1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Natulan

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Hartkapsel enthält 58,3 mg Procarbazinhydrochlorid (entsprechend 50 mg Procarbazin).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Opake gelblich-beige Hartkapsel (Kappe und Körper) der Größe Nr. 2, gefüllt mit weißem bis gelblichem feinem körnigem Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung des Hodgkin-Lymphoms in der Kombinationschemotherapie.

Natulan wird zur Behandlung des Hodgkin-Lymphoms bei Erwachsenen sowie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren mit anderen Zytostatika in einem geeigneten Protokoll eingesetzt.

Natulan ist in Kombination mit Lomustin und Vincristin bei erwachsenen Patienten mit anaplastischen oligodendroglialen Tumoren zusätzlich zur Radiotherapie im Rahmen der Primärtherapie angezeigt (siehe 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Grundsätzlich sollte Procarbazin nur von Ärzten mit ausreichender internistisch-onkologischer oder hämatologischer Ausbildung verordnet werden. Dies gilt besonders bei der Anwendung bei Kindern.

Behandlung des Hodgkin-Lymphoms
Procarbazin wird für Kinder und Erwachsene grundsätzlich peroral in einer täglichen Dosis von 100 mg/m^2 Körperoberfläche für 7 bis 14 Tage in Kombination mit anderen Zytostatika verabreicht.

Behandlung anaplastischer oligodendroglialer Tumore
Procarbazin wird bei Erwachsenen in der Regel in einer täglichen Dosis von 60 mg/m^2 Körperoberfläche für 14 Tage als Bestandteil des PCV-Schemas (Kombinationschemotherapie mit Procarbazin, Lomustin und Vincristin) peroral verabreicht.

Dabei sind die Dosierung und Dauer der Behandlung
- dem verwendeten Chemotherapieprotokoll,
- dem aktuellen Funktionszustand des Knochenmarks (Verlaufskontrolle von Granulozyten und Thrombozyten im peripheren Blut),
- der Knochenmarksreserve (kumulative chemotherapeutische Vorbehandlung, vorangegangene Strahlentherapie) und
- der zu erwartenden myelosuppressiven Wirkung im Rahmen der Kombinationschemotherapie mit anderen Zytostatika anzupassen.

Art der Anwendung

Natulan kann zu den Mahlzeiten oder zwischen den Mahlzeiten eingenommen werden.
Procarbazin wird in der Regel für 7 bis 14 Tage in Kombination mit anderen Zytostatika verabreicht. Die Dauer der Anwendung ist vom verwendeten Chemotherapie-Protokoll abhängig.

Während der Therapie mit Procarbazin ist eine sorgfältige ärztliche Betreuung erforderlich. Die erste Behandlungsphase sollte möglichst in einer Klinik mit Erfahrung in der Behandlung mit Zytostatika erfolgen.

Evtl. auftretende Nebenwirkungen sind dem Arzt unverzüglich mitzuteilen. Die Kapseln sind geschlossen und unzerkaut einzunehmen, da die darin enthaltene Substanz einen stark bitteren Geschmack hat. Bei schweren Schluckbeschwerden kann der Inhalt der Kapsel mit Zuckersirup oder Haferschleim vermischt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Procarbazin, seinen Metaboliten oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Myelosuppression mit Granulozyto- und Thrombozytopenie, die nicht auf eine Knochenmarkinfiltration durch die maligne Grunderkrankung zurückzuführen ist,
- schwere Nieren- und/oder Leberschäden
- Stillzeit

Zur Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit siehe Abschnitt 4.6.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Aufgrund der myelosuppressiven Eigenschaften von Procarbazin sind unter Berücksichtigung des jeweiligen Therapieschemas vor, während und nach der Verabreichung der Substanz regelmäßige Blutbildkontrollen, einschließlich der Bestimmung der Thrombozyten-, Granulozyten- und Lymphozytenzahl durch Untersuchung des Differentialblutbildes, durchzuführen.

Aufgrund der vorwiegend renalen Elimination ist die Nierenfunktion (Serum-Kreatinin, Kreatinin-Clearance) vor und während der Verabreichung von Procarbazin laborchemisch zu bestimmen. Ebenfalls ist die Leberfunktion wegen der hepatischen Metabolisierung von Procarbazin laborchemisch zu bestimmen.

Ein Abbruch der Behandlung mit einer Procarbazin enthaltenden Kombinationschemotherapie sollte erwogen werden bei:
- Leukopenie (Leukozyten < 4.000/µl)
- Neutrophile Granulozyten (< 1.500/µl)
- Thrombozytopenie (Thrombozyten < 100.000/µl)
- Blutungen oder Blutungstendenz
- ZNS-Symptome wie Parästhesie, Neuropathie oder Verwirrtheit
- Überempfindlichkeitsreaktion
- Abdominelle Krämpfe oder Diarrhoe
- Symptome einer Stomatitis
- Schweres Erbrechen

Aber auch pulmonale Veränderungen im Sinne einer interstitiellen Pneumonie können zum Abbruch der Behandlung zwingen.

Häufig treten unter Procarbazin allergische Reaktionen in Form eines makulopapillären Exanthems, Hypereosinophilie oder Fieber auf, die im Allgemeinen gut auf Kortikosteroide ansprechen.

Bei Symptomen einer Granulozytopenie (z. B. Fieber) oder Thrombozytopenie (z. B. petechiale Hämorrhagien, Blutungen) müssen die Patienten umgehend einen Arzt aufsuchen.

Während einer Kombinationschemotherapie mit Procarbazin sollte auf den Konsum von Alkohol oder alkoholhaltigen Getränken vollständig verzichten werden. Dies gilt auch für tyraminhaltige Nahrungsmittel und Medikamente, die über die Monoaminooxidase metabolisiert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Es können während der Therapie gastrointestinale Beschwerden wie Nausea und Erbrechen auftreten.

Zu möglichen Auswirkungen von Procarbazin auf die Fortpflanzungsfähigkeit siehe Abschnitt 4.6.

Aufgrund der immunosuppressiven Eigenschaften sollte eine Prophylaxe mit Lebendvakzinen (wie Gelbfieber) nicht während der Behandlung durchgeführt werden.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern wurde eine erhöhte Toxizität berichtet, einschließlich Tremor, Koma und Krämpfen. Die geeignete Dosis muss individuell ermittelt werden, und eine engmaschige klinische Überwachung ist unerlässlich.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Procarbazin ist ein Prodrug. An seinem Metabolismus sind CYP450 Isoenzyme, vorrangig CYP3A4, beteiligt. Interaktionsstudien mit CYP3A4-Inhibitoren (wie Ketoconazol) oder CYP3A-Induktoren (wie Rifampicin) wurden nicht durchgeführt. Bei deren Anwendung in Kombination mit Natulan ist daher Vorsicht geboten.

Alkohol und alkoholhaltige Getränke können zusammen mit Procarbazin ein disulfiramähnliches Syndrom auslösen.

Die gleichzeitige Einnahme von Procarbazin und Nahrungsmitteln mit einem hohen Gehalt an Tyramin kann zu Blutdruckkrisen führen. Daher müssen Käse, Streichkäse, Joghurt, methylxanthinhaltige Getränke (Kaffee, schwarzer Tee, Cola), alkoholische Getränke (Bier, Wein, Wermut, Sherry, Portwein), Schokolade, Hartwurst (Salami), Fleisch, Leber, Hefe oder Hefe-Extrakte, Saubohnen, überreife Früchte, Avocado, Bananen, Feigen, Hering, geräuchertes oder mariniertes Fleisch oder Fisch, sowie nicht mehr frisches Fleisch oder Fisch, vermieden werden.

Da Procarbazin ein schwacher Inhibitor der Monoaminooxidase (MAO) ist, sind Wechselwirkungen mit sympathomimetisch wirksamen Medikamenten (Antiasthmatika, abschwellende Nasentropfen/-sprays, Antihypotonika), trizyklischen Antidepressiva

(Amitriptylin, Imipramin) und Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (Sertralin) möglich.

Die Wirkung von Barbituraten, Antihistaminika, Phenothiazinen, Narkotika und hypotensiv wirkenden Medikamenten kann verstärkt werden.

Die gleichzeitige Verabreichung von oralen Antidiabetika und Insulin kann deren blutzuckersenkenden Effekt verstärken.

Allopurinol kann zu einer Verlängerung der Procarbazin-Wirkung führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Procarbazin besitzt mutagene, erbgutschädigende Eigenschaften. Im Tierversuch ist Procarbazin embryotoxisch und teratogen.

Schwangerschaft

Procarbazin sollte nicht während der Schwangerschaft angewendet werden. Bei vitaler Indikation zur Behandlung einer schwangeren Patientin sollte eine medizinische Beratung über das mit der Behandlung verbundene Risiko von schädigenden Wirkungen für das Kind erfolgen.

Frauen dürfen während der Behandlung mit Procarbazin nicht schwanger werden.
Tritt während der Behandlung eine Schwangerschaft ein, so ist die Möglichkeit einer genetischen Beratung zu nutzten.

Stillzeit

Während der Behandlung ist das Stillen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Ist aus therapeutischen Gründen eine Anwendung von Natulan in der Stillzeit notwendig, so muss abgestillt werden.

Fertilität

Männliche und weibliche Patienten müssen vor Beginn der Behandlung mit Natulan über das Risiko der Sterilität aufgeklärt werden. Procarbazin wirkt toxisch auf die Gonadenfunktion. Die Kombinationschemotherapie mit Procarbazin und anderen Alkylantien führte bei 90 % der männlichen Patienten zu einer irreversiblen Azoospermie und bei 50 % der weiblichen Patienten zu einer bleibenden Beendigung der Ovarialfunktion.

Bei Frauen, die nach Kombinationschemotherapie mit Procarbazin eine normale Ovarialfunktion wiedererlangten, wurde bislang keine Beeinträchtigung der Fertilität oder eine Zunahme der Zahl von Fehlgeburten oder Fehlbildungen beschrieben.

Empfängnisverhütung

Männer, die mit Procarbazin behandelt werden, sollten über anerkannte Verhütungsmethoden informiert werden. Diese Verhütungsmethoden sollten bis zu 3 Monate nach Ende der Behandlung angewendet werden. Aufgrund der Möglichkeit einer irreversiblen Infertilität nach Therapie mit Procarbazin, sollte eine Beratung bezüglich Sperma-Konservierung stattfinden .

Bei Frauen muss während der Behandlung mit Procarbazin der Eintritt einer Schwangerschaft vermieden werden. Sie sollten daher auf anerkannte Methoden zur Empfängnisverhütung hingewiesen werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Durch die Induktion von Nausea und Erbrechen kann Procarbazin indirekt die Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen beeinflussen. Die Patienten sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass möglicherweise Schwindel und Schläfrigkeit auftreten können (siehe Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen von Procarbazin sind Alopezie, gastrointestinale Beschwerden wie etwa Anorexie, Übelkeit und Erbrechen, Knochenmarkssuppression.

Aufgrund ihrer Wirkungen auf die unterschiedlichen Leukozytenarten verursacht Procarbazin wie viele andere antineoplastische Mittel eine ausgeprägte Suppression der normalen Immunität, wodurch für die Patienten ein stark erhöhtes Risiko schwerer und disseminierter Infektionen bestehen kann.

Nachfolgend sind Nebenwirkungen aufgeführt, die nach der Erfahrung aus klinischen Studien und Daten aus der Anwendungsbeobachtung auftreten können. Innerhalb der MedDRA-Systemorganklassen werden bei den Häufigkeitsangaben der Nebenwirkungen folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmenden Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle

Bei Patienten mit Hodgkin-Erkrankung wurden sekundäre, nicht-lymphoide Malignome (z. B. akute myeloische Leukämie (AML), myelodysplastisches Syndrom, maligne

Systemorganklasse	Häufig	Selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion (Verschlechterung der Grunderkrankung durch eine Infektion)		Sepsis, Herpes Zoster, Pneumonie
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			Akute myeloische Leukämie, myelodysplastisches Syndrom, sekundäre Primärtumoren einschließlich Lungenkrebs
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie mit Blutungstendenz, Leukopenie, Anämie		Knochenmarkinsuffizienz, Panzytopenie, Eosinophilie
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit (einschließlich Anaphylaxie, Angioödem)	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie		
Psychiatrische Erkrankungen			Depression, Verwirrung
Erkrankungen des Nervensystems			Krampfanfälle, periphere Neuropathie, Parästhesie, Kopfschmerzen
Augenerkrankungen			Sehstörungen (einschließlich verschwommenem Sehen und Sehverschlechterung)
Gefäßerkrankungen			Hämorrhagie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			interstitielle Lungenerkrankung, Dyspnoe, Husten

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 3

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse	Häufig	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen		Stomatitis, Obstipation, Diarrhoe, Abdominalschmerzen
Leber- und Gallen-erkrankungen			Hepatotoxizität, Hepatitis, Ikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie		Stevens-Johnson Syndrom (Erythema exsudativum multi-forme), toxische epidermale Nekrolyse (Lyell Syndrom), Haut-ausschlag, Urtikaria
Skelettmuskulatur,- Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Myalgien, Osteonekrose
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Dauerhafte Azoospermie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Schmerzen, Pyrexie, Fatigue, Asthenie, Unwohlsein

Myelosklerose), und solide Tumoren (Lunge, GI-Trakt, Pankreas, Leber, Kopf und Hals, Brust, Ovarien, Haut, testikulare Teratome) nach einer Latenzzeit von 3 – 5 Jahren beobachtet, wenn sie mit Procarbazin in Kombination mit anderen Chemotherapeutika, mit oder ohne Strahlentherapie, behandelt worden waren.
Die Zahl der Patienten, die unter Spättoxizitäten leiden, kann mit der Zeit zunehmen.

In klinischen Studien und Fallanalysen wurden folgende Risiken beobachtet, nach einer solchen Kombinationschemotherapie an einem Malignom zu erkranken: Leukämien 0,5 – 15,5 %, myelodysplastisches Syndrom 0,9 – 23 %, Non-Hodgkin Lymphom 1,5 %. Das Risiko, an einem sekundären Lungenkarzinom zu erkranken, scheint dabei durch das Rauchen um ein Vielfaches erhöht zu werden.

Patienten, die in einer klinischen Studie mit dem PCV-Schema zusammen mit einer Radiotherapie behandelt wurden, erlitten häufiger aktue Toxizitäten. Die häufigsten und schwerwiegendsten davon waren Myelosuppression, kognitive oder Wesensveränderungen, periphere oder autonome Neuropathien, Übelkeit, Leberfunktionsstörungen und allergischer Ausschlag. Zwei frühzeitige Todesfälle traten aufgrund einer durch das PVC-Schema induzierten Neutropenie auf.

Unter der Behandlung mit Procarbazin wurden Fälle von Hypokalzämie (Häufigkeit nicht bekannt) berichtet. Patienten mit Hypokalzämie sind unter besondere Beobachtung zu stellen.

Kinder und Jugendliche
Es wird angenommen, dass das Sicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen ähnlich wie das bei Erwachsenen ist.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Überdosierung von Procarbazin kann insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Knochenmarksreserve zu einer schweren Hypo- oder Aplasie des Knochenmarks führen. In diesem Fall können der Symptomatik entsprechende supportive Behandlungsmaßnahmen auf einer internistisch-onkologischen Intensivstation notwendig sein, wie z. B. antibiotische Behandlung und Thrombozytenersatz.
In jedem Fall sind bei Überdosierung regelmäßige Blutbildkontrollen notwendig. Darüber hinaus ist die Fortsetzung der spezifischen Behandlung von hämatologischen Befunden abhängig zu machen.

Die folgenden Ereignisse sind mit einer Überdosierung von Procarbazin berichtet worden: Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Blutdruckabfall, Herzrasen, Zittern, Halluzinationen, Depressionen, Krämpfe, Knochenmarkinsuffizienz, Konvulsionen und Koma.

Eine die Resorption verringernde Behandlung (wie etwa die Verabreichung von Aktivkohle) und eine unterstützende allgemeine Behandlung der Symptome (wie etwa die intravenöse Verabreichung von Flüssigkeiten) wird empfohlen. Regelmäßige Überwachung des Blutbildes und der Leberfunktion sollte während der Genesung und für mindestens 2 Wochen danach durchgeführt werden. Eine Infektionsprophylaxe sollte in Betracht gezogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antineoplastische Mittel, Methylhydrazine, ATC-Code: L01XB01

Wirkmechanismus

Procarbazin ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der alkylierenden Substanzen. Die Substanz ist ein zellzyklusspezifisches (S-Phase) Zytostatikum mit verschiedenen Wirkrichtungen. Procarbazin hemmt sowohl die Inkorporation von kleinen DNA-Präkursoren als auch die RNA- und Proteinsynthese. Procarbazin vermag die DNA auch direkt durch eine Alkylierungsreaktion zu schädigen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Procarbazin ist ein „Prodrug“, welches durch Metabolisierungsvorgänge aktiviert werden muss. Die Aktivierungsschritte sind bislang noch nicht vollständig bekannt. Einen ersten Schritt stellt die Oxidation der Hydrazingruppe dar, die zur Bildung einer Azoverbindung führt.
Dieser Schritt kann sowohl enzymatisch durch Reaktion mit dem Cytochrom-P450-System der Leber als auch spontan in Gegenwart von molekularem Sauerstoff erfolgen. Weitere Metabolisierung führt zu Methylazoxy- und Benzylazoxyverbindungen mit hoher zytotoxischer Aktivität sowie zur Bildung entweder eines Benzoldiazoniumions oder eines Methyl- oder eines 4-N-Isopropylcarbamoylbenzyl-Radikals. Es wird ferner vermutet, dass die Methylazoxyverbindung zur Freisetzung einer diazomethanähnlichen Verbindung führt, die über stark methylierende Eigenschaften verfügt. Untersuchungen haben in diesem Zusammenhang postuliert, dass Procarbazin auf diese Weise die Transmethylierung von Methylgruppen des Methionins in der t-RNA zu hemmen vermag. Der daraus resultierende Defekt der t-RNA kann zum Abbruch der Proteinsynthese führen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Zudem kann Procarbazin direkt die DNA schädigen. Die kovalente DNS-Bindung eines oder mehrerer aktiver Metabolite wird als Wirkmechanismus von Procarbazin angesehen.
So führt Procarbazin zu DNS-Einzelstrangbrüchen und hemmt die Translation und

Transkription, wobei ungeklärt ist, ob es sich hierbei um sekundäre Effekte handelt.
Aber auch aktiviertes Procarbazin kann Chromosomenschäden wie Translokationen und Chromatidbrüche verursachen. Diese Wirkungen werden als verantwortlich für die mutagenen und karzinogenen Effekte des Procarbazin angesehen. *In-vivo*- Experimente haben gezeigt, dass Procarbazin eine Hemmung von DNA-, RNA- und Proteinsynthese verursachen kann.

Zusätzlich ist Procarbazin ein schwacher Inhibitor des Enzyms Monoaminooxidase (MAO) im Zentralnervensystem.

Anaplastische oligodendrogliale Hirntumore
Die Wirksamkeit von Procarbazin in Kombination mit Lomustin und Vincristin (PCV-Schema) zusätzlich zu einer Radiotherapie wurde in 2 randomisierten Phase III-Studien bei erwachsenen Patienten mit oligodendroglialen Tumoren im Vergleich zu alleiniger Radiotherapie untersucht.

Die **Studie EORTC 26951** untersuchte bei 368 Patienten (Alter 18 – 68 J, Mediane 49 – 50 Jahre) mit anaplastischem Oligodendrogliom oder anaplastischem Oligoastrozytom (mind. 25 % oligodendrogliale Anteile), die weder eine vorausgegangene Radionoch Chemotherapie erhalten haben, den Nutzen einer zusätzlich zur Strahlentherapie verabreichten Chemotherapie nach dem PCV-Schema. Die Patienten erhielten randomisiert entweder nur eine Radiotherapie (RT, n = 183) oder eine Radiotherapie gefolgt von 6 Zyklen Chemotherapie nach dem PCV-Schema (RT/PCV, n = 185). Jeder PCV-Zyklus bestand aus Lomustin 110 mg/m^2 *p. o.* an Tag 1, Procarbazin 60 mg/m^2 *p. o.* täglich von Tag 8 bis 21, und Vincristin 1,4 mg/m^2 *i. v.* an Tag 8 und 29 (Maximaldosis 2 mg).
Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS), sekundärer Endpunkt das progressionsfreie Überleben (PFS).

Die Studie konnte zeigen, dass Patienten in der RT/PCV-Gruppe signifikant länger überlebten als in der RT-Gruppe (mediane follow-up-Zeit 140 Monate; median OS 42,3 *vs.* 30,6 Monate, hazard ratio (HR) 0,75; 95 % Konfidenzintervall (CI), 0,60 bis 0,95). Das PFS war bei den Patienten der RT/PCV-Gruppe ebenfalls signifikant länger als bei den Patienten mit alleiniger RT (median PFS 24,3 Monate *vs.* 13,2 Monate; HR 0,66; 95 % CI 0,52 bis 0,83).

Bei 316 von 368 Patienten konnte das Tumorgewebe hinsichtlich der Co-Deletion 1p/19q untersucht werden. Die Subgruppenanalyse zeigte, dass Patienten mit dem Nachweis einer 1p/19q-Codeletion (n = 80) durch Hinzunahme der PCV-Chemotherapie (n = 43) länger überlebten als mit alleiniger Strahlentherapie (median OS im follow-up-Zeitraum noch nicht erreicht vs.112 Monate; HR, 0,56; 95 % CI, 0,31 bis 1,03). Auch das PFS war mit 157 Monaten in der RT/PCV-Gruppe gegenüber nur 50 Monaten in der RT-Gruppe deutlich verlängert (HR 0,42; 95 % CI 0,24 bis 0,74).

Bei den Patienten mit Tumoren ohne 1p/19q-Codeletion (n = 236) lag das median OS in der RT/PCV-Gruppe (n = 114) bei 25 Monaten, in der RT-Gruppe (n = 122) bei 21 Monaten (HR 0,83; 95 % CI 0,62 bis 1,10). Das median PFS betrug 15 Monate in der RT/PCV-Gruppe und 9 Monate in der RT-Gruppe (HR 0,73; 95 % CI 0,56 bis 0,97).

Die **Studie RTOG-9402** verglich ebenfalls bei Patienten mit anaplastischem Oligodendrogliom oder anaplastischem Oligoastrozytom die Wirksamkeit der Kombination aus Strahlentherapie und PCV-Chemotherapie mit der alleinigen Strahlentherapie. Es wurden 291 Patienten (Alter 18 – 76 Jahre, Median beider Gruppen 43 Jahre) untersucht. Die Patienten erhielten randomisiert entweder bis zu 4 Zyklen einer modifizierten PCV-Therapie (Lomustin 130 mg/m^2 *p. o.* an Tag 1, Procarbazin 75 mg/m^2 *p. o.* täglich von Tag 8 bis 21, und Vincristin 1,4 mg/m^2 *i. v.* an Tag 8 und 29, alle 6 Wochen) gefolgt von Radiotherapie (PCV/RT, n = 148) oder nur Radiotherapie (RT, n = 143). Sowohl die Dosierung des PCV-Schemas als auch die Gabe der Chemotherapie vor der Radiotherapie sind Unterscheidungsmerkmale zur oben genannten **Studie EORTC 26951.**
Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS), sekundärer Endpunkt das progressionsfreie Überleben (PFS).

Das PFS war bei den Patienten der RT/PCV-Gruppe signifikant länger als bei den Patienten mit alleiniger RT (median PFS 2.6 vs. 1.7 Jahre; HR 0.69; 95 % CI 0.52 bis 0.91; p = 0,004). Das OS zeigte sich nach Durchführung einer multivariaten Analyse unter Berücksichtigung verschiedener die Prognose beeinflussender Parameter (Alter, klinischer Zustand, Comedikation, Tumorsubtyp etc.) in der RT/PCV-Gruppe signifikant verlängert (HR 0.67; 95 % CI 0.50 bis 0.91; p = 0,01).

Eine chromosomale 1p/19q-Codeletion wurde bei 126 Patienten festgestellt: 59 im PCV/RT-Arm und 67 im RT-Arm. Bei den Patienten mit 1p/19q-Codeletion war in der PCV/RT-Gruppe mediane OS und PFS im Vergleich zu den Patienten der RT-Gruppe signifikant verlängert (medianes OS: 14,7 *vs* 7,3 Jahre; HR 0,59; 95 % CI 0,37 bis 0,95; p = 0,03; medianes PFS: 8,4 vs 2,9 Jahre; HR 0,47; 95 % CI 0,30 bis 0,72; $p < 0{,}001$).

Kinder und Jugendliche

Procarbazin wurde in Kombination mit anderen Zytostatika in unkontrollierten Studien bei Kindern mit Hirntumoren untersucht. Günstiges partielles Ansprechen, vollständiges Ansprechen und Überlebensraten wurden dokumentiert. Pädiatrische Daten aus randomisierten kontrollierten klinischen Studien sind begrenzt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption / Verteilung

Nach oraler Applikation von Procarbazin wird die maximale Konzentration im Plasma nach etwa 60 Min. erreicht. Es kommt zu einer raschen Verteilung in die Leber, die Nieren, das Intestinum und die Haut. Eine Äquilibrierung zwischen Plasma und Liquor erfolgt innerhalb von 15 bis 30 Minuten.

Biotransformation

Procarbazin wird nach parenteraler Gabe sehr schnell metabolisiert und wird unter geeigneten Bedingungen in wässriger Lösung bei Anwesenheit von molekularem Sauerstoff spontan bzw. im Organismus durch Cytochrom p450 zur korrespondierenden Azoverbindung oxidiert.
Die spontane Umwandlung in wässriger Lösung führt zur Bildung von Wasserstoffperoxid. Die weitere Metabolisierung, die hauptsächlich in der Leber stattfindet, führt zu Azoxyverbindungen, die über eine potente zytotoxische Aktivität verfügen.
In Leberperfusionsstudien konnte gezeigt werden, dass Procarbazin fast vollständig zum Azometaboliten umgewandelt wird. Die in der Konzentrations-Zeit-Kurve relativ niedrigen Konzentrationen der Azo- und Azoxyverbindungen sind Ausdruck der hohen Lipophilie dieser Substanzen, die sich in einem hohen Verteilungsvolumen darstellt. Beide Metabolite erscheinen daher im Hirngewebe bereits nach 10 bis 30 Minuten.
Der Hauptmetabolit des Procarbazin bei der Ratte und beim Menschen, der 70 % des applizierten Procarbazin ausmacht, ist N-Isopropylterephtalsäuremonoamid.
Weil die Metabolisierung von Procarbazin durch Cytochrom-p450-Enzyme in der Leber erfolgt, ergeben sich entsprechende Arzneimittelwechselwirkungen, da diese Enzyme beispielsweise durch Phenobarbital und Phenytoin induziert werden können.

Elimination

Nach intravenöser Gabe von Procarbazin beträgt die Halbwertszeit im Plasma 7 Minuten. Procarbazin wird innerhalb von 24 h zu etwa 70 % renal als inaktives N-Isopropylterephtalsäuremonoamid ausgeschieden, das aus Azoprocarbazin über das entsprechende Hydrazon gebildet wird.
Bei radioaktiver Markierung der N-Methylgruppe werden etwa 30 % der Radioaktivität als [14C]-CO2 abgeatmet. Die Exkretion über die Faeces ist mit 4 bis 12 % innerhalb von 96 h minimal.

Übergang in die Muttermilch

Zum Übergang von Procarbazin in die Muttermilch liegen keine Daten vor. Es gilt jedoch als sehr wahrscheinlich, dass Procarbazin und seine Metabolite in die Muttermilch übergehen.

Bioverfügbarkeit

In einer im Jahr 1994 durchgeführten kontrollierten klinischen Prüfung wurde die orale Bioverfügbarkeit von Natulan Hartkapseln (300 mg Procarbazin) vs. 300 mg Procarbazin-Trinklösung mittels Bestimmung der Pharmakokinetik von Azoprocarbazin im Plasma untersucht.
Die Untersuchung erfolgte an 15 leber- und nierengesunden Patienten beiderlei Geschlechts mit malignen Tumorerkrankungen.
Für Azoprocarbazin aus Natulan Kapseln wurde die relative Bioverfügbarkeit mit 95,1 ± 31,7 % gegenüber der Trinklösung bestimmt. Die Halbwertszeit des Azoprocarbazins wurde in dieser Untersuchung mit 3 h bestimmt. Die pharmakokinetischen Parameter von Azoprocarbazin sind in nach-folgender Tabelle aufgeführt:

Siehe Tabelle auf Seite 5

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, besitzt Procarb-

	Natulan-Hartkapsel (Mittelwert ± Std.)	Procarbazin-Trinklösung (Mittelwert ± Std.)
Maximale Plasmakonzentration C_{max} (µg/ml)	3,61 ± 2,05	3,95 ± 1,47
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration t_{max} (h)	0,728 ± 0,637	0,467 ± 0,442
Fläche unter der Konzentrationskurve $AUC_{0-\infty}$ (µg × h/ml)	8,84 ± 6,42	9,80 ± 7,48

azin mutagene, erbgutschädigende Eigenschaften. Im Tierversuch ist Procarbazin embryotoxisch und teratogen.

Procarbazin wirkt bevorzugt auf proliferierende Zellen, daher kommt es vor allem zu Knochenmarkdepression, Störungen der Hämatopoese, Immunsuppression, Schäden an der Schleimhaut des Gastrointestinaltrakts und den Haarfollikeln, sowie zu schädigenden Effekten an den Gonaden (siehe Abschnitte zu Nebenwirkungen und Notfallmaßnahmen).

Tierexperimentelle Untersuchungen mit Procarbazin zur Fertilität, Embryotoxizität und Teratogenität ergaben bei verschiedenen Tierspezies Hinweise auf ein embryotoxisches und teratogenes Potential sowie auf eine Beeinträchtigung der Fertilität. Bei den Nachkommen behandelter weiblicher Ratten erwies sich Procarbazin als transplazentares neurotropes Kanzerogen.

Procarbazin erwies sich in verschiedenen Tests zur Mutagenität *in-vitro* und *in-vivo* als mutagener Wirkstoff.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Mannitol
Maisstärke
Talkum
Magnesiumstearat

Kapselhülle

Eisen(III)-hydroxidoxid × H2O (E 172)
Titandioxid (E 171)
Gelatine

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.
Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium-Blisterstreifen mit je 10 Kapseln, 50 Hartkapseln pro Packung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

In der Bundesrepublik Deutschland handelt es sich bei zytostatischen Mitteln aus der ärztlichen Versorgung und Forschung um gefährlichen Abfall (Abfallschlüssel-Nr.18 01 08 „zytotoxische und zytostatische Arzneimittel"), bei dessen Entsorgung die Richtlinien für den sicheren Umgang und die sichere Handhabung von Zytostatika zu beachten sind.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Leadiant GmbH
Liebherrstr. 22
80538 München
Telefon: +49 (0)89-41 11 59 50
Telefax: +49 (0)89-41 11595 25
E-Mail:
info.germany@leadiantbiosciences.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

6037032.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27.10.1965
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 25.11.2004

10. STAND DER INFORMATION

11.2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt