

Mentions Légales Longues NATULAN 50 mg, gélule

FORMES et PRÉSENTATIONS Gélule à 50 mg (jaune): bouteille de 50.

COMPOSITION Procarbazine 50 mg par gélule, (sous forme de chlorhydrate : 58,3 mg/gélule). *Excipients* : mannitol, amidon de maïs, talc, stéarate de magnésium. *Enveloppe de la gélule* : gélatine, dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer jaune (E 172). *Calibrage* : n°2.

INDICATIONS – Lymphome de Hodgkin. - Lymphomes non hodgkiniens, formes ganglionnaires et viscérales. - Tumeurs cérébrales. - Cancer du poumon à petites cellules. Natulan[®] est utilisé principalement en association à d'autres antinéoplasiques. **Chez l'enfant :** NATULAN est indiqué dans le traitement du Lymphome de Hodgkin chez les enfants âgés de 2-18 ans, lorsqu'il est associé à d'autres médicaments antinéoplasiques dans un protocole approprié.

POSOLOGIE et MODE D'ADMINISTRATION - En monochimiothérapie, la posologie est progressive : 50 mg le 1^{er} jour, puis augmentation de 50 mg/j pour atteindre une dose quotidienne de 150 à 200 mg/m²/j. - Dans l'utilisation courante en association, la dose est de 100 à 150 mg/m²/j pendant 5 à 14 jours par mois. **Chez l'enfant :** La dose par m² utilisée dans la plupart des essais publiés était globalement similaire à la dose utilisée chez l'adulte (100 mg/m² jusqu'à 14 jours). La dose doit être ajustée en fonction : - du protocole de chimiothérapie utilisé, - de l'état fonctionnel de la moelle osseuse, - des précédents cycles de chimio-radiothérapie, - de l'effet myélosuppresseur des autres cytostatiques utilisés. Les posologies de traitement et de maintenance de la procarbazine doivent être déterminées uniquement par un médecin expérimenté dans l'utilisation de médicaments antinéoplasiques majeurs chez les enfants.

CONTRE-INDICATIONS - Insuffisance rénale sévère.- Insuffisance hépatique sévère. - Antécédents d'hypersensibilité à la procarbazine. - Grossesse. - Allaitement. - Leucopénie ou thrombocytopénie sévères. - Vaccin antiamarile (fièvre jaune) : (cf. Interactions).

MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI Les recommandations de manipulation et d'utilisation des médicaments antinéoplasiques doivent être suivies. - Avant de commencer le traitement, il convient de prévenir le patient du risque de stérilité par azoospermie, parfois permanente, lié au nombre de cycles de polychimiothérapie. Avant tout traitement, il est souhaitable de proposer une évaluation de la fertilité ainsi qu'un recueil de sperme. - Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène. Par conséquent, Natulan[®] ne doit pas être administré chez la femme enceinte. Les femmes en âge de procréer doivent être prévenues des risques de malformations des nouveau-nés afin d'éviter toute grossesse lors de la prise de Natulan[®] (cf. Grossesse/Allaitement). - Allaitement : en l'absence de données sur le passage de la procarbazine dans le lait maternel, ce médicament est contre-indiqué au cours de l'allaitement (cf. Grossesse/Allaitement).- Les études chez l'animal ont mis en évidence des effets mutagène et carcinogène. Des cas de leucémies secondaires non lymphoïdes ont été rapportés chez des patients traités par la procarbazine en association avec d'autres chimiothérapies. - Avant toute administration de procarbazine, il est indispensable de vérifier la numération de la formule sanguine ainsi que l'existence d'une éventuelle atteinte rénale et/ou insuffisance hépatique. Une surveillance hématologique est nécessaire 2 fois par semaine.- Leucopénies et thrombopénies sévères : différer le début ou la reprise du traitement. Le traitement doit être interrompu si le nombre des leucocytes est inférieur à 1000/mm³ ou les plaquettes inférieures à 50 000/mm³. Le traitement ne sera repris à doses prudentes qu'après amélioration des cytopénies.- Chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques, le traitement par la procarbazine devra être initié à l'hôpital. Les fonctions rénale et hépatique doivent être contrôlées au minimum une fois par semaine.- En cas de survenue de troubles neurologiques, arrêter le traitement. - Ce médicament est déconseillé avec la prise d'alcool, les vaccins vivants atténués, la phénytoïne et la fosphénytoïne (cf. Interactions).

INTERACTIONS

Interactions médicamenteuses : Communes à tous les cytostatiques : En raison de

Mentions Légales Longues NATULAN 50 mg, gélule

l'augmentation du risque thrombotique lors des affections tumorales, le recours à un traitement anticoagulant est fréquent. La grande variabilité intra-individuelle de la coagulabilité au cours de ces affections, à laquelle s'ajoute l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse, imposent, s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulants oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.

Contre-indiquées : - **Vaccin antiamarile** : risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.

Déconseillées : - **Phénytoïne** (et, par extrapolation, fosphénytoïne) : risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la seule phénytoïne par le cytotoxique, ou bien risque de majoration de la toxicité ou de perte d'efficacité du cytotoxique par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne ou la fosphénytoïne. - **Vaccins vivants atténués** (sauf antiamarile) : risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite). **A prendre en compte** : - **Immunosuppresseurs** : immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération. ***Spécifiques à la procarbazine*** : **Déconseillées** : - **Alcool** : effet antabuse (chaleur, rougeurs, vomissements, tachycardie) : éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool. **Nécessitant des précautions d'emploi** : - **Autres dépresseurs du système nerveux central** (la plupart des antihistaminiques H1, barbituriques, benzodiazépines, clonidine et apparentés, hypnotiques, dérivés morphiniques, neuroleptiques, anxiolytiques autres que les benzodiazépines) : majoration de la dépression centrale pouvant avoir des conséquences importantes, notamment en cas de conduite automobile ou d'utilisation de machines. **A prendre en compte** : - **Adrénaline, noradrénaline** (sympathomimétiques alpha et bêta, par extrapolation à partir des IMAO non sélectifs) : risque d'augmentation de l'action pressive. - **Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques** : carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, primidone : augmentation des réactions d'hypersensibilité (hyperéosinophilie, rash) par augmentation du métabolisme de la procarbazine par l'inducteur. **GROSSESSE et ALLAITEMENT** Natulan[®] est formellement contre-indiqué en cas de grossesse en raison du passage transplacentaire de la procarbazine à des concentrations suffisantes pour induire une foetotoxicité, avec des risques de malformation, en particulier lors du 1^{er} trimestre de la grossesse. Natulan[®] est contre-indiqué au cours de l'allaitement. **EFFETS INDÉSIRABLES** **Effets gastro-intestinaux** (fréquents) : ont été rapportés des troubles gastro-intestinaux de type anorexie, nausées, vomissements, constipation, diarrhées et stomatites. Malgré leur relative fréquence, ils n'entravent pas habituellement la poursuite du traitement et ont tendance à disparaître progressivement. Des effets plus rares, comme des douleurs abdominales, ont été rapportés. - **Modifications hématologiques** (fréquentes) : comme tout produit cytostatique, Natulan[®] inhibe l'hématopoïèse. On observe surtout des leucopénies et des thrombocytopénies réversibles à l'arrêt du traitement. L'atteinte de la lignée rouge est extrêmement rare. L'apparition de méthémoglobine ou de sulfhémoglobine ne paraît pas devoir être redoutée aux doses habituelles. Tendance hémorragique. Des risques de syndromes myélodysplasiques (fréquents) et de leucémies secondaires non lymphoïdes ont été rapportés chez les patients traités par procarbazine en association avec d'autres chimiothérapies, avec ou sans radiothérapie. Dépression médullaire (très fréquente). Anémie (très rare), pancytopénie (très rare) et anémie hémolytique (très rare). **Réactions d'hypersensibilité** (15 à 18 %) : ont été rapportées des manifestations cutanées à type de rash urticarien, maculo-papuleux, accompagnées de prurit et parfois d'arthralgies survenant peu après le début ou la reprise d'un traitement. Ces manifestations imposent l'arrêt du traitement. Nécrose épidermique toxique (très rare). Syndrome de Stevens-Johnson (très rare). Choc anaphylactoïde (très rare). - **Effets**

Mentions Légales Longues NATULAN 50 mg, gélule

sur la fertilité : *Chez l'homme : azoospermie (très fréquente) parfois définitive.*Chez la femme : troubles du cycle, aménorrhée (très fréquente).- Troubles neurologiques : - Effets centraux : somnolence (fréquente), confusion (fréquente), agitation, état dépressif (rare), céphalée, ataxie, hallucination (rare), psychose (rare), trouble du sommeil. Ces effets sont généralement modérés et réversibles à l'arrêt du traitement. Augmentation des effets chez les personnes âgées et les patients sous agents psychotropes.*Effets périphériques (rares) : neuropathies périphériques (fréquentes), myalgies (rares), paresthésie (fréquente), convulsions (rares).- Atteintes pulmonaires : pneumopathies interstitielles (fréquentes) rapportées uniquement au cours du 1^{er} ou du 2nd cycle de traitement associant notamment méchloréthamine, vincristine, procarbazine et prednisone (chimiothérapie type MOPP). - Atteintes hépatiques : de rares cas d'atteintes hépatiques ont été rapportés. - Autres : *Alopécie (en général minime ; fréquente).*Asthénie (fréquente).*Atteintes visuelles : de rares cas de perturbations visuelles ont été rapportés.*Risque d'infections intercurrentes (fréquentes). **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de Santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. www.ansm.sante.fr. **SURDOSAGE** Le surdosage se traduit par une majoration des effets secondaires tels que : vertiges, nausées, vomissements, diarrhées, hypotension, tachycardie, tremblements, hallucinations, dépression et convulsions. Le traitement par Natulan[®] sera impérativement arrêté. Un traitement émétique ou un lavage gastrique ainsi qu'une perfusion sont préconisés. Une numération de la formule sanguine ainsi qu'un contrôle des fonctions hépatiques devront être réalisés au moment de la prise en charge et jusqu'à 2 semaines après le rétablissement du patient. Une prophylaxie contre les infections est conseillée. **PHARMACODYNAMIE** Anticancéreux immunosuppresseurs (code ATC : L01XB01). Cytostatique dérivé de la méthylhydrazine. La procarbazine a un faible pouvoir inhibiteur de la monoamine oxydase. Chez l'enfant : La procarbazine en association avec d'autres agents antitumoraux a été étudiée dans des études non contrôlées chez des enfants atteints de tumeurs cérébrales. Des réponses partielles favorables, des réponses complètes et des taux de survie ont été rapportés. Les données pédiatriques issues d'études cliniques contrôlées et randomisées sont limitées. **PHARMACOCINÉTIQUE** La procarbazine, administrée par voie orale, est entièrement absorbée au niveau du tube digestif. Sa demi-vie plasmatique est de l'ordre de 7 minutes, le produit étant rapidement métabolisé par les enzymes érythrocytaires et hépatiques. Sa distribution est générale et inclut le LCR où sa concentration est en équilibre avec celle du plasma. Le métabolisme fait appel à une série de quatre réactions (oxydation, isomérisation, hydrolyse puis oxydation) aboutissant à un dérivé inactif : l'acide N-isopropyl-téréphtalamique. L'élimination se fait par voie urinaire, essentiellement sous forme inactive : 55 % de la dose à la 6^e heure et 70 % à la 24^e heure, et seulement 5 % sous forme inchangée. 10 à 20 % sont éliminés par les poumons. **PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE LISTE I. AMM 34009 307 024 8 2** - 50 gélules en bouteilles (verre brun), **34009 300 087 7 5** - 50 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium). **Prix** : 181,31 euros. Remb Séc soc à 100 %. Collect. Dans l'indication « Cancer du poumon à petites cellules » le produit est non inscrit sur la liste des produits remboursables aux assurés sociaux. *Titulaire de l'AMM* : SIGMA-TAU S.p.A. 47, viale Shakespeare, 00144 Rome - Italie. *Exploitant* : SIGMA-TAU FRANCE 14, boulevard des Frères Voisin - 92130 Issy-les-Moulineaux. (MLL-NATU-V02-03/15).

Mentions Légales Longues NATULAN 50 mg, gélule

Le fichier utilisé pour vous communiquer le présent document est déclaré auprès de la CNIL. En application des articles 39 et 40 de la loi n°2004-801 du 6 août 2006 (modifiant la loi du 6 janvier 1978 – « informatique et libertés ») relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel, tout participant dispose d'un droit d'accès et de rectification aux données concernant. Il pourra exercer ce droit en écrivant au Pharmacien responsable de notre laboratoire. L'adresse mail : qualite@sigma-tau.fr est à votre disposition pour toute suggestion d'amélioration dans notre démarche qualité. Vous pouvez obtenir l'avis de la Commission de Transparence de ce produit en vous connectant sur le site suivant : <http://www.has-sante.fr>