

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

Metastron TM
Chlorure de strontium (⁸⁹Sr)

37 Mbq/mL

Radiopharmaceutique Thérapeutique

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

Amersham Health Inc.
1166 South Service Road West
Oakville, Ontario
L6L 5T7

Date de préparation:
29 janvier 2004

Control No.: 089395

10 FEB 2004

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

AMetastron® 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 13,4 à 20,1 mg de chlorure de strontium. La concentration radioactive est de 37 MBq, soit 1 mCi/mL, et l'activité spécifique est de 3,33 à 5,00 MBq, soit 90 à 135 uCi/mg Sr. Le pH de la solution est de 4 à 7.

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: ⁸⁹Sr (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

Les hormones 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 déprimants 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 les os proliférants⁸. En plus, le strontium-89 est conservé de façon efficace dans les lésions métastatiques osseuses, alors qu'il est rejeté dans les os normaux avec une demi-vie initiale de 14 jours.

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

Des essais cliniques ont tenté de démontrer le taux de réponse au AMetastron® 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

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

CONTRE-INDICATIONS

AMetastron® est contre-indiqué chez les patients souffrant d'incontinence significative.

MISES EN GARDE

AMetastron® 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. Une toxicité hématologique bénigne est souvent observée suivant l'administration de AMetastron®. 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 étroitement les valeurs hématologiques des patients.

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 AMetastron®.

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 12 jours, il n'est pas recommandé d'administrer AMetastron® aux patients ayant une brève espérance de vie.

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 fœtus, 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 l'évaluation du rapport risques/ bienfaits suggère l'administration de AMetaston® chez des femmes qui allaitent, ces dernières doivent alors cesser l'allaitement.

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 AMetaston® chez les sujets appartenant à ce groupe d'âge.

PRÉCAUTIONS

Les précautions habituelles exigées pour la manipulation d'un produit radioactif doivent être observées.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

AMetaston® 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 AMetaston®.

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* ICPR 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* AICRP 53.¹¹

DATE DE PÉREMPTION

AMetastron® 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. **Sung. 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.