

Module 1.3.1.1 – BE – FR	RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUITKEN
NordMedica A/S, Jægersborg Alle, DK-2820 Gentofte, le Danemark	Amsidine 75 mg/1,5 ml solution à diluer et solvant pour solution pour perfusion
	Page 1 de 8

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

AMSIDINE 75 mg/1,5 ml solution à diluer et solvant pour solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque Flacon avec de la solution à diluer pour perfusion contient 75 mg d'amsacrine par 1,5 ml de solution.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer et solvant pour solution pour perfusion.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Amsidine est indiquée dans le traitement des leucémies aiguës non lymphoblastiques qui n'ont pas répondu favorablement aux traitements conventionnels.

Elle est efficace:

- chez les patients réfractaires aux antibiotiques du groupe des anthracyclines utilisés seuls ou en combinaison avec d'autres agents chimiothérapeutiques.
- chez les patients traités auparavant aux doses cumulatives maximales de ces antibiotiques.

4.2. Posologie et mode d'administration

Phase d'induction

La dose usuelle d'Amsidine dans la phase d'induction est de 90 mg/m² quotidiennement pendant 5 jours consécutifs; ceci correspond à une dose totale de 450 mg/m² par cure.

Si l'examen du produit de ponction médullaire réalisée le 6ème jour révèle encore la présence de plus de 50% de cellules et de plus de 30% de blastes, le traitement peut être prolongé pendant 3 jours; ceci correspond alors à une dose totale de 720 mg/m².

Il peut être nécessaire d'administrer plus d'une cure pour réaliser complètement l'induction. Les étapes suivantes seront déterminées d'après le degré d'efficacité de la première cure pour produire la myélodépression: l'intervalle s'étend de 2 semaines, en cas de non-activité, à 4 semaines en cas d'efficacité.

Dans les cas où la myélodépression n'a pas été obtenue après la première cure du traitement, la dose journalière d'Amsidine peut être augmentée jusqu'à 120 mg/m² pour les cures suivantes, à condition bien sûr que ceci ne soit pas contre-indiqué pour des raisons de toxicité autres que la myélodépression.

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale, la dose d'Amsidine doit être réduite de 20-30% (jusqu'à 60-75 mg/m² par jour).

Phase d'entretien

La dose d'entretien est d'environ 1/3 de la dose d'induction, administrée en une seule perfusion I.V. ou en 3 doses quotidiennes; p.ex. 150 mg/m² donné en une seule fois toutes les 3 à 4 semaines ou 50 mg/m² par jour pendant 3 jours consécutifs, répété toutes les 3 à 4 semaines.

Module 1.3.1.1 – BE – FR	RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUITKEN
NordMedica A/S, Jægersborg Alle, DK-2820 Gentofte, le Danemark	Amsidine 75 mg/1,5 ml solution à diluer et solvant pour solution pour perfusion
	Page 2 de 8

Chaque cure d'entretien doit réduire le nombre de granulocytes à 1.000-1.500/ μ l et le nombre de plaquettes à 50.000-100.000/ μ l. Si ceci n'est pas obtenu, la dose d'entretien peut être augmentée de 20% toutes les deux cures.

Le nombre de granulocytes et de plaquettes doit augmenter entre deux cures jusqu'à 1.500/ μ l et 100.000/ μ l respectivement; si ce n'est pas le cas, la cure suivante doit être retardée.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à l'amsacrine ou aux dérivés de l'acridine
- Hypersensibilité à l'un des excipients du produit.
- Dépression médullaire marquée consécutive à un traitement par chimiothérapie ou radiothérapie.
- Lactation.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'Amsacrine ne doit être utilisée que sous strict contrôle médical par un oncologue spécialiste, de préférence dans les institutions ayant une expérience avec ce genre de thérapies.

Myélosuppression

L'Amsacrine peut causer une myélosuppression grave, le contrôle fréquent de l'hémogramme est nécessaire. Infections et hémorragies peuvent être mortelles. En cas d'une myélo-dépression pré-existante provoquée par les médicaments, amsacrine doit être administré avec prudence et des contrôles supplémentaires doivent être effectués. Egalement quand une diminution excessive de globules blancs ou de plaquettes se produit, une interruption du traitement par amsacrine ou une réduction de la dose peut être nécessaire. Les globules rouges et les plaquettes doivent être disponibles pour transfusion, ainsi que d'autres installations pour le traitement d'une myélosuppression.

Hyperuricémie

L'Amsidine peut induire une hyperuricémie secondaire à une lyse rapide des cellules néoplasiques. Un contrôle strict des taux sanguins d'acide urique est recommandé, en particulier, en ce qui concerne les effets potentiels sur la fonction rénale. Il peut être nécessaire de diminuer de façon prophylactique les taux d'acide urique, avant ou simultanément avec l'administration d'amsacrine.

Insuffisants hépatiques et rénaux

La toxicité aux doses recommandées peut être potentialisée par une insuffisance hépatique ou rénale. Des tests hépatiques et rénaux sont nécessaires avant et pendant l'administration d'amsacrine. Une réduction de dose peut être envisagée.

Effets indésirables

Le médecin doit être conscient de réactions allergiques (anaphylaxie, œdème et réactions cutanées), de problèmes gastro-intestinaux et de convulsions (des crises épileptiques, associées à l'utilisation d'amsacrine, peuvent être traitées selon le schéma standard). Lors de l'extravasation d'amsacrine, une nécrose locale peut se produire (voir rubrique 4.8). Irritation au site d'injection peut être évitée par la dilution d'amsacrine dans un plus grand volume de glucose à 5% et lorsque la perfusion est étalée sur une période plus longue (1 heure au minimum).

Fonction cardiaque

Un contrôle strict du rythme cardiaque est recommandé afin de détecter une cardiotoxicité. Il existe un risque accru de fibrillation ventriculaire chez les patients hypokaliémiques. Le risque d'apparition d'arythmies peut être limité au minimum en s'assurant d'un taux sérique normal de potassium avant et pendant l'administration d'Amsidine. Hypokaliémie devra être corrigé avant l'administration d'amsacrine.

Tests de laboratoire

Module 1.3.1.1 – BE – FR	RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUITKEN
NordMedica A/S, Jægersborg Alle, DK-2820 Gentofte, le Danemark	Amsidine 75 mg/1,5 ml solution à diluer et solvant pour solution pour perfusion
	Page 3 de 8

Des tests de la formule sanguine, de la fonction hépatique et rénale et des électrolytes doivent être effectués régulièrement. Les électrolytes seront réévalués avant le début de chaque jour de traitement.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les données actuellement disponibles suggèrent que l'Amsidine ne potentialise pas le risque accru de toxicité cardiaque induite par la doxorubicine.

Bien que des études animales aient suggéré une résistance croisée entre Amsidine et les anthracyclines, cela ne s'est pas vérifié lors des études cliniques.

Vaccins :

L'administration simultanée de vaccins contre la grippe ou les pneumocoques et d'un traitement immunodépresseur a été associée à une réponse insuffisante au vaccin.

Autres médicaments liés aux protéines :

Lors de l'administration en même temps, les médicaments liés aux protéines peuvent supplanter l'amsacrine de l'albumine sérique, résultant en une augmentation de médicament non lié et une toxicité accrue.

Autres agents cytotoxiques :

Les effets indésirables peuvent être potentialisés par l'administration concomitante d'autres produits cytotoxiques.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Des données sur l'utilisation de cette substance au cours de la grossesse chez les patients ne sont pas disponibles pour juger de la nocivité possible. Cependant, à base de son activité pharmacologique, un effet nocif lors de l'utilisation pendant la grossesse est possible.

Dans les études animales, la tératogénicité et autres effets reprotoxiques ont été observés (voir rubrique 5.3). Basé sur des études animales et le mécanisme d'action de la substance, l'utilisation pendant la grossesse est déconseillée, en particulier pendant le premier trimestre.

Dans chaque cas individuel les avantages du traitement doivent être pesés contre les risques pour le fœtus.

Contraception pour hommes et femmes

En raison du mécanisme d'action de l'amsacrine et les conséquences néfastes possibles sur le fœtus, les femmes doivent utiliser une contraception efficace pendant 3 mois après le traitement et les hommes pendant 6 mois après le traitement.

Fertilité

Azoospermie réversible chez l'homme a été décrit.

Allaitement

Comme il n'est pas clair si l'amsacrine est excrété dans le lait maternel, l'allaitement est contre-indiquée.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

On ne dispose actuellement pas de données concernant les effets d'Amsidine sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines, mais sur base de l'activité pharmacologique et des effets indésirables connus, il est peu probable qu'elle influence négativement cette aptitude.

Aucune donnée n'est connue au sujet de cette influence. Compte tenu du profil d'effets, les patients sont conseillés d'être prudents lorsqu'ils conduisent un véhicule ou utilisent des machines après l'administration d'amsacrine.

4.8. Effets indésirables

Module 1.3.1.1 – BE – FR	RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUITKEN
NordMedica A/S, Jægersborg Alle, DK-2820 Gentofte, le Danemark	Amsidine 75 mg/1,5 ml solution à diluer et solvant pour solution pour perfusion
	Page 4 de 8

Les effets indésirables les plus fréquents furent nausées et/ou vomissements, anémie, fièvre et infection. Douleurs ou phlébite après perfusion ont été rapportées.

Tous les patients traités avec une dose thérapeutique d'amsacrine montrent une myélosuppression. Les principales complications sont des infections et des hémorragies. Un minimum de globules blancs se produit entre le 5^{ème} et le 12^{ème} jour, généralement suivie d'un rétablissement complet au 25^{ème} jour. Le schéma d'inhibition de plaquettes sanguines est similaire à celui des leucocytes.

Dans le tableau ci-dessous, tous les effets indésirables sont indiqués en fonction de la classification du système / organe et de la fréquence, très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $<1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1.000$, $<1/100$), rare ($\geq 1/10.000$, $<1/1000$), très rare ($< 1/10.000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

<i>Infections et infestations</i>	
Fréquent	Infections
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	
Fréquent	Thrombocytopénie, pancytopenie, hémorragie
Rare	Anémie, granulocytopenie, leucopénie
<i>Affections du système immunitaire</i>	
Rare	Hypersensibilité, anaphylaxie, oedème
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	
Fréquent	Hypokaliémie
Rare	Perte de poids, prise de poids
Fréquence indéterminée	Hyperuricémie
<i>Affections psychiatriques</i>	
Fréquent	Labilité émotionnelle
Rare	Léthargie, confusion
<i>Affections du système nerveux</i>	
Fréquent	Crise tonico-clonique ¹
Rare	Céphalées, hypoesthésie, vertige, neuropathie périphérique
<i>Affections oculaires</i>	
Rare	Troubles visuels
<i>Affections cardiaques</i>	
Fréquent	Cardiotoxicité, arythmie, decompensatio cordis ²
Rare	Fibrillation auriculaire, tachycardie sinusale, fibrillation ventriculaire ³ , arythmie ventriculaire, cardiomyopathie, bradycardie, anomalies de l'ECG, diminution de la fraction d'éjection
<i>Affections vasculaires</i>	
Très fréquent	Hypotension
Fréquent	Hémorragie
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	
Fréquent	Dyspnée
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
Très fréquent	Nausée, vomissement (léger à modéré), diarrhée, douleurs abdominales, stomatite ⁴
<i>Affections hépatobiliaires</i>	
Fréquent	Hépatite, jaunisse, insuffisance hépatique (voir section 4.2.)
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	
Très fréquent	Purpura
Fréquent	Alopécie, urticaire et éruption

Module 1.3.1.1 – BE – FR	RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUITKEN
NordMedica A/S, Jægersborg Alle, DK-2820 Gentofte, le Danemark	Amsidine 75 mg/1,5 ml solution à diluer et solvant pour solution pour perfusion
	Page 5 de 8

<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	
Fréquent	Hématurie
Rare	Anurie, protéinurie, insuffisance rénale aiguë
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
Très fréquent	Phlébite à l'endroit de la perfusion
Fréquent	Pyrexie, irritation au site d'injection, nécrose, dermatite ⁵
<i>Investigations</i>	
Très fréquent	Augmentation des enzymes hépatiques (voir section 4.4).
Rare	augmentation de la bilirubinémie, de l'urée sanguine, des phosphatases alcalines, de la créatinine

¹ parfois accompagnée d'hypokaliémie

² généralement chez les patients pédiatriques, préalablement traités par des anthracyclines

³ fatale ou mettant la vie en danger, particulièrement chez les patients hypokaliémiques

⁴ les muqueuses de la bouche et des voies gastro-intestinales sont fréquemment affectées, allant de sévérité légère à mortellement grave.

⁵ liée à la concentration de l'amsacrine infuse (voir section 4.4).

4.9 Surdosage

Il n'y a pas d'antidote spécifique en cas de surdosage. Le traitement doit être symptomatique et d'appoint. L'hémorragie et l'infection, suite à une hypoplasie ou aplasie de la moelle peuvent exiger un traitement intensif de soutien avec transfusions de globules rouges, de granulocytes ou de plaquettes et administration d'antibiotiques adéquats. Un traitement énergique de soutien peut s'avérer nécessaire en cas de mucosite, de vomissements ou de diarrhées sévères.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agent antinéoplasique.

Code ATC : L01XX01

L'amsacrine ou m-Amsa, dérivé synthétique de l'acridine, est un agent cytotoxique puissant.

L'effet toxique déterminant la dose maximale tolérable fut la myélodépression qui suggéra l'efficacité de l'amsacrine pour le traitement de la leucémie aiguë, où une dépression médullaire est souhaitable.

L'amsacrine a été évaluée chez des patients réfractaires ou hypersensibles aux thérapeutiques conventionnelles.

Environ 18% des patients présentèrent une rémission complète et plus de 5% une rémission partielle. Ceci représente un total de 23,2% de réponses favorables. En outre, l'état de 12% des patients fut stabilisé, ceux-ci présentant des réponses variables, la majorité étant des améliorations d'ordre hématologique.

Contrairement aux observations faites sur l'animal, les études humaines n'ont pas mis en évidence de résistance croisée entre l'amsacrine et les antibiotiques du groupe des anthracyclines, comme la doxorubicine ou la daunorubicine.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Les études pharmacocinétiques ont démontré que la concentration plasmatique d'amsacrine, après une perfusion I.V. diminuait en 2 phases: une phase rapide avec une demi-vie de 10-15 min. et une phase lente

Module 1.3.1.1 – BE – FR	RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUITKEN
NordMedica A/S, Jægersborg Alle, DK-2820 Gentofte, le Danemark	Amsidine 75 mg/1,5 ml solution à diluer et solvant pour solution pour perfusion
	Page 6 de 8

avec une demi-vie de 6-9 heures. La demi-vie de la phase lente fut significativement augmentée chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique.

Le volume de distribution de l'amsacrine est d'environ 1,67 l/kg et sa liaison protéinique est supérieure à 95%. Un déplacement de cette liaison par d'autres produits à plus forte affinité protéinique est possible, avec comme conséquence une augmentation des taux sanguins et de la toxicité.

Les pics de concentrations plasmatiques étaient fonction de la dose et variaient de 0,18 µg/ml après une dose IV de 10 mg/m² à 4,8 µg/ml après une dose IV de 90 mg/m².

Le métabolite principal de l'amsacrine a été identifié lors des études animales comme étant le 9-acridine thioéther du glutathion. La plus grande partie du produit métabolisé (environ 80%) est éliminée par la bile via les fèces et le restant dans l'urine.

Environ 20% du produit administré (fraction libre et métabolisée) sont éliminés dans l'urine endéans les 8 heures et environ 42% endéans les 72 heures.

5.3. Données de sécurité préclinique

L'amsacrine possède un large spectre d'action contre les tumeurs murines.

Aucune activité antinéoplasique n'a été constatée contre la leucémie L1210 inoculée dans le cerveau, suggérant que l'amsacrine ne passe pas la barrière hémato-encéphalique chez la souris.

Bien qu'il ne soit pas encore totalement éclairci, le mécanisme d'action de l'amsacrine est lié à sa propriété de pouvoir se lier à l'ADN en s'y intercalant par de puissantes forces électrostatiques d'attraction. L'amsacrine inhibe la synthèse de l'ADN, tandis que la synthèse de l'ARN n'est pas affectée.

Un autre mode d'action en rapport avec une modification de la fonction de la membrane cellulaire fut également suggéré.

Des études de cultures cellulaires ont démontré que des cellules prolifératives sont 2 à 4 fois plus sensibles que les cellules en repos.

Des études chez la souris ont indiqué que l'amsacrine possède des propriétés immunosuppressives.

Les effets les plus toxiques de l'amsacrine ont été observés dans les organes à reproduction cellulaire rapide comme les muqueuses intestinales, la moelle osseuse et les organes lymphoïdes. L'organe le plus atteint est le foie où l'amsacrine est métabolisée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Flacon avec solution à diluer pour perfusion : diméthylacétamide anhydre.

Flacon avec solvant pour solution à diluer pour perfusion : acide lactique, eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

Amsidine est incompatible avec des solutions de chlorure sodique telles que la solution physiologique.

La solution d'amsacrine est incompatible avec les matériaux plastiques; l'utilisation de seringues en verre est donc recommandée. (voir "Préparation de la solution" - rubrique 6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation).

Amsidine ne peut pas être mélangée à d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

18 mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

Module 1.3.1.1 – BE – FR	RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUITKEN
NordMedica A/S, Jægersborg Alle, DK-2820 Gentofte, le Danemark	Amsidine 75 mg/1,5 ml solution à diluer et solvant pour solution pour perfusion
	Page 7 de 8

Conserver à température ambiante (15-25°C), à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte de 5 ou 6 Flacons de solution à diluer pour perfusion et de 5 ou 6 flacons de solvant pour solution à diluer.

Chaque Flacon en verre de 2 ml contient 1,5 ml de solution d'amsacrine dans le N,N-diméthylacétamide anhydre (50 mg d'amsacrine par ml).

Chaque flacon en verre de 20 ml contient 13,5 ml d'acide L-lactique (0,0353 M).

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Préparation de la solution:

Attention:

IL CONVIENT D'UTILISER UNIQUEMENT DES SERINGUES GRADUÉES EN VERRE POUR PRÉLEVER LES QUANTITÉS NÉCESSAIRES DES SOLUTIONS CONCENTRÉES D'AMSACRINE INDIQUÉES CI-APRÈS.

DÈS OUVERTURE DE FLACON D'AMSIDINE, SON CONTENU DOIT ÊTRE DILUÉ IMMÉDIATEMENT COMME DÉCRIT CI-DESSOUS ET LE PRODUIT ADMINISTRÉ AU PATIENT ENDÉANS LES 8 HEURES.

Les 2 liquides (du flacon et du flacon) doivent être mélangés aseptiquement avant l'emploi.

Il convient d'aspirer de flacon, d'une manière précise, 1,5 ml de la solution à l'aide d'une seringue de verre graduée et de l'ajouter immédiatement au flacon contenant l'acide lactique. Homogénéiser alors en secouant le flacon.

La solution rouge orange qui en résulte contient 5 mg/ml d'Amsidine.

Une phlébite peut se produire avec des doses supérieures à 70 mg/m².

Amsidine doit être diluée dans 500 ml de Dextrose injection 5% et perfusée pendant 60 à 90 min.

Note: ne pas utiliser d'autres diluants.

Amsidine est incompatible avec une solution contenant du chlorure de sodium telle qu'une solution physiologique.

Il convient d'éviter toute extravasation qui pourrait provoquer une irritation sévère ou une nécrose.

Une attention particulière est requise lors du maniement et de la préparation de la solution, et l'emploi de gants est recommandé.

En cas de contact de la solution d'Amsidine avec la peau ou les muqueuses, nettoyer soigneusement avec de l'eau et du savon. (La solution doit être protégée de la lumière solaire, et le reliquat de la solution non employée doit être détruit).

Méthode de nettoyage des seringues en verre contaminées par l'amsacrine

Solution de nettoyage

Acétone pro analyse, ou un dissolvant contenant 10% d'acide acétique glacial et 90% d'alcool éthylique.

Procédure de nettoyage

- Pendant toute la durée de nettoyage, il est conseillé de porter des gants de protection (vinyle) à usage unique.
- Mettre la solution de nettoyage dans une pissette.
- Démonter les seringues employées.
- Nettoyer séparément le piston et le cylindre de la seringue en aspergeant les surfaces à nettoyer avec la pissette jusqu'à ce que les traces de couleur orange vif aient disparu. Continuer par un rinçage avec 10 - 20 ml supplémentaires.

Module 1.3.1.1 – BE – FR	RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUITKEN
NordMedica A/S, Jægersborg Alle, DK-2820 Gentofte, le Danemark	Amsidine 75 mg/1,5 ml solution à diluer et solvant pour solution pour perfusion
	Page 8 de 8

- E. Récolter tout le liquide de nettoyage et de rinçage dans un récipient facile à vider dans un collecteur de déchets de laboratoire.
- F. Pour ces déchets, suivre les procédures prescrites concernant les produits cytostatiques.
- G. Ensuite vider la pissette et la rincer à l'eau distillée.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

NordMedica A/S, Jægersborg Alle, DK-2820 Gentofte, le Danemark.

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE119822

Mode de délivrance

Médicament soumis à prescription médicale.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 23 avril 1982

Date de dernier renouvellement : 28/08/2013.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Approbation : 02/2017