

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

MetastronTM
Chlorure de strontium (⁸⁹Sr)

37 Mbq/mL

Radiopharmaceutique Thérapeutique

Pour le traitement palliatif de la douleur
chez les patients souffrant de métastases osseuses

GE Healthcare Canada Inc.
2300 Meadowvale Blvd.
Mississauga, Ontario
L5N 5P9

Control No.: 163236

Date d'approbation:

11 JUIN 2013

NOM DE LA DROGUE

Metastron TM
Chlorure de strontium (⁸⁹Sr)

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Pour le traitement palliatif de la douleur
chez les patients souffrant de métastases osseuses

DESCRIPTION

Metastron est offert en flacons unidoses contenant 150 MBq, soit 4 mCi dans 4 mL de solution aqueuse, respectivement, à la date d'activité indiquée sur l'étiquette. Ce produit est une solution aqueuse stérile de chlorure de strontium (⁸⁹Sr) pour injection intraveineuse.

Chaque millilitre du produit contient 10,9 à 22,6 mg de chlorure de strontium. La concentration radioactive est de 37 MBq, soit 1 mCi/mL, et l'activité spécifique est de 2,96 à 6,17 MBq, soit 80 à 167 µCi/mg Sr. Le pH de la solution est de 4 à 7.5.

L'injection est stérilisée à l'autoclave et ne contient aucun bactéricide.

La date, le numéro du lot, le volume, la concentration radioactive et le contenu radioactif total pour chaque lot sont indiqués sur les étiquettes des flacons.

Toutes les activités citées se réfèrent à la date indiquée sur les étiquettes.

DONNÉES NUCLÉAIRES

Procédé de fabrication: ⁸⁸Sr (n,y) ⁸⁹Sr

Demi-vie: 50,5 jours

Genre de décomposition: β⁻

1,463 MeV 100%

Gamme de β⁻ du strontium-89 dans les tissus, 0,8 cm.

RADIOACTIVITÉ

Le volume de Metastron devant être administré est calculé par rapport à la concentration radioactive à 12 heures T.U. le jour de l'administration. L'activité peut alors être calculée en multipliant la valeur de dosage données sur l'étiquette du flacon par le facteur approprié dans le tableau suivant.

Décomposition du strontium -89

| Jour* | Facteur | Jour* | Facteur |
|-------|---------|-------|---------|
| -28 | 1,47 | 0 | 1,00 |
| -26 | 1,43 | 2 | 0,97 |
| -24 | 1,39 | 4 | 0,95 |
| -22 | 1,35 | 6 | 0,92 |
| -20 | 1,32 | 8 | 0,90 |
| -18 | 1,28 | 10 | 0,87 |
| -16 | 1,25 | 12 | 0,85 |
| -14 | 1,21 | 14 | 0,83 |
| -12 | 1,18 | 16 | 0,80 |
| -10 | 1,15 | 18 | 0,78 |
| -8 | 1,12 | 20 | 0,76 |
| -6 | 1,09 | 22 | 0,74 |
| -4 | 1,06 | 24 | 0,72 |
| -2 | 1,03 | 26 | 0,70 |

*Jours précédents (-) ou suivants la date indiquée sur l'étiquette du flacon.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Les métastases osseuses provenant de tumeurs malignes sont souvent une source de douleur vive continue, entraînant épuisement et désespoir chez les patients comme les membres de leur famille¹. Deux tumeurs principales dominent dans les métastases osseuses, la tumeur du sein, cancer le plus répandu chez les femmes², et la tumeur de la prostate, cancer commun chez les hommes². Le traitement de la douleur chez les patients atteints de cancer de la prostate s'avère particulièrement difficile. Plus de 50% de ces patients présentent des métastases osseuses lors du

diagnostic³, bien que la durée de survie soit relativement longue. L'orchidectomie chirurgicale et l'hormonothérapie peuvent limiter l'évolution de la maladie et soulager temporairement la douleur⁴. La radiothérapie locale ou à champ étendu est habituellement efficace pour soulager la douleur au fur et à mesure que les métastases se développent, mais présente certains inconvénients. La radiothérapie locale permet de traiter un nombre restreint de sites douloureux, tout en évitant une irradiation considérable de la moelle osseuse, mais elle met souvent en évidence d'autres sites douloureux. La radiothérapie à champ étendu procure habituellement un soulagement total de la douleur, mais aux dépens d'une toxicité aiguë et subaiguë significatives⁵. Le soulagement de la douleur au moyen d'analgésiques, comme l'aspirine, la codéine, la morphine et autres, s'avère souvent incomplet et dans le cas des narcotiques, lié à des effets secondaires débilitants désagréables.

Le traitement palliatif de la douleur par radionucléides par administration intraveineuse de phosphore-32 a été étudié pendant plusieurs années 6,7, mais présentait deux inconvénients principaux : seulement environ 30% du phosphore-32 était conservé dans le corps et la toxicité de la moelle osseuse était significative.

Toutefois, le strontium-89, une fois injecté, imite le calcium in vivo en se localisant dans l'os proliférant⁸. En plus, le strontium-89 est conservé de façon efficace dans les lésions métastatiques osseuses, alors qu'il est rejeté dans l'os normal avec une demi-vie initiale de 14 jours.

Chez les patients souffrant de métastases osseuses, les voies d'excrétion du strontium 89 sont : au deux tiers par voie urinaire et un tiers par voie fécale. L'excrétion est plus rapide chez les personnes sans lésion osseuse. L'excrétion dans l'urine est plus rapide

dans les deux jours suivant l'injection.

Metastron procure alors une dose de radiation palliative de façon sélective et simultanée à toutes les métastases osseuses, tout en donnant une faible dose à la moelle osseuse. La dose de radiation moyenne absorbée aux métastases vertébrales chez un groupe de patients présentant un degré très différent de la maladie osseuse est indiquée ci-dessous au paragraphe Dosimétrie de radiation.

L'efficacité de Metastron a été démontrée lors d'un essai clinique à double insu opposant des patients atteints de cancer avancé de la prostate et traités au Metastron à un groupe de patients recevant du chlorure de strontium stable; Metastron s'est révélé efficace avec un niveau de confiance de 99%.

Des essais cliniques ont tenté de démontrer le taux de réponse au Metastron chez des patients atteints du cancer de la prostate qui avaient déjà reçu un traitement traditionnel contre les métastases osseuses, y compris la radiothérapie, mais chez qui la douleur n'avait pas été soulagée.

Une dose unique de strontium-89 a soulagé la douleur chez environ 75% de ces patients tout en procurant un soulagement total chez environ 20%. Le début du soulagement de la douleur s'est produit environ 10 à 20 jours suivant l'administration et pouvait s'améliorer pendant encore 2 à 3 semaines. La durée du soulagement a été d'environ 6 mois, plus ou moins 4 à 12 mois. Le traitement a pu être répété, s'il y avait lieu, après un intervalle d'au moins 3 mois quand les valeurs hématologiques étaient satisfaisantes.

Des résultats semblables ont été rapportés dans une étude indépendante effectuée par Robinson et collaborateurs¹⁰, et dans ces deux études cliniques, seule une toxicité bénigne de la moelle osseuse a été signalée.

INDICATIONS

Metastron est indiqué dans le traitement palliatif de la douleur chez les patients souffrant de métastases osseuses.

CONTRE-INDICATIONS

La thérapie au Metastron est contre-indiquée chez les patients souffrant d'une hypersensibilité connue à la solution aqueuse de chlorure de strontium ou à l'un des composants de Metastron.

MISES EN GARDE

Metastron n'est pas recommandé chez les patients présentant des signes d'une moelle osseuse gravement altérée par un traitement antérieur ou par une infiltration de la maladie, sauf si les avantages potentiels du traitement sont jugés supérieurs aux risques possibles. Le Metastron doit être utilisé avec précaution chez les patients qui ont un faible nombre de plaquettes et de globules blancs et les valeurs suivantes doivent être considérées en général: leucocytes $>3000/\mu\text{l}$, plaquettes $>100,000/\mu\text{l}$ et hémoglobine (Hb) $>90\text{ g/l}$. Une toxicité hématologique bénigne est souvent observée suivant l'administration de Metastron. Une chute de 70% des concentrations des plaquettes comparativement aux taux préthérapeutiques est habituellement observée de 4 à 6 semaines environ suivant l'injection. Le taux de plaquettes revient rapidement par la suite à des valeurs dans la normale. Il est recommandé de surveiller les valeurs hématologiques des patients au moins une fois chaque autre semaine. Si vous devez répéter l'administration de Metastron, la réponse hématologique du patient à la dose initiale, les taux de plaquettes actuels et d'autres indications d'une diminution de la moelle osseuse, doivent être soigneusement pris en compte.

Le Metastron n'est pas indiqué chez les patients souffrant d'un cancer qui ne touche pas les os.

Les critères de sélection pour la répétition du traitement doivent reprendre la logique qui a conduit à la première prescription et doivent inclure une scintigraphie osseuse et des évaluations hématologique et rénale. Un agent cytotoxique peut être administré à un patient qui a déjà reçu de Metastron à condition que les paramètres hématologiques soient stables ou qu'ils soient revenus à des taux d'avant l'administration.

Il est recommandé de confirmer la présence de métastases osseuses au moyen, par exemple, d'une image de l'os marquée au technétium-99m MDP avant le traitement. Le traitement au calcium doit cesser au moins deux semaines avant l'administration du Metastron.

Un nombre restreint de patients ont indiqué avoir souffert d'une aggravation transitoire des douleurs dans les 36 à 72 heures suivant l'injection du médicament. Ces douleurs sont habituellement faibles et peuvent être soulagées par des analgésiques.

Comme le soulagement des douleurs ne survient généralement qu'au bout de 10 à 20 jours, il n'est pas recommandé d'administrer Metastron aux patients ayant une brève espérance de vie.

Femmes Enceintes

Étant donné qu'aucune étude adéquate de reproduction n'a été effectuée chez des animaux afin de déterminer si ce médicament affecte la fertilité chez les mâles et les femelles, s'il possède un pouvoir tératogène, ou encore, s'il exerce d'autres effets défavorables sur le foetus, cette préparation pharmaceutique radioactive ne doit donc pas être administrée aux femmes enceintes ou

qui allaitent, à moins que les avantages soient jugés supérieurs aux effets défavorables possibles.

Si le médicament est utilisé au cours de la grossesse, ou si la patiente tombe enceinte pendant la période de prise du médicament, celle-ci doit être tenue au courant des dangers potentiels au fœtus. On doit conseiller aux femmes en âge de procréer d'éviter de tomber enceinte pendant la période de prise du médicament. L'utilisation de Metastron chez les femmes en âge de procréer doit être retardée jusqu'à ce que la possibilité de grossesse soit écartée. Les femmes doivent utiliser des méthodes contraceptives convenables pour éviter de tomber enceinte. SI la patiente a l'intention de tomber enceinte, un spécialiste de la médecine nucléaire ou un physicien médical doit être consulté, afin de déterminer, si les quantités résiduelles de Metastron constituent un risque potentiel pour le fœtus.

Femmes qui Allaitent

Le strontium agit comme un analogue du calcium et il est probable qu'il soit sécrété dans le lait maternel. Chez les mères devant recevoir le chlorure de strontium 89, on recommande d'interrompre l'allaitement. Si l'évaluation du rapport risques/ bienfaits suggère l'administration de Metastron chez des femmes qui allaient, ces dernières doivent alors cesser l'allaitement.

Pédiatrie

Aucune étude adéquate ne préconise l'administration du médicament chez les enfants. Tout comme chez les femmes enceintes et les mères qui allaitent, on doit d'abord évaluer le rapport risque/ bienfait avant de procéder à l'administration de Metastron chez les sujets appartenant à ce groupe d'âge.

Chez les enfants âgés de moins de 18 ans, l'innocuité et l'efficacité n'ont pas été déterminées.

Fertilité

Aux doses auxquelles le Metastron est administré, on ne s'attend pas à une modification de la qualité du sperme, étant donné que le chlorure de strontium est un sel et que le strontium est rapidement absorbé par le tissu osseux. On ne s'attend pas à des atteintes au fœtus et une contraception par la méthode de barrière n'est pas nécessaire chez les hommes.

Une sensation de rougeur ressemblant au calcium a été observée chez les patients suite à une administration rapide (injection inférieure à 30 secondes). La sensation de rougeur ressemblant au calcium ne devrait pas se produire si le composé est infusé lentement.

PRÉCAUTIONS

Les précautions habituelles exigées pour la manipulation d'un produit radioactif doivent être observées. C'est important que les informations concernant ce traitement et les précautions associées en matière de sécurité, doivent être communiquées au patient, à ses proches et au personnel de l'hôpital.

Préparation du patient : Le patient doit être bien hydraté avant le début de l'examen et doit être encouragé à vider sa vessie, le plus souvent possible au cours des premières heures suivant l'examen afin de réduire la radiation.

Metastron est principalement excrété par les reins. Un examen attentif du rapport

bénéfice-risque chez les patients souffrant d'insuffisance rénale est nécessaire étant donné la possibilité d'une augmentation de l'exposition aux radiations.

Des précautions spéciales, telle une sonde urinaire, doit être utilisée suite à l'administration de Metastron, aux patients qui présentent une incontinence importante afin de minimiser les risques de contamination radioactive. Les directives internationales concernant l'élimination des déchets radioactifs doivent être respectées. Metastron contient un composant radioactif et doit seulement être administré par des médecins ou d'autres professionnels de la santé qui sont habilités, par une formation, à l'utilisation et à la manipulation sans danger des radionucléides thérapeutiques. Il ne doit être administré que par des médecins ou des professionnels de la santé qualifiés dans la prise en charge des métastases osseuses. Une bonne prise en charge de la thérapie et des complications ne sont possibles qu'en présence d'une confirmation de la présence de métastases osseuses avant la thérapie et lorsque les équipements de traitement sont facilement accessibles.

Après leur utilisation, tous les produits et leurs contenants, doivent être décontaminés ou traités comme des déchets radioactifs et éliminés en conformité avec les conditions décrites par les autorités locales compétentes. Les produits contaminés doivent être éliminés comme déchets radioactif à travers une voie agréée.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables rapportés lors de l'utilisation du Metastron comprennent : une diminution de la moelle osseuse, une exacerbation transitoire de la douleur osseuse et des bouffées de chaleur.

Les fréquences des effets indésirables sont définies comme suit :

Très courant ($\geq 1/10$), courant ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), pas courant ($\geq 1/1,000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ à $< 1/1,000$), très rare ($< 1/10,000$) et inconnu (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles)

Troubles sanguins et du système lymphatique

Très courants : Diminution de la moelle osseuse, y compris une thrombocytopénie grave, une leucopénie grave, une réduction de l'hémoglobine et un faible nombre de globules rouges

Troubles d'ordre général et conditions des centres d'administration

Très courants : Exacerbation de la douleur (transitoire)

Troubles vasculaires

Courant : Rougeur

Parmi les effets indésirables, on peut retrouver une exacerbation de la douleur dans les premiers jours suivant l'administration. Lors des études cliniques, cet effet était temporaire et traité par des analgésiques.

Suite à l'administration de Metastron, on doit s'attendre à un certain degré de toxicité hématologique, comprenant la thrombocytopénie et la leucopénie. Généralement, le taux des plaquettes diminuera de 30 % (limites de confiance de 95 %, 10-55 %) en comparaison aux taux d'avant l'administration. À cause de l'évolution naturelle de leur

maladie, une diminution plus grave des taux de plaquettes peut être observée chez certains patients.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Metastron est offert en flacons unidoses pour injection intraveineuse. La dose habituelle est de 111 à 150 MBq par injection intraveineuse calculée à raison de 2 MBq/kg. Un intervalle de trois mois doit être observé avant l'administration d'une deuxième injection de Metastron.

DOSIMÉTRIE DE RADIATION

Les doses de radiation évaluées devant être administrées aux adultes en bonne santé suivant l'administration intraveineuse de 1 mCi ou 1 MBq de strontium-89 sont données au tableau ci-dessous. Les données sont tirées de la publication de la commission internationale sur la protection radiologique (ICRP) "Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals" ICRP 53¹¹.

Doses de radiation suivant une injection intraveineuse de strontium-89 chez les adultes en santé

| Organe | Dose de radiation absorbée | |
|-----------------------------------|----------------------------|---------|
| | mGy/MBq | rad/mCi |
| Surfaces osseuses | 17,0 | 63,0 |
| Moelle osseuse rouge | 11,0 | 40,7 |
| Paroi inférieure du gros intestin | 4,7 | 17,4 |
| Paroi supérieure du gros intestin | 1,8 | 6,7 |
| Paroi de la vessie | 1,3 | 4,8 |
| Glandes surrénales | 0,78 | 2,9 |
| Rein | 0,78 | 2,9 |
| Pancréas | 0,78 | 2,9 |
| Testicules | 0,78 | 2,9 |

En présence de métastases osseuses, une localisation prononcée significative de la préparation

pharmaceutique radioactive se produit à des doses correspondantes plus élevées aux métastases relatives aux autres organes.

La dose absorbée aux métastases vertébrales a été mesurée chez un groupe de 10 patients démontrant chacun une évolution différente de la maladie⁹. Les doses minimales, maximales et moyennes chez ce groupe sont énumérées ci-dessous:

Dose de radiation suivant une injection intraveineuse de strontium-89 aux métastases vertébrales

Dose de radiation absorbée

| | mGy/MBq | rad/mCi |
|----------|---------|---------|
| Minimale | 6 | 220 |
| Maximale | 61 | 2260 |
| Moyenne | 23 | 850 |

Équivalent de la dose efficace (EDE). L'équivalent de la dose efficace pour le strontium-89 est 435mSv par 150 MBq*.

*Pour de plus amples renseignements, voir la publication de la Commission internationale sur la protection radiologique (ICRP): "Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals" ICRP 53.¹¹

DATE DE PÉREMPTION

Metastron ne doit pas être administré plus de 4 semaines suivant la date d'activité.

ENTREPOSAGE

Conserver à la température ambiante.

RÉFÉRENCES

1. In: **Bone Metastasis**, editors Stoll B.A. and Parbhoo S., New York Raven Press, 1983.
2. In: **Cancer Facts and Figures - 1988**, New York: American Cancer Society Inc., 1988.
3. VACURG. **Surg. Gynaecol. Obstet.**, 1967; **124: 1011.**
4. Stoll B.A. **Hormonal Therapy - Pain Relief and Recalcification**. In: **Bone Metastasis**, editors Stoll B.A. and Parbhoo S., New York: Raven Press, 1983.
5. Salazar O.M. et al. Single Dose Half Body Irradiation for Palliation of Multiple Bone Metastases from Solid Tumours, final RTOG report. **Cancer**, 1986; 58: 29-36.
6. Maxfield J.R. Use of Radioactive Phosphorus and Testosterone in Metastatic Bone Lesions from Breast and Prostate. **Southern Medical Journal**, 1958; 51: 320-328.
7. Storaasli J.P. et al. Palliations of Osseous Metastases from Breast Carcinoma with Radioactive Phosphorus alone in combination with Adrenalectomy. **Radiology**, 1961; **76: 422-429.**
8. Blake G.M. et al. Sr-89 Therapy: Strontium Kinetics in Disseminated Carcinoma of the Prostate, **Eur. J. Nucl. Med.**, 1986; **12: 447-454.**
9. Blake G.M. et al. Strontium-89 therapy: Measurement of absorbed dose to skeletal metastases, **J. Nucl. Med.**, 1988; **29 (4):549-557.**
10. Robinson R.G. et al. Treatment of metastatic bone pain with Strontium-89, **Nucl. Med. Biol.**, 1987; **14 (3): 219-222.**
11. International Commission of Radiological Protection. **Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals (Publication 53)**, Oxford, Pergamon Press, 1988; 171.