therapie mit Phenytoin.

Die Nephrotoxizität, Neurotoxizität und Ototoxizität sind kumulativ. Es ist darauf zu achten, ob diese Störungen bereits vor der Behandlung bestanden.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

PlatiCept® muss unter der Aufsicht eines Arztes angewendet werden, der Erfahrung in der Anwendung von antineoplastischen Chemotherapien hat. Die Grunderkrankung und ihre Komplikationen können nur dann angemessen behandelt werden, wenn eine richtige Diagnose vorliegt und adäquate Behandlungseinrichtungen vorhanden sind.

#### Nephrotoxizität

PlatiCept® verursacht eine kumulative Nephrotoxizität, die durch Aminoglykosid-

Antibiotika noch verstärkt werden könnte. Serum-Kreatinin, BUN und die Kreatinin-Clearance sowie die Konzentrationen von Magnesium, Natrium, Kalium und Kalzium müssen vor Therapiebeginn und vor jedem Therapiezyklus kontrolliert werden. PlatiCept® soll in den empfohlenen Dosierungen nicht häufiger als einmal alle 3 bis 4 Wochen gegeben werden (siehe Abschnitt 4.8). Die Wiederholung der Cisplatin-Behandlung muss so lange aufgeschoben werden, bis sich die folgenden Parameter normalisiert haben: Serum-Kreatinin  $< 130 \mu\text{mol/l}$  (1,5 mg/dl); Harnstoff  $< 25 \text{mg/dl}$ ; Leukozytenzahl  $> 4.000/\mu\text{l}$  ( $> 4,0 \times 10^9/\text{l}$ ); Thrombozyten  $> 100.000/\mu\text{l}$  ( $> 100 \times 10^9/\text{l}$ ). Die primäre dosislimitierende Toxizität ist eine dosisabhängige kumulative Nierenfunktionsbeeinträchtigung, einschließlich akute Niereninsuffizienz. Eine Nierentoxizität wurde bei 28–36% der mit einer Einzeldosis von 50mg/m<sup>2</sup> behandelten Patienten beobachtet. Die ersten Anzeichen zeigen sich in der zweiten Woche nach Anwendung der Dosis und äußern sich in einem Anstieg von BUN, Kreatinin, Serum-Harnsäure und/oder einer verminderten Kreatinin-Clearance. Nach wiederholten Behandlungszyklen wird die Nierentoxizität langwieriger und ausgeprägter. Bevor eine neue Behandlung mit PlatiCept® begonnen wird, muss bestätigt werden, dass sich die Nierenfunktion wieder normalisiert hat.

Die Veränderung der Nierenfunktion geht mit einer Schädigung der Nierentubuli einher. Die Infusion von PlatiCept® über 6 bis 8 Stunden mit intravenöser Hydratation und Mannitol-Gabe kann die Nephrotoxizität verringern. Eine Nephrotoxizität kann jedoch trotz Anwendung dieser Maßnahmen auftreten.

#### Hyperurikämie:

Eine Hyperurikämie wurde mit einer ähnlichen Häufigkeit beschrieben, wie die Zunahme von BUN und der Anstieg des Serum-Kreatinins. Sie ist nach Dosen über 50mg/m<sup>2</sup> stärker ausgeprägt und die Harnsäure-Spitzenkonzentrationen treten in der Regel 3 bis 5 Tage nach Gabe der Dosis auf. Die Behandlung der Hyperurikämie mit Allopurinol ermöglicht eine wirksame Senkung der Harnsäurespiegel.

#### Neuropathien

Bei Patienten, die eine höhere Dosis oder häufigere Behandlungen erhielten, als die empfohlenen, wurden allgemein schwere Neuropathien beschrieben. Diese Neuropathien können irreversibel sein und sich in Form von Parästhesien mit Hand-Fuß-Syndrom, Areflexie und Verlust der Propriozeptions- und Vibrations-Sensitivität manifestieren. Es wurde auch ein motorischer Funktionsverlust beschrieben (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit nicht durch Cisplatin in-

duzierter peripherer Neuropathie sollten besondere Vorsichtsmaßnahmen ergriffen werden.

Die durch Cisplatin verursachte Neurotoxizität ist gekennzeichnet durch eine periphere Neuropathie (die in der Regel bilateral und sensorisch ausgeprägt ist) und in seltenen Fällen durch einen Verlust des Geschmacks- oder Tastsinns oder eine Optikusneuritis mit Sehverlust und zerebraler Dysfunktion (Verwirrtheit, undeutliche Sprache, Einzelfälle von kortikaler Blindheit, Gedächtnisverlust und Paralyse). Lhermitte-Zeichen, autonome Neuropathie und Myelopathie des Rückenmarks wurden ebenfalls beschrieben. Verlust der vitalen Hirnfunktionen (einschließlich ein Bericht über akute zerebrovaskuläre Komplikationen, zerebrale Arteriitis, Karotisverschluss und Enzephalopathie).

Die Anwendung von Cisplatin sollte sofort beendet werden, wenn eines der oben genannten zerebralen Symptome auftritt. Eine Cisplatin-induzierte Neurotoxizität kann reversibel sein. Der Prozess ist jedoch bei 30–50% der Patienten auch nach dem Absetzen der Behandlung irreversibel. Eine Neurotoxizität kann bereits nach der ersten Dosis Cisplatin oder erst nach einer längerfristigen Behandlung auftreten. Eine schwere Neurotoxizität kann bei Patienten auftreten, die Cisplatin in hohen Konzentrationen oder über einen längeren Zeitraum erhalten haben.

#### Ototoxizität

Bei Kindern und älteren Menschen können Cisplatin-induzierte Hörschäden eine schwere Ausprägung erreichen (siehe Abschnitt 4.4). Sie manifestieren sich als Tinnitus und/oder Hörverlust im Hochtonbereich und gelegentlich als Taubheit. Eine Ototoxizität wurde bei bis zu 31% der mit einer Einzeldosis von 50mg/m<sup>2</sup> PlatiCept® behandelten Patienten beobachtet. Sie manifestiert sich als Tinnitus und/oder Hörverlust im Hochtonbereich (4.000 bis 8.000Hz). Der Hörverlust kann einseitig oder beidseitig sein und tendiert dazu, bei wiederholten Dosen häufiger und schwerer zu werden. In seltenen Fällen wurde jedoch bereits nach Gabe der ersten Dosis PlatiCept® eine Ertaubung beschrieben.

Die Ototoxizität kann durch eine vorausgegangene oder gleichzeitige Bestrahlung des Kopfes verstärkt werden und mit der maximalen Plasmakonzentration von PlatiCept® zusammenhängen. Es ist noch nicht geklärt, ob die Cisplatin-induzierte Ototoxizität reversibel ist. Da die Ototoxizität kumulativ ist, sollten vor und während der Behandlung audiometrische Tests durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.8).

#### Allergische Reaktionen

Unter Cisplatin wurde über anaphylaktische Reaktionen, einschließlich Gesichts-



PharmaCept

## PlatiCept® 50mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

ödem, Bronchokonstriktion, Tachykardie und Hypotonie, berichtet. Diese Reaktionen traten bei Patienten, die bereits früher gegenüber Cisplatin exponiert waren, wenige Minuten nach der Anwendung auf, und wurden mit Epinephrin (Adrenalin), Kortikosteroiden und Antihistaminika behandelt.

### Karzinogenes Potenzial

Gutartige und bösartige Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) In seltenen Fällen wurde die Entwicklung einer mit der Anwendung von Cisplatin zusammenfallenden akuten Leukämie beschrieben. In diesen Fällen wurde Cisplatin zusammen mit anderen leukämogenen Substanzen angewendet (siehe Abschnitt 4.8).

Cisplatin erhöht das Risiko einer sekundären Leukämie. Das Risiko einer sekundären Leukämie ist dosisabhängig und nicht alters- oder geschlechtsabhängig. Eine Karzinogenese ist theoretisch möglich (basierend auf dem Wirkmechanismus von Cisplatin), wurde aber nicht nachgewiesen.

### Leberfunktion und Blutbild

Die Bestimmung des peripheren Blutbildes, die Überwachung der Leberfunktion und neurologische Tests sollten in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten mit akuten bakteriellen oder viralen Infektionen ist besondere Vorsicht geboten.

Eine Myelosuppression trat bei 25–30 % der mit PlatiCept® behandelten Patienten auf. Die Tiefststände der zirkulierenden Thrombozyten und Leukozyten treten innerhalb von 18 bzw. 23 Tagen (Bereich: 7,5 bis 45) auf, wobei sich die meisten Patienten bis etwa Tag 39 (Bereich: 13 bis 62) erholen. Nach höheren Dosen sind die Leukopenie und Thrombozytopenie stärker ausgeprägt (> 50mg/m<sup>2</sup>). Anämie (eine Hämoglobin-Abnahme von 2g/100ml) tritt mit der gleichen Häufigkeit und zur gleichen Zeit auf, wie eine Leukopenie und Thrombozytopenie.

Eine Myelosuppression kann einen mit PlatiCept® behandelten Patienten anfälliger für Infektionen und Fieber machen. Komplizierte Infektionen verliefen bei manchen Patienten tödlich. PlatiCept® hat eine sensibilisierende Wirkung auf die Erythrozyten, was gelegentlich bei einem direkten Coombs-Test auf hämolytische Anämie zu einem positiven Ergebnis führen kann. Die Inzidenz, Schwere und relative Bedeutung dieser Wirkung im Verhältnis zu anderen hämatologischen Toxizitäten steht noch nicht fest, aber die Möglichkeit eines hämolytischen Prozesses sollte bei jedem mit Cisplatin behandelten Patienten in Erwägung gezogen werden, bei dem eine unerklärliche

Hämoglobinabnahme aufgetreten ist. Die hämolytischen Prozesse sind nach dem Absetzen der Therapie reversibel.

Etwa 14 Tage nach der Behandlung kommt es häufig zu einer signifikanten Abnahme der Leukozytenzahl (auf unter 1,5 x 10<sup>9</sup>/l bei 5 % der Patienten). Nach etwa 21 Tagen wurde eine Abnahme der Thrombozytenzahl beobachtet (weniger als 10 % der Patienten zeigten eine Gesamtzahl unter 50 x 10<sup>9</sup>/l) (der Erholungszeitraum liegt bei etwa 39 Tagen). Anämie (das Hämoglobin nimmt um mehr als 2g ab) tritt mit ungefähr der gleichen Häufigkeit auf, in der Regel aber erst nach dem Beginn der Leukopenie und Thrombozytopenie.

Nach hohen Dosen Cisplatin kann es zu einer schweren Knochenmarksuppression (einschließlich Agranulozytose und/oder aplastische Anämie) kommen.

### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Bei den meisten mit PlatiCept® behandelten Patienten können Erbrechen und schwere Übelkeit auftreten, die manchmal so stark ausgeprägt sind, dass die Behandlung abgebrochen werden muss. Übelkeit und Erbrechen treten im typischen Fall innerhalb von 4 Stunden nach Behandlungsbeginn auf und halten bis zu 24 Stunden an. Übelkeit, Erbrechen und/oder Anorexie von unterschiedlicher Intensität können nach Behandlungsbeginn bis zu einer Woche andauern.

Verzögerte Übelkeit und Erbrechen (die 24 Stunden oder länger nach der Chemotherapie auftreten oder über diesen Zeitraum andauern) wurden auch bei Patienten beobachtet, die am Tag der Anwendung der PlatiCept®-Therapie eine vollständige emetische Kontrolle erreicht hatten.

### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Im Allgemeinen normalisieren sich die Serumelektrolytspiegel durch ergänzende Elektrolytgaben und nach dem Absetzen der Behandlung mit PlatiCept®.

### Augenerkrankungen

Eine veränderte Farbwahrnehmung manifestiert sich als Verlust der Farbuunterscheidung, insbesondere im Blau-Gelb-Bereich. Die einzigen Anhaltspunkte bei einer funduskopischen Untersuchung waren eine unregelmäßige Retinapigmentierung im Bereich der Makula.

Nach einer Kombinationschemotherapie mit anschließender Cisplatin-Behandlung wurde nur ein Fall von einseitiger Optikusneuritis mit Sehschärfenverlust beschrieben.

### Erkrankungen des Immunsystems

Es wurden anaphylaktische Reaktionen beschrieben. Hypotonie, Tachykardie, Dyspnoe, Bronchospasmen, Gesichtsoedem und Fieber wurden beschrieben.

Es kann eine Behandlung mit Antihistaminen, Epinephrin (Adrenalin) und Steroiden erforderlich sein.

### Reaktionen an der Injektionsstelle

Während der Gabe von Cisplatin kann es zu Reaktionen an der Injektionsstelle kommen. Angesichts der Möglichkeit einer Extravasation wird eine engmaschige Kontrolle der Infusionsstelle empfohlen, um eine mögliche Infiltration während der Infusion des Arzneimittels festzustellen. Eine spezifische Behandlung für Extravasationsreaktionen ist derzeit nicht bekannt.

### Empfängnisverhütung

Sowohl männliche als auch weibliche Patienten müssen während der Cisplatin-Behandlung sowie für mindestens 6 Monate danach Verhütungsmethoden anwenden, um eine Empfängnis/Schwangerschaft zu verhindern. Bei Kinderwunsch des Patienten/der Patientin nach Abschluss der Behandlung wird eine genetische Beratung empfohlen. Da die Cisplatin-Behandlung zu irreversibler Infertilität führen kann, wird empfohlen, dass Männer, die zu einem späteren Zeitpunkt Vater werden möchten, sich im Hinblick auf eine Kryokonservierung ihres Spermias vor der Behandlung beraten lassen.

### **Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von PlatiCept®**

Dieses Arzneimittel enthält 177 mg (7,7 mmol) Natrium pro Durchstechflasche. Dies ist zu berücksichtigen bei Patienten unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzreicher) Diät.

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

Die Plasmaspiegel von Antikonvulsiva können während der Cisplatin-Behandlung auf ein subtherapeutisches Niveau absinken. In einer randomisierten klinischen Prüfung beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom wurde die Ansprechdauer negativ beeinflusst, wenn Pyridoxin zusammen mit Altretamin (Hexamethylmelamin) und Cisplatin angewendet wurde.

Die gleichzeitige Anwendung von Myelosuppressiva oder einer Radiotherapie verstärkt die Wirkungen der myelosuppressiven Aktivität von Cisplatin.

Das Auftreten einer Cisplatin-induzierten Nephrotoxizität kann durch eine begleitende antihypertensive Therapie mit Furosemid, Hydralazin, Diazoxid und Propranolol intensiviert werden.

Bei Allopurinol, Colchicin, Probenecid oder Sulfipyrazon kann eine Dosisanpassung notwendig sein, wenn sie zusammen mit Cisplatin angewendet werden,

# PlatiCept® 50mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

weil Cisplatin eine Zunahme der Harnsäurekonzentration im Serum bewirkt.

Eine forcierte Diurese mittels Schleifenduretika sollte angesichts der Möglichkeit einer Verletzung des Nierentrakts und der Ototoxizität nicht angewendet werden, außer bei Patienten, die Cisplatin-Dosen über 60mg/m<sup>2</sup> erhalten und deren Urinausscheidung in 24 Stunden weniger als 1.000ml beträgt.

Die gleichzeitige Anwendung von Antihistaminen, Buclizin, Cyclizin, Loxapin, Meclozin, Phenothiazinen, Thioxanthenen oder Trimethobenzamiden kann die Symptome einer Ototoxizität (wie z. B. Schwindelgefühl und Tinnitus) maskieren.

Die gleichzeitige Anwendung nephrotoxischer Arzneimittel (z. B. Cephalosporine, Aminoglykoside) oder ototoxischer Arzneimittel (z. B. Aminoglycoside) kann die toxischen Wirkungen von Cisplatin in den betreffenden Organen verstärken. Während oder nach der Cisplatin-Behandlung sind bei Substanzen, die in erster Linie über die Nieren ausgeschieden werden, wie beispielsweise zytostatische Substanzen wie Bleomycin und Methotrexat, Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen, da die renale Ausscheidung verringert sein kann.

Die gleichzeitige Anwendung von Ifosamid erhöht die Proteinausscheidung. Die Cisplatin-induzierte Ototoxizität nahm bei gleichzeitiger Anwendung von Ifosamid zu, obwohl diese Substanz an sich nicht ototoxisch ist, wenn sie allein angewendet wird.

Es wurde gezeigt, dass eine Cisplatin-Behandlung vor einer Paclitaxel-Infusion die Paclitaxel-Clearance um 70–75% reduzieren kann.

In einigen Fällen wurde nach einer Kombinationsbehandlung mit Cisplatin, Bleomycin und Etoposid eine Abnahme der Lithiumwerte im Blut beobachtet. Es wird daher zu einer Überwachung der Lithiumwerte geraten.

Cisplatin kann die Resorption von Phenytoin verringern, was zu einer Abnahme der Epilepsie-Kontrolle führt, wenn Phenytoin als gewohnte Therapie angewendet wird. Der Beginn einer neuen antikonvulsiven Therapie mit Phenytoin während der Cisplatin-Therapie ist streng kontraindiziert.

Chelatbildner wie Penicillamin können die Wirksamkeit von Cisplatin herabsetzen.

In den drei Monaten nach dem Ende der Cisplatin-Behandlung dürfen keine Lebendvirus-Impfstoffe angewendet werden.

Aufgrund des Risikos für eine tödliche

systemische Impferkrankung ist die Anwendung von Gelbfieber-Impfstoff streng kontraindiziert.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

Frauen im gebärfähigen Alter und Männer müssen während der Cisplatin-Behandlung und für bis zu 6 Monate nach Behandlungsende wirksame Empfängnisverhütungsmaßnahmen anwenden. Bei Kinderwunsch des Patienten/der Patientin wird eine genetische Beratung empfohlen.

Sowohl männliche als auch weibliche Patienten müssen während der Cisplatin-Behandlung sowie für mindestens 6 Monate danach Verhütungsmethoden anwenden, um eine Empfängnis/Schwangerschaft zu verhindern. Bei Kinderwunsch des Patienten/der Patientin nach Abschluss der Behandlung wird eine genetische Beratung empfohlen. Da die Cisplatin-Behandlung zu irreversibler Infertilität führen kann, wird empfohlen, dass Männer, die zu einem späteren Zeitpunkt Kinder haben möchten, sich im Hinblick auf eine Kryokonservierung ihres Spermias vor der Behandlung beraten lassen.

### Schwangerschaft

PlatiCept® kann den Fetus schädigen, wenn es Schwangeren gegeben wird. Die Patientinnen sind darauf hinzuweisen, dass sie während der Behandlung nicht schwanger werden dürfen. Wenn dieses Arzneimittel während der Schwangerschaft angewendet wird oder wenn die Patientin während der Behandlung schwanger wird, muss sie über die möglichen Risiken für den Fetus aufgeklärt werden.

Es besteht der Verdacht, dass Cisplatin zu schweren angeborenen Fehlbildungen führt, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird. PlatiCept® darf während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn es eindeutig erforderlich ist.

### Stillzeit

Cisplatin wird in die Muttermilch übertragen. Patientinnen, die eine Behandlung mit PlatiCept® erhalten, müssen abstillen. Cisplatin wurde in der Milch von säugenden Tieren nachgewiesen. Das Stillen ist während der Therapie kontraindiziert.

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

Es wurden keine Studien zur Verkehrstüchtigkeit und zur Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Das Nebenwirkungsprofil (Zentralnervensystem und bestimmte Sinnesorgane)

kann die Fähigkeit der Patienten zum Führen eines Fahrzeugs und zum Bedienen von Maschinen herabsetzen.

## 4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind abhängig von der angewendeten Dosis und können kumulativ sein.

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen (> 10%) mit Cisplatin waren hämatologische (Leukozytopenie, Thrombozytopenie und Anämie) und gastrointestinale Nebenwirkungen (Anorexie, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall), Ohrenkrankungen (Hörstörung), Nierenerkrankungen (Nierenfunktionsbeeinträchtigung, Nephrotoxizität, Hyperurikämie) und Fieber.

Es liegen Berichte über schwere toxische Wirkungen an Nieren, Knochenmark und Ohren bei bis zu einem Drittel der mit einer Einzeldosis von Cisplatin behandelten Patienten vor. Die Wirkungen sind meist dosisabhängig und kumulativ. Die Ototoxizität kann bei Kindern stärker ausgeprägt sein.

Die Häufigkeiten sind nach folgender Konvention definiert: Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000) oder sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle der schweren Nebenwirkungen, die im Rahmen klinischer Erfahrungen oder nach dem Inverkehrbringen beschrieben wurden (MedDRA-Begriffe).

Organ oder System	Häufigkeit	MedDRA-Begriffe
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Sepsis
	Nicht bekannt	Infektionen <sup>a</sup>
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Selten	Akute Leukämie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Versagen der Knochenmarkfunktion, Thrombozytopenie, Leukoopenie, Anämie
	Nicht bekannt	Coombs-positive hämolytische Anämie



PharmaCept

# PlatiCept® 50mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Organ oder System	Häufigkeit	MedDRA-Begriffe
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Anaphylaktische Reaktion <sup>b</sup> , Ausschlag, Urtikaria, Erythem oder Pruritus, Fieber
	Selten	Anaphylaktische Reaktionen, Immunsuppression
Endokrine Erkrankungen	Selten	Syndrom einer inadäquaten antidiuretischen Hormon-Sekretion
	Sehr selten	Inadäquate antidiuretische Hormon-Sekretion
	Nicht bekannt	Erhöhte Blut-amy-lase
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Hyponatriämie
	Gelegentlich	Hypomagnesiämie
	Selten	Hypercholesterinämie, Hypokalziämie, Hypokaliämie, Hypophosphatämie, Tetanie
	Sehr selten	Erhöhte Eisen-spiegel
	Nicht bekannt	Dehydratation, Hyperurikämie
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Neurotoxizität
	Selten	Konvulsion, periphere Neuropathie, Leukoencephalopathie, reversibles posteriores Leukoencephalopathie-Syndrom
	Sehr selten	Krämpfe
	Nicht bekannt	Zerebrovaskulärer Insult, hämorrhagische Apoplexie, ischämische Apoplexie, Ageusie, zerebrale Arteriitis, Lhermitte-Zeichen, Myelopathie, autonome Neuropathie

Organ oder System	Häufigkeit	MedDRA-Begriffe
Augenerkrankungen	Selten	Retrobulbärneuritis, Augenbewegungsstörung, Papillenödem und kortikale Blindheit, verschwommenes Sehen und veränderte Farbwahrnehmung
	Nicht bekannt	Netzhautpigmentation
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Sehr häufig	Ototoxizität
	Häufig	Taubheit und vestibuläre Toxizität in Verbindung mit Schwindel
	Selten	Unfähigkeit, ein normales Gespräch zu führen
	Nicht bekannt	Tinnitus
Augenerkrankungen	Häufig	Arrhythmie, Bradykardie, Tachykardie
	Selten	Myokardinfarkt, Hypertonie, schwere koronare Herzkrankheit
	Sehr selten	Herzstillstand
	Nicht bekannt	Herzkrankheit
Gefäßerkrankungen	Häufig	Phlebitis
	Selten	Hypertonie
	Sehr selten	Zerebrale oder koronare Ischämie, Raynaud-Syndrom mit beeinträchtigter peripherer Zirkulation
	Nicht bekannt	Thrombotische Mikroangiopathie (hämolytisches urämisches Syndrom)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Dyspnoe, Pneumonie, Ateminsuffizienz
	Nicht bekannt	Lungenembolie

Organ oder System	Häufigkeit	MedDRA-Begriffe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Erbrechen, Übelkeit, Anorexie, Diarrhoe
	Gelegentlich	Metallische Verfärbung des Zahnfleisches
	Selten	Stomatitis
	Nicht bekannt	Schluckauf
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Leberfunktionsbeeinträchtigung mit erhöhten Transaminasen- und Bilirubinspiegeln im Serum, die reversibel ist
	Selten	Verringerte Albuminserum-spiegel
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Erythem, Hautgeschwüre, lokales Ödem und Schmerzen
	Gelegentlich	Alopezie
	Nicht bekannt	Hautausschlag, Alopezie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	Nicht bekannt	Muskelspasmen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr häufig	Akute Niereninsuffizienz, Niereninsuffizienz <sup>c</sup> , Nierentubuluserkrankung
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	Anomale Spermato-genese und Ovulation Schmerzhafte Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Lokales Ödem und lokale Schmerzen, Erythem, Hautgeschwüre, Phlebitis
	Nicht bekannt	Fieber (sehr häufig), Asthenie, allgemeines Unwohlsein, Extravasation an der Infusionsstelle <sup>d</sup>
Untersuchungen	Selten	Abnahme des Albuminspiegels im Blut

# PlatiCept® 50mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

- a: Infektiöse Komplikationen führten bei einigen Patienten zum Tod.
- b: Die für anaphylaktoide Reaktionen beschriebenen Symptome wie Gesichtssödem (bevorzugter Begriff, PT), pfeifendes Atmen, Bronchospasmus, Tachykardie und Hypotonie werden in der Häufigkeitstabelle für Nebenwirkungen in Klammern für anaphylaktoide Reaktionen angegeben.
- c: Erhöhte Konzentrationen von BUN, Kreatinin und Serum-Harnsäure und/oder eine Verminderung der Kreatinin-Clearance werden unter Nierenfunktionsbeeinträchtigung erfasst.
- d: Lokale Weichteiltoxizität, einschließlich Gewebzellulitis, Fibrose, Nekrose (häufig), Schmerzen (häufig), Ödem (häufig) und Erythem (häufig) infolge von Extravasation.

## 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

### ES SIND VORSICHTSMASSNAHMEN ZUR VERMEIDUNG EINER VERSEHENTLICHEN ÜBERDOSIERUNG MIT PLATICEPT® ZU ERGREIFEN.

Eine akute Überdosierung dieses Arzneimittels kann Niereninsuffizienz, Leberinsuffizienz, Taubheit, Augentoxizität (einschließlich Netzhautablösung), signifikante Myelosuppression, unbehandelbare Übelkeit und Erbrechen und/oder Neuritis verursachen. Darüber hinaus kann eine Überdosierung zum plötzlichen Tod führen.

Für eine Überdosierung von PlatiCept® gibt es kein spezifisches Gegenmittel. Selbst die Einleitung einer Hämodialyse 4 Stunden nach der Überdosierung scheint nur eine geringe Wirkung auf die Elimination von Platin aus dem Körper zu haben, da PlatiCept® eine starke und rasche Bindung an Proteine eingeht. Die Behandlung bei Überdosierung soll allgemeine Unterstützungsmaßnahmen umfassen, um den Patienten in dem Zeitraum zu stabilisieren, in dem toxische Manifestationen auftreten können.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

PlatiCept® (Cisplatin) [cis-Diammindichloroplatin(II)] ist eine Schwermetallverbindung, die ein zentrales Platin-Atom enthält, das von zwei Chlor-Atomen und zwei Ammoniak-Molekülen in der cis-Position umgeben ist. PlatiCept® ist in Wasser oder Kochsalzlösung zu 1 mg/ml löslich.

Seine biochemischen Eigenschaften sind vergleichbar mit denen bifunktionaler alkylender Substanzen und daher führt der Wirkmechanismus im Wesentlichen zu Quervernetzungen innerhalb von und zwischen den DNA-Ketten. Es scheint Zellzyklus-unspezifisch zu wirken.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Resorption

Nach einer Bolus-Injektion oder nach intravenöser Infusion einer Dosis von 50 bis 100 mg/m<sup>2</sup> über einen Zeitraum von 2 bis 7 Stunden beträgt die Plasma-Halbwertszeit von Cisplatin ungefähr 30 Minuten. Das Verhältnis von Cisplatin zur Gesamtmenge von freiem Platin (ultrafiltrierbar) im Plasma liegt nach einer Dosis von 100 mg/m<sup>2</sup> bei 0,5 bis 1,1.

#### Verteilung

Cisplatin unterliegt keiner typischen sofortigen und reversiblen Bindung an Plasmaproteine. Das in Cisplatin enthaltene Platin liegt jedoch fest an Plasmaproteine gebunden vor. Diese Komplexe werden langsam mit einer durchschnittlichen Halbwertszeit von 5 Tagen oder mehr eliminiert.

#### Biotransformation

Nach Gabe einer Cisplatin-Dosis von 20 bis 120 mg/m<sup>2</sup> werden die höchsten Platin-Konzentrationen in der Leber, Prostata und in den Nieren vorgefunden, etwas niedrigere Konzentrationen finden sich in Harnblase, Muskelgewebe, Hoden, Bauchspeicheldrüse und Milz und die niedrigsten Konzentrationen in Darm, Nebennieren, Herz, Lunge, Groß- und Kleinhirn. Nach der letzten Anwendung verbleibt das Platin für bis zu 180 Tage in den Geweben. Die Platin-Konzentrationen in Tumoren sind generell etwas niedriger als die Konzentrationen in den Organen, in denen der Tumor ansässig ist, mit Ausnahme von intrazerebralen Tumoren. Die verschiedenen Lokalisationen von Metastasen bei einem Patienten können verschiedene Platin-Konzentrationen auf-

weisen. Lebermetastasen haben höhere Platinkonzentrationen, die jedoch mit den Platinkonzentrationen in einer gesunden Leber vergleichbar sind.

#### Elimination

Über dem Dosisbereich werden ungefähr 10% bis 40% des mit einer Bolus-Injektion oder einer Infusion von bis zu 24 Stunden verabreichten Platins im 24-Stunden-Urin ausgeschieden. Die Platinmengen im Urin sind nach täglicher Anwendung über fünf aufeinander folgende Tage vergleichbar. Der größte Teil des während einer Stunde Behandlung im Urin ausgeschiedenen Platins ist unverändertes Cisplatin. Die renale Clearance von Cisplatin ist größer als die von Kreatinin. Die renale Clearance von freiem Platin (ultrafiltrierbar) übersteigt die von Kreatinin und sie ist nicht-linear und dosisabhängig von Urinfluss, der individuellen Variabilität der Sekretion und der tubulären Rückresorption. Es besteht keine Korrelation zwischen der renalen Clearance von freiem Platin (ultrafiltrierbar) oder Cisplatin und der Kreatinin-Clearance. Es besteht die Möglichkeit einer Anreicherung von freiem Platin (ultrafiltrierbar) im Plasma, wenn Cisplatin im Rahmen eines täglichen Behandlungsschemas angewendet wird, aber nicht wenn es mit Unterbrechungen angewendet wird.

Nach der Gabe von Cisplatin tritt Platin zwar in geringen Konzentrationen in der Gallenflüssigkeit und im Dickdarm auf, aber die Ausscheidung von Platin über die Fäzes scheint unbedeutend zu sein.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

PlatiCept® ist mutagen bei Bakterien und verursacht Chromosomenveränderungen in Gewebekulturen von Tierzellen.

Reproduktionstoxizität: Fertilität: Die Gonadensuppression mit daraus folgender Amenorrhoe oder Azoospermie kann irreversibel sein und zu endgültiger Infertilität führen. PlatiCept® ist bei Mäusen teratogen und embryotoxisch.

PlatiCept® ist bei Versuchstieren potenziell karzinogen. In seltenen Fällen wurde beim Menschen die Entwicklung einer mit der Anwendung von Cisplatin zusammenfallenden akuten Leukämie beobachtet. In diesen Fällen wurde Cisplatin im Allgemeinen zusammen mit anderen leukämogenen Substanzen angewendet.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

1 Durchstechflasche PlatiCept® 50mg enthält:

Mannitol (Ph.Eur.) (E 421)  
Natriumchlorid  
Salzsäure 0,36%



PharmaCept

## PlatiCept® 50 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Dieses Arzneimittel enthält 177 mg (7,7 mmol) Natrium pro Durchstechflasche. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarter) Diät.

### 6.2 Inkompatibilitäten

Für die Zubereitung oder die intravenöse Gabe dürfen keine aluminiumhaltigen Nadeln oder sonstigen aluminiumhaltigen Materialien verwendet werden, die mit PlatiCept® in Kontakt kommen könnten. Denn Aluminium reagiert mit PlatiCept® unter Bildung eines Niederschlags, wobei ein Wirksamkeitsverlust eintritt.

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

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

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die PlatiCept®-Durchstechflaschen sind bei Raumtemperatur aufzubewahren. Die empfohlenen Aufbewahrungsbedingungen für geschlossene Durchstechflaschen gewährleisten die Stabilität des Arzneimittels bis zu dem auf dem Behältnis angegebenen Verfalldatum.

Die rekonstituierte Lösung ist für 12 Stunden bei Raumtemperatur (25°C) unter Lichteinfluss stabil.

Nach der Rekonstitution mit den folgenden Lösungen soll die gebrauchsfertige Lösung bei Raumtemperatur aufbewahrt werden:

- 0,9%ige (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung.
- Wasser für Injektionszwecke.

Wenn die rekonstituierte Lösung kühl gelagert wird, bildet sich ein Niederschlag.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen aus Braunglas, Typ I. 60 ml-Durchstechflasche mit lyophilisiertem Pulver mit 50 mg Cisplatin.

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

Wie bei anderen potenziell toxischen Substanzen hat die Handhabung von PlatiCept® mit Vorsicht und durch geschultes Personal entsprechend den Maßnahmen für die ordnungsgemäße Handhabung und Beseitigung von antineoplastischen Arzneimitteln zu erfolgen. Bei versehentlichem Kontakt mit Cisplatin können Hautreaktionen auftreten. Es sind Schutzhandschuhe zu tragen und Vor-

sichtsmaßnahmen zur Vermeidung jeglichen Kontakts mit der Haut und Schleimhaut zu ergreifen. Zur Minimierung des Risikos für Hautkontakt sind bei der Handhabung der Durchstechflaschen mit dem PlatiCept®-Pulver stets undurchlässige Handschuhe zu tragen. Dies gilt für alle Situationen in Kliniken, Apotheken, Lagern und Pflegeeinrichtungen bzw. häuslicher Krankenpflege, in denen das Arzneimittel gehandhabt wird, einschließlich Auspacken und Inspektion, Transport innerhalb der Einrichtung und Vorbereitung sowie Anwendung der Dosis. Wenn Cisplatin mit der Haut oder Schleimhaut in Kontakt kommt, muss der betroffene Bereich sofort mit Wasser und Seife gewaschen werden.

Bei der Zubereitung der Infusionslösung sind alle aluminiumhaltigen Materialien, die mit Cisplatin in Kontakt kommen könnten, zu vermeiden (wie z. B. Materialien für die intravenöse Infusion, Nadeln, Katheter, Spritzen) (siehe Abschnitt 6.2). Die Zubereitung der Lösung muss unter aseptischen Bedingungen erfolgen. Die 50 mg-Durchstechflaschen sind mit 50 ml 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung oder mit 50 ml Wasser für Injektionszwecke zu rekonstituieren. Jeder Milliliter der rekonstituierten Lösung enthält 1 mg Cisplatin. Die rekonstituierte Lösung soll klar und farblos sein. Nach der Rekonstitution soll die rekonstituierte Lösung nur als intravenöse Infusion gegeben werden, wie es in Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) beschrieben ist.

Es dürfen nur klare und farblose Lösungen ohne sichtbare Partikel angewendet werden.

Nur zur einmaligen Anwendung.

Wie andere zytotoxische Arzneimittel muss auch Cisplatin mit äußerster Vorsicht angewendet werden: Handschuhe, Gesichtsmasken und Schutzkleidung sind erforderlich und unerlässlich. Cisplatin sollte nach Möglichkeit unter einem Schutzabzug verarbeitet werden. Kontakt mit der Haut und/oder den Schleimhäuten ist zu vermeiden. Schwangeres Klinikpersonal darf nicht mit Cisplatin arbeiten.

Hautkontakt: mit reichlich Wasser spülen. Tragen Sie eine Creme auf, wenn ein vorübergehendes Brennen auftritt (manche Menschen sind empfindlich gegenüber Platin und können eine Hautreaktion bekommen).

Nicht verwendetes Arzneimittel und alle damit in Kontakt gekommenen Materialien müssen in Übereinstimmung mit den nationalen Richtlinien für zytotoxische Substanzen beseitigt werden.

### 7. INHABER DER ZULASSUNG

PharmaCept GmbH  
Bessemerstr. 82  
12103 Berlin

### 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

2201433.00.00

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

13.08.2018

### 10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2018

### 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig