

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

PrEMCYT*

Capsules de phosphate sodique d'estramustine BP
140 mg/capsule

Antinéoplasique

Pfizer Canada inc.
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec) H9J 2M5

Date de révision :
10 décembre 2015

N° de contrôle : 186447

* M.C. de Pharmacia AB
Pfizer Canada inc., licencié
© Pfizer Canada inc., 2015

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

NOM DU MÉDICAMENT
Pr^rEMCYT

Capsules de phosphate sodique d'estramustine BP

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Antinéoplasique

ATTENTION : EMCYT (PHOSPHATE SODIQUE D'ESTRAMUSTINE) EST UN MÉDICAMENT PUISSANT QUI DEVRAIT ÊTRE PRESCRIT UNIQUEMENT PAR DES MÉDECINS POSSÉDANT UNE GRANDE EXPÉRIENCE DE LA CHIMIOTHÉRAPIE ANTI-CANCÉREUSE (VOIR MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). EFFECTUER RÉGULIÈREMENT DES HÉMOGRAMMES AINSI QUE DES TESTS DE LA FONCTION RÉNALE ET HÉPATIQUE. INTERROMPRE L'ADMINISTRATION DU MÉDICAMENT EN CAS D'ANOMALIE DE LA FONCTION RÉNALE OU HÉPATIQUE. LES CAPSULES NE DEVRAIENT PAS ÊTRE OUVERTES.

ACTION

Emcyt (phosphate sodique d'estramustine) possède un double mode d'action. La molécule intacte agit comme agent antimétabolique; les œstrogènes libérés suite à l'hydrolyse de la liaison ester-carbamate exercent un effet antigonadotrope.

L'incidence relativement faible de réactions indésirables peut s'expliquer par le fait que l'estramustine se fixe à une protéine se trouvant à l'intérieur de la tumeur, ce qui résulte en une accumulation du médicament dans le tissu-cible.

INDICATIONS

Traitement des carcinomes métastatiques de la prostate (stade D) chez les patients dont la maladie est réfractaire à l'hormonothérapie. Emcyt (phosphate sodique d'estramustine) peut stabiliser ou faire régresser le processus pathologique et améliorer la capacité fonctionnelle du patient.

CONTRE-INDICATIONS

Emcyt ne devrait pas être utilisé chez les patients présentant l'un des états suivants :

- antécédents d'hypersensibilité à l'estradiol ou à la moutarde azotée
- dysfonction hépatique ou cardiaque importante
- thrombophlébite active ou troubles thromboemboliques

MISES EN GARDE

Emcyt (phosphate sodique d'estramustine) doit être utilisé avec circonspection chez les patients ayant des antécédents de thrombophlébite, de thrombose ou de troubles thromboemboliques, surtout s'ils sont reliés à l'œstrogénothérapie. Faire preuve de prudence dans les cas d'accidents vasculaires cérébraux ou de maladies des artères coronaires.

Quelques cas d'œdème angioneurotique ont été rapportés lors du traitement par Emcyt, et ce, avec ou sans médication concomitante. Interrompre immédiatement le traitement par l'estramustine en cas d'œdème angioneurotique.

Tolérance au glucose - Comme il peut y avoir diminution de la tolérance au glucose, les diabétiques doivent être étroitement surveillés pendant un traitement par Emcyt.

Élévation de la tension artérielle - Comme de l'hypertension peut se manifester, la tension artérielle devrait être mesurée périodiquement.

PRÉCAUTIONS

Emcyt (phosphate sodique d'estramustine) devrait être administré par des personnes ayant une grande expérience dans l'emploi des thérapies antinéoplasiques. Le personnel administrant Emcyt devrait faire particulièrement attention à ne pas renverser le médicament et à éviter tout contact avec celui-ci. En cas de contact avec la peau, laver énergiquement la région atteinte avec du savon et de l'eau froide et incinérer le matériel utilisé pour le nettoyage.

Rétention liquidienne - L'exacerbation d'un œdème périphérique préexistant ou débutant ou une insuffisance cardiaque a été observée chez certains patients recevant Emcyt. Les autres affections qui peuvent être influencées par une rétention liquidienne, comme l'épilepsie, la migraine ou la dysfonction rénale, exigent une surveillance étroite. Il est possible qu'Emcyt soit très faiblement métabolisé chez les patients présentant une dysfonction hépatique. Ce médicament devrait donc être administré avec prudence à ces patients. Le dosage des enzymes hépatiques doit être réalisé périodiquement.

Métabolisme du calcium et du phosphore - Emcyt peut modifier le métabolisme du calcium et du phosphore; il faut donc l'utiliser avec précaution chez les sujets atteints de maladies osseuses métaboliques associées à une hypercalcémie ou chez les patients ayant une insuffisance rénale. À cause du risque d'hypocalcémie, il convient de surveiller étroitement la calcémie du patient atteint de cancer de la prostate et porteur de métastases ostéoblastiques.

Mutagenèse et cancérogenèse - Bien que l'on n'ait pas réussi à démontrer le pouvoir mutagène du phosphate sodique d'estramustine par la méthode d'Ames, on sait que l'estradiol et la moutarde azotée sont tous deux mutagènes. Les patients devraient donc être avertis de la nécessité d'utiliser des moyens contraceptifs pendant le traitement par Emcyt.

Effets immunosuppresseurs et sensibilité accrue aux infections - L'administration de vaccins vivants ou vivants atténués à des patients dont la fonction immunitaire est compromise par des agents chimiothérapeutiques, y compris l'estramustine, peut occasionner des infections graves ou

mortelles. La vaccination au moyen d'un vaccin vivant devrait être évitée chez les patients qui reçoivent de l'estramustine. Des vaccins tués ou inactivés peuvent être administrés à ces patients; cependant, leur réponse à de tels vaccins peut être diminuée.

Épreuves de laboratoire - Les résultats de certains tests de l'exploration fonctionnelle hépatique et endocrinienne peuvent être modifiés par des médicaments contenant de l'œstrogène. On a observé des anomalies des enzymes hépatiques et de la bilirubine chez des patients recevant Emcyt, mais celles-ci étaient rarement assez graves pour recommander l'arrêt du traitement. Ces tests devraient être effectués à intervalles appropriés au cours du traitement et répétés 2 mois après l'arrêt du médicament.

Fonction sexuelle et reproductrice - L'estradiol et la moutarde azotée étant tous deux réputés mutagènes, tout homme qui reçoit de l'estramustine doit employer une méthode contraceptive.

Interaction médicament/aliment - Chez des personnes qui prenaient des œstrogènes, on a observé une augmentation de l'activité thérapeutique et de la toxicité des antidépresseurs tricycliques, probablement due à l'inhibition du métabolisme des antidépresseurs.

Les aliments tels que le lait, les produits laitiers, ou les médicaments qui contiennent du calcium ou autres ions polyvalents peuvent diminuer l'absorption d'Emcyt et ne devraient pas être pris en même temps qu'Emcyt.

Quelques cas d'œdème angioneurotique ont été rapportés lorsque Emcyt était administré en concomitance avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA).

Effets sur la capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine - L'effet de l'estramustine sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines n'a pas été évalué de façon systématique.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquents comprennent la gynécomastie, les nausées, les vomissements, la rétention liquidienne et l'œdème.

Les effets indésirables les plus graves sont l'embolie, l'ischémie myocardique, l'insuffisance cardiaque et l'œdème angioneurotique.

Des malaises gastro-intestinaux (les plus communs étant les nausées transitoires, parfois le vomissement et, rarement, la diarrhée) se produisent quelquefois au cours des deux premières semaines de traitement. On a également observé quelques cas de thrombocytopenie, de leucopénie et des taux élevés de transaminases / bilirubine; ces cas se sont complètement résorbés en réduisant la dose ou en cessant temporairement (1-2 semaines) la prise du médicament. Des cas d'anémie, d'affaiblissement musculaire, de dépression, de céphalées, de confusion et de léthargie peuvent également se produire, quoique rarement.

Quelques cas d'éruptions cutanées allergiques, d'œdème et de malaises angineux ont aussi été rapportés.

Des réactions cardiovasculaires défavorables telles que la rétention liquidienne et l'œdème, les accidents thromboemboliques, la cardiopathie ischémique, l'insuffisance cardiaque, l'infarctus du myocarde et l'hypertension artérielle peuvent survenir pendant le traitement. Quelques cas d'œdème angioneurotique ont été rapportés lors du traitement avec Emcyt, et ce, avec ou sans médication concomitante. Tout comme avec le traitement conventionnel à l'estradiol, des troubles thromboemboliques, de la gynécomastie, une baisse de la libido et de l'impuissance peuvent également se produire.

Effets indésirables signalés après la commercialisation

Des effets indésirables additionnels dont la survenue dans le temps a été associée à la prise d'Emcyt (phosphate sodique d'estramustine) et qui ont été signalés après la mise en marché du

produit sont énumérés ci-dessous. Comme ces réactions ont été rapportées de façon volontaire par une population de taille inconnue, il est impossible d'en estimer la fréquence.

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité

Autres renseignements signalés après la commercialisation

Les renseignements suivants sur la fréquence des effets indésirables proviennent d'une sélection d'articles portant sur des essais cliniques. *Étant donné que les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés ne reflètent pas nécessairement la réalité; il ne faut pas non plus les comparer aux taux observés durant les essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour reconnaître les manifestations indésirables liées aux médicaments et pour avoir une estimation des taux.*

Tableau 1 – Effets indésirables survenus chez ≥ 1 % des patients traités par l'estramustine

Système, appareil ou organe	Très fréquents $\geq 1/10$ (≥ 10 %)	Fréquents $\geq 1/100$ à $< 1/10$ (≥ 1 % à < 10 %)
<i>Troubles sanguins et lymphatiques</i>	Anémie, leucopénie	Thrombocytopénie
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Rétention liquidienne	
<i>Troubles du système nerveux</i>		Léthargie, céphalées
<i>Troubles cardiaques</i>	Insuffisance cardiaque	Infarctus du myocarde
<i>Troubles vasculaires</i>		Embolie
<i>Troubles gastro-intestinaux</i>	Nausées Vomissements Diarrhée	
<i>Troubles hépatobiliaires</i>	Dysfonctionnement hépatique	
<i>Troubles de l'appareil reproducteur et des seins</i>	Gynécomastie	

TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Bien que jusqu'à ce jour, aucun cas de surdosage par Emcyt (phosphate sodique d'estramustine) n'ait été signalé, il est raisonnable de penser que les effets indésirables connus associés à l'estramustine, surtout les symptômes d'ordre digestif, pourraient se manifester de façon plus prononcée dans une telle situation. En cas de surdosage, il y aurait lieu d'instaurer un traitement symptomatique visant le maintien des fonctions vitales, de procéder à un lavage gastrique et de prendre des mesures aptes à favoriser la diurèse. Il conviendrait de surveiller les paramètres hématologiques et hépatiques pendant au moins 6 semaines après un surdosage par Emcyt.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

On recommande une dose de 14 mg de phosphate sodique d'estramustine par kg de poids corporel par jour (c'est-à-dire une capsule Emcyt à 140 mg pour chaque 10 kg), administrée en 3 ou 4 doses fractionnées. La plupart des patients traités par Emcyt ont reçu entre 10 et 16 mg par kg par jour.

On recommande de poursuivre le traitement pendant un minimum de 30 jours avant d'en évaluer les résultats. On peut continuer le traitement aussi longtemps que les effets bénéfiques subsistent. Si aucune réponse n'est observée après une période de 4 à 6 semaines, il faut abandonner le traitement. Certains patients ont pris ce médicament pendant plus de deux ans à des doses variant de 10 à 16 mg par kg de poids corporel par jour.

Les capsules doivent être prises au moins une heure avant les repas ou deux heures après les repas.

Les capsules devraient être prises avec un verre d'eau. Le lait, les produits laitiers ou les médicaments qui contiennent du calcium (comme des antiacides contenant du calcium) ne doivent pas être pris simultanément avec les capsules d'Emcyt.

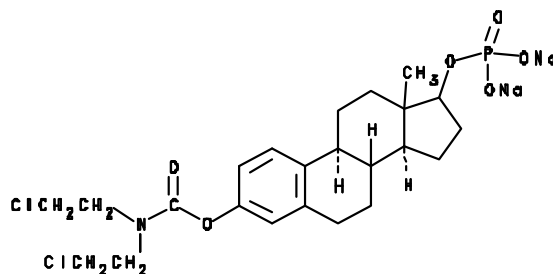
INFORMATION PHARMACEUTIQUE

Substance active

Nom générique : phosphate sodique d'estramustine

Nom chimique : phosphate disodique d'estradiol-17,3-[N-bis(2-chloréthyl) carbamate]

Formule développée :



Formule brute : C₂₃H₃₀NCl₂Na₂O₆P

Poids moléculaire : 564,4

Aspect physique : Poudre blanche ou blanchâtre

Solubilité : Soluble dans l'eau

Stabilité et conservation

Conserver à une température de 2 à 25°C.

PRÉSENTATION

Capsules à enveloppe dure, blanches, opaques, contenant 140 mg de phosphate sodique d'estramustine sous forme de phosphate d'estramustine disodique. Flacons de 100.

PHARMACOLOGIE

Pharmacologie animale

Le phosphate d'estramustine a déjà fait l'objet de plusieurs essais pharmacologiques chez l'animal. Une dose de 68 mg/kg i.v. du composé n'a aucun effet sur la tension artérielle, sur le réflexe sinocarotidien ou sur les variations de tension artérielle dues à la norépinéphrine ou à la tyramine chez le chat anesthésié. Chez le rat, cette même dose a causé une légère augmentation passagère de l'amplitude respiratoire sans affecter la fréquence respiratoire et a considérablement diminué l'incidence de l'œdème pédieux provoqué par la carragénine. Au cours de l'essai à la carragénine, aucun effet n'a été observé après l'administration orale d'une dose de 200 mg/kg de phosphate d'estramustine.

Après l'injection sous-cutanée de *Mycobacterium butyricum* sur la face dorsale des rats et l'administration orale d'une dose de 200 mg/kg de phosphate d'estramustine pendant 4 jours, on a observé un effet inhibiteur sur la croissance des tissus granulomateux. Chez les rats ayant reçu des injections intraveineuses de 27 mg/kg à 68 mg/kg, on a observé d'importants effets antipyrétique et diurétique. L'effet diurétique était toutefois absent chez les rats ayant subi une surrénalectomie. Chez les souris, l'injection intraveineuse d'une dose de 68 mg/kg de phosphate d'estramustine n'a montré aucun effet analgésique au cours de l'essai de contorsion et n'a influencé ni la motilité intestinale ni le temps d'apparition de l'anesthésie suivant l'administration d'hexobarbital. Cette même dose a cependant affecté la capacité des souris à grimper le long d'un treillis métallique. Aucun antagonisme affectant l'hypothermie due à l'action de la réserpine n'a été décelé chez les souris ayant reçu des doses orales de 200 mg/kg.

Activité antitumorale

In vivo

L'action antitumorale de l'estramustine et celle du phosphate d'estramustine ont été mesurées dans le cas de plusieurs tumeurs transplantables de souris et de rats.

L'effet le plus important de l'estrามustine a été observé dans le cas des modèles de tumeurs de la prostate spontanément développées chez les rats Dunning.

- 1) Il a été démontré que l'estrามustine a eu un important rôle inhibiteur des tumeurs lorsqu'elle a été administrée par voie intrapéritonéale aux rats Dunning H dont la tumeur était sensible à l'hormono-manipulation. Cet effet est probablement dû essentiellement à la libération d'une partie de l'œstrogène, car les taux de testostérone chutent rapidement à un niveau proche de celui qui est observé après une castration. L'estrามustine est toutefois encore efficace chez ce même modèle animal lorsque les rats ont été castrés et que des doses élevées de testostérone leur ont été injectées; cela montre que l'estrามustine a un effet cytotoxique bien supérieur à celui de l'œstrogène.
- 2) Chez les rats Dunning AT, des expériences ont confirmé l'effet cytotoxique de l'estrามustine contre la tumeur prostatique réfractaire aux manipulations hormonales. L'injection intrapéritonéale de doses de 20 mg/kg, 40 mg/kg et 60 mg/kg d'estrามustine pendant 5 jours consécutifs a induit une inhibition notable de la tumeur 4 semaines après le début du traitement. Cela démontre clairement l'effet cytotoxique de l'estrามustine contre une tumeur de rat résistante à l'hormonothérapie.
- 3) On a aussi découvert que le phosphate d'estrามustine était actif contre les tumeurs mammaires provoquées par le 7,12-diméthylbenz(α)anthracène (DMBA) et rendues résistantes à l'œstrogène par une exposition répétée. L'injection intrapéritonéale de phosphate d'estrามustine à raison de 20 mg/kg administrés quotidiennement pendant 4 semaines, a provoqué une inhibition à 70 % de la croissance tumorale à la huitième semaine, ce qui confirme l'effet cytotoxique de cette substance.

Le phosphate d'estrามustine a aussi été actif contre les modèles de tumeurs de rat énoncés ci-après.

- 4) Le cancer de la prostate provoqué par le 3-méthyl-chloranthrène (11095) : une dose orale de 20 mg/kg/jour de phosphate d'estrามustine pendant 12 jours n'a eu qu'un faible effet observable (21 % d'inhibition des tumeurs), mais a été inactive lorsque prise par voie sous-cutanée (10 mg/kg).

- 5) Une dose de 3 mg à 100 mg/kg/jour pendant 5 jours de phosphate d'estrémustine est aussi efficace contre l'adénocarcinome prostatique transplantable d'origine spontanée chez les rats.
- 6) Système d'hépatome AH 130 : l'index thérapeutique était de 3,5 après un seul traitement.
- 7) Modèle de l'épithéliosarcome Walker 256 : l'administration sous-cutanée de doses de 25 à 200 mg/kg/jour a entraîné une inhibition de 36 % à 59 % de la croissance tumorale selon les doses utilisées. Dans ce modèle de tumeur, le phosphate d'estrémustine s'est révélé être inactif lorsque administré par voie intrapéritonéale à une dose de 63 mg/kg/jour pendant 5 jours.
- 8) L'adénocarcinome mammaire R35 : une dose orale journalière de 20 mg/kg pendant 10 jours est active contre ce modèle de tumeur (47 % d'inhibition tumorale), mais une dose de 10 mg/kg administrée par voie sous-cutanée est sans effet.
- 9) Modèle de leucémie monocytaire aiguë : on a remarqué un effet inhibiteur du phosphate d'estrémustine sur cette tumeur (30 %) lorsque la dose orale était de 20 mg/jour une fois par jour pendant 12 jours. Administré par voie sous-cutanée à raison de 10 mg/kg, il est resté inactif contre cette tumeur.

Il était également inactif contre les modèles de tumeurs de rat suivants :

- 1) La leucémie lymphoblastique WR-6 et
- 2) La chloroleucémie LW-12, à des doses de 10 et 20 mg/kg, administrées respectivement par voie orale ou sous-cutanée. Chez les modèles de souris qui contractent une tumeur d'Ehrlich transplantable sous forme solide, l'index thérapeutique (DL_{50}/DE_{50}) du phosphate d'estrémustine administré par voie intrapéritonéale soit en un seul traitement, soit pendant 7 jours consécutifs, se situait entre 3,8 et 3,9 et entre 1,3 et 5,0 respectivement.

Le phosphate d'estrémustine était sans effet contre les modèles de tumeurs murins suivants :

- 1) Le sarcome 180 de Crocker, après sept inoculations intrapéritonéales journalières consécutives.
- 2) Le mélanome de Harding-Passey, suivant un traitement de 11 jours consécutifs consistant en une inoculation péritonéale de 63 mg/kg.
- 3) Les ascites L1210, après l'administration par voie intrapéritonéale d'une dose quotidienne allant de 63 à 250 mg/kg.

In vitro

Le mode d'action de l'estrामustine a été étudié en détail sur des lignées de cellules humaines tumorales de la prostate. L'activité cytotoxique de l'estrामustine dépend d'une dose administrée variant entre 1 et 30 $\mu\text{g/mL}$; elle est dirigée contre les cellules humaines tumorales de la prostate résistantes aux hormones. Il a été prouvé que cette activité était due à l'effet antimémitotique des molécules d'estrामustine sous forme inchangée. L'estrामustine bloque les cellules en métaphase et entraîne la production de microtubules cytoplasmiques anormaux, alors que ni les analogues des moutardes azotées ni l'œstradiol ne provoquent de tels effets. L'effet inhibiteur de l'estrामustine s'est révélé être dû au fait que celle-ci se lie aux protéines associées aux microtubules (MAP) qui sont essentielles à leur fonction. La liaison aux MAP est une propriété unique de l'estrामustine et on ne la retrouve pas chez les autres médicaments antimémitotiques.

Pharmacologie humaine

Plusieurs techniques analytiques ont été utilisées pour l'étude de la pharmacocinétique clinique du phosphate d'estrामustine. L'analyse de la molécule-mère a été réalisée à l'aide d'un radioimmunoessai et ses métabolites ont été étudiés en chromatographie en phase liquide ou gazeuse.

Au cours d'un essai croisé, le phosphate d'estrामustine a été administré par voie intraveineuse (300 mg) ou par voie orale (420 mg) à cinq patients. Après l'administration intraveineuse, la clairance plasmatique totale était de $64 \pm 5 \text{ mL/kg/h}$ (moyenne et écart-type). La demi-vie de la phase d'élimination finale dans le plasma était de $1,25 \pm 0,05 \text{ h}$. Le volume de distribution était d'environ 110 mL/kg. L'élimination a lieu par voie métabolique et plusieurs métabolites se forment dans le plasma pendant la phase d'élimination.

Après son administration orale, la molécule-mère n'a pas pu être détectée dans le plasma à cause de la déphosphorylation du phosphate d'estrामustine qui a lieu déjà depuis le tractus gastro-intestinal. Plusieurs métabolites, comme l'estrामustine, l'estromustine, l'œstradiol et l'œstrone ont été retrouvés dans le plasma aussi bien après une administration orale qu'intraveineuse du

phosphate d'estramustine. L'estromustine était le métabolite principal. Les demi-vies terminales de l'estramustine et de l'estromustine étaient de 15 à 20 heures.

L'absorption du phosphate d'estramustine a été significativement réduite lorsque celui-ci a été pris simultanément avec du lait. Cela est sans doute dû à la formation d'un complexe peu soluble entre le phosphate d'estramustine et le calcium présent dans le lait. Afin d'éviter la formation d'un tel complexe, le lait ainsi que les autres aliments ou médicaments riches en calcium ne devraient pas être administrés simultanément avec Emcyt.

Tel que mentionné ci-haut, le phosphate d'estramustine subit un important métabolisme de premier passage suivant son administration orale et nous pouvons donc le considérer comme une prodrogue. Des composantes antitumorales actives, l'estromustine, l'estramustine, l'œstrone et l'œstradiol sont alors formées. Ces métabolites ont également été décelés dans une tumeur de la prostate chez l'homme. Il est intéressant de constater que, chez les mêmes patients, les niveaux d'estramustine étaient de 5 à 10 fois plus élevés dans le tissu tumoral que dans le plasma. Cela laisse entrevoir une distribution sélective et une accumulation des métabolites cytotoxiques dans le tissu tumoral cible chez l'homme. Le marquage du phosphate d'estramustine (PEM) à l'aide d'isotopes radioactifs a montré que les métabolites formés sont excrétés à la fois dans l'urine et dans les selles. Toutefois, il semblerait que ni le PEM, ni l'estramustine, ni l'estromustine ne sont éliminés dans l'urine. Dans les selles cependant, l'estramustine et les autres métabolites ayant un pont ester-carbamate intact sont excrétés.

Effets hormonaux du phosphate sodique d'estramustine chez l'homme

Le phosphate d'estramustine administré par voie orale à une dose de 900 mg/jour pendant 14 jours a provoqué d'importantes chutes des niveaux plasmatiques de testostérone chez 10 patients auparavant traités à l'œstrogène et/ou ayant subi une orchidectomie et qui avaient tous eu une rechute du cancer de la prostate. Environ la moitié des patients ont eu une réaction au traitement sur le plan clinique. La baisse des niveaux de testostérone n'était pas reliée à la réaction clinique, mais l'effet clinique consécutif à la prise de phosphate sodique d'estramustine

pourrait être dû à la baisse des niveaux de testostérone, à l'inhibition de l'activité de la 5-alpha réductase et à l'effet cytotoxique local.

Chez 44 patients de sexe masculin, les niveaux de transcortine et de cortisol ont atteint des valeurs dépassant la normale. Les niveaux d'hormones observés au cours de la présente étude pourront servir d'indices fiables pour le suivi des patients qui prennent du phosphate d'estramustine.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

<i>Espèces</i>	<i>Voie</i>	<i>DL₅₀ mg/kg</i>
souris	p.o.	> 2 000
souris (m)	i.p.	383
souris (f)	i.p.	420
rat	p.o.	> 2 000
rat (m)	i.p.	337
rat (f)	i.p.	550

Les rats mâles qui ont reçu 750 et 2000 mg/kg par voie orale ou 264 mg/kg et plus par voie intrapéritonéale ont tous présenté une atrophie des organes reproducteurs 14 jours après le traitement. Nous avons aussi observé chez les rats mâles et femelles une diminution de la prise de poids proportionnelle à la dose administrée par voie orale ou intrapéritonéale.

Toxicité chronique

Étude de toxicité pendant un mois chez le rat

Le phosphate d'estramustine (sous forme de sel disodique) a été administré par voie orale à des rats par intubation à des doses de 0, 100, 200 ou 400 mg/kg/jour pendant un mois.

Chaque jour, nous avons noté leur poids, leur alimentation et nous avons effectué des dosages hématologiques et des analyses chimiques de sang. On a ensuite pratiqué une autopsie sur les rats et on a fait des observations histopathologiques sur le groupe contrôle et sur le groupe ayant reçu de fortes doses de phosphate d'estramustine (400 mg/kg/jour).

On a observé au sein de tous les groupes traités une perte de poids importante et une anémie sévère. Les mâles traités contractaient une lymphopénie et les femelles, une polynucléose. Chez quelques groupes traités, on retrouvait une augmentation du taux de la phosphatase alcaline et de la glutamopyruvique transaminase dans le sérum, une baisse du taux de cholestérol et une augmentation du taux des protéines sériques. À l'examen macroscopique, nous pouvions voir

que tous les groupes traités avaient une atrophie de la prostate, des testicules, des vésicules séminales, du thymus; ils avaient aussi une dilatation de l'utérus et un élargissement de l'hypophyse. L'examen histopathologique des sujets ayant reçu de fortes doses du médicament montrait une dilatation des capillaires sinusoides, la présence de vacuoles dans les hépatocytes et une hyperplasie des basophiles hypophysaires. Aucun examen histopathologique des organes reproducteurs n'a été réalisé.

Étude de la toxicité orale chez le rat pendant six mois

Le phosphate d'estramustine (sous forme de sel disodique) a été administré quotidiennement à des rats par voie orale, par intubation, pendant 26 semaines, à des doses de 0, 30, 100 ou 300 mg/kg/jour. On a pris en note les observations ophtalmoscopiques, l'apparence, la croissance et l'alimentation. Des analyses hématologiques, des tests de chimie clinique et des analyses d'urine ont été effectués après 1 mois, 2 mois, 3 mois et 6 mois. Des autopsies ont été pratiquées sur les rats afin de procéder à des examens macroscopique et microscopique.

Pendant la durée de l'étude, le taux de la mortalité des mâles était de 24 %, 37 % et 47 %, et celui des femelles était de 33 %, 58 % et 67 %, et ce, pour des doses de 30, 100 et 300 mg/kg/jour, respectivement. Chez les mâles la principale cause de mortalité était une pneumopathie tandis que chez les femelles la mortalité était principalement due à une pyométrie. Chez tous les groupes traités, il se produisait une perte de poids, une diminution de l'alimentation et une alopecie. On a pu observer également de l'anémie légère et une baisse du nombre de leucocytes. On a aussi remarqué une baisse des taux de cholestérol et une augmentation du taux de triglycérides et des protéines sériques, et ce, à tous les paliers de posologies. Il se produisait aussi une légère augmentation des taux sanguins d'azote uréique aux doses de 100 et de 300 mg/kg/jour.

Chez les femelles qui recevaient une dose de 300 mg/kg/jour, on a observé une augmentation des phosphatases alcalines sériques.

À l'autopsie, on observait une réduction importante du poids des gonades, de la prostate et des vésicules séminales ainsi qu'une augmentation de poids de l'utérus et de l'hypophyse et ce, chez tous les groupes traités. On a aussi observé une gynécomastie chez les mâles ayant reçu une dose de 100 et 300 mg/kg/jour et une prolifération des glandes mammaires chez les femelles, peu importe la dose reçue.

On a observé une augmentation de la pigmentation de l'épithélium des reins, des glandes surrénales, du foie et des ganglions lymphatiques. Dans la rate, on a pu observer une hémossidérine et une augmentation de l'érythropoïèse.

Nous pensons que les œstrogènes ont été responsables de la mortalité des femelles ayant présenté une pyométrie, une diminution de l'alimentation et de la croissance, une baisse des taux de cholestérol et une augmentation du taux de triglycérides, une augmentation du poids de l'utérus et de l'hypophyse, des changements de pigmentation et des altérations à la rate.

La mortalité des mâles ayant contracté une pneumopathie, une alopecie, une lymphopénie et une atrophie des ganglions lymphatiques peut aussi être attribuable à l'activité œstrogénique.

Mutagénicité et cancérogénicité

Nous savons que les moutardes azotées sont mutagènes. Toutefois, le pouvoir mutagène du phosphate disodique d'estramustine n'a pas pu être démontré par la méthode d'AMES réalisée avec ou sans un surnageant d'homogénat de foie.

L'administration d'œstrogènes à long terme à certaines espèces animales a augmenté les fréquences d'apparition des tumeurs des seins, de l'hypophyse et du foie. Aucune étude sur la cancérogénicité du phosphate disodique d'estramustine n'a encore été réalisée.

ÉTUDES SUR LA REPRODUCTION

Étude sur les effets toxiques du phosphate d'estramustine chez les fœtus de rat et de lapin

Le phosphate d'estramustine (sous forme de sel disodique) en solution dans de l'eau distillée a été administré par voie orale, par intubation, à des rats et à des lapins. Les rats ont reçu des doses de 0,01, 0,04, 0,2, 1, 5, 15, 30, 100, ou 300 mg/kg/jour entre le 7^e jour et le 15^e jour de la gestation. Les lapines ont reçu des doses quotidiennes de 5, 30, 100 ou 300 mg/kg entre le 7^e jour et le 18^e jour de la gestation.

Chez le fœtus de rat, la résorption du phosphate d'estramustine (sous forme de sel disodique) a été totale pour des doses de 5 mg/kg/jour et plus. À une dose de 1 mg/kg/jour, une portée sur trois a manifesté une absorption totale; les deux autres portées semblaient normales. Pour les doses inférieures ou égales à 0,2 mg/kg/jour, les vitesses de résorption semblaient normales. Mise à part une perte de poids chez les rates porteuses, nous n'avons observé aucune anomalie externe ni réaction indésirable chez les fœtus qui ont survécu.

Chez la lapine, les doses de 5 mg/kg/jour et plus de phosphate d'estramustine (sous forme de sel disodique) ont été totalement résorbées et ont provoqué une perte de poids.

Les résultats montrent que les effets toxiques du phosphate sodique d'estramustine sur le fœtus apparaissent lorsque la dose administrée est de 0,2 à 1 mg/kg/jour chez la rate et de moins de 5 mg/kg/jour chez la lapine.

Étude tératologique chez les rats

Le phosphate d'estramustine (sous forme de sel disodique) en solution a été administré par voie orale, par intubation, à des rates à des doses de 0, 0,1, 0,5, 1 et 2 mg/kg/jour entre le 7^e jour et le 15^e jour de la gestation. On pratiquait ensuite une opération césarienne sur 20 des rates du groupe tandis qu'on laissait les 10 autres rates mener à terme leur gestation afin de pouvoir étudier les ratons à leur naissance.

Dans le groupe qui a subi une opération césarienne, on a observé une augmentation nette de la vitesse de résorption et une diminution du nombre de petits chez les femelles ayant reçu une dose de 2 mg/kg/jour. Une augmentation non significative des vitesses de résorption a été observée chez les femelles qui ont reçu des doses de 0,5 et 1 mg/kg/jour.

Pour une dose de 0,1 mg/kg/jour, la vitesse de résorption était comparable à celle des contrôles. Il n'y a pas eu de différence significative entre l'incidence des mortalités fœtales ou le poids moyen des fœtus des groupes contrôles et ceux des groupes traités. Aucune augmentation des anomalies des tissus mous externes ou du squelette n'a été constatée.

Dans le groupe dont la gestation a été menée à terme, on a observé une diminution du nombre de petits chez les femelles ayant reçu une dose de 2 mg/kg/jour. Les femelles qui ont reçu des doses inférieures semblaient normales. À l'autopsie, on n'a remarqué aucune anomalie des viscères ou du squelette chez les petits.

En conclusion, nous pouvons dire que le phosphate d'estramustine est fœtotoxique chez la rate lorsque la dose administrée est supérieure ou égale à 2 mg/kg/jour. De faibles effets fœtotoxiques ont été observés chez les rates qui ont reçu des doses de 0,5 et 1 mg/kg/jour. Toutefois, aucune anomalie n'a été observée lorsque la dose administrée était de 0,1 mg/kg/jour.

IRRITATION

Action du phosphate d'estramustine administré par voie orale sur le tractus gastro-intestinal du chien

Le phosphate d'estramustine (sous forme de sel disodique) a été administré à des chiens à une dose de 400 mg/kg/jour (de 31 mg à 37 mg/kg) pendant 5 à 14 jours surtout afin d'évaluer l'irritation gastro-intestinale. On a réalisé des analyses de chimie clinique et des dosages hématologiques au début de l'étude puis quatre fois au cours de l'étude. Tous les animaux ont survécu jusqu'à la fin de l'étude après laquelle ils ont été sacrifiés et examinés macroscopiquement; certains de leurs tissus ont été examinés au microscope.

Au cours de la première semaine, on a observé une agranulocytose. Vers la fin de l'étude, on a observé une thrombocytopénie. À l'autopsie, on a pu observer une hyperémie de l'intestin et, chez un seul chien, de légères hémorragies sous-mucosales. Les changements macroscopiques ont été attribués aux variations hématologiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Burleson, GR and Pollard, M. Chemotherapy of spontaneous transplantable prostatic adenocarcinomas in lobund wistar rats. *Fed Proc* (1976) 35: 624.
2. Catane, R *et al.* Oral estramustine phosphate: prolonged therapy for advanced carcinoma of prostate. *NY State J Med* (1976) 76: 1978-1981.
3. Forshell, GP *et al.* The absorption metabolism, and excretion of estracyt (NSC 09199) in patients with prostatic cancer. *Invest Urology* (1976) 14(2):128-131.
4. Fredholm, B *et al.* Effects of estramustine phosphate (Estracyt[®]) on growth DMBA-induced mammary tumors in rats. *Acta Pharmacol Toxicol* (1974) 35 (suppl) :I.
5. Franchimont, P *et al.* Radioimmunoassay of prostatic acid phosphatase: validation and clinical application. *Int J Cancer* (1983) 31: 149-155.
6. Gunnarsson PO and Forshell GP. Clinical pharmacokinetics of estramustine phosphate. *Urology* (1984) 23:22-27.
7. Hartley-Asp B. Estramustine-induced mitotic arrest in two human prostatic carcinoma cell lines DU145 and PC-3. *Prostate* (1984) 5:93-110.
8. Hoisaeter, PA. Studies on hormone-cytostatic complexes in the cytoplasm of rat prostatic gland. *Invest Urol* (1974) 12: 33-37.
9. Kanje M, Deinum J, Wallin M, Ekström P, Edström A and Hartley-Asp B. Effect of estramustine phosphate on the assembly of isolated bovine brain microtubules and fast axonal transport in the frog sciatic nerve. *Cancer Res* (1985) 45:2234-2239.
10. Kjaer, TB *et al.* Effect of estramustine phosphate on plasma testosterone during treatment of carcinoma of prostate. *Urol* (1975) 5(6):802-804.
11. Leistenschneider, W. Control of response to estramustine phosphate therapy through cytology and DNA analysis of cell nuclei in a prospective study. *Urology* (1984) 23(suppl):81-88.
12. Loening, SA *et al.* Comparison of estramustine phosphate, methotrexate, and cis-platinum in patients with advanced, hormone refractory prostate cancer. *J Urol* (1983) 129: 1001-1006.
13. Mittelman, A *et al.* Extended therapy of stage D carcinoma of the prostate with oral estramustine phosphate. *J Urol* (1976) 115:409-412.
14. Mittelman, A. Effect of previous treatment on Estracyt response in advanced stage D prostatic carcinoma. *Urology* (1984) 23 (suppl):78-80.

15. Nilsson, I *et al.* Inhibition by estramustine phosphate on estradiol and androgen binding in benign and malignant prostate in humans. *Urol* (1976) 8(2): 118-121.
16. Sandberg, AA *et al.* Prostatic cancer - transcortin levels during treatment with estramustine phosphate. *Urol* (1975) 6(1):17-21.
17. Slack, NH *et al.* Clinical toxicity and long-term results of Emcyt[®] therapy for prostate cancer. *Urology* (1984) 23 (suppl):73-77.
18. Tew KD and Stearns ME. Hormone-independent, non-alkylating mechanism of cytotoxicity for estramustine. *Urol Res* (1987) 15:155-160.
19. Toulouse, J *et al.* Intérêt de l'estrामustine phosphate dans le traitement des adénocarcinomes prostatiques œstrogéno-résistants. *J Urol* (Paris) (1984) 90:27-33.
20. Welvaart, K. Palliative treatment with oral estracyt in disseminated prostatic carcinoma. *Arch Chirag Neerlan* (1975) 27: 193.
21. Welvaart, K *et al.* Stage D prostatic carcinoma: survival rate in relapsed patients following new forms of palliation. *Urol* (1974) 4:283.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr^rEMCYT phosphate sodique d'estramustine

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée par suite de l'homologation d'EMCYT pour la vente au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'EMCYT. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

EMCYT est utilisé pour le traitement du cancer métastatique de la prostate chez les patients dont la maladie ne répond pas à l'hormonothérapie.

Les effets de ce médicament :

EMCYT interfère avec la croissance des cellules tumorales et peut contribuer à ralentir la croissance des cellules cancéreuses de la prostate.

Les circonstances où il est déconseillé de prendre ce médicament :

Ne prenez pas EMCYT si :

- vous êtes allergique au phosphate sodique d'estramustine, à l'estradiol, à la moutarde azotée ou à tout autre ingrédient des capsules EMCYT;
- vous souffrez d'une maladie du foie grave;
- vous souffrez d'une maladie cardiaque grave;
- vous souffrez d'une inflammation des veines (thrombophlébite) ou de troubles de la coagulation du sang.

L'ingrédient médicinal :

Le phosphate sodique d'estramustine.

Les ingrédients non médicinaux importants :

Les capsules EMCYT contiennent aussi les ingrédients non médicinaux suivants : laurylsulfate de sodium, silice (colloïdale anhydre), stéarate de magnésium, talc.

La présentation :

EMCYT est offert en capsules dosées à 140 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes
 § **EMCYT doit être utilisé sous la supervision d'un médecin expérimenté dans l'administration de médicaments anticancéreux.**

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser EMCYT si :

- § vous souffrez ou avez déjà souffert d'une maladie du foie grave;
- § vous souffrez ou avez déjà souffert de troubles de la coagulation du sang;
- vous avez des antécédents d'accident vasculaire cérébral ou de maladie cardiaque;
- vous avez les jambes enflées ou souffrez d'insuffisance cardiaque;
- vous faites de l'hypertension (tension artérielle élevée);
- vous souffrez d'une maladie osseuse associée à des taux élevés de calcium;
- § vous souffrez de troubles rénaux;
- § vous êtes diabétique.

Les patients à qui on administre des agents chimiothérapeutiques, y compris EMCYT, ne devraient pas recevoir de vaccin vivant, ni être en contact avec des personnes ayant reçu un vaccin vivant, car cela pourrait occasionner des infections graves ou même la mort.

Un patient de sexe masculin et sa partenaire de sexe féminin doivent employer une méthode contraceptive efficace puisque EMCYT peut causer du tort à l'enfant à naître.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre tout autre médicament, y compris des médicaments en vente libre, des vitamines ou des herbes médicinales.

Médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec EMCYT :

- antidépresseurs tricycliques;
- suppléments ou antiacides qui contiennent du calcium ou des substances laitières;
- inhibiteurs de l'ECA (médicaments utilisés pour faire baisser la pression sanguine).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle :

La dose recommandée d'EMCYT est de 14 mg par kg de poids corporel par jour, fractionnés en 3 ou 4 prises.

Les capsules doivent être prises lorsque l'estomac est vide, au moins 1 heure avant ou 2 heures après les repas.

Les capsules devraient être prises avec un verre d'eau. Ne pas prendre EMCYT avec du lait, des produits laitiers ou des médicaments qui contiennent du calcium (antiacides, par exemple).

Surdosage :

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité d'EMCYT, et ce, même en l'absence de symptômes, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre votre médicament, sautez la dose oubliée et prenez la dose suivante comme d'habitude. Ne prenez pas plus d'une dose à la fois.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Effets secondaires possibles :

- Nausées, vomissements, diarrhée, troubles gastro-intestinaux
- Somnolence, fatigue
- Maux de tête
- Confusion
- Faiblesse musculaire
- Dysfonctionnement érectile
- Perte d'intérêt pour le sexe (baisse de la libido)
- Distension mammaire, sensibilité ou douleur aux seins

Si l'un ou l'autre de ces effets vous incommode de façon importante, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Comme EMCYT peut fausser les résultats des analyses sanguines, votre médecin déterminera quand se feront les prises de sang et en interprétera les résultats.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Très fréquent	Nausées, vomissements, diarrhée, malaises d'estomac	√		
	Insuffisance cardiaque (symptômes comprenant des difficultés respiratoires)			√
	Anémie (fatigue, baisse d'énergie, faiblesse, essoufflement)		√	
	Diminution du nombre de globules blancs (infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes grippaux)		√	
	Œdème (rétention liquidienne, enflure)		√	
	Trouble du foie (jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit)		√	
Fréquent	Crise cardiaque (douleur thoracique soudaine ou intense)			√
	Caillot sanguin (douleur, rougeur, chaleur, enflure de la jambe)			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien	Cessez de prendre le médicament
Diminution du nombre de plaquettes (ecchymoses (bleus), saignement, fatigue et faiblesse)		√
Peu fréquent AVC (mal de tête soudain ou grave, confusion, faiblesse ou engourdissement dans les bras et les jambes, troubles de la vue)		√
Fréquence inconnue Réaction allergique, anaphylaxie, œdème angioneurotique (démangeaisons, éruptions cutanées, urticaire, enflure, sensation de serrement dans la poitrine, difficultés à respirer)		√
Ischémie cardiaque (diminution de l'apport d'oxygène au cœur accompagnée de symptômes tels qu'une douleur ou une sensation de serrement dans la poitrine et des essoufflements)		√
Dépression (tristesse)		√
Hypertension (maux de tête, étourdissements, vision floue, nausées, vomissements, douleur à la poitrine, essoufflement)		√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise d'EMCYT, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver à une température de 2 à 25 °C.
Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

La déclaration de tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada peut contribuer à améliorer l'utilisation sécuritaire des produits de santé par les Canadiens. Votre déclaration peut permettre d'identifier d'autres effets secondaires et de faire changer les renseignements relatifs à la sécurité du produit.

Trois façons de déclarer :

- Aller sur le site Web de MedEffet (www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- Composer le 1-866-234-2345 (sans frais)
- Remplir un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur et le faire parvenir :
 - par télécopieur : 1-866-678-6789 (sans frais)
 - par la poste : Programme Canada Vigilance Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Des étiquettes préaffranchies et le formulaire sont disponibles sur le site Web de MedEffet.

REMARQUE : Veuillez consulter votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge de vos effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne prodigue pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, à l'adresse www.pfizer.ca ou en communiquant avec le Service de l'information pharmaceutique du promoteur, Pfizer Canada Inc., au 1-800-463-6001.

Pfizer Canada Inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 10 décembre 2015