

## Capécitabine (Xeloda<sup>MD</sup>)

### Introduction

La capécitabine est un pro-médicament du 5-fluorouracile (5-FU) appartenant à la nouvelle classe des carbamates de fluoropyrimidines. Elle possède deux avantages par rapport au 5-FU par perfusion intraveineuse. Premièrement, son administration par voie orale permet d'obtenir l'activité antinéoplasique et la tolérabilité d'une perfusion intraveineuse de 5-FU, sans avoir les inconvénients et les complications de la voie intraveineuse associés à la perfusion continue d'un traitement avec le 5-FU. Deuxièmement, la capécitabine est activée principalement au niveau tumoral et permet d'obtenir une concentration plus élevée de 5-FU dans la tumeur, limitant du même coup l'exposition des tissus sains à de fortes concentrations de 5-FU<sup>(1)</sup>.

### Mécanisme d'action

La molécule de capécitabine est absorbée intacte, rapidement et presque complètement à travers la muqueuse gastro-intestinale. Elle est ensuite transformée en 5-FU (molécule active) suite à trois réactions enzymatiques (Figure 1)<sup>(1-4)</sup>.

Figure 1 : Bioactivation de la capécitabine

CPT	→ 5'-DFCR par une carboxyestérase hépatique
5'-DFCR	→ 5'-DFUR par la cytidine-désaminase principalement au foie et dans les <b>tissus tumoraux</b>
5'-DFUR	→ 5-FU par la thymidilate-phosphorylase principalement au foie et dans les <b>tissus tumoraux</b>

CPT : capécitabine

5'-DFCR : 5'-désoxy-5-fluorocytidine

5'-DFUR : 5'-désoxy-fluorouridine

Puisque le médicament est activé de façon plus spécifique au niveau intratumoral, on obtient une concentration de 5-FU plus élevée dans la tumeur par rapport aux autres tissus. Par exemple, après l'administration de capécitabine chez des patients avec un cancer colorectal, les concentrations de 5-FU étaient 2,5 fois plus élevées que dans les tissus sains adjacents ou 14 fois plus élevées que dans le plasma<sup>(1)</sup>. Le mécanisme antitumoral de la capécitabine est le même que celui du 5-FU<sup>(4)</sup>. Une fois la cascade de bioactivation terminée, le 5-FU est transformé intracellulairement en 5-fluoro-2'-déoxyuridilate et en fluorouridinotriphosphate, métabolites interférant avec la synthèse de l'ADN et l'ARN des cellules.

### Indication

La capécitabine est indiquée au Canada dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique résistant au paclitaxel<sup>(4)</sup>. La capécitabine a reçu l'approbation pour cette indication suite à trois études de phase II<sup>(4)</sup>. Une seule de ces trois études a été publiée<sup>(5)</sup>, les autres ne sont disponibles que sous forme de résumés<sup>(6,7)</sup>.

Il s'agit d'une étude ouverte de phase II multicentrique ayant pour but de déterminer l'efficacité et la sécurité de la capécitabine dans le traitement du cancer du sein métastatique réfractaire au traitement avec du paclitaxel. Cette étude comprenait 162 patientes dont 135 avaient une maladie « mesurable » et 27 avaient une maladie « non mesurable » (ex : effusion pleurale). Parmi ces 162 femmes, 100 % avaient reçu du paclitaxel, 91 % avaient reçu une anthracycline et 82 % avaient reçu une chimiothérapie comprenant du 5-FU antérieurement. Les patientes recevaient 2510 mg/m<sup>2</sup>/jr de capécitabine en doses fractionnées aux 12 heures pendant deux semaines suivies d'une semaine de repos (cycle de trois semaines).

Chez les 135 patientes avec une maladie mesurable, le taux de réponse a été de 20 % (IC95 % : 14-28 %), dont trois réponses complètes et 24 réponses partielles. Chez 54 patientes (40 %), la maladie est demeurée stable, alors que chez 46 patientes (34 %) elle a progressé au cours des six premiers mois de traitement avec la capécitabine. Parmi les patientes ayant répondu : 37 % avaient eu un échec à deux traitements de chimiothérapie, 63 % à trois traitements de chimiothérapie et 63 % avaient déjà reçu du 5-FU. La durée moyenne de la réponse est de 241 jours. La réponse se produit généralement après six à 12 semaines de traitement, mais une réponse s'est produite après 245 jours de traitement. Le temps médian pour la progression chez l'ensemble des patientes est de 93 jours (IC95 % : 84-106 jours) et la survie médiane est de 384 jours.

**Tableau I : Autres études ayant mené à l'approbation de la capécitabine dans le traitement du cancer du sein métastatique.**

Phase II, ouverte Randomisée Groupes parallèles	N=95 (Patientes n'ayant jamais reçue de chimiothérapie exceptée néo-adjuvante)	N=62 CPT 2510 mg/m <sup>2</sup> /jr PO. X 2 sem, puis repos X 1 sem  N=33 CMF 600/40/600 mg/m <sup>2</sup> /jr IV Q 3 sem.	TR : CPT : 25 % (IC95 % :14-37 %) CMF :16 % (IC95 % :5-33 %)  Délai médian avant progression CPT : 132 jours CMF : 94 jours
Phase II, ouverte Randomisée Groupes parallèles	N= 42 (Maladie ayant progressé sous traitement avec une anthracycline)	N=22 CPT intermittent 2510 mg/m <sup>2</sup> /jr PO X 2 sem, puis repos X 1 sem ou CPT continue 1331 mg/m <sup>2</sup> /jr, PO X 6 sem de suite.  N=20 Taxol <sup>MD</sup> 175 mg/m <sup>2</sup> /jr IV Q 3 sem.	TR : CPT interm. : 36 % (IC95 % :17-59 %) Dont 3 RC  CPT continue : non disponible Taxol <sup>MD</sup> : 21 % (IC95 % :6-46 %) Dont aucune RC  Délai médian avant progression : CPT interm. : 92 jours Taxol <sup>MD</sup> : 95 jours

CPT : capécitabine

CMF : cyclophosphamide/méthotrexate/5-FU

TR : taux de réponse

RC : réponse complète

La capécitabine est présentement en étude dans le traitement de tumeurs solides réfractaires, notamment des tumeurs gastriques, colorectales, pancréatiques, rénales et des adénocarcinomes d'origine primaire inconnue. Une indication potentielle de traitement avec la capécitabine serait le traitement du cancer colorectal avancé, une étude de phase II ayant permis d'observer 28 % de réponse chez ces patients. Des données préliminaires rapportent aussi une certaine efficacité chez des patients avec un cancer colorectal résistant au 5-FU<sup>(8,9)</sup>.

## Contre-indication et mise en garde

La capécitabine est contre-indiquée lors d'allergie connue au 5-FU<sup>(4)</sup>. La prudence est de mise chez les patients avec un déficit suspecté en l'enzyme dihydropyrimidine-déshydrogénase responsable du métabolisme du 5-FU. Aucune donnée n'est actuellement disponible quant à l'usage de la capécitabine lors de grossesse, d'allaitement ou chez les personnes de moins de 18 ans<sup>(4)</sup>.

## Caractéristiques pharmacocinétiques

**Tableau II : Effet de la nourriture sur les paramètres pharmacocinétiques de la capécitabine et son métabolite actif, le 5-FU.**

	T max	Effet de la nourriture		
		C max et SSC	T max	T ½
CPT	1.5 heure	↓	↑	↔
5-FU	2 heures	↓	↑	↔

CPT : capécitabine

T max : temps pour atteindre la concentration maximale

Cmax : concentration maximale

SSC : surface sous la courbe

T ½ : temps de demi-vie d'élimination

Étant donné le manque d'informations sur la signification clinique de ces variations pharmacocinétiques, il est recommandé d'administrer la capécitabine avec de la nourriture tel que dans les essais cliniques publiés<sup>(10)</sup>. La capécitabine et ses métabolites sont faiblement liés aux protéines plasmatiques (60 %). La capécitabine est largement métabolisée en 5-FU tel que décrit plus tôt. Environ 70 % du médicament est retrouvé dans l'urine sous forme de métabolites<sup>(4)</sup>. Lors d'insuffisance hépatique légère à modérée ou d'une insuffisance rénale légère, aucun ajustement n'est nécessaire. L'ajustement posologique lors d'une insuffisance sévère ou d'une insuffisance rénale modérée à sévère n'est pas déterminé<sup>(4)</sup>. Chez les patients âgés de plus de 65 ans, aucun ajustement posologique n'est nécessaire mais un suivi étroit des réactions indésirables est recommandé, principalement au niveau digestif<sup>(4)</sup>.

## Réactions indésirables

Lors de diarrhées, d'un syndrome d'érythème palmo-plantaire ou lors d'une hyperbilirubinémie, des modifications de dosage sont nécessaires et détaillées dans la monographie du produit<sup>(4)</sup>.

Parmi les autres réactions indésirables, on retrouve la myélosuppression, celle-ci ayant toutefois une faible incidence et étant beaucoup moins fréquente en comparaison avec le 5-FU en perfusion continue (anémie 0,2 %; neutropénie 0,5 %; leucopénie 0,2 %; pancytopenie 0,2 %; dépression médullaire 0,2 %)<sup>(4)</sup>. Au cours d'une étude sur l'efficacité et la sécurité de la capécitabine dans le traitement du cancer du sein métastatique, les effets indésirables se produisant précocement, c'est-à-dire dans le premier mois de traitement étaient : les nausées, les vomissements et les stomatites. La diarrhée et le syndrome d'érythème palmo-plantaire apparaissaient plus tardivement<sup>(5)</sup>.

**Tableau III : Réactions indésirables se produisant à une fréquence plus grande que 5 % au cours des études cliniques avec la capécitabine<sup>(4)</sup>.**

Effets secondaires	Stade*		
	I-IV (%)	III (%)	IV (%)
<b>DIGESTIFS</b>			
- diarrhées**	48,4	10,5	1,6
- nausées	44,0	3,7	--
- vomissements	25,6	3,2	0,4
- stomatites	22,8	3,7	0,2
- douleurs abdominales	11,2	3,0	--
- constipation	9,3	0,5	--
- douleurs abdominales supérieures	7,4	0,4	--
- dyspepsie	5,6	0,2	--
<b>CUTANÉS</b>			
- syndrome d'érythème palmo-plantaire**	44,6	12,8	--
- dermatite	10,2	0,5	--
- éruptions érythémateuses	7,4	--	--
- sécheresse	7,5	0,2	--
<b>NEUROLOGIQUES</b>			
- céphalées	6,7	0,5	--
- paresthésies	5,6	--	--
<b>DÉSORDRES MÉTABOLIQUES</b>			
- anorexie	10,5	1,6	--
- diminution de l'appétit	7,4	0,4	--
<b>AUTRES</b>			
- fatigue	24,4	3,5	--
- pyrexie	10,0	0,4	--
- faiblesse	5,1	1,1	--

\* Selon la classification de l'INCC.

\*\* effets indésirables limitant la dose<sup>(4)</sup>.

## Interactions

La capécitabine est peu liée aux protéines plasmatiques et n'est ni inhibiteur ni inducteur des isoenzymes du cytochrome P450, in vivo et in vitro. Aucune interaction notable n'est rapportée avec le produit à ce jour<sup>(4)</sup>.

## Posologie

La posologie recommandée est de 2500 mg/m<sup>2</sup>/jr per os en deux prises données aux 12 heures pendant deux semaines consécutives

suivies d'une période de repos d'une semaine, en cycle de trois semaines<sup>(2,4)</sup>.

## Présentation et coût

La capécitabine est commercialisée sous le nom de Xeloda<sup>MD</sup> par la compagnie Hoffman-La Roche, depuis août 1998. Xeloda<sup>MD</sup> est disponible en comprimé de 150 mg (1,83 \$/comprimé) et de 500 mg (6,10 \$/comprimé). Ce médicament est inscrit sous la catégorie médicament d'exception à la Régie de l'assurance-maladie du Québec. Aucune précaution particulière n'est nécessaire lors de la manipulation des comprimés intacts de Xeloda<sup>MD</sup>.

## Conclusion

Actuellement, le traitement du cancer du sein métastatique est palliatif. Habituellement, le traitement de première ligne est un CMF. Les taxanes ou une anthracycline produisent des taux de réponse intéressants en 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> ligne. Si un échec survient à ces agents, la vinorelbine et le 5-FU + leucovorin peuvent être utilisés<sup>(11)</sup>.

L'efficacité de la capécitabine dans le traitement du cancer du sein métastatique résistant au paclitaxel et/ou une anthracycline se compare avec celles de la vinorelbine et du 5-FU+leucovorin. Un avantage majeur de la capécitabine est son administration par voie orale qui permet le traitement en ambulatoire de ces patientes. Par contre, le coût d'un cycle de capécitabine (780 \$/3 semaines) est supérieur aux coûts d'un cycle de vinorelbine (550 \$/3 semaines) et de 5-FU (25 \$/3 semaines).

En conclusion, la capécitabine représente une alternative orale efficace dans le traitement du cancer du sein métastatique résistant au paclitaxel. Toutefois, ce n'est que par des études randomisées que la place de la capécitabine dans le traitement du cancer du sein métastatique pourra être définie avec certitude.

**Préparé par :** Mme Marie-Claude Brisson, B.Pharm. M.Sc.\*

**Révisé par :** Mme Michèle Plante, pharmacienne CHUQ pavillon L'Hôtel-Dieu de Québec et Dr Félix Couture, hémato-oncologue, CHUQ pavillon L'Hôtel-Dieu de Québec

*\*Mme Brisson était résidente au CHUQ - Pavillon l'Hôtel-Dieu de Québec au moment de la rédaction. Elle est maintenant pharmacienne au CHUQ - Pavillon CHUL.*

## Références :

1. Pazdur R, Hoff PM, Medgyesy D et al. The Oral Fluorouracil Prodrugs. *Oncol* 1998;12(suppl 7) : 39-43.
2. Budman DR, Meropol NJ, Reigner B et al. Preliminary Studies of Novel Oral Fluoropyrimidine Carbamate : Capecitabine. *J Clin Oncol* 1998; 16 : 1795-1802.

3. Craig AB, Winer EP. Oral 5-FU Analogues in the Treatment of Breast Cancer. *Oncol* 1998;12(suppl 7) : 39-43.
4. Hoffmann-La Roche Limitée. *Xeloda<sup>MD</sup>* : monographie du produit. Mississauga. 1998
5. Blum JL, Jones SE, Buzdar AU, et al. Multicenter Phase II Study of Capecitabine in Paclitaxel-Refractory Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17 :485-93.
6. O'Shaughnessy J, Moiseyenko V, Bell D et al. A randomized phase II study of Xeloda (Capecitabine) vs CMF as first line chemotherapy of breast cancer in women aged >55 years. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17 :103a [abstract].
7. O'Reilly SM, Moiseyenko V, Talbot DC, et al. A randomized phase II study of Xeloda<sup>MD</sup> (capecitabine) VS paclitaxel in breast cancer patients failing anthracycline therapy. *Am Soc Clin Oncol Proc* 1998 ; 17 : 163a. [abstract].
8. Von Hoff DD. Promising New Agents for Treatment of Patients With Colorectal Cancer. *Sem Oncol*. 1998; 25 (suppl 11) : 47-52.
9. Punt CJA. New Drugs in the Treatment of Colorectal Carcinoma. *Cancer*. 1998; 83 : 679-89.
10. Reigner B, Verweij J, Dirix L, et al. Effect of Food on the Pharmacokinetics of Capecitabine and Its Metabolites following Oral Administration in Cancer Patients. *Clin Cancer Res*. 1998; 4 : 941-8.
11. de Valeriola D, Awada A, Roy J.A, et al. Breast Cancer Therapies in Development : A Review of their Pharmacology and Clinical Potential. *Drugs* 1997; 54: 385-413.

## QUININE INTRAVEINEUSE CONTRE LA MALARIA

Depuis plusieurs années, le seul traitement parentéral accessible pour le traitement de la malaria était la quinidine. Santé Canada a récemment désigné 12 hôpitaux canadiens « *Centre d'excellence pour la lutte antipaludéenne* ». Ces centres seront les seuls dépositaires de dichlorhydrate de quinine pour administration parentérale. Ce réseau est coordonné par le Dr Kevin Kain du Toronto General Hospital. Au Québec, les centres d'excellence désignés sont l'Hôpital Général de Montréal du Réseau McGill et le CHUL du CHUQ.

### **Procédure pour l'obtention de dichlorhydrate de quinine 600mg/10ml (498 mg base/ml) pour le CHUL.**

Information à communiquer :

- Médecin faisant la demande de quinine IV;
- Initiales du patient;
- Sexe;
- Poids (si disponible);
- Adresse de votre établissement, personne au nom de qui le colis doit être envoyé et numéro de téléphone.

### **Pour joindre l'infectiologue :**

**Les jours de semaine de 8h à 16h.**

(418) 656-4141 poste 47882 ou (418) 654-2705

**Les soirs, nuits, jours fériés et fins de semaine.**

(418) 654-2777 et demander l'infectiologue de garde.

### **Pour joindre le pharmacien :**

**Les jours de semaine de 8h à 22h. La fin de semaine et jours fériés de 8h30 à 17h.**

(418) 656-4141 poste 47818 ou poste 47057

**Les soirs après 22h, nuits, jours fériés et fins de semaine après 17h.**

(418) 654-2777 et demander le pharmacien de garde.

### **Pour de plus amples renseignements**

Dre Louise Côté  
Service et laboratoire de microbiologie  
CHUQ – CHUL Local S-413  
Tél : (418) 656-4141 poste 47882  
Fax : (418) 654-2147  
Courriel : [micro.pchul@chuq.ulaval.qc.ca](mailto:micro.pchul@chuq.ulaval.qc.ca)

Luc Bergeron, pharmacien  
Département de pharmacie  
CHUQ - CHUL Local S-210  
Tél : (418) 656-4141 poste 47916  
Fax : (418) 654-2775  
Courriel : [luc.bergeron@chuq.qc.ca](mailto:luc.bergeron@chuq.qc.ca)

**N.B. Faire signaler l'infectiologue (ou le pharmacien) de garde si vous ne pouvez entrer en contact avec les personnes ci-haut désignées.**

*Toute reproduction, en tout ou en partie, de cette publication ne doit être faite que sous autorisation écrite du pharmacien coordonnateur du Centre d'information sur le médicament*