

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

AMSA PD*

Amsacrine injectable

**Ampoules à 75 mg/1,5 ml
(50 mg/ml)**

ANTINÉOPLASIQUE



8250 Décarie Blvd, suite 110
Montréal, QC
Canada, H4P 2P5

DATE DE PRÉPARATION : 16-Aug-2005

DATE DE RÉVISION :

NO DE CONTRÔLE : 100449

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

AMSA PD

AMSACRINE INJECTABLE

75 mg par ampoule

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 PRÉCAUTIONS*). 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.

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

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 grandement 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 polyplôïdie. 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-arabine, 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 ou la daunorubicine.

MISE EN GARDE

1. AMSA PD est un myélosuppresseur puissant. Dans certains cas, une aplasie médullaire prolongée peut se produire et nécessiter un traitement de soutien intensif. Les sujets 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 myélodépression plus grave ou de plus longue durée.

2. On doit disposer des installations nécessaires pour prendre en charge les complications occasionnées par l'aplasie médullaire osseuse (infection consécutive à la granulocytopenie et à la détérioration des autres mécanismes de défense de l'organisme; 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.
3. Les effets toxiques observés aux doses recommandées d'AMSA PD sont accrus dans les cas d'atteinte hépatique ou rénale. Des explorations fonctionnelles hépatiques et rénales 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 de dysfonctionnement hépatique notable (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).
4. Les études cliniques et les expériences chez l'animal 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 recommandé de surveiller le rythme cardiaque pendant et après l'administration du médicament.
5. 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.

6. 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***).
7. 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.

8. Emploi chez les personnes âgées : On n'a pas établi l'innocuité et l'efficacité d'AMSA PD chez les personnes âgées.

PRÉCAUTIONS

1. 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.
2. Grossesse : *voir la rubrique **MISE EN GARDE – 7. Grossesse et allaitement***.

Interactions médicamenteuses

1. Les données disponibles portent à croire qu'AMSA PD n'accentue pas le risque accru de cardiotoxicité associé à la doxorubicine.

2. Bien que les études sur les animaux laissent supposer qu'il existe une résistance croisée entre les anthracycline et AMSA PD, des études cliniques indiquent que ce n'est pas le cas.
3. Les données dont on dispose actuellement sont insuffisantes pour confirmer ou infirmer l'hypothèse selon laquelle AMSA PD potentialise les effets toxiques d'autres médicaments anticancéreux.
4. L'inoculation d'un vaccin antigrippal ou antipneumococcique pendant un traitement immunodépresseur a été associée à une diminution de la réponse immunitaire au vaccin. Les antinéoplasiques peuvent augmenter le risque d'infection par suite de l'administration de vaccins vivants. Il convient donc d'éviter de tels vaccins pendant le traitement par AMSA PD.
5. AMSA PD peut être déplacé de ses sites de liaison à l'albumine sérique, ce qui augmente la quantité de médicament libre et le risque de toxicité en cas d'administration concomitante d'autres médicaments se liant fortement aux protéines.
6. Les effets indésirables d'AMSA PD peuvent être accentués par l'emploi concomitant d'autres agents cytotoxiques.

Épreuves de laboratoire : Il faut procéder régulièrement à la numération globulaire, aux épreuves des fonctions hépatique et rénale et à la mesure des électrolytes. La mesure des électrolytes doit être répétée chaque jour, avant l'administration.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les principaux effets toxiques associés au traitement par AMSA PD sont la myélocytopénie et l'inflammation des muqueuses. Comme AMSA PD est un myélocytopéissant, la pancytopenie persiste habituellement pendant environ 3 semaines suivant l'administration du médicament. Au cours de cette période, une hémorragie peut survenir, et le patient peut présenter une infection grave, pouvant menacer le pronostic vital. On a signalé des cas de pyrexie qui, semble-t-il, n'étaient pas liés à la sepsie. Les autres organes cibles des effets toxiques sont le tube digestif et le système nerveux central. Aucune toxicité cumulative n'a été mise en évidence.

Troubles du système sanguin et lymphatique : la myélodépression se produit rapidement, étant donné la nécessité de produire une hypoplasie médullaire significative en vue de l'obtention d'une réponse. Aux schémas thérapeutiques et à posologies recommandées, on observe, chez la plupart des patients traités, une leucopénie ainsi qu'une anémie d'intensité légère ou grave et une thrombocytopénie légère ou modérée. Les personnes atteintes de leucémie présentent une pancytopénie consécutive à leur état et aux traitements antérieurs. Bien que le but du traitement par AMSA PD soit la myélodépression, celle-ci peut devenir un effet indésirable si le traitement est prolongé. Une granulocytopénie a également été signalée.

Troubles cardiaques : insuffisance cardiaque congestive, bradycradie, tachycardie et arythmie ventriculaire. Des arythmies cardiaques, telles la tachycardie sinusale ou la fibrillation auriculaire, peuvent survenir. Des cas de fibrillation ventriculaire gravissimes, voire mortels, ont été signalés, généralement chez des patients hypokaliémiques. Des cas de cardiomyopathie ont été observés; la plupart des patients avaient déjà été traités au moyen d'anthracycline (*voir la 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 péréal et douleur abdominale. Suivant l'administration de fortes doses d'AMSA PD, une stomatite (inflammation d'une muqueuse) a été considérée comme un effet indésirable grave. Autres effets possibles : dysphagie, hématomèse, 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 d'inflammation au point d'injection; des décès sont survenus.

Troubles hépatobiliaires : hépatotoxicité, ictère, hépatite, insuffisance hépatique et hausse du taux de bilirubine. L'ictère et la hausse du taux 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 : hausse de la bilirubine, de l'azote uréique sanguin, de la phosphatase alcaline, de la créatinine et de l'ASAT (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 d'érythrocytes, de granulocytes ou de plaquettes accompagnées d'une antibiothérapie adéquate. La présence d'une inflammation importante des muqueuses ou des vomissements ou une diarrhée grave pourraient commander un 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'on n'a pas obtenu l'hypoplasie médullaire souhaitée, 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 la possibilité de diminuer 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.

MODE DE PRÉPARATION

Première étape :

Une ampoule contient 75 mg (1,5 mL) d'AMSA PD pour perfusion. Transvaser de manière aseptique 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 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 jetables.
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 restés intacts et les médicaments oraux doivent être retournés au fabricant, qui se chargera de les détruire. 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.

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 (0,0353M). Sans agent de conservation.

Conserver 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.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Amsacrine

Dénomination chimique :

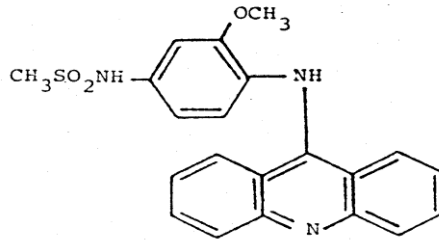
N-[4-(acridin-9-ylamino)-3-méthoxyphényl] méthanesulfonamide

Ce composé est souvent appelé « m-AMSA ».

Formule brute : C₂₁H₁₉N₃O₃S

Poids moléculaire : 393,46

Formule développée :



PHARMACOLOGIE

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

Chez les animaux de laboratoire, AMSA PD fait preuve d'une excellente activité antitumorale, se concentre dans le foie et se lie aux granules de mélanine.

Des études ont révélé que la présence de 0,2 fM de chlorhydrate d'AMSA PD dans des cultures de cellules leucémiques L1210 (leucémie murine) a inhibé la croissance cellulaire à environ 60 %. Une inhibition semblable a été produite par la proflavine et la 9-aminoacridine (2 fM et 4 fM, respectivement).

D'après les données sur la cinétique cellulaire et l'examen des lésions chromosomiques, les cellules qui se trouvent, au départ, en phase G₁ (phase post-mitotique) ou au stade d'arrêt en G₁ pendant l'exposition au chlorhydrate d'AMSA PD sont le plus réfractaires aux effets cytotoxiques du chlorhydrate d'AMSA PD et le plus susceptibles de survivre (après le traitement médicamenteux initial) et de faire reprendre l'activité tumorale au cours de la période post-thérapeutique.

On a également évalué l'efficacité d'AMSA PD (méthanesulfonate sodique et base libre) contre le mélanome B16 chez des souris. AMSA PD s'est montré actif à diverses doses lorsqu'il a été administré chaque jour, pendant 9 jours, par voie intrapéritonéale, chez des souris à qui l'on avait inoculé, par voie intrapéritonéale, un broyat de cellules tumorales B16. Des doses aussi faibles que 0,80 mg/kg/injection ont présenté une efficacité marquée quant au prolongement de la longévité des souris traitées; en effet, cette dernière s'est révélée 77 % supérieure à celle des souris témoins infectées se mourant du mélanome.

Le chlorhydrate d'AMSA PD (sel et base) a également été évalué chez des souris BDF₁ atteintes de leucémie lymphoïde P388. Les deux formes d'AMSA PD se sont révélées hautement actives dans un large éventail de doses, et des taux de guérison moyens à satisfaisants ont été obtenus avec l'administration, tous les 4 jours, de doses plus élevées du médicament sous ces deux formes.

Lors d'études évaluant la chimiothérapie d'association chez des souris atteintes de leucémie L1210 et P388, les associations AMSA PD-cisplatine et AMSA PD-pipérazinédione ont produit des résultats supérieurs à ceux qu'on observe lorsque ces médicaments sont employés seuls.

AMSA PD possède également des propriétés antivirales. À des doses n'exhibant aucune cytotoxicité envers les cellules HeLa, AMSA PD a offert une protection contre la cytotoxicité du virus vaccinal.

TOXICOLOGIE

Toxicité liée à l'administration intraveineuse

Des études évaluant la toxicité d'AMSA PD (base) ont été menées sur des souris, des chiens et des singes. Chez les souris, des effets toxiques ont été observés aux doses situées entre 91,2 mg/m² (DL₁₀) et 111,9 mg/m² (DL₉₀). Les singes ont mieux résisté aux effets toxiques d'AMSA PD. Le médicament s'est révélé moins toxique lorsque la dose quotidienne totale a été fractionnée. L'administration intraveineuse d'AMSA PD (base) a produit des effets toxiques sur le foie, les reins, le tissu lymphoïde, la moelle osseuse, le tube digestif et le système nerveux central. Chez tous les animaux de laboratoire, les effets les plus marqués touchaient le foie.

Toxicité liée à l'administration orale

La toxicité orale d'AMSA PD (base) a été évaluée chez des souris. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous :

SOURIS	<u>Toxicité orale d'AMSA PD (base)</u>		
	[mg/m ²]		
	DL ₁₀	DL ₅₀	DL ₉₀
Mâles	441	810	1488,6
Femelles	474	729	1117,0

On a administré AMSA PD à des chiens sous forme de capsules de gélatine. Ces derniers ont reçu soit une dose unique d'AMSA PD allant de 62,5 mg/m² à 1000 mg/m², soit un schéma d'une durée de 5 jours où la dose quotidienne s'établissait entre 31,25 mg/m² et 500 mg/m². L'un des deux chiens du groupe ayant reçu une dose unique de 1000 mg/m² est mort. Dans le groupe recevant des doses multiples, les deux chiens recevant la dose de 500 mg/m² sont morts. L'administration de la dose létale a entraîné la formation de lésions prédominantes touchant la muqueuse intestinale, la moelle osseuse, le tissu hématopoïétique et les organes lymphoïdes chez les chiens des deux groupes (dose unique et doses multiples). Aucune lésion n'a été notée chez les chiens ayant reçu une dose unique inférieure à la dose létale.

Irritation locale

D'après les résultats d'études évaluant les réactions tissulaires locales chez des cobayes et des lapins ayant reçu 0,5 mL d'AMSA PD par voie sous-cutanée ou intramusculaire, l'irritation tissulaire locale serait en grande partie imputable à l'acidité de la solution médicamenteuse. Chez des lapins ayant reçu AMSA PD par application topique, l'irritation primaire était minime, voire nulle.

Pouvoir mutagène

On a évalué le pouvoir antigénique d'AMSA PD chez des cobayes et des lapins. Au cours des tests d'anaphylaxie active et de détection des anticorps circulants, m-AMSA n'a fait preuve d'aucune activité antigénique. Lors de l'épreuve de sensibilisation cutanée chez le cobaye, cependant, AMSA PD s'est révélé un sensibilisant puissant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Atwell GJ, Cain BF, Seelye RN. Potential antitumor agents. 12 9-anilinoacridines. *J Med Chem* 1972; 15:611-615.
2. Baguley BC, Falkenhaus EM, Rastrick JM, Marbrook J. An assessment of the immunosuppressive activity of the antitumour compound 4'-(-acridinylamino)-methanesulfon-manisidide (m-AMSA). *Eur J Cancer* 1974;10:169.
3. Black DJ, Livingston RB. Antineoplastic drugs in 1990. A review (Part II). *Drugs* 1990; 5:652-673.
4. Byrd DM. Antiviral activities of 4'-(-acridinylamino)-methanesulfon-manisidide (SN1 1841). *Ann NY Acad Sci* 1977;284:463-471.
5. Cain BF, Atwell GJ. The experimental antitumour properties of three congeners of the acridylmethanesulphonanilide (AMSA) series. *Eur J Cancer* 1974;10:539-549.
6. Cain BF, Atwell GJ, Denny WA. Potential antitumor agents. 16. 4'-(-acridin-9-ylamino) methanesulfonanilides. *J Med Chem* 1975; 18:1110-1117.
7. Cain BF, Seelye RN, Atwell GJ. Potential antitumor agents. 14. Acridylmethanesulfonanilides. *J Med Chem* 1974; 17:922-930.
8. Cain BF, Wilson WR, Baguley BC. Structure activity relationships for thiolytic cleavage rates of antitumor drugs in the 4'-(-acridinylamino)-methanesulfon-manisidide series. *Mol Pharmacol* 1976; 12:1027-1035.
9. D'Arcy PF. Reactions and interactions in handling anticancer drugs. *Drug Intell Clin Pharm* 1983;17:532.
10. Davis J, Ralph RK. Regulation of growth of mouse mastocytoma cells. *Cancer Res* 1975;35:1495-1504.
11. Deaven LL, Oka MS, Tobey RA. Cell-cycle-specific chromosome damage following treatment of culture Chinese hamster cells with 4'-[(9-acridinyl)-amino] methanesulphon-m-anisidide-Hcq. *J Natl Cancer Inst* 1978;60:1155-1161.
12. deVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer Principles and Practice of Oncology*, 4th ed. J. B. Lippincott Co, Philadelphia 1993; Vol. 1: pp. 349-358.
13. Dorr RT, Fritz WL. Chapter 1 - Cellular chemotherapy considerations. In: *Cancer Chemotherapy Handbook*, Elsevier North Holland, Inc., New York, NY, 1980.
14. Ferguson LR, Denny WA. Potential antitumor agents. 30. Metagenic activity of some 9-anilinoacridines: relationships between structure, mutagenic potential and antileukemic activity. *J Med Chem* 1979;22:251-255.

15. Furlong NB, Sato J, Brown T, Chavez F, Hurlbert RB. Induction of limited DNA damage by the antitumor agent Cain's acridine. *Cancer Res* 1978;38:1329-1335.
16. Gormley PE, Sethi VS, Cysyk RL. Interaction of 4' (9-acridinylamino) methanesulfon-m-anisidide with DNA and inhibition of oncornavirus reverse transcriptase and cellular nucleic acid polymerases. *Cancer Res* 1978;38:1300-1306.
17. Grove WR, Fortner CL, Wiernik PH. Review of amsacrine, an investigational antineoplastic agent. *Clin Pharm* 1982;1:320.
18. Hall SW, Friedman J, Legha SS et al. Human pharmacokinetics of a new acridine derivative, 4'-(9-acridinylamino) methanesulfon-m-anisidide (NSC 249992). *Cancer Res* 1983;43:3422-3426.
19. Hansten PD. Vaccine-drug interactions. *Drug Interactions Newsletter, Applied Therapeutics, Inc. Spokane, WA* 1984; 4:21-23.
20. Renseignements présentés à l'assemblée commune (Southern Research Institute/Warner-Lambert Company) Birmingham, Alabama, 9 au 14 décembre 1979.
21. Johnson RK et al. In vivo characteristics of resistance and cross-resistance of an adriamycin-resistant subline of P388 leukemia. *Cancer Treatment Rep* 1978;62:1535-1547.
22. Kinnamon KE, et al. Activity of antitumor drugs against African trypanosomes. *Antimicrob. Ag. And Chemother.* 1979;15:157-160.
23. Murphy JC, Watson ES, Miller T, Frick MS, et al. 14 Day cutaneous irritation study in rabbits and antigenicity testing of m-AMSA (NSC 249992) in rabbits and guinea pigs. Report No. RIPS-CIAT-249, 992-01-79, University of Mississippi School of Pharmacy.
24. Oseika R. Chemotherapy studies with human colon cancer xenografts in nude mice. In *current Chemotherapy: Compte rendu du 10^e Congrès international de chimiothérapie.* 1978;11: 1149-1151.
25. Oseika R, Houchens DP, Goldin A, Johnson RK. Chemotherapy of human colon cancer xenografts in athymic nude mice. *Cancer* 1977; 40(5):(Suppl.) 2640-2650.
26. Paxton JW, Jurlina JL, Foote SE. The binding of amsacrine to human plasma proteins. *J Pharm Pharmacol* 1986;38:432-438.
27. Pommier Y, Zwelling LA, Kao-Shan C-S et al. Correlations between intercalator-induced DNA strand breaks and sister chromatid exchanges, mutations and cytotoxicity in chinese hamster cells. *Cancer Res* 1985;45:3143-3149.

28. Rivera G, Evans WE, Dahl GV, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of 4'-(9-acridinylamino)-methanesulfon-m-anisidide in children with cancer. *Cancer Res* 1980;40:4250-4253.
29. Salmon SE, et al. Clinical correlations of drug sensitivity in tumor stem cell assay. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1979; 20:340.
30. Schabel FM Jr., Skipper HE, Trader FD, Laster WR Jr., Corbett TH, Griswold DP Jr. Concepts for controlling drug-resistant tumor cells. In: Mouridsen HT, Palshof T, eds.: *Breast Cancer, Experimental and Clinical Aspects*. Oxford Pergamon Press 1980; pp. 199-216.
31. Sethi VS. Base specificity in the inhibition of oncornavirus reverse transcriptase and cellular nucleic acid polymerases by antitumor drugs. *Ann NY Acad Sci* 1977; 284:508-524.
32. Shoemaker DD, Cysyk RL, Padmanabhan S, et al. Identification of the principal biliary metabolite of 4'-(9-acridinylamino) methanesulfon-m-anisidide in rats. *Drug Metabol Disp* 1982; 10(1):35-39.
33. Shoemaker DD, Legha SS, Cysyk RL. Selective localization of 4'-(9-acridinylamino)-methanesulfon-m-anisidide in B16 melanoma. *Pharmacology* 1978; 16:221-225.
34. Sinha BK, et al. Interaction of antitumor drugs with human erythrocyte ghost membranes and mastocytoma P815: a spin label study. *Biochem Biophys Res Commun* 1979;86:1051-1057.
35. Skipper H. Appendix B - Comparison of the effectiveness of two anthracenediones (NSC 279836 and NSC 287513) in twelve experimental tumor systems, Sept. 12, 1978.
36. Skipper HE, Schabel FM Jr., Wilcox WS. On the criteria and kinetics associated with curability of experimental leukemia. *Cancer Chemother Rep* 1964;35:35.
37. Sordillo P, Helson L. Effect of 4'-(9-acridinylamino)-methanesulfon-m-anisidide (NSC 249992) on human tumor heterotransplants in nude mice, in Nelson JD and Grassi C, eds.. *Current Chemotherapy and infectious Disease, Vol. II*, American Society for Microbiology, Washington, 1980, pp. 1610-1611.
38. Szekerke M, Driscoll JS. The use of macromolecules as carriers of antitumor drugs. *Eur J Cancer* 1977;13:529-537.
39. Tobey RA, Crissman HA, Oka MS. Arrested and cycling CHO cells as a kinetic model: studies with Adriamycin. *Cancer Treatment Rep* 1976; 60:1829-1837.
40. Tobey RA, Deaven LL, Oka MS. Kinetic response of cultured Chinese hamster cells to treatment with 4'-[(9-acridinyl)-amino]-methanesulphon-m-anisidide-HC1. *J Natl Cancer Inst* 1978; 60:1147-1153.

41. Waring MJ. DMA-binding characteristics of acridinylmethanesulphon-anilide drugs: comparison with antitumour properties. *Eur J Cancer* 1976;12:995-1001.
42. Wilson WR. Effects of AMSA agents on cultured mastocytoma cells. *NZ Med J* 1977;86:247.
43. Wilson WR, Cain BF, Baguley BC. Thiolytic cleavage of the antitumour compound 4'-(-acridinylamino)-methanesulphon-manisidide (m-AMSA, NSC 156303) in blood. *Chem. Biol. Interact* 1977; 18:163-178.