

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NATULAN 50 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una capsula contiene:

Principio attivo

procarbazina cloridrato	58,3	mg
pari a procarbazina base	50	mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Natulan è indicato nel trattamento di: malattia di Hodgkin, linfosarcoma, reticulosarcoma, malattia di Brill-Symmers.

Bambini

NATULAN è indicato nel trattamento del linfoma di Hodgkin in bambini di età compresa tra i due e i diciotto anni quando associato con altri farmaci antineoplastici con appropriato protocollo.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Natulan si somministra per via orale, a piccole dosi all'inizio del trattamento, per raggiungere poi gradualmente la posologia massima di 250 o 300 mg al giorno.

Schema di trattamento iniziale.

1° giorno	50	mg
2° giorno	100	mg
3° giorno	150	mg
4° giorno	200	mg
5° giorno	250	mg
6° giorno	250-300	mg
giorni seguenti	250-300	mg

Proseguimento del trattamento.

La cura deve essere proseguita in ragione di 250 o 300 mg al giorno fino al conseguimento di una remissione la più completa possibile, dopo di che si passerà a dosi di mantenimento di 50-150 mg al giorno.

Il trattamento non deve essere sospeso sino a quando la dose totale non abbia raggiunto almeno i 6 grammi non essendo possibile al di sotto di questa dose pronunciarsi sul risultato della cura. Se durante la fase iniziale del trattamento i leucociti scendono sino a 3.000 e i trombociti a 80.000 il farmaco deve essere sospeso temporaneamente. La somministrazione di dosi di mantenimento può essere ripresa di fronte ad una risalita dei valori dei leucociti e dei trombociti. E' quindi particolarmente importante procedere a controlli regolari della formula sanguigna.

Popolazione pediatrica

La dose per m² più utilizzata negli studi pubblicati è analoga alla dose usata negli adulti, (100 mg/m² fino a 14 giorni).

Popolazioni speciali

Pazienti con insufficienza epatica e renale:

la procarbazina deve essere usata con cautela nei pazienti con insufficienza epatica o renale, ed è controindicata nella insufficienza grave o severa. La valutazione dello stato ematologico del paziente deve essere effettuata almeno ogni 3 o 4 giorni e, quella della funzione epatica e renale ogni settimana (vedi sezione 4.4).

Pazienti geriatrici:

la procarbazina deve essere usata con cautela nei pazienti geriatrici. I pazienti in questo gruppo dovrebbero essere osservati continuamente per valutare i segni di inefficacia precoce o di intolleranza al trattamento.

Altre popolazioni speciali:

particolare attenzione è anche consigliabile nei pazienti affetti da feocromocitoma, epilessia, o malattie cardiovascolari o cerebrovascolari.

La dose dovrebbe essere aggiustata in accordo a:

- protocollo di chemioterapia utilizzato;
- allo stato funzionale del midollo osseo;
- ai precedenti cicli di chemio- e radio- terapia;
- l'effetto mielodepressivo di altri citostatici utilizzati.

La dose di procarbazina, sia per il trattamento che per il mantenimento, deve essere stabilita solo da un medico esperto nell'uso di potenti farmaci antineoplastici nei bambini.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Leucopenie e trombocitopenie preesistenti di una certa gravità e di qualsiasi eziopatogenesi, anche secondarie a chemioterapia e radioterapia.
- Pazienti con grave insufficienza epatica e renale.
- Gravidanza e allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Si raccomanda che la somministrazione di procarbazina venga effettuata soltanto sotto la supervisione di un medico esperto nell'uso di potenti farmaci antineoplastici.

Sono state riportate azoospermia e sterilità permanenti.

La procarbazina ha attività mutagenica e cancerogena in studi sugli animali. Alla procarbazina è stata associata la comparsa di neoplasie secondarie non linfoidi, compresi cancro polmonare e leucemia mieloide acuta, quando utilizzata in terapia combinata (altra chemioterapia e /o radioterapia).

Prima di ogni ciclo di terapia con procarbazina, devono essere eseguiti l'emocromo e i test di funzionalità epatica e renale. Controllare lo stato ematologico due volte alla settimana e la funzionalità epatica e renale almeno una volta alla settimana. Un'eccessiva tossicità è stata rilevata in pazienti con disfunzione epatica e/o renale: in questi pazienti, considerare l'inizio della terapia in ospedale. La procarbazina è controindicata se l'insufficienza epatica e/o renale è grave o severa (vedi sezione 4.3).

L'effetto immunosoppressivo della procarbazina può aumentare il rischio di infezioni causate da microrganismi patogeni ed opportunistici, può ridurre la risposta ai vaccini, e vi è una possibilità di infezione generalizzata con l'uso di vaccini vivi (attenuati). L'uso di vaccini vivi (attenuati) deve essere generalmente evitato.

L'interruzione del trattamento con procarbazina deve essere considerata se si verificano le seguenti situazioni:

- Leucopenia, trombocitopenia
- Sintomi a carico del SNC come parestesia, neuropatia o stato confusionale
- Reazioni di ipersensibilità
- Diarrea
- Stomatite
- Vomito

Popolazione pediatrica

È stata osservata un'eccessiva tossicità comprendente tremori, coma e convulsioni. La dose nei bambini deve essere personalizzata. È essenziale un attento monitoraggio clinico.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La procarbazina può aumentare gli effetti sedativi di altre sostanze/farmaci con attività deprimente a carico del SNC.

Evitare l'alcool (effetto disulfiram-simile). La procarbazina è un blando inibitore della monoamino-ossidasi: possibilità di interazione con cibi ad alto contenuto di tiramina (quali ad esempio lo yogurt, i formaggi e banane) e con alcuni farmaci; evitare simpaticomimetici e decongestionanti. A causa di un potenziamento dell'effetto, devono essere usati con cautela e a dosaggio ridotto i seguenti farmaci: inibitori centrali (per es. anestetici, barbiturici, analgesici narcotizzanti), farmaci con effetti anticolinergici (compresi antidepressivi triciclici), fenotiazine e antiipertensivi.

L'uso della procarbazina con gli antiepilettici con induzione enzimatica è associato ad un aumento del rischio di reazioni di ipersensibilità, probabilmente attraverso un intermedio generato per induzione del citocromo P450 CYP3A.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Sono state riportate azoospermia e sterilità permanenti. Prima di iniziare il trattamento con procarbazina, entrambi i pazienti di sesso maschile e femminile devono essere informati circa il rischio di sterilità.

Gravidanza

La procarbazina è controindicata in caso di gravidanza. Sono stati osservati aborti, nascite premature, bambini sottopeso e malformazioni nei figli di donne esposte alla procarbazina. Le donne in età fertile devono evitare la gravidanza e, sia gli uomini che le donne, dovrebbero quindi essere informati sui metodi di contraccezione.

Allattamento

Non è noto se la procarbazina venga escreta nel latte o meno, ma dato il potenziale tumorigeno che questa molecola ha mostrato in studi effettuati su animali, si sconsiglia l'allattamento alle donne in trattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati segnalati effetti del farmaco su tali attività.

4.8 Effetti indesiderati

Durante i primi giorni di trattamento si osserva spesso inappetenza e nausea, che in genere però scompaiono dopo breve tempo

Le reazioni avverse sono elencate per frequenza, per prima la più frequente, utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($> 1/10$) comune ($\geq 1/100, < 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$); raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Con l'uso del farmaco sono state segnalate le seguenti reazioni avverse:

Infezioni ed infestazioni

Comune: Infezioni ;

Non comune: Sepsis, Herpes Zoster, Infezione delle basse vie aeree.

Raro: Congiuntivite, Cistite, Infezione da *Pneumocystis jirovecii*, Polmonite da *Pneumocystis jirovecii*, Infezione polmonare, Shock settico.

Molto raro: Candidiasi esofagea, Sindrome da immunodeficienza acquisita, Polmonite atipica.

Tumori benigni, maligni e non specifici (cisti e polipi compresi)

Non nota*: Neoplasie secondarie non linfoidi, inclusi cancro polmonare e leucemia mieloide acuta, Leucemia, Sindrome mielodisplastica.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto comune: Anemia; Leucopenia; Trombocitopenia;

Comune: Granulocitopenia; Neutropenia; Malattia del sangue; Ematotossicità.

Non comune: Depressione midollare; Neutropenia febbrile:

Raro: Pancitopenia; Linfopenia.

Molto raro: Anemia Emolitica; Istiocitosi ematofagica; Eosinofilia;

Disturbi del sistema immunitario

Non comune: Ipersensibilità (Reazioni di ipersensibilità, inclusi anafilassi e angioedema).

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune: Appetito ridotto.

Raro: Iperglicemia, Diabete mellito, Emosiderosi.

Molto raro: Sindrome da lisi tumorale.

Non noto: Disidratazione, Ipokaliemia.

Disturbi psichiatrici

Molto raro: Alterazione della personalità, Disturbo affettivo

Non noto: Insonnia, Allucinazione; Depressione; Stato confusionale; Sonnolenza; Disturbo psicotico.

Patologie del Sistema Nervoso

Comune: Neurotossicità.

Non comune: Neuropatia periferica; Parestesia; Ipoestesia.

Raro: Cefalea, Neuropatia Autonoma

Molto raro: Accidente cerebrovascolare; Leucoencefalopatia multifocale progressiva; Sincope; Encefalopatia.

Non noto: Capogiro; Disgeusia; Tremore.

Patologie dell'occhio

Non noto: Compromissione della visione.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Raro: Ototossicità.

Patologie cardiache

Non comune: Cardiotossicità; Disturbo cardiaco.

Raro: Infarto miocardico; Disturbo cardiovascolare; Insufficienza cardiaca congestizia.

Molto raro: Aritmia sinusale; Pericardite.

Patologie vascolari

Non comune: Trombosi.

Raro: Ipotensione; Emorragia; Fenomeno di Raynaud.

Molto raro: Flebite.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: Patologia respiratoria.

Non comune: Infezione delle vie respiratorie; Tossicità polmonare; Malattia polmonare.

Raro: Insufficienza respiratoria; Embolia polmonare e infarto polmonare; Polmonite.

Molto raro: Sofferenza respiratoria; Malattia Polmonare Interstiziale; Polmonite da aspirazione; Fibrosi del polmone.

Non noto: Dispnea.

Patologie gastrointestinali

Comune: Nausea; Vomito; Tossicità gastrointestinale.

Non comune: Stomatite; Stipsi.

Raro: Diarrea; Esofagite.

Molto raro: Emorragia gastrica.

Non noto: Dolore addominale superiore.

Patologie epatobiliari

Non comune: Epatotossicità.

Raro: Epatite; Patologia epatica; Necrosi epatica; Steatosi epatica.

Molto raro: Ittero.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto comune: Alopecia;

Non comune: Rash; Tossicità della cute.

Raro: Orticaria; Eruzione da farmaci.

Molto raro: Acne; Prurito.

Non noto: Necrolisi epidermica tossica; Sindrome di Stevens-Johnson; Eruzione cutanea tossica.

Patologie del sistema muscoloscheletrici e del tessuto connettivo

Non comune: Dolore alla mascella.

Raro: Mialgia; Osteonecrosi.

Molto raro: Spondilite; Osteoporosi.

Non noto: Dolore dorsale.

Patologie renali e urinarie

Non comune: Patologia urogenitale.

Raro: Nefropatia tossica; Insufficienza nella funzione renale; Danno renale.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non noto: Azoospermia.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: Infiammazione della mucosa; Dolore; Piressia.

Non comune: Affaticamento.

Molto raro: Morte cardiaca improvvisa.

Non noto: Malessere; Progressione di malattia; Farmaco inefficace; Sentirsi strano.

Esami diagnostici

Comune: Conta dei leucociti diminuita; Conta dei neutrofili diminuita.

Non comune: Gamma-Glutamiltransferase aumentata; Transaminasi aumentate.

Raro: Creatinina ematica anormale.

Non noto: Peso diminuito.

*: tossicità tardiva include tumori secondari e alcune tossicità d'organo. Il numero di pazienti affetti da tossicità tardiva può aumentare nel tempo.

Popolazione pediatrica

La tipologia generale delle reazioni avverse nei bambini è essenzialmente sovrapponibile a quello a riportata negli adulti. Gli eventi avversi diversi da quelli individuati nella popolazione adulta sono riportati di seguito.

Infezioni ed infestazioni

Non comune: Varicella; Infezione polmonare; Ascesso; Batteriemia pneumococcica; Gastroenterite.

Raro: Ascesso sottodiaframmatico; Meningite tubercolare; Sepsi batterica; Epatite B.

Tumori maligni, maligni e non specifici (cisti e polipi compresi)

Non nota*: Leucemia mieloide acuta; Leucemia; Sindrome mielodisplastica; Neoplasie secondarie.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Raro: Anemia emolitica autoimmune.

Disturbi del sistema immunitario

Raro: Morbo di Basedow.

Patologie endocrine

Non comune: Ipotiroidismo.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Raro: Ipernatremia.

Disturbi psichiatrici

Raro: Comportamento anormale; Stato confusionale.

Patologie del Sistema Nervoso

Comune: Patologia del sistema nervoso.

Non comune: Crisi convulsiva.

Raro: Emiparesi; Monoparesi; Letargia; Areflessia.

Patologie dell'occhio

Raro: Acuità visiva ridotta.

Patologie vascolari

Raro: Rossore.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Non comune: Dispnea; Arresto respiratorio.

Patologie gastrointestinali
Non comune: Colite.
Raro: Ematemesi.

Patologie epatobiliari
Raro: Insufficienza epatica.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Raro: Dermatite allergica.

Patologie renali e urinarie
Non comune: Cistite emorragica.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella
Non noto: Azoospermia*.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Raro: Astenia.

Esami diagnostici
Non comune: Calcio ematico anormale; Magnesio ematico anormale.
Raro: Esame oculomotore anormale.

Procedure mediche e chirurgiche
Raro: Trasfusione di emazie concentrate.

*: tossicità tardiva include tumori secondari e alcune tossicità d'organo. Il numero di pazienti affetti da tossicità tardiva può aumentare nel tempo.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo. <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

In seguito al sovradosaggio di procarbazina sono state riportate le seguenti condizioni: capogiro, nausea, vomito, diarrea, ipotensione, tachicardia, tremori, allucinazioni, depressione, convulsioni. Si deve istituire un trattamento con emetici o una lavanda gastrica e adottare misure di supporto generale quali liquidi per via endovenosa. L'emocromo e i test di funzionalità epatica dovranno essere effettuati frequentemente durante tutto il periodo di guarigione e per almeno due settimane successive. Deve essere presa in considerazione una profilassi anti-infettiva.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antineoplastici – Metilidrazine, codice ATC: L01XB01

La procarbazina si presenta sotto forma di polvere cristallina giallastra solubile ma instabile in acqua o in soluzioni acquose. L'esatto meccanismo d'azione della procarbazina non è stato identificato, ma sembra che questa molecola sia in grado di inibire la sintesi di proteine, RNA e DNA. Alcuni studi suggeriscono che la procarbazina possa inibire la trasmetilazione dei gruppi metilici della metionina nel t-RNA. L'assenza di t-RNA attivo potrebbe portare all'inibizione della sintesi delle proteine e quindi di RNA e DNA. Inoltre la procarbazina può danneggiare il DNA in modo diretto. Il perossido di idrogeno che si forma durante l'auto-ossidazione del farmaco può attaccare i gruppi sulfidrilici contenuti nelle proteine residue strettamente legate al DNA.

Popolazione pediatrica

La Procarbazina in combinazione con altri agenti antineoplastici è stata studiata in studi non controllati in bambini con tumori cerebrali, facendo registrare risultati favorevoli nelle risposte parziali, in quelle complete e nelle percentuali di sopravvivenza. *I dati di studi clinici controllati e randomizzati in pediatria sono limitati.*

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La procarbazina viene metabolizzata a livello del fegato e del rene; si assiste ad una sequenza di 4 trasformazioni: ossidazione, isomerizzazione, idrolisi, e di nuovo ossidazione, che portano alla formazione di un metabolita inattivo, l'acido N-isopropil-tereftalamico.

L'assorbimento della procarbazina è rapido e completo. Dopo somministrazione orale di 30 mg di procarbazina marcata con ¹⁴C si ottiene il picco di concentrazione ematica entro un'ora. Dopo somministrazione endovenosa, l'emivita del farmaco è di 10 minuti circa. Il 70% circa della radioattività si ritrova nelle urine nelle 24 ore successive alla somministrazione orale o endovenosa di procarbazina marcata con ¹⁴C. Dopo somministrazione per os la procarbazina attraversa la barriera ematoencefalica raggiungendo rapidamente l'equilibrio tra le concentrazioni nel plasma e nel liquido cerebrospinale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La dose media letale negli animali da laboratorio è risultata variabile tra 150 mg/kg nei conigli e 1300 mg/kg nei topi.

Da studi su topi, ratti e scimmie risulta che la procarbazina è cancerogena, ha una attività mutagena limitata da test su batteri e cellule di mammiferi.

La procarbazina è risultata teratogena, in studi su ratti a dosi da 4 a 13 volte superiori al dosaggio raccomandato nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Amido, talco, stearato di magnesio, mannite.

6.2 Incompatibilità

Vedere 4.5.

6.3 Periodo di validità

La stabilità del prodotto è di 3 anni a confezionamento integro correttamente conservato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di vetro scuro con tappo a vite in materiale termoplastico contenuto in astuccio di cartone assieme al foglietto illustrativo.

Flacone da 50 capsule rigide da 50 mg

Blister in alluminio/alluminio contenuto in astuccio di cartone.

Blister da 50 capsule da 50 mg

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Leadiant Biosciences Limited.

Holborn Viaduct, EC1A2DY Londra, Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 020846010

AIC n. 020846022

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: aprile 1967 (*flacone*)
marzo 2014 (*blister*)

Data del rinnovo più recente: giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO