

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Natulan 50 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 50 mg de procarbazina (en forma de hidrocloreuro de procarbazina).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras (cápsulas)

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Adultos

Natulan está indicado en quimioterapia combinada para el tratamiento del linfoma de Hodgkin. Natulan también está indicado como parte de una quimioterapia combinada en otros linfomas avanzados y tumores cerebrales.

Niños

Natulan, cuando se combina con otros antineoplásicos, está indicado en el tratamiento del linfoma de Hodgkin en niños de entre 2 y 18 años.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Posología de procarbazina en combinación con otros quimioterápicos:

La dosis habitual en la mayoría de las combinaciones es de 100 mg/m²/día durante 10 a 14 días de cada ciclo de 4 a 6 semanas. Se debe ajustar la dosis al protocolo de quimioterapia utilizado.

Posología de procarbazina en monoterapia:

Adultos

Comenzar con 50 mg el primer día, luego aumentar progresivamente 50 mg cada día hasta alcanzar una dosis de 250 a 300 mg/día.

Se debe continuar el tratamiento con una dosis de 250 o 300 mg al día hasta obtener la remisión más completa posible, tras lo cual se administrará una dosis de mantenimiento. Se administrará una dosis de 50 a 150 mg al día como dosis de mantenimiento. Se debe continuar el tratamiento hasta que se haya administrado una dosis total de al menos 6 g.

Población pediátrica (2 a 18 años)

La dosis utilizada en la mayoría de los ensayos clínicos publicados fue análoga a la utilizada en adultos (100 mg/m²/día durante un máximo de 14 días). Los datos disponibles son limitados. La dosificación en niños debe ser adaptada individualmente y con un estricto control clínico.

La dosis se debe ajustar en función de:

- El protocolo de quimioterapia utilizado.
- El estado funcional de la médula ósea.
- Los ciclos previos de quimioterapia y radioterapia.

- El efecto mielosupresor de otros citostáticos utilizados.
- El tratamiento se debe interrumpir temporalmente si el recuento de glóbulos blancos es inferior a 3.000 mm^3 y/o las plaquetas están por debajo de 80.000 mm^3 y se podrá reiniciar cuando los niveles se recuperen. Se debe determinar el estado hematológico del paciente al menos cada 3 o 4 días.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática y renal:

Procarbazina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal y está contraindicada en caso de insuficiencia grave (ver sección 4.3). Se debe determinar la función hepática y renal semanalmente.

Pacientes de edad avanzada:

Procarbazina se debe utilizar con precaución en pacientes de edad avanzada. Se debe observar estrechamente a los pacientes de este grupo para identificar los signos de fracaso temprano o de intolerancia al tratamiento.

Forma de administración

Las cápsulas de procarbazina son para administración oral. Las cápsulas no se deben abrir, romper ni masticar. Las cápsulas se deben tomar enteras, con un vaso de agua, con o sin alimentos.

4.3 Contraindicaciones

- Pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes mencionados en la sección 6.1.
- Leucopenia y trombocitopenia graves preexistente, por cualquier causa.
- Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática grave.

Embarazo y lactancia (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se recomienda administrar procarbazina únicamente bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de antineoplásicos potentes.

Antes de cada ciclo de administración de procarbazina se deben realizar hemogramas completos y pruebas de la función hepática y renal.

Se debe controlar el estado hematológico dos veces por semana y la función hepática y renal al menos una vez por semana. Se ha comunicado un aumento de la toxicidad en pacientes con una función renal y/o hepática disminuida. En estos pacientes se debe considerar el inicio del tratamiento en el hospital. Procarbazina está contraindicada si la insuficiencia renal y/o hepática es grave (ver también sección 4.3).

El efecto inmunosupresor de procarbazina puede aumentar el riesgo de infecciones causadas por microorganismos patógenos u oportunistas, puede reducir la respuesta a las vacunas y existe la posibilidad de infección generalizada con las vacunas vivas. En general, se debe evitar el uso de vacunas vivas.

Debido al potencial efecto mutagénico, tanto los hombres como las mujeres deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta 6 meses en el caso de los hombres y 9 meses en el caso de las mujeres tras finalizar el tratamiento. Se debe advertir a los pacientes del riesgo de infertilidad debido a la azoospermia, que a veces es permanente. Antes de iniciar el tratamiento, se debe considerar la conservación de los espermatozoides (criopreservación) con el fin de concebir posteriormente (ver sección 4.6).

Se han observado neoplasias malignas no linfoides secundarias, como leucemia mieloide aguda y cáncer de pulmón, en pacientes con enfermedad de Hodgkin que recibieron procarbazina en combinación con otra quimioterapia y/o radioterapia.

Se debe considerar la interrupción del tratamiento con procarbazina si se observan las siguientes situaciones:

- Leucopenia, trombocitopenia
- Síntomas del SNC como parestesia, neuropatía o estado de confusión
- Reacciones de hipersensibilidad
- Diarrea
- Estomatitis
- Vómitos

Se ha comunicado un aumento de la toxicidad en niños, que incluye temblores, coma y convulsiones. La dosis se debe determinar individualmente y es esencial un estrecho control clínico.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Procarbazina puede potenciar los efectos sedantes de otros depresores del SNC, por lo que se debe utilizar con precaución cuando se administra conjuntamente con estos medicamentos.

Se debe advertir a los pacientes que no consuman bebidas alcohólicas. La ingesta de bebidas alcohólicas durante el tratamiento con procarbazina puede provocar un síndrome de tipo disulfiram.

Los pacientes deben evitar los alimentos con alto contenido en tiramina. Procarbazina es un inhibidor débil de la monoaminoxidasa y puede interactuar con alimentos con alto contenido en tiramina, como el yogur, el queso y los plátanos, con bebidas como té, café, vino o bebidas con cola, y con ciertos medicamentos. Se debe evitar el uso concomitante de simpaticomiméticos y descongestionantes.

Debido al efecto potenciador, los siguientes medicamentos se deben utilizar con precaución y en dosis reducidas:

- Depresores del SNC (anestésicos, barbitúricos, analgésicos narcóticos)
- Medicamentos con efectos anticolinérgicos (incluidos los antidepresivos tricíclicos)
- Fenotiazinas
- Antihipertensivos

El uso de procarbazina con antiepilépticos inductores enzimáticos se asocia a un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad, posiblemente a través de un producto intermedio reactivo generado por la inducción de la subfamilia de la isoenzima CYP3A del citocromo P450. En los pacientes con tumores cerebrales tratados con procarbazina, podría ser más conveniente el uso de antiepilépticos no inductores enzimáticos.

Como procarbazina puede aumentar el riesgo de infecciones debido a su efecto inmunosupresor, no se recomienda la administración de vacunas vivas durante el tratamiento.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

En estudios en animales, procarbazina es teratogénica (ver sección 5.3). Se han comunicado malformaciones en bebés nacidos de mujeres expuestas a procarbazina, abortos, partos prematuros y bebés con bajo peso. Las mujeres en edad fértil no deben quedarse embarazadas durante el tratamiento con procarbazina (ver sección 4.3). Está contraindicado durante el embarazo debido a la transferencia transplacentaria de procarbazina en concentraciones suficientes para inducir fetotoxicidad, con riesgo de malformaciones, especialmente durante el primer trimestre del embarazo. En casos individuales, se deben sopesar los beneficios esperados del tratamiento para la madre frente a los posibles riesgos para el feto.

Anticoncepción

Durante el tratamiento, se debe informar tanto a los hombres como a las mujeres sobre los métodos anticonceptivos adecuados. Se deben tomar estas medidas anticonceptivas hasta 6 meses en el caso de los hombres y 9 meses en el caso de las mujeres tras el fin del tratamiento.

Fertilidad

Se sabe que procarbazina tiene un efecto perjudicial sobre la fertilidad. Antes de iniciar el tratamiento con procarbazina, se debe informar a los pacientes de ambos sexos sobre el riesgo de esterilidad. Se han comunicado casos de azoospermia y esterilidad permanentes, por lo que se debe considerar la criopreservación antes de iniciar el tratamiento.

Se debe informar a las mujeres en edad fértil de los riesgos de malformaciones en los recién nacidos.

Lactancia

Se desconoce si procarbazina pasa a la leche materna, por lo que las madres no deben dar el pecho mientras toman el medicamento (ver sección 4.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se debe advertir a los pacientes de la posibilidad de presentar mareos y somnolencia (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones graves más frecuentes de procarbazina son alopecia, alteraciones gastrointestinales como anorexia, náuseas y vómitos, y depresión de la médula ósea.

Debido a sus efectos sobre los distintos tipos de glóbulos blancos, muchos antineoplásicos, incluida procarbazina, causan una profunda supresión de la inmunidad normal, y los pacientes pueden tener un riesgo mucho mayor de presentar infecciones graves y diseminadas.

A continuación se enumeran las reacciones adversas, basadas en la experiencia de los datos de seguridad de los ensayos clínicos y de la vigilancia poscomercialización. Dentro de la clasificación por órganos y sistemas MedDRA, las reacciones adversas se enumeran utilizando las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)*. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: infecciones

Frecuencia no conocida: sepsis, herpes zóster, neumonía, gripe, infección de las vías urinarias, nasofaringitis

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas

Frecuencia no conocida: leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, segundas neoplasias primarias

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: trombocitopenia, leucopenia, anemia

Frecuencia no conocida: insuficiencia de médula ósea, pancitopenia, neutropenia febril, eosinofilia

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: hipersensibilidad (incluidos anafilaxia, angioedema)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: anorexia (pérdida de apetito)

Trastornos psiquiátricos

Frecuencia no conocida: insomnio, depresión, confusión, cambios en el estado mental,.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuencia no conocida: convulsiones, neuropatía periférica, parestesia, hipoestesia, mareos, cefalea, temblores, somnolencia

Trastornos oculares

Frecuencia no conocida: alteraciones visuales (incluidos visión borrosa y deterioro visual)

Trastornos cardiacos

Frecuencia no conocida: insuficiencia cardiaca congestiva, trastorno cardiaco

Trastornos vasculares

Frecuencia no conocida: trombosis, hipotensión, hemorragia

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuencia no conocida: enfermedad pulmonar intersticial, derrame pleural, neumonitis, disnea, dolor orofaríngeo, tos

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náuseas, vómitos

Frecuencia no conocida: estomatitis, estreñimiento, diarrea, dolor abdominal superior, dolor abdominal, molestias abdominales, dispepsia

Trastornos hepato biliares

Frecuencia no conocida: hepatotoxicidad, hepatitis, ictericia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: alopecia

Frecuencia no conocida: síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, erupción cutánea tóxica, erupción generalizada, erupción cutánea, urticaria, prurito,.

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos

Frecuencia no conocida: osteonecrosis, mialgia, dolor de espalda, artralgia, dolor de mandíbula, dolor óseo

Trastornos renales y urinarios

Frecuencia no conocida: insuficiencia renal, daño renal agudo

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuencia no conocida: azoospermia (a veces permanente), esterilidad.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuencia no conocida: dolor, pirexia, fatiga, malestar, astenia

** La toxicidad tardía incluye neoplasias malignas secundarias (leucemia mieloide aguda, leucemia no linfoide, linfoma no Hodgkin), tumores sólidos (pulmón, tracto gastrointestinal, páncreas, hígado, cabeza y cuello, mama, ovario, cutáneo, teratoma testicular). El número de pacientes que presentan toxicidades tardías puede aumentar con el tiempo.

Población pediátrica

Se espera que el perfil de seguridad entre los pacientes pediátricos y los adultos sea similar.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

Se han notificado las siguientes RAM con sobredosis de procarbazina: náuseas, vómitos, enteritis, diarrea, hipotensión, taquicardia, temblores, mareos, alucinaciones, depresión, supresión de la médula ósea, convulsiones, coma.

Tratamiento

Se aconseja un tratamiento reductor de la absorción (como la administración de carbón activado) y un tratamiento sintomático de apoyo general (como la administración de líquidos intravenosos).

No hay evidencia de que el lavado gástrico mejore el resultado del paciente - además la estimulación vagal e hipoxia que pueden producirse durante éste aumentan potencialmente el riesgo de arritmias cardíacas-, y la cantidad de fármaco eliminada es muchas veces insignificante, especialmente si éste se realiza después de la primera hora.

Tras una sobredosis, se debe realizar un hemograma completo frecuentemente y un control de las pruebas de función hepática a lo largo de la recuperación y durante al menos 2 semanas después de la misma. Se debe considerar un tratamiento profiláctico contra las infecciones.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antineoplásicos, metilhidrazinas
Código ATC: L01XB01

Mecanismo de acción

Procarbazina es un citostático alquilante que pertenece a la clase de los compuestos de metilhidrazina. Procarbazina interviene en la división celular (mitosis). Se desconoce su mecanismo de acción exacto, probablemente tiene un efecto tanto sobre el ADN ya formado como sobre la síntesis del ADN (metilación de las purinas, fragmentación del ADN). No hay resistencia cruzada con otros citostáticos.

Población pediátrica

Se ha estudiado procarbazina en combinación con otros antitumorales en ensayos no controlados en niños con tumores cerebrales. Se han comunicado respuestas parciales, respuestas completas y tasas de supervivencia favorables en ratas. Los datos pediátricos procedentes de ensayos clínicos aleatorizados y controlados son limitados.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Procarbazina se absorbe rápida y fácilmente a través del tracto gastrointestinal.

Distribución

La concentración plasmática máxima se alcanza entre 30 y 60 minutos después de la administración. Su distribución es general en el líquido cefalorraquídeo (LCR) donde su concentración está en equilibrio con

la concentración plasmática. Los niveles máximos en el LCR se alcanzan entre 30 y 90 minutos después de la administración oral.

Biotransformación

Procarbazina se metaboliza principalmente en el hígado y los riñones. El metabolismo de procarbazina conlleva una serie de cuatro reacciones (oxidación, isomerización, hidrólisis y posteriormente oxidación) que dan lugar a un derivado inactivo: ácido N-isopropiltireftalámico.

Eliminación

Solo alrededor del 5 % de la dosis administrada se elimina sin cambios en la orina. Aproximadamente el 70 % de la dosis se elimina del organismo a través de la orina en un plazo de 24 horas, principalmente como ácido N-isopropiltireftálico y entre el 10 y el 20 % del medicamento se excreta como dióxido de carbono y metano a través de los pulmones.

La vida media de eliminación en plasma es de aproximadamente 10 minutos, se metaboliza rápidamente por la enzimas eritrocitarias y hepáticas.

Farmacocinética en situaciones especiales

Debido a la escasa excreción renal, no es necesario, en principio, reducir la dosis en pacientes con enfermedad renal. Se debe reducir la dosis en pacientes con anuria.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos en animales muestran teratogenicidad, toxicidad para la reproducción, mutagenicidad y carcinogenicidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Manitol (E-421)
Almidón de maíz
Talco
Estearato de magnesio

Cubierta de la cápsula

Óxido de hierro amarillo
Dióxido de titanio
Gelatina

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de vidrio marrón con 50 cápsulas, provisto de un tapón de rosca de HDPE con desecante.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Leadiant GmbH
Liebherrstasse 22
80538 Munich
Alemania

8. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

42.248

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: diciembre/1965

Fecha de la última renovación: diciembre/2003

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2021