

AMSA PD*

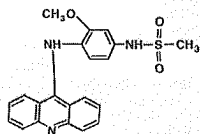
(Amsacrine Injection)

CAUTION: AMSA PD IS A POTENT DRUG AND SHOULD BE USED ONLY BY PHYSICIANS EXPERIENCED WITH CANCER CHEMOTHERAPEUTIC DRUGS (SEE WARNINGS AND PRECAUTIONS). FACILITIES SHOULD BE AVAILABLE FOR THE MANAGEMENT OF BONE MARROW SUPPRESSION. PERIODIC MONITORING OF BONE MARROW AND PERIPHERAL BLOOD SHOULD BE DONE. IN ADDITION, LIVER AND RENAL FUNCTION MUST BE EVALUATED, PRIOR TO AND DURING AMSA PD THERAPY.

Description

AMSA PD — Chemically, it is N,4-(9-acridinylamino)-3-methoxyphenyl-methane sulfonamide. This compound is frequently referred to as m-AMSA.

Chemical Structure:



Empirical Formula: $C_{21}H_{19}N_3O_2S$

Molecular weight: 393.46

Amsacrine is a yellow crystalline powder with a melting point range between 230° and 240°C.

Pharmacological Classification

Antineoplastic Agent.

Action and Clinical Pharmacology

AMSA PD is a potent cytotoxic agent. In *in vitro* studies, the LD₅₀ against cultured L1210 cells is 0.04 µg/mL and 0.2 µg/mL against cultured Novikoff cells at six hours. Higher concentrations or longer exposure produce cell destruction. A three-hour exposure of Novikoff cells to 2 µg of AMSA PD indicated 62% inhibition of DNA synthesis (incorporation of radioactive thymidine) while RNA synthesis was not affected (incorporation of radioactive uridine). Essentially the same results were obtained *in vivo* when L1210-inoculated mice were treated with a dose of 0.1 mg/mouse. AMSA PD binds to DNA both through intercalation and external binding and has base specificity for A-T pairs.

Cycling cells are two to four times more sensitive to AMSA PD than are resting cells. Cycling cells initially in S and G₂ phases were grossly delayed in their capacity for normal progression, leading to a transitory (approximately eight hours) accumulation of cells in S phase, followed at later times by

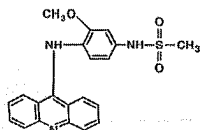
(amsacrine injectable)

ATTENTION : AMSA PD EST UN MÉDICAMENT PUISSANT QUI DOIT ÊTRE ADMINISTRÉ PAR UN MÉDECIN EXPÉRIMENTÉ EN CHIMIOTHÉRAPIE ANTICANCÉREUSE (VOIR LES RUBRIQUES MISE EN GARDE ET PRECAUTIONS). ON DOIT DISPOSER DES INSTALLATIONS NÉCESSAIRES POUR TRAITER LES COMPLICATIONS OCCASIONNÉES PAR L'APLASIE MÉDULLAIRE. UNE SURVEILLANCE PÉRIODIQUE DE L'ÉTAT DE LA MOELLE OSSEUSE ET DU SANG PÉRIPHÉRIQUE S'IMPOSE. DES EXPLORATIONS FONCTIONNELLES HÉPATIQUES ET RÉNALES DOIVENT ÊTRE EFFECTUÉES AVANT ET PENDANT LE TRAITEMENT PAR AMSA PD.

Description

La dénomination chimique d'AMSA PD est N-[4-(acridin-9-ylamino)-3-méthoxyphényl] méthane-sulfonamide. Ce composé est souvent appelé « m-AMSA ».

Formule développée :



Formule brute : $C_{21}H_{19}N_3O_2S$

Poids moléculaire : 393,46

L'amsacrine est une poudre cristalline jaune dont le point de fusion se situe entre 230 et 240 °C.

Classification pharmacologique

Agent antinéoplasique

Mode d'action et pharmacologie clinique

AMSA PD est un puissant agent cytotoxique. In vitro, la DL₅₀ après 6 heures est de 0,04 µg/mL dans des cultures de cellules L1210, et de 0,2 µg/mL dans des cultures de cellules Novikoff. Des concentrations plus élevées ou une plus longue exposition à l'amsacrine provoquent la destruction des cellules. Après avoir exposé, pendant 3 heures, des cellules Novikoff à 2 µg d'AMSA PD, on a observé une inhibition à 62 % de la synthèse de l'ADN (incorporation de thymidine marquée) sans modification de la synthèse de l'ARN (incorporation d'uridine marquée). On a obtenu pratiquement les mêmes résultats *in vivo* chez des souris à qui on avait inoculé des cellules L1210; chacune avait reçu une dose de 0,1 mg. AMSA PD se lie à l'ADN tant par intercalation entre les brins que par liaison externe, et présente une spécificité pour les paires de bases A-T.

Les cellules proliférantes sont de 2 à 4 fois plus sensibles à l'action d'AMSA PD que les cellules en phase de repos. Le cycle des cellules qui se trouvent, au départ, en phase S ou en phase G₂ est

arresté en G₂ phase. A limited degree of mitotic non-disjunction and a high degree of polyploidization was seen. Examination of chromosome damage indicated incomplete condensation and chromosome stickiness, which are characteristic effects of DNA intercalators.

AMSA PD is active against a wide spectrum of murine tumors. These include the ascitic form of L1210 and P388 leukemias, Lewis lung carcinoma, spontaneous C₃H mammary adenocarcinoma, mammary tumor in CD8F mice, and the commonly resistant B16 melanoma. No antitumor activity was detected in intracerebrally inoculated L1210 leukemia, which suggests that AMSA PD penetration across the blood-brain barrier in mice did not achieve significant levels.

The effect of AMSA PD on the immune system was also investigated. The production of hemolytic plaque-forming cells (PFC) in mice in response to immunization with sheep red blood cells (SRBC) was used as the indicator of activity. In contrast to the 95% inhibition of PFC formation caused by actinomycin D, cyclophosphamide, cytosine arabinoside, thioguanine and vinblastine, AMSA PD produced no such inhibition when administered at the same time as SRBC. However, when given 28 hours following SRBC immunization, AMSA PD caused a 99% suppression of immune activity. After six days, the inhibition was still strongly evident.

Clinical studies show that following a 90 mg/m² infusion of AMSA PD over 60 minutes, the plasma concentration showed a biphasic decrease with an alpha phase half-life of 10 to 15 minutes and a beta phase half-life of 8 to 9 hours. Peak plasma levels were dose dependent, increasing from 0.47 to 12.3 µM as the patient's dose was escalated from 10 to 90 mg/m².

In two studies, 15 of 54 (27.8%) evaluable patients achieved remission (7 were complete remissions and 8 were partial remissions). Duration of AMSA PD remissions is brief and variable if not followed by consolidation or maintenance regimens.

Indications

AMSA PD is indicated for induction of remission in acute adult leukemia refractory to conventional therapy.

Contraindications

AMSA PD is contraindicated in patients who are hypersensitive to amsacrine, acridine derivatives (e.g., acriflavine), or to any component of this medication.

AMSA PD therapy is contraindicated in patients who have pre-existing drug-induced or radiotherapy-induced bone marrow suppression. AMSA PD treatment is not contraindicated in patients who have received previous treatment with doxorubicin or daunorubicin.

Warnings

1. AMSA PD is a potent bone marrow

gradement ralenti, d'où une accumulation transitoire (d'environ 8 heures) des cellules en phase S, suivie ultérieurement d'un arrêt en phase G₂. On a constaté un faible degré de non-disjonction mitotique et un degré élevé de polyploïdie. L'examen des lésions chromosomiques a révélé une condensation incomplète et une adhésivité des chromosomes, caractéristiques des intercalants dans l'ADN.

AMSA PD agit sur une vaste gamme de tumeurs murines, notamment la forme ascitique des leucémies L1210 et P388, le carcinome pulmonaire de Lewis, l'adénocarcinome mammaire spontané C₃H, la tumeur mammaire de la souris CD8F et le mélanome B16, qui est généralement résistant. Aucune activité anticancéreuse n'a été décelée chez les souris à qui l'on avait inoculé, par voie intracérébrale, des cellules leucémiques L1210, ce qui porte à croire que la barrière hémato-encéphalique ne permet pas, chez la souris, le passage d'une quantité importante d'AMSA PD.

L'effet d'AMSA PD sur le système immunitaire a aussi fait l'objet d'études. Comme indicateur d'activité, on s'est servi de la production, chez la souris, de cellules formatrices de plages hémolytiques (CFP) en réponse à une immunisation par des hématies de mouton. Contrairement à l'actinomycine D, le cyclophosphamide, la cytosine-arabinoside, la thioguanine et la vinblastine, qui ont inhibé la production de CFP à 95 %, AMSA PD n'a pas provoqué une telle inhibition lorsqu'on l'a administré en même temps que les hématies de mouton. Par contre, lorsqu'on l'a administré 28 heures après l'injection des hématies de mouton, AMSA PD a inhibé l'activité immunitaire à 99 %. Six jours plus tard, l'inhibition demeurait très évidente.

Après la perfusion de 90 mg/m² d'AMSA PD pendant 60 minutes, on a constaté une décroissance biphasique de la concentration plasmatique, la demi-vie de la phase alpha étant de 10 à 15 minutes et celle de la phase bêta, de 8 à 9 heures. Les concentrations plasmatiques de pointe étaient liées à la dose, passant de 0,47 à 12,3 µM lorsque la dose a été portée de 10 à 90 mg/m².

Lors de deux études, on a observé une rémission chez 15 des 54 sujets analysables (soit 27,8 %; 7 cas de rémission totale et 8 cas de rémission partielle). Avec AMSA PD, la durée des rémissions est brève et variable si la médication n'est pas suivie d'un traitement de renforcement ou d'entretien.

Indication

AMSA PD est indiqué pour obtenir une rémission de la leucémie aiguë chez l'adulte réfractaire aux traitements classiques.

Contre-indications

AMSA PD est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à l'amsacrine ou aux dérivés de l'acridine (p. ex., l'acriflavine), ou à tout autre ingrédient de ce médicament.

Le traitement par AMSA PD est contre-indiqué chez les patients qui présentent déjà une aplasie médullaire provoquée par une chimiothérapie ou une radiothérapie. Le traitement par AMSA PD n'est pas contre-indiqué chez les patients ayant déjà fait l'objet d'un traitement par la doxorubicine

suppressant. In some patients prolonged bone marrow aplasia may occur, necessitating intensive supportive therapy. Patients receiving AMSA PD must be under close medical supervision by physicians skilled in cancer chemotherapy. During induction therapy, leukocyte and platelet count determinations are mandatory and should be performed frequently especially during the two to three week period following administration of the drug. With recommended dose schedules, leukopenia is usually transient, reaching its nadir at 11 to 13 days after treatment, with recovery usually occurring by the 17th to 25th day (see **Dosage and Administration** Section).

Leukocyte counts as low as 1000/mm³ can be expected during AMSA PD therapy. Red cell and platelet concentrations should be monitored because they also may be depressed. Doses higher than those recommended may produce more severe or more prolonged marrow suppression.

- Facilities should be available for management of complications of bone marrow suppression (infection resulting from granulocytopenia and other impaired body defenses, and hemorrhage secondary to thrombocytopenia). Periodic monitoring of bone marrow should be performed. Hematologic toxicity may require dose reduction, suspension, or delay of AMSA PD therapy.
- Toxicity at recommended doses of AMSA PD is enhanced by hepatic or renal impairment. Laboratory evaluation of hepatic and renal function is necessary prior to and during administration. Liver metabolism and biliary excretion appear to be the major routes of AMSA PD elimination in humans. Therefore, dose reduction is recommended in patients with significant hepatic dysfunction (bilirubin > 2 mg/dL). The same recommendation applies in cases of significant renal impairment (BUN > 20 mg/dL, creatinine > 1.2 mg/dL), since 35% of the total dose is excreted by the kidney within 72 hours after administration (20% as intact drug).
- There is no clear evidence from animal studies and clinical trials that AMSA PD is cardiotoxic. There have been eight documented cases in which an acute arrhythmia developed during or immediately after AMSA PD infusion. Several of these patients had received prior anthracycline treatment or were hypokalemic. An additional seven cases have been reported but no documentation is available. Therefore, careful monitoring of cardiac rhythm, during and after drug administration, is strongly recommended.
- Patients with hypokalemia are at increased risk of ventricular fibrillation. The risk of developing arrhythmias can be minimized by ensuring a normal serum potassium level immediately prior to and during AMSA PD administration. Careful monitoring of cardiac rhythm is recommended for

ou la daunorubicine.

Mise en garde

- AMSA PD est un myélosuppresseur puissant. Dans certains cas, une aplasie médullaire prolongée peut se produire et nécessiter un traitement de soutien intensif. Les patients traités par AMSA PD doivent être suivis de près par des médecins expérimentés en chimiothérapie anticancéreuse. Pendant le traitement d'induction, les numérations leucocytaires et plaquettaires sont obligatoires et doivent être effectuées fréquemment, surtout au cours des 2 à 3 semaines suivant l'administration du médicament. Aux schémas posologiques recommandés, la leucopénie est habituellement transitoire; le nombre de leucocytes atteint son nadir de 11 à 13 jours après le début du traitement et redevient généralement normal entre le 17^e et le 25^e jour (voir la rubrique **Posologie et administration**). Pendant le traitement par AMSA PD, on peut s'attendre à des chiffres leucocytaires aussi faibles que 1000/mm³. Il faut également effectuer des numérations érythrocytaires et plaquettaires, car les chiffres peuvent aussi être faibles. L'administration de doses supérieures aux doses recommandées peut provoquer une myélosuppression plus grave ou de plus longue durée.
- On doit disposer des installations nécessaires pour prendre en charge les complications occasionnées par l'aplasie médullaire osseuse (infection et insuffisance immunitaire consécutive à la granulocytopenie; hémorragie consécutive à la thrombocytopenie). Une surveillance périodique de l'état de la moelle osseuse s'impose. Des réactions de toxicité hématologique peuvent nécessiter soit une diminution de la dose, soit l'interruption ou le report de l'administration d'AMSA PD.
- Les effets toxiques observés aux doses recommandées d'AMSA PD sont accrus dans les cas d'atteinte hépatique ou rénale. Un bilan biochimique hépatique et une investigation rénale s'imposent avant et pendant le traitement. Les principales voies d'élimination d'AMSA PD chez l'être humain semblent être la biotransformation hépatique et l'excrétion biliaire. Il est, par conséquent, recommandé de diminuer la dose en présence d'une atteinte hépatique importante (bilirubine > 2 mg/dL). La même recommandation s'applique dans les cas d'altération marquée de la fonction rénale (azote uréique sanguin > 20 mg/dL; créatinine > 1,2 mg/dL), puisque 35 % de la dose totale est excrétée par les reins moins de 72 heures après son administration (20 % sous forme inchangée).
- Les études cliniques et les expériences sur les animaux ne fournissent aucune preuve manifeste de la cardiotoxicité d'AMSA PD. Il y a eu 8 cas étayés d'arythmie aiguë survenue pendant ou immédiatement après la perfusion d'AMSA PD. Cependant, plusieurs de ces patients avaient été traités auparavant par l'anthracycline ou se trouvaient en état d'hypokaliémie. Sept autres cas d'arythmie ont été signalés, mais ils ne sont étayés par aucun document. En conséquence, il est fortement

3

de surveillance de l'activité. Fluid or electrolyte imbalance should be corrected prior to AMSA PD administration.

- Use caution in handling and preparing the AMSA PD solution. The use of gloves, gown and eye protection are recommended. (See **Dosage and Administration: General Information for the Safe Handling of Cytotoxic Agents**).
- Pregnancy and Lactation:** Safe use of AMSA PD in pregnancy has not been established. Reproduction studies have not been performed in animals. Thus, there is no evidence as to whether this drug may adversely affect fertility in either men or women or have teratogenic or other adverse effects on the embryo or the fetus. Therefore, benefit/risk considerations should be carefully weighed in using AMSA PD in pregnant women or in patients of either sex in the reproductive age group. Women of child-bearing potential should be advised to avoid becoming pregnant while receiving AMSA PD. It is not known if AMSA PD is excreted in breast milk. Therefore, breast-feeding should be discontinued before receiving AMSA PD.
- Use in the Elderly:** Safety and effectiveness in the elderly have not been established.

Precautions

- Like other cytotoxic drugs, AMSA PD may induce hyperuricemia secondary to rapid lysis of neoplastic cells. Careful monitoring of the patient's blood uric acid level should be performed. Consideration may be given to reducing uric acid levels prophylactically, prior to or concurrent with AMSA PD treatment.
- Pregnancy:** See Warnings Section regarding **Pregnancy and Lactation**.

Drug Interaction

- Available data suggest that AMSA PD does not potentiate the increased risk of doxorubicin-induced cardiac toxicity.
- Although animal studies suggested cross resistance between the anthracyclines and AMSA PD, clinical studies indicate that this does not occur.
- Sufficient data are not available to prove or disprove AMSA PD potentiation of the toxicities of other anticancer drugs. However, adverse effects of AMSA PD may be potentiated by the concurrent use of other cytotoxic agents.
- Concomitant influenza or pneumococcal vaccination and immunosuppressive therapy have been associated with impaired immune response to the vaccine. Antineoplastic agents may increase the likelihood of infections following live virus vaccines. Therefore, live virus vaccines should thus be avoided.
- AMSA PD may be displaced from serum albumin, with a consequential increase in free drug and toxicity if used with other protein bound drugs.

4

recommandé de surveiller le rythme cardiaque pendant et après l'administration du médicament.

- Les patients hypokaliémiques sont exposés à un risque accru de fibrillation ventriculaire. On peut réduire le risque d'arythmie en s'assurant que les taux sériques de potassium sont normaux juste avant l'injection d'AMSA PD et tout au long de l'administration. Il est recommandé de surveiller étroitement le rythme cardiaque afin de déceler toute anomalie de l'activité cardiaque. S'il y a lieu, il faut rétablir l'équilibre hydro-électrolytique avant l'instauration du traitement par AMSA PD.
- La préparation et la manipulation de la solution AMSA PD doivent se faire avec prudence. On recommande le port de gants, d'une combinaison et de lunettes protectrices (voir la rubrique **Posologie et administration - Recommandations générales pour manipuler sans danger les agents cytotoxiques**).
- Grossesse et allaitement:** L'innocuité d'AMSA PD pendant la grossesse n'est pas établie, et l'effet du médicament sur la reproduction animale n'a pas été étudié. Il n'existe, par conséquent, aucune donnée permettant d'établir si ce médicament peut altérer la fertilité de l'homme ou de la femme, s'il est tératogène ou s'il cause d'autres effets indésirables chez l'embryon et le fœtus. Le médecin doit donc peser soigneusement les avantages et les risques qui peuvent découler de l'administration d'AMSA PD aux femmes enceintes ou aux patients des deux sexes en âge de procréer. Il importe d'aviser les femmes qu'elles doivent éviter de devenir enceintes pendant leur traitement par AMSA PD. On ignore si AMSA PD est excrété dans le lait maternel. Aussi, les femmes doivent cesser d'allaiter avant d'entreprendre un traitement par AMSA PD.
- Emploi chez les personnes âgées:** On n'a pas établi l'innocuité et l'efficacité d'AMSA PD chez les personnes âgées.

Précautions

- À l'instar de tout autre agent cytotoxique, AMSA PD peut provoquer une hyperuricémie secondaire à la lyse rapide des cellules cancéreuses. Il faut surveiller étroitement l'uricémie du patient. On peut envisager de réduire, à des fins prophylactiques, le taux d'acide urique avant ou pendant le traitement par AMSA PD.
- Grossesse** : voir la rubrique **Mise en garde - 7. Grossesse et allaitement**.

Interactions médicamenteuses

- Les données disponibles portent à croire qu'AMSA PD n'accroît pas le risque accru de cardiotoxicité associé à la doxorubicine.
- Bien que les études sur les animaux laissent supposer qu'il existe une résistance croisée entre les anthracyclines et AMSA PD, des études cliniques indiquent que ce n'est pas le cas.
- Les données dont on dispose actuellement sont insuffisantes pour confirmer ou contredire

Laboratory Tests: Serial complete blood counts, liver and renal function tests, and electrolytes should be performed regularly. Electrolytes should be re-evaluated before each day's treatment.

Adverse Reactions

The major toxicities associated with AMSA PD have been myelosuppression and mucositis. AMSA PD is a potent myelosuppressive drug and pancytopenia usually persists for about three weeks after administration. Hemorrhage may occur during this period and severe life-threatening infections may be experienced. Pyrexia, apparently unrelated to sepsis, has been reported. Other organ systems susceptible to toxicity are the gastrointestinal tract and central nervous system. Evidence of cumulative toxicity has not been observed.

Blood and Lymphatic System Disorders: myelosuppression is rapid in onset, and is consistent with the requirement to produce significant bone marrow hypoplasia to achieve a response. Using recommended doses and schedules, leukopenia occurs in most patients. Mild to severe anemia and mild to moderate thrombocytopenia also develop in the majority of patients, as well as granulocytopenia. Patients with leukemia have pancytopenia due to the disease state as well as to prior therapy. While the goal of AMSA PD therapy is myelosuppression, this can become an untoward effect if therapy is prolonged.

Cardiac Disorders: congestive heart failure, bradycardia, tachycardia, and ventricular arrhythmias. Cardiac arrhythmias, such as sinus tachycardia or atrial fibrillation, may occur. Fatal or life threatening ventricular fibrillation, usually in patients with hypokalemia, has been reported. Cardiomyopathy has been reported in patients who had generally been pretreated with anthracycline antibiotics. (See **WARNINGS** Section)

Gastrointestinal Disorders: gastrointestinal effects reported in over 10% of patients in decreasing order of frequency are: nausea, vomiting, stomatitis, diarrhea, perirectal abscess, and abdominal pain. Stomatitis (mucositis) has been reported as a serious side effect at higher dose levels. Other effects include dysphagia, hematemesis, gingival hemorrhage, and gingivitis.

General Disorders and Administration Site Conditions: fever, asthenia, lethargy, cutaneous inflammatory reaction, and inflammation and tissue necrosis at the injection site have occurred.

Hepatobiliary Disorders: hepatotoxicity, jaundice, hepatitis, hepatic insufficiency, and increased bilirubin. Jaundice and increased bilirubin effects are usually transient and return to normal after cessation of drug therapy. One death has been attributed to progressive liver failure.

Infections and Infestations: infection.

Investigations: elevated bilirubin, elevated

BUN, elevated alkaline phosphatase, elevated creatinine, elevated SGOT, ejection fraction decrease and ECG changes.

Metabolism and Nutrition Disorders: weight decrease, weight increase and anorexia. **Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders:** musculoskeletal pain.

Nervous System Disorders: headache, paresthesias, hypoesthesia and dizziness. Seizures occurred in several patients, all of whom had metabolic disturbances, which may represent a contributing or causal factor.

Psychiatric Disorders: emotional lability, confusion.

Renal and Urinary Disorders: hematuria, proteinuria. Renal failure has occasionally been reported.

Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders: dyspnea.

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders: alopecia, urticaria, rashes (purpuric or maculopapular), purpura and dermatologic/allergic reaction.

Vascular Disorders: phlebitis, hemorrhage, hypotension. Phlebitis, related to the concentration of AMSA PD administered, is reduced by infusing the diluted drug over a period of 60 to 120 minutes (See **DOSE AND ADMINISTRATION** Section).

Symptoms and Treatment of Overdosage

Hemorrhage and infection, resulting from bone marrow hypoplasia or aplasia, may require intensive supportive treatment with red cell, granulocyte, or platelet transfusions and appropriate antibiotics. Vigorous symptomatic treatment may be necessary for severe mucositis, vomiting, or diarrhea.

Dosage and Administration

CAUTION: AMSA PD MUST BE MIXED WITH THE L-LACTIC ACID DILUENT PROVIDED. THE RESULTANT SOLUTION MUST BE FURTHER DILUTED IN 500 ML DEXTROSE INJECTION, USP.

DO NOT USE SALINE SOLUTIONS. AMSA PD IS INCOMPATIBLE WITH SOLUTIONS CONTAINING CHLORIDE IONS.

Dosage

FOR INTRAVENOUS INFUSION ONLY.

The following schedules are recommended for acute adult leukemia:

- 1. Induction:** The total recommended dose for each five-day course of therapy is 375 to 625 mg/m². Each course is repeated at three-to-four-week intervals. Two courses may be necessary to achieve induction. This may be given according to the following schedules: 75 mg/m²/d x 5 d; 100 mg/m²/d x 5 d; and 125 mg/m²/d x 5 d (the preferred regimen).

The dose of AMSA PD should be increased by 20% in the second and each subsequent

rubrique MISE EN GARDE.

Troubles digestifs : les troubles gastro-intestinaux signalés chez plus de 10 % des patients traités sont, par ordre décroissant de fréquence : nausées, vomissements, stomatite, diarrhée, abcès périanal et douleur abdominale. Suivant l'administration de fortes doses d'AMSA PD, une stomatite (ou mucosite) a été considérée comme un effet indésirable grave. Autres effets possibles : dysphagie, hématemèse, hémorragie gingivale et gingivite.

Troubles généraux et affections au point d'injection : on a signalé des cas de fièvre, d'asthénie, de léthargie, de réactions inflammatoires cutanées et de nécrose tissulaire au point de l'injection.

Troubles hépatobiliaires : hépatotoxicité, ictère, hépatite, insuffisance hépatique et valeur augmentée de bilirubine. L'ictère et l'augmentation de bilirubine sont habituellement transitoires, disparaissant à l'arrêt du traitement. Un cas de décès a été imputé à une insuffisance hépatique évolutive.

Infections et infestations : infection.

Analyses de laboratoire : valeur augmentée de la bilirubine, de l'azote uréique sanguin, de la phosphatase alcaline, de la créatinine et de l'AST (SGOT); diminution de la fraction d'éjection et modifications électrocardiographiques.

Troubles nutritionnels et métaboliques : perte ou gain de poids, anorexie.

Troubles ostéo-musculaires et atteintes du tissu conjonctif : douleurs ostéo-musculaires.

Troubles du système nerveux central : céphalées, paresthésies, hypoesthésie et étourdissements. Plusieurs patients ont eu des convulsions, chaque fois en présence d'un trouble métabolique pouvant être à l'origine des convulsions ou rendre le sujet plus vulnérable.

Troubles psychiatriques : labilité émotionnelle, confusion.

Troubles rénaux et urinaires : hématurie, protéinurie. Quelques cas d'insuffisance rénale ont été signalés.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : dyspnée.

Atteintes cutanées et sous-cutanées : alopecie, urticaire, éruption cutanée (purpurique ou maculopapuleuse), purpura et réaction cutanée/allergique.

Troubles vasculaires : phlébite, hémorragie, hypotension. On peut réduire le risque de phlébite, qui est fonction de la concentration d'AMSA PD, en administrant le médicament dilué par perfusion pendant 60 à 120 minutes (voir la rubrique **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Symptômes et traitement du surdosage

Dans les cas d'hémorragie et d'infection secondaires à l'hypoplasie ou à l'aplasie médullaire, il peut être nécessaire d'administrer un traitement de soutien intensif, soit la transfusion de globules rouges, de globules blancs ou de plaquettes accompagnée d'une antibiothérapie adéquate. La présence d'une inflammation importante des muqueuses ou des vomissements ou une diarrhée graves pourraient commander un

course if the patient has no significant toxicity in the preceding course, and if marrow hypoplasia has not been achieved. If patients have had life-threatening infection or hemorrhage during the preceding course, consideration should be given to decreasing the dose by 20%. Second and subsequent courses should not be initiated until recovery from drug-induced myelosuppression or evidence of residual leukemic infiltrate is evident.

2. **Maintenance:** Once remission has been achieved a maintenance dose, consisting of about half of that described above, should be repeated every four to eight weeks depending upon the peripheral blood counts and bone marrow recovery from myelosuppression.

Administration

Because of phlebitis that may occur at doses greater than 70 mg/m², AMSA PD must be diluted in 500 mL 5% Dextrose Injection USP and infused over a period of 60 to 90 minutes. Care must be taken that no extravasation occurs which could produce severe irritation or necrosis.

Method of Preparation

Step One:

Each ampoule contains 75 mg (1.5 mL) of AMSA PD for infusion. Aseptically transfer

1.5 mL from the ampoule to the vial which contains 13.5 mL of L-lactic acid diluent (use only the diluent provided). The resulting orange-red solution is the STOCK SOLUTION which contains 5 mg AMSA PD per mL. It is preferable to use glass syringes for step one, however, plastic syringes can be used, providing that AMSA PD remains in the syringes for no longer than 15 minutes. The STOCK SOLUTION is chemically stable for 24 hours at room temperature when protected from exposure to direct sunlight. Since this solution does not contain a preservative, any unused portion should be discarded.

Step Two:

Prepare the intravenous infusion solution by aseptically transferring the total daily dose of STOCK SOLUTION to 500 mL of Dextrose Injection USP. DO NOT USE SALINE SOLUTION. The freshly prepared intravenous infusion is chemically stable for up to 7 days when using an Abbott plastic container or glass bottle.

As with all intravenous admixtures containing no antimicrobial preservatives, the solution should be used within 24 hours when stored at room temperature or 72 hours, when refrigerated.

Caution in the handling and preparation of the solution should be exercised, and the use of gloves is recommended. If AMSA PD solution contacts the skin or mucosa, immediately wash thoroughly with soap and water.

traitement symptomatique énergique.

Posologie et administration

ATTENTION : AMSA PD DOIT ÊTRE MÉLANGÉ AVEC LE DILUANT D'ACIDE L-LACTIQUE QUI L'ACCOMPAGNE. DILUER À NOUVEAU LA SOLUTION AINSI OBTENUE DANS 500 ML DE SOLUTION DE DEXTROSE POUR INJECTION, USP. NE PAS UTILISER DE SOLUTION SALINE. AMSA PD EST INCOMPATIBLE AVEC LES SOLUTIONS CONTENANT DES IONS CHLORURE.

Posologie

RÉSERVÉ À L'ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE PAR PERFUSION.

Schémas posologiques recommandés pour le traitement de la leucémie aiguë chez l'adulte :

1. **Traitement d'induction :** La dose totale recommandée pour chaque cycle de 5 jours est de 375 à 625 mg/m². Les cycles sont répétés à intervalles de 3 à 4 semaines. Deux cycles peuvent se révéler nécessaires pour obtenir une induction; en pareil cas, on peut recourir aux schémas posologiques suivants : 75 mg/m² par jour pendant 5 jours; 100 mg/m² par jour pendant 5 jours ou 125 mg/m² par jour pendant 5 jours (schéma le plus utilisé).

Lorsque le patient n'a présenté aucun signe de toxicité manifeste pendant le cycle précédent et que l'hypoplasie médullaire souhaitée n'a pas été obtenue, il convient d'augmenter la dose d'AMSA PD de 20 % pour le deuxième cycle de traitement et les suivants. Si le patient a présenté une infection ou une hémorragie à risque mortel pendant le cycle précédent, il faut envisager une diminution de la dose de 20 %. On ne doit prescrire le deuxième cycle et les suivants qu'après avoir constaté soit une restauration médullaire à la suite de l'aplasie provoquée par le médicament, soit des signes d'infiltration de cellules leucémiques résiduelles.

2. **Traitement d'entretien :** Une fois le patient en rémission, on amorce le traitement d'entretien à environ la moitié de la dose indiquée ci-dessus; elle est administrée à intervalles de 4 à 8 semaines, selon les numérations globulaires du sang périphérique et la restauration médullaire.

Administration

Comme il existe un risque de phlébite à des doses supérieures à 70 mg/m², on doit diluer AMSA PD dans 500 mL de solution de dextrose à 5 % pour injection, USP et l'administrer par perfusion pendant 60 à 90 minutes. Il faut éviter tout épanchement, car le médicament pourrait provoquer une irritation grave ou une nécrose tissulaire.

Mode de préparation

Première étape :

Une ampoule contient 75 mg (1,5 mL) d'AMSA PD pour perfusion. Transférer aseptiquement le contenu d'une ampoule (soit 1,5 mL) dans un flacon contenant 13,5 mL de diluant d'acide L-lactique (n'utiliser que le diluant fourni). La solution rouge orangé ainsi obtenue devient la SOLUTION-MÈRE dosée à 5 mg d'AMSA PD/mL. Il est préférable d'utiliser des seringues en verre pour la première étape; on peut toutefois se

General Information for the Safe Handling of Cytotoxic Agents

1. Preparation of all antineoplastic agents should be done in a vertical laminar flow hood (Biological Safety Cabinet—Class II).
2. Personnel preparing parenteral antineoplastic agents should wear PVC gloves, safety glasses, disposable gowns and masks.
3. All needles, syringes, vials, ampoules and other materials which have come in contact with cytotoxic drugs should be segregated and incinerated at 1000°C or more. Sealed containers may explode. Intact vials, ampoules, or unopened bottles should be returned to the Manufacturer for destruction. Proper precautions should be taken in packaging these materials for transport. If incineration is not available, neutralization should be done (the Manufacturer can supply this information), usually with the use of 5% sodium hypochlorite and/or 5% sodium thiosulfate.
4. Personnel regularly involved in the preparation and handling of cytotoxic agents should have bi-annual blood examinations.

Package Information

27700 AMSA PD* for infusion is supplied in trays of five individual packages. Each package contains one 75 mg ampoule of AMSA PD (50 mg/mL; 1.5 mL) in N,N-Dimethylacetamide and one 13.5 mL vial of L-lactic acid diluent (0.035 M). Preservative free.

Store at controlled room temperature (15°-25°C).

Information for the Patient

The patient should be instructed to report any signs of side effects. In addition, the patient should be instructed not to receive any vaccine, while receiving AMSA PD therapy.

Présentation

AMSA PD pour perfusion est offert en plateaux de 5 emballages individuels. Chaque emballage contient une ampoule de 75 mg d'AMSA PD (50 mg/mL) dans 1,5 mL de n,n-diméthyl acétamide et un flacon de 13,5 mL de diluant d'acide L-lactique (0,035M). Sans agent de conservation.

Conservé à une température ambiante contrôlée (entre 15 et 25°C).

Renseignements à l'intention du patient

Il faut aviser le patient qu'il doit signaler toute manifestation d'effets indésirables à son médecin et qu'il ne peut recevoir de vaccins pendant son traitement par AMSA PD.



ErfA Canada Inc.
8250 boul. Décarie — Suite 110
Montréal, QC
Canada H4P 2P5

*PD TM/M.C. de ErfA Sciences Inc.
ErfA Canada Inc. licensee/licencié
Montréal (Québec) H4P 2P5

servir de seringues en plastique, à condition que la solution d'AMSA PD n'y reste pas plus de 15 minutes. La solution-mère demeure chimiquement stable pendant 24 heures à la température ambiante, lorsqu'elle est à l'abri de la lumière solaire. Comme la solution ne contient pas d'agent de conservation, il faut jeter toute portion inutilisée.

Deuxième étape :

Pour préparer la solution de perfusion, transvaser de manière aseptique la dose quotidienne totale de SOLUTION-MÈRE dans 500 mL de solution de dextrose à 5 % pour injection, USP. NE PAS UTILISER DE SOLUTION SALINE. La solution ainsi préparée reste stable pendant 7 jours, à condition d'utiliser un flacon en verre ou un récipient en plastique Abbott.

Comme c'est le cas avec tous les mélanges à usage intraveineux sans agent de conservation (microbiologique), on doit administrer la solution dans un délai de 24 heures après sa préparation si elle est gardée à la température ambiante, ou de 72 heures si elle est réfrigérée.

La préparation et la manipulation de la solution doivent s'effectuer avec prudence. Il est recommandé de porter des gants. Si la solution d'AMSA PD entre en contact avec la peau ou une muqueuse, il faut laver immédiatement et soigneusement la partie touchée à l'eau savonneuse.

Recommandations générales pour manipuler sans danger les agents cytotoxiques

1. La préparation de tous les agents antinéoplasiques doit s'effectuer sous une hotte à flux laminaire vertical (hotte à confinement biologique, classe II).
2. Les personnes qui préparent des solutions parentérales d'agents antinéoplasiques doivent porter des gants en PVC et des lunettes protectrices ainsi qu'un masque et une combinaison jetable.
3. Tous les flacons, aiguilles, seringues et ampoules, ainsi que tout autre article entré en contact avec des agents cytotoxiques doivent être mis de côté et incinérés à une température d'au moins 1000 °C. Les récipients scellés peuvent exploser s'ils sont soumis à cette température. Les ampoules et les flacons intacts doivent être retournés au fabricant, qui se chargera de leur destruction. L'emballage de ces articles en vue de leur transport exige des précautions particulières. Si l'incinération n'est pas possible, il faut neutraliser le médicament (obtenir du fabricant les directives à cet effet), habituellement à l'aide d'une solution d'hypochlorite de sodium à 5 % et (ou) de thiosulfate de sodium à 5 %.
4. Les personnes qui préparent et manipulent régulièrement des agents cytotoxiques doivent subir des examens hématologiques deux fois l'an.

C32531
32531NC01