

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Natulan, capsules, hard 50 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een capsule Natulan bevat procarbazinehydrochloride, overeenkomend met 50 mg procarbazine. Voor hulpstoffen: zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule, hard

Ivoorkleurige, ondoorzichtige (romp en kap) capsules maat nr. 2, gevuld met een wit tot geelachtig fijn korrelig poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen

Natulan is in combinatie-chemotherapie geschikt voor de behandeling van de ziekte van Hodgkin en Non-Hodgkin's lymfomen. Natulan kan eveneens, als onderdeel van combinatietherapie, worden toegepast voor de behandeling van hersentumoren.

Pediatrische patiënten

Natulan is geïndiceerd voor de behandeling van Hodgkin's lymfoom bij kinderen in de leeftijd van 2 tot 18 jaar in combinatie met andere antineoplastische geneesmiddelen volgens een geschikt protocol.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Natulan dient onder streng medisch toezicht te worden uitgevoerd.

Dosering

Volwassenen

Natulan wordt gewoonlijk in combinatie met twee of meer andere cytostatica gebruikt. Natulan maakt deel uit van vele combinatie-chemotherapieprogramma's zoals MOPP (stikstofmosterd, oncovin, procarbazine en prednison). In deze en in de meeste andere combinatietherapieën, wordt Natulan toegediend in een dagelijkse orale dosis van 100 mg/m² lichaamsoppervlak.

Pediatrische patiënten

De dosering per m² lichaamsoppervlak die in de meeste gepubliceerde onderzoeken werd gebruikt was analoog aan de dosering bij volwassenen (100 mg/m² lichaamsoppervlak tot maximaal 14 dagen). De dosering dient te worden aangepast rekening houdend met:

- het gebruikte chemotherapie protocol
- de functionele toestand van het beenmerg
- voorgaande chemo- en radiotherapie cycli
- het myelosuppressieve effect van andere cytostatica die worden gebruikt.

De behandeling en de onderhoudsdosering van procarbazine dient alleen te worden vastgesteld door een arts met ervaring in het gebruik van potente antineoplastische geneesmiddelen bij kinderen.

Wijze van toediening

De capsules dienen staand of zittend te worden ingenomen. De capsules niet kauwen.

Speciale populaties

Patiënten met lever- en nierfunctiestoornis

Procarbazine moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een lever- of nierfunctiestoornis, en is gecontra-indiceerd als de stoornis ernstig is. De hematologische status van de patiënt moet op zijn minst om de 3 of 4 dagen worden bepaald en de lever- en nierfunctie wekelijks (zie rubriek 4.4).

Ouderen

Procarbazine moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij ouderen. Patiënten in deze groep moet zeer nauwkeurig gecontroleerd te worden op tekenen van vroegtijdig falen of intolerantie van de behandeling.

Andere speciale populaties

Voorzichtigheid wordt ook aangeraden bij patiënten met feochromocytoom, epilepsie, of cardiovasculaire of cerebrovasculaire aandoeningen.

4.3 Contra-indicaties

Natulan dient niet te worden toegediend aan patiënten met:

- ernstige leukocytopenie of trombocytopenie. Patiënten die lijden aan deze aandoening ten gevolge van chemotherapie of bestraling.
- ernstige lever- en nierfunctiestoornis
- borstvoeding (zie rubriek 4.6)
- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het verdient aanbeveling dat procarbazine alleen wordt gegeven onder toezicht van een arts met ervaring in het gebruik van krachtige cytostatica.

Voor aanvang van elke toedieningscyclus van procarbazine dienen het volledige bloedbeeld en de lever- en nierfunctie te worden bepaald. De hematologische status moet twee maal per week worden gecontroleerd, en de lever- en nierfunctie tenminste eens per week. Bij patiënten met verminderde lever- en/of nierfunctie is verhoogde toxiciteit gemeld. Bij dergelijke patiënten dient initialisatie van de therapie in het ziekenhuis

overwogen te worden. Procarbazine is gecontra-indiceerd als de functiestoornis ernstig is (zie ook rubriek 4.3)

Het immunosuppressieve effect van procarbazine kan het risico op infecties door pathogene of opportunistische micro-organismen vergroten, kan de respons op vaccins verminderen, en er bestaat een mogelijkheid van gegeneraliseerde infectie met levende vaccins. Het gebruik van levende vaccins moet in het algemeen worden vermeden.

Secundaire maligniteiten zoals acute myeloïde leukemie en longkanker zijn opgetreden bij patiënten met de ziekte van Hodgkin die procarbazine ontvingen in combinatie met andere chemotherapie en/of bestraling.

Stopzetting van de behandeling met procarbazine moet worden overwogen als de volgende situaties zich voordoen:

- leukopenie, trombocytopenie
- CZS symptomen zoals paresthesie, neuropathie of verwarring
- overgevoelighedsreacties
- ernstige diarree
- stomatitis
- hevig braken

Bij kinderen is verhoogde toxiciteit gemeld, inclusief tremoren, coma en convulsies. De dosering dient individueel te worden vastgesteld en nauwgezette klinische controle is essentieel.

Afhankelijk van de ernst van de beenmergdepressie met leukocytopenie en/of thrombocytopenie dient de aanbevolen dagelijkse dosis Natulan (100 mg/m^2) met een derde of met de helft te worden gereduceerd. Vergelijkbare dosisreducties dienen te worden uitgevoerd in geval van misselijkheid en overgeven.

Bij noodzakelijke dosisreducties van Natulan moet ook dosisaanpassingen van andere bestanddelen van de combinatiebehandeling worden overwogen, aangezien de meeste betrokken cytostatica vergelijkbare ongewenste effecten kunnen veroorzaken op het beenmerg en het maagdarmkanaal. Regelmatige controle (elke 2 tot 3 dagen) van hematologische parameters kan noodzakelijk zijn om ernstige leukocytopenie en thrombocytopenie en daaruit volgende infectie en bloeding, te voorkomen.

Gevallen van permanente azoospermie zijn gemeld. Mannelijke patiënten wordt daarom aangeraden om sperma in te laten vriezen (cryopreservation) voor het begin van de therapie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Procarbazine kan de sedatieve effecten van andere CZS-depressiva versterken.

Patiënten moeten worden gewaarschuwd geen alcoholische dranken te drinken en voedsel met een hoog tyraminegehalte te vermijden.

Alcohol en alcoholhoudende dranken in combinatie met procarbazine kunnen een disulfiram-achtige reactie veroorzaken.

Het kan voorkomen dat patiënten die Natulan gebruiken een intolerantie voor alcohol ontwikkelen. Alcoholabstinentie is noodzakelijk gedurende de behandeling.

Procarbazine potentieert als zwakke monoamino-oxydase remmer de sedatieve werking van gelijktijdig toegediende sympathicomimetica, decongestiva, barbituraten, thymoleptica, neuroleptica, anticholinergica (inclusief tricyclische antidepressiva), anaesthetica, fenothiazines, narcotische analgetica en antihypertensiva. Deze middelen dienen, indien het gebruik ervan noodzakelijk is, derhalve met voorzichtigheid en in lagere doses te worden gegeven.

Het eten van kaas tijdens de behandeling met monoamino-oxydase remmers kan in zeldzame gevallen aanleiding geven tot verhoging van de bloeddruk. Hoewel dit nooit is gemeld bij gebruik van Natulan moet de patiënt uit veiligheidsoverwegingen worden aangeraden tijdens de behandelingsperiode geen voedsel met een hoog tyraminegehalte zoals kaas, yoghurt of bananen te eten.

Het gebruik van procarbazine met enzym-inducerende anti-epileptica is geassocieerd met een verhoogd risico op overgevoeligheidsreacties, mogelijk via een reactief intermediair gegenereerd door inductie van de cytochroom P450 isoenzym CYP3A subfamilie. Bij patiënten met hersentumoren die worden behandeld met procarbazine zijn niet-enzyminducerende antiepileptica mogelijk meer geschikt.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn zeer beperkte gegevens over het gebruik van procarbazine tijdens de zwangerschap bij de mens. Na toediening van procarbazine tijdens de zwangerschap, meestal in combinatie met andere cytostatica, zijn er zowel meldingen geweest van kinderen met afwijkingen als meldingen van gezonde kinderen, ook na toediening in het eerste trimester.

In dierexperimenteel onderzoek (zie rubriek 5.3) is procarbazine teratogeen en foetotoxisch gebleken. Gebruik van procarbazine tijdens de zwangerschap, met name in het eerste trimester, wordt ontraden. In ieder individueel geval moeten de te verwachten voordelen van de behandeling worden afgewogen tegen het mogelijke risico voor de ongeborene.

Borstvoeding

Het is niet bekend of procarbazine wordt uitgescheiden in humane melk. Tijdens het gebruik van procarbazine is het geven van borstvoeding gecontraïndiceerd.

Vruchtbaarheid

Er is een schadelijk effect op de vruchtbaarheid bekend.

Voor aanvang van de behandeling met procarbazine moeten zowel mannelijke als vrouwelijke patiënten worden geïnformeerd over het risico op steriliteit. Permanente azoöpermie en steriliteit zijn gemeld.

Anticonceptie

Bij de behandeling van zowel de man (zie ook rubriek 4.4) als de vrouw, dienen contraceptieve maatregelen te worden genomen tot 3 maanden na het beëindigen van de therapie voor de man, en tot 6 maanden na het beëindigen van de therapie voor de vrouw.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen.

Procarbazine kan een geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moeten worden gewaarschuwd voor de mogelijkheid van duizeligheid en slaperigheid (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende ernstige bijwerkingen van procarbazine zijn alopecia, gastro-intestinale stoornissen zoals anorexia, misselijkheid en braken, en beenmergdepressie.

Vanwege hun effecten op de verschillende soorten witte bloedcellen, veroorzaken veel antineoplastische middelen, waaronder procarbazine, een sterke onderdrukking van de normale immuniteit en kunnen patiënten een sterk verhoogd risico lopen op ernstige en verspreide infectie.

De bijwerkingen worden hieronder vermeld, gebaseerd op ervaring uit klinische onderzoeken en veiligheidsgegevens na het in de handel brengen. Binnen de systeem/orgaanclassificatie van MedDRA zijn bijwerkingen gerangschikt naar frequentie met gebruikmaking van de volgende categorieën: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

MedDRA systeem/orgaanklasse	Voorkeursterm	Frequentie
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	infectie	vaak
	sepsis, herpes zoster	niet bekend
<i>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</i>	tweede primaire maligniteiten, inclusief longkanker en acute myelocytische leukemie, myelodysplastisch syndroom	niet bekend
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	leukocytopenie, trombocytopenie, anaemie	vaak
	beenmergfalen, pancytopenie, eosinofilie, haemolytische anaemie	niet bekend
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie en angioedeem	soms
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	anorexia	vaak
<i>Psychische stoornissen</i>	hallucinaties, depressies, verwardheid, psychose	niet bekend
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	insulten, neuropathie perifeer, paresthesie, hoofdpijn	niet bekend
<i>Oogaandoeningen</i>	visusstoornissen (inclusief gezichtsvermogen wazig en gezichtsvermogen afgenomen)	niet bekend

<i>Bloedvataandoeningen</i>	hemorragie	niet bekend
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	interstitiële longziekte, dyspneu, hoesten	niet bekend
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	nausea, braken	vaak
	stomatitis, constipatie, diarree, buikpijn	niet bekend
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	hepatotoxiciteit, hepatitis, geelzucht	niet bekend
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	alopecia	vaak
	Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse, rash, urticaria	niet bekend
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	osteonecrose, myalgie	niet bekend
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>	permanente azoospermie	niet bekend
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	pijn, pyrexie, vermoeidheid, malaise, asthenie	niet bekend

* Late toxiciteit omvat secundaire maligniteiten (acute myeloïde leukemie, niet-lymföïde leukemie, non-Hodgkin-lymfoom), solide tumoren (long, maagdarmkanaal, pancreas, lever, hoofd en nek, borst, eierstok, huid, teratoom van de testes). Het aantal patiënten met late toxiciteit kan in de loop van de tijd toenemen.

Pediatrische populatie

Het veiligheidsprofiel tussen pediatriese patiënten en volwassenen zal naar verwachting vergelijkbaar zijn.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Symptomen

De volgende bijwerkingen zijn gemeld bij overdosering met procarbazine: misselijkheid, braken, enteritis, insulpen en coma, duizeligheid, hallucinaties, beenmergfalen en convulsies. Ook hypotensie, diarree, tremoren en tachycardie zijn wel eens waargenomen.

Behandeling

Absorptieverminderende therapie (zoals toediening van geactiveerde kool) en ondersteunende symptomatische behandeling. Na een overdosis moet een frequente volledige bloedtelling en controle van de leverfunctie worden uitgevoerd tijdens het herstel en gedurende ten minste 2 weken daarna. Profylaxe tegen infecties moet worden overwogen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, methylhydrazines
ATC-code: L01XB01

Procarbazine is een alkylierend cytostatisch geneesmiddel, dat tot de klasse van de methylhydrazine verbindingen behoort. Procarbazine intervenueert in de celdeling (mitose). Dit heeft waarschijnlijk zowel effect op het reeds gevormde DNA als op de DNA-synthese (methylering van purines, DNA-fragmentatie). Er bestaat geen kruisresistentie met andere cytostatica.

Pediatrische patiënten

Procarbazine is in combinatie met andere antitumor-geneesmiddelen onderzocht in ongecontroleerde studies met kinderen met hersentumoren. Gunstige partiële responses, complete responses en overlevingspercentages zijn gedocumenteerd. Pediatrische gegevens uit gerandomiseerde gecontroleerde klinische onderzoeken zijn beperkt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Procarbazine, de werkzame substantie van Natulan, wordt snel en volledig door het maagdarmkanaal opgenomen. De piek plasmaconcentraties worden 30-60 minuten na toediening bereikt.

Distributie Procarbazine diffundeert in de cerebrospinale vloeistof. Het is aannemelijk dat procarbazine of de toxische metabolieten ervan de placenta passeren en in de moedermelk terechtkomen.

Biotransformatie

Procarbazine wordt snel omgezet in zowel de lever als de nieren, primair in N-isopropyltereftalinezuur. Slechts circa 5% van de toegediende dosis verschijnt in onveranderde vorm in de urine. De effectiviteit van Natulan wordt ten dele toegeschreven aan het waterstofperoxide en de hydroxylradicalen, die tijdens de oxidatieve afbraak van procarbazine worden gevormd.

Eliminatie

Ongeveer 70% van de dosis wordt binnen 24 uur via de urine verwijderd, hoofdzakelijk als N-isopropyltereftalinezuur. De eliminatie halfwaardetijd uit het plasma is ongeveer 10 minuten.

Farmacokinetiek in speciale situaties

Als gevolg van de geringe renale excretie is een a priori dosisverlaging bij patiënten met nierziekte niet noodzakelijk. Bij patiënten met anurie dient de dosis te worden verlaagd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In toxiciteitsstudies werden bij herhaalde dosering in ratten en honden geen andere effecten gevonden dan die welke op grond van het farmacologisch werkingsmechanisme verwacht kunnen worden, onder meer atrofie van het testiculair kiemepitheel. In

dierstudies is teratogeniteit en reproductietoxiciteit gevonden. Verder is mutageniteit en carcinogeniteit aangetoond.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule-inhoud:

mannitol (E421)

maïszetmeel

talk (E553b)

magnesiumstearaat (E572)

Capsulewand:

geel ijzeroxide (E172)

titaandioxide (E171)

gelatine

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Bruine glazen fles met 50 capsules voorzien van een HDPE schroefdop met een capsule met droogmiddel.

Alu/alu blisterverpakking van 50 capsules (5 strips à 10 capsules) in een kartonnen omdoos

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Leadiant GmbH
Liebherrstr. 22
80538 München
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 05077

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 07 oktober 1966

Datum van laatste verlenging: 07 oktober 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijk wijziging betreft rubriek 4.4 t/m 4.9: 29 augustus 2024.