МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
НАТУЛАН

Регистрационный номер: П N016232/01

Торговое наименование препарата: Натулан

Международное непатентованное наименование: прокарбазин

Лекарственная форма: капсулы

Состав

1 капсула содержит:

Активное вещество: Прокарбазин гидрохлорид 58,3 мг (соответствует основанию 50,0 мг).

Вспомогательные вещества: крахмал, тальк, стеарат магния, маннит.

Состав капсулы: желатин, титана диоксид, Е 172.

Описание

Твердая желатиновая капсула овальной формы цвета слоновой кости. Содержимое капсул: мелко гранулированный порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевое средство - алкилирующее соединение.

Код АТХ: L01XB01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Противоопухолевое средство, алкилирующее соединение из группы метилгидразинов. Механизм действия прокарбазина с точностью не изучен. Препарат ингибирует синтез белков, ДНК и РНК, нарушая процессы трансметилирования - переноса метильных радикалов с метионина на транспортную РНК (тРНК). Отсутствие нормально функционирующей тРНК вызывает нарушение синтеза ДНК, РНК и белков (относится к S-фазоспецифичным средствам). Важным компонентом в механизме действия является

105271

образование перекиси водорода в результате аутооксигенации. Перекись водорода, взаимодействуя с сульфгидрильными группировками тканевых белков, способствует более плотной спирализации молекулы ДНК и затруднению процессов транскрипции. Блокирует активность МАО, что вызывает накопление тирамина и, как следствие, увеличение содержания норадреналина в окончаниях симпатической нервной системы и повышение артериального давления.

Фармакокинетика

Быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте, проникает через гематоэнцефалический барьер. Максимальная концентрация после приема внутрь достигается в течение 30-60 минут.

Метаболизируется в печени и почках с образованием активных метаболитов. Период полувыведения составляет 10 минут. Выводится преимущественно почками (70% экскретируется почками за 24 ч, главным образом в виде N-изопропилтерефталевой кислоты, менее 5% - в неизмененном виде) и легкими в виде метана и углекислого газа.

Показания к применению

Болезнь Ходжкина (лимфогранулематоз), неходжкинские лимфомы, ретикулосаркома, хронический лимфолейкоз, болезнь Брилла-Симмерса, опухоли головного мозга.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к прокарбазину или другим компонентам препарата.
- Гипоплазия костного мозга.
- Лейкопения и тромбоцитопения тяжелой степени, в том числе у пациентов, у которых данные состояния развились в результате химиотерапии или лучевой терапии.
- Тяжелая степень почечной и/или печеночной недостаточности.
- Беременность и период грудного вскармливания.

С осторожностью: при аритмиях и других сердечно-сосудистых заболеваниях, сахарном диабете, гипертиреозе, сосудистых заболеваниях головного мозга, параноидной шизофрении и других состояниях, сопровождающихся повышенной возбудимостью, эпилепсии, алкоголизме, паркинсонизме, ветряной оспе, опоясывающем герпесе, других системных инфекциях, хронических вирусных заболеваниях, предшествующей цитотоксической или лучевой терапии, симпатэктомии в анамнезе, в пожилом возрасте, у пациентов со средней степенью печеночной и/или почечной недостаточности, у пациентов с феохромоцитомой.

105271

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Препарат противопоказан во время беременности.

Период грудного вскармливания

Нет достаточных данных, проникает ли прокарбазин в грудное молоко. По этой причине женщинам следует воздержаться от грудного вскармливания при приеме препарата.

Способ применения и дозы

Внутрь, после приема пищи.

При выборе доз и режима применения препарата в каждом индивидуальном случае следует обращаться к специальной литературе. Коррекция дозы препарата у пациентов с почечной и/или печеночной недостаточностью должна определяться врачом, имеющим опыт применения противоопухолевых препаратов.

В монотерапии применение препарата Натулан начинают с 50 мг, с ежедневным увеличением на 50 мг до суточной дозы 250 - 300 мг. Дают препарат в 1 - 2 - 3 приема ежедневно в течение 15- 20 дней или до развития лейкопении и тромбоцитопении. С наступлением эффекта дозу постепенно уменьшают до поддерживающей, обычно 150 - 50 мг в день. Общая доза на курс лечения обычно составляет 4 - 7 г.

В комбинации с другими противоопухолевыми средствами препарат Натулан назначают в дозе 100 мг/м^2 ежедневно в течение 10-14 дней.

Побочное действие

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные эффекты классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто (≥ 1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000) и очень редко (<1/10000); частота неизвестна (частоту возникновения явлений нельзя определить на основании имеющихся данных).

Инфекционные и паразитарные заболевания: часто – инфекции; нечасто – сепсис, опоясывающий лишай, инфекция нижних дыхательных путей; редко – конъюнктивит, цистит, инфекция, вызванная *Pneumocystis jirovecii*, пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii*, пневмония, септический шок; очень редко – эзофагеальный кандидоз, синдром приобретенного иммунодефицита, атипичная пневмония.

Новообразования (доброкачественные, злокачественные и неуточненные): частота неизвестна*: острый миелоидный лейкоз, лейкоз, миелодиспластический синдром, дополнительные первичные злокачественные опухоли.

105271

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто – анемия, лейкопения, тромбоцитопения; часто – гранулоцитопения, нейтропения, заболевания крови, гематотоксичность; нечасто – нарушение работы костного мозга, фебрильная нейтропения; редко – панцитопения, лимфопения; очень редко – гемолитическая анемия, гемофагоцитарный гистиоцитоз, эозинофилия.

Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто – *гиперчувствительность.*

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: нечасто – *снижение аппетита*; редко – гипергликемия, сахарный диабет, гемосидероз; очень редко – синдром лизиса опухоли; частота неизвестна – обезвоживание, гипокалиемия.

Нарушения психики: очень редко – изменение личности, аффективное расстройство; частота неизвестна – бессонница, галлюцинации, депрессия, спутанность сознания, ночные кошмары.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – *нейротоксичность;* нечасто – периферическая нейропатия, парестезия, гипестезия; редко – головная боль; очень редко – инсульт, прогрессивная мультифокальная лейкоэнцефалопатия, вегетативная нейропатия, обморок, энцефалопатия; частота неизвестна – головокружение, атаксия, дисгевзия, тремор, кома, слабость; диплопия, нистагм.

Нарушения со стороны органа зрения: частота неизвестна – светобоязнь, внутриглазное кровоизлияние.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: редко – *ототоксичность;* частота неизвестна – гипакузия.

Нарушения со стороны сердца: нечасто – сердечно-сосудистая токсичность, нарушение сердечной деятельности; редко – инфаркт миокарда, сердечно-сосудистые заболевания, застойная сердечная недостаточность; очень редко – синусовая аритмия, перикардит; частота неизвестна – тахикардия.

Нарушения со стороны сосудов: нечасто – тромбоз; редко – гипотензия, кровоизлияние, синдром Рейно; очень редко – флебит.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – *нарушение работы органов дыхательной системы*; нечасто – инфекция респираторного тракта, легочная токсичность, нарушение работы легких; редко – дыхательная недостаточность, легочная эмболия, пневмонит; очень редко – затрудненное дыхание, аспирационная пневмония, интерстициальное заболевание легких, фиброз легких; частота неизвестна – одышка.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – тошнота, рвота, желудочно-кишечная токсичность; нечасто – стоматит, запор; редко – диарея, эзофагит;

105271

очень редко – желудочное кровотечение; частота неизвестна – боль в верхней части живота.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто – *гепатотоксичность;* редко – нарушение работы печени, гепатит, некроз печени, стеатоз печени; очень редко – желтуха.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – алопеция; нечасто – кожная токсичность, сыпь; редко – крапивница, лекарственная сыпь; очень редко – акне, зуд; частота неизвестна – токсический эпидермальный некролиз, токсическое кожная сыпь.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: нечасто – *боль в челюсти;* редко – миалгия, остеонекроз; очень редко – спондилит, остеопороз; частота неизвестна – боль в спине.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто – *нарушение работы мочеполовой системы*; редко – токсическая нефропатия, почечная недостаточность, нарушения работы почек.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: частота неизвестна – *азооспермия, аменорея.*

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто – *воспаление слизистой оболочки, боль, пирексия*; нечасто – усталость; очень редко – внезапная смерть от остановки сердца; частота неизвестна – гиперпигментация, ощущение дискомфорта, недомогание, прогрессировании заболевания, отсутствие эффекта от приема препарата.

Лабораторные и инструментальные данные: часто – снижение уровня лейкоцитов в крови, снижение уровня нейтрофилов в крови; нечасто – повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы, повышение уровня трансаминаз; редко – аномальный уровень креатинина в крови; частота неизвестна – снижение массы тела.

Побочное действие у детей

Общий спектр нежелательных реакций у детей в основном соответствует нежелательным реакциям, наблюдаемым и зарегистрированным у взрослых. Не зарегистрированные у взрослых нежелательные реакции указаны ниже.

Инфекционные и паразитарные заболевания: нечасто - ветряная оспа, бронхопневмония, абсцесс, пневмококковая бактериемия, гастроэнтерит; редко - поддиафрагмальный абсцесс, туберкулезный менингит, бактериальный сепсис, гепатит В.

Новообразования (доброкачественные, злокачественные и неуточненные): частота неизвестна*: острый миелоидный лейкоз, лейкоз, миелодиспластический синдром, дополнительные первичные злокачественные опухоли.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: редко - аутоиммунная гемолитическая анемия.

Нарушения со стороны иммунной системы: редко - базедова болезнь.

Нарушения со стороны эндокринной системы: нечасто - гипотиреоз.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: редко - гипернатриемия.

Нарушения психики: редко - аномальное поведение, спутанность сознания.

Нарушения со стороны нервной системы: часто - нарушения со стороны нервной системы; нечасто - судороги; редко - гемипарез, монопарез, сонливость, арефлексия.

Нарушения со стороны органа зрения: редко - снижение остроты зрения.

Нарушения со стороны сосудов: редко - приливы.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто - одышка, остановка дыхания.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: нечасто – колит; редко - кровавая рвота.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: редко - печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: редко - аллергический дерматит.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто - геморрагический цистит.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: частота неизвестна - азооспермия*.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: редко - астения.

Лабораторные и инструментальные данные: нечасто - аномальный уровень кальция в крови, аномальный уровень магния в крови; редко - аномальные результаты обследования глазодвигательного нерва.

Хирургические и медицинские процедуры: редко - *переливание эритроцитарной массы.*

**: Отсроченная токсичность включает возникновение вторичных опухолей, и токсическое воздействие на некоторые органы. Количество пациентов, страдающих от отсроченной токсичности, может увеличиться с течением времени.*

Передозировка

Симптомы: тошнота, рвота, энтерит, диарея, тремор, гипотензия, тахикардия, головокружение, галлюцинации, депрессия, судороги, припадки и кома, выраженное угнетение костномозгового кроветворения, нарушение функции печени.

Лечение: индукция рвоты или промывание желудка (в первый час после передозировки), симптоматическая терапия, мониторинг жизненно важных функций (во время признаков

105271

передозировки и в течение как минимум 2-х недель после нормализации состояния больного).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При одновременном применении других миелотоксичных препаратов и лучевой терапии возможно аддитивное угнетение функции костного мозга.

Повышает активность симпатомиметиков, барбитуратов, антигистаминных, наркотических, гипотензивных лекарственных средств, анестетиков, трициклических антидепресантов и фенотиазина. Несовместим с этиловым спиртом (возможно развитие дисульфирам-подобной реакции). Потенцирует действие гипогликемических средств и противосудорожных лекарственных средств.

Неспецифические противовоспалительные средства повышают риск развития кровотечений.

Использование прокарбазина с фермент-индуцирующими противоэпилептическими препаратами связано с повышенным риском реакций гиперчувствительности, что может быть обусловлено реактивной промежуточной молекулой, образующейся в результате индуцирования цитохрома Р450 изофермента подсемейства CYP3A. Для пациентов с опухолями головного мозга более подходящими могут оказаться противоэпилептические препараты, не индуцирующие ферменты.

Особые указания

Лечение Натуланом проводят под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых лекарственных средств.

Во время терапии прокарбазином необходим тщательный контроль гематологических (до начала лечения, затем 1 раз в 3-4 дня) и биохимических (до начала лечения, затем 1 раз в неделю) показателей крови.

Применение у пациентов с печеночной и почечной недостаточностью

У пациентов с печеночной и почечной недостаточностью прокарбазин следует применять с осторожностью; прокарбазин противопоказан при тяжелой степени печеночной и почечной недостаточности. Контроль показателей крови у данной группы пациентов следует проводить минимум каждые 3-4 дня, а оценку функции печени и почек следует проводить еженедельно.

Пожилые пациенты

У пожилых пациентов прокарбазин следует применять с осторожностью. За пациентами данной группы следует тщательно наблюдать на предмет появления признаков неэффективности или непереносимости лечения на раннем этапе.

105271

Применение у детей

Были зарегистрированы случаи неспецифической токсичности, включая тремор, кому и судороги. Дозу у детей следует подбирать индивидуально. Крайне важно обеспечить тщательное клиническое наблюдение.

Другие особые группы пациентов

Рекомендуется также соблюдать осторожность у пациентов с феохромоцитомой, эпилепсией, сердечно-сосудистыми заболеваниями или цереброваскулярной болезнью.

При появлении нарушений со стороны ЦНС (парестезии, периферической нейропатии, спутанности сознания), лейкопении (< 4000/мкл), тромбоцитопении (< 100000/мкл), аллергических реакций, стоматита, диареи, рвоты, повышенной кровоточивости или кровотечений лечение Натуланом следует немедленно прекратить.

В период лечения противопоказано употребление алкоголя, снотворных (барбитураты, бензодиазепины), симпатомиметических и антигистаминных средств. Прокарбазин является слабым ингибитором МАО и может взаимодействовать с продуктами с высоким содержанием тирамина, поэтому из рациона следует исключить выдержанные сыры, вино, пиво, дрожжевые/белковые экстракты, йогурт, бананы.

В исследованиях на животных прокарбазин проявлял тератогенное действие. Были зарегистрированы случаи пороков развития у детей, рожденных женщинами, получавшими прокарбазин, случаи выкидышей, преждевременных родов и рождения детей с пониженной массой тела. Женщинам детородного возраста следует избегать беременности во время лечения прокарбазином, они должны быть проинформированы о необходимости применения надлежащих методов контрацепции во время приема препарата.

Иммуносупрессивное действие прокарбазина может увеличить риск инфекций, вызванных патогенными или условно-патогенными микроорганизмами, а также привести к снижению имунного ответа на вакцины. При этом существует вероятность возникновения генерализованный инфекции при использовании живых вакцин. По этой причине в период лечения прокарбазином следует избегать использования живых вакцин.

В исследованиях на животных прокарбазин продемонстрировал мутагенность и канцерогенность. У пациентов с болезнью Ходжкина, получавших прокарбазин в комбинации с другой химиотерапией и/или лучевой терапией, возникали вторичные злокачественные опухоли, например, острый миелоидный лейкоз и рак легкого.

Фертильность

105271

До начала лечения прокарбазином пациентов мужского и женского пола необходимо информировать о риске возникновения стерильности, т.к. были зарегистрированы случаи необратимой азооспермии и стерильности.

Мужчинам и женщинам детородного возраста во время лечения Натуланом и как минимум в течение 3-х месяцев после следует применять надежные методы контрацепции.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Нет информации о влиянии прокарбазина на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами. Однако во время лечения Натуланом необходимо соблюдать осторожность при вождении автомобиля и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Капсулы по 50 мг.

По 50 капсул во флакон из темного стекла, завинчивающегося пластиковой пробкой белого цвета («трудно» отвинчивающаяся).

1 флакон вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25° С в сухом месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять после истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Хаупт Фарма Амарег ГмБХ

Донауштауфер штрассе 378, 93055 Регенсбург, Германия.

105271

Претензии по качеству препарата направлять по адресу:

Представительство в России АО «Фарма Риаче Лимитед»

Российская Федерация, 123060, г. Москва,

ул. Маршала Рыбалко, д.2, корп.6, этаж 12.

тел. +7-495-123-66-89

факс +7-495-123-66-90.

Глава представительства

АО «Фарма Риаче Лтд.» Ренато Петрени

ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВО АКЦИОНЕРНОГО ОБЩЕСТВА Г.Р. №4060.3 *МОСКВА*
ФАРМА РИАЧЕ ЛИМИТЕД
(Великобритания)

ФГБУ НЦЭСМП МЗ РФ
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 4
105271