

C ampto®

Denominación de la especialidad

Campto® 40 mg/2 ml, concentrado para solución para perfusión

Campto® 100 mg/5 ml, concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Campto® 40 mg/2 ml, concentrado para solución para perfusión

Cada vial de 2 ml contiene 40 mg de clorhidrato de irinotecán (DCI) trihidratado.

Campto® 100 mg/5 ml, concentrado para solución para perfusión

Cada vial de 5 ml contiene 100 mg de clorhidrato de irinotecán (DCI) trihidratado.

El concentrado contiene 20 mg/ml de clorhidrato de irinotecán trihidratado (equivalente a 17,33 mg/ml de irinotecán).

Lista de excipientes, en 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Campto® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal avanzado:

- en combinación con 5-fluoruracilo y ácido folínico en pacientes sin una quimioterapia anterior para la enfermedad avanzada
- en monoterapia para pacientes en los que ha fracasado un régimen de tratamiento establecido que contiene 5-fluoruracilo

4.2. Posología y Forma de Administración

Sólo para adultos. La perfusión de **Campto®** se debe realizar en una vena periférica o central.

- Dosis recomendada

En monoterapia (en pacientes previamente tratados):

La dosis recomendada es de 350 mg/m² de **Campto®** administrados en perfusión intravenosa, durante un período de 30 a 90 minutos cada tres semanas (ver **6.6. Instrucciones de uso/manipulación y 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**).

En terapia combinada (en pacientes no tratados previamente):

La seguridad y eficacia de **Campto®** en combinación con 5-fluorouracilo (5-FU) y ácido folínico (AF) ha sido estudiada, con la siguiente pauta de administración (ver **5.3. Propiedades farmacodinámicas**):

- **Campto®** y 5-FU/AF cada 2 semanas
La dosis recomendada de **Campto®** es 180 mg/m², administrada en perfusión intravenosa cada 2 semanas durante un período de 30 a 90 minutos, seguido de perfusión con ácido folínico y 5-FU.

- Ajustes de dosis

Campto® debe ser administrado después de una recuperación adecuada de todos los acontecimientos adversos de grado 0 ó 1 en la clasificación NCI-CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) y cuando la recuperación de la diarrea relacionada con el tratamiento sea completa.

Al comienzo de la siguiente perfusión, la dosis de **Campto®** y 5-FU cuando proceda, debe reducirse de acuerdo con el peor grado de acontecimiento adverso observado en la perfusión previa. El tratamiento debe ser aplazado 1 ó 2 semanas para permitir la recuperación de los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento.

Debe aplicarse una reducción del 15 al 20% en la dosis de **Campto®** y/o 5-FU cuando proceda, en el caso de los siguientes acontecimientos adversos:

- toxicidad hematológica [neutropenia grado 4, neutropenia febril (neutropenia grado 3-4 y fiebre grado 2-4), trombocitopenia y leucopenia (grado 4)]
- toxicidad no hematológica (grado 3-4)

- Duración del tratamiento

El tratamiento con **Campto®** debe continuar hasta que haya una progresión objetiva de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

- Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática: En pacientes con el nivel de bilirrubina entre 1 y 1,5 veces el límite superior del rango normal (LSN) aumenta el riesgo de neutropenia grave. Por tanto, en este grupo de población se deben realizar recuentos sanguíneos completos con frecuencia. En estos pacientes se recomienda una dosis de 350 mg/m². Los pacientes con un nivel de bilirrubina por encima de 1,5 veces el límite superior del rango normal (LSN) no deben ser tratados con **Campto®** (ver **4.3. Contraindicaciones** y **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**).

Pacientes con insuficiencia renal: No se recomienda el uso de **Campto®** en pacientes con insuficiencia renal, dado que no se han llevado a cabo estudios en este grupo de población, (ver **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo** y **5.2. Propiedades farmacocinéticas**).

Ancianos: No se han realizado estudios farmacocinéticos específicos en ancianos. Sin embargo, se debe elegir con precaución la dosis en este grupo de población, debido a la mayor frecuencia de funciones biológicas disminuidas. Este grupo de población necesitará una vigilancia más intensa (ver **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**).

4.3. Contraindicaciones

Enfermedad inflamatoria crónica del intestino y/o obstrucción intestinal (ver **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**).

Historial de reacción de hipersensibilidad grave al clorhidrato de irinotecán trihidratado o a alguno de los excipientes del producto.

Durante el embarazo y la lactancia (ver **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo** y **4.6. Embarazo y lactancia**).

Nivel de bilirrubina >1,5 veces el límite superior del rango normal (ver **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**).

Pacientes con insuficiencia grave de la médula ósea.

Pacientes con estado general de la OMS >2.

Este medicamento contiene 45 mg de sorbitol como excipiente por ml. Puede causar molestias de estómago y diarrea. No debe utilizarse en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

El uso de **Campto®** debe restringirse a servicios especializados en la administración de quimioterapia y debe administrarse solamente bajo la supervisión de un médico especializado en el empleo de quimioterapia antineoplásica.

Dada la naturaleza e incidencia de efectos adversos, **Campto®** se prescribirá en los siguientes casos sólo tras haber analizado el beneficio esperado frente a los posibles riesgos terapéuticos:

- en pacientes con un factor de riesgo, en especial aquéllos con un estado general de la OMS = 2
- en los pocos casos en los que se prevea que los pacientes no van a seguir adecuadamente las recomendaciones para el manejo de acontecimientos adversos (necesidad de tratamiento inmediato antidiarreico prolongado junto con ingestión abundante de líquidos al aparecer la diarrea tardía). Se recomienda un estricto seguimiento hospitalario de dichos pacientes.

Habitualmente, cuando se administra **Campto®** en monoterapia, se prescribe en régimen de administración cada 3 semanas. Sin embargo, puede considerarse la pauta semanal (ver **5. Propiedades farmacológicas**) en pacientes que pudieran necesitar un mayor seguimiento o en aquellos que presenten, en particular, riesgo de neutropenia grave

Diarrea tardía

Los pacientes deben ser advertidos del riesgo de diarrea tardía, que puede aparecer después de 24 horas de la administración de **Campto®** y en cualquier momento antes de la administración del ciclo siguiente. En monoterapia, la mediana de tiempo de la primera deposición líquida fue en el día 5 después de la perfusión de **Campto®**. Estos pacientes deben informar rápidamente a su médico y comenzar inmediatamente el tratamiento adecuado.

El riesgo de diarrea aumenta en pacientes con previa irradiación abdominal/pélvica, pacientes con hiperleucocitosis basal y pacientes con estado general de la OMS grado ≥ 2 y mujeres. Si no es tratada de forma adecuada, la diarrea puede ser mortal, especialmente si el paciente tiene neutropenia concomitante.

Tan pronto aparezca la primera deposición líquida, el paciente debe beber importantes volúmenes de bebidas que contengan electrolitos y debe instituirse inmediatamente un tratamiento antidiarreico adecuado. Este tratamiento antidiarreico será prescrito por el departamento donde le haya sido administrado el ciclo de **Campto®**. Una vez fuera del hospital, los pacientes deben obtener la medicación prescrita para que puedan tratar la diarrea tan pronto como aparezca. Además, deben informar inmediatamente a su médico o al hospital donde se le haya suministrado **Campto®**, de si aparece dicha diarrea y cuándo ocurre.

El tratamiento antidiarreico actualmente recomendado es dosis elevadas de loperamida (una primera toma de 4 mg y luego 2 mg cada 2 horas). Este tratamiento debe continuarse durante 12 horas después de la última deposición líquida y no debe modificarse. La loperamida no deberá administrarse a estas dosis durante más de 48 horas consecutivas debido al riesgo de provocar íleo paralítico, ni tampoco durante menos de 12 horas.

Si la diarrea va acompañada de neutropenia grave (recuento de neutrófilos <500 células/mm³), debe administrarse de modo profiláctico un antibiótico de amplio espectro además del tratamiento antidiarreico.

Además del tratamiento antibiótico, se recomienda la hospitalización para el tratamiento de la diarrea en los siguientes casos:

- diarrea acompañada de fiebre.
- diarrea grave (que requiera hidratación por vía intravenosa).
- diarrea que persista más de 48 horas después del comienzo de la terapia con altas dosis de loperamida.

No se debe instaurar ninguna administración profiláctica de loperamida, incluso en pacientes que presentaron diarrea tardía en ciclos previos.

En los pacientes que hayan presentado una diarrea grave se recomienda una reducción de la dosis en los ciclos siguientes (ver **4.2 Posología y Forma de administración**).

-Hematología

Durante el tratamiento con **Campto®**, se recomienda monitorizar semanalmente los recuentos sanguíneos completos. Los pacientes deben ser advertidos del riesgo de neutropenia y la importancia de la aparición de fiebre. Toda neutropenia febril (temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$ y recuento de neutrófilos ≤ 1000 células/mm³) debe ser objeto de un tratamiento de urgencia en medio hospitalario, con antibióticos de amplio espectro por vía intravenosa.

En pacientes con acontecimientos adversos graves de tipo hematológico, se recomienda reducir la dosis en administraciones posteriores (ver **4.2. Posología y forma de administración**).

En pacientes con diarrea grave hay mayor riesgo de infecciones y de toxicidad hematológica. En estos pacientes debe realizarse un recuento completo de células sanguíneas.

Pacientes con insuficiencia hepática

Antes del inicio del tratamiento y antes de cada ciclo debe realizarse un control de la función hepática.

En pacientes con insuficiencia hepática (nivel de bilirrubina entre 1 y 1,5 veces el LSN y transaminasas más de 5 veces el LSN), hay un elevado riesgo de desarrollar neutropenia grave o neutropenia febril y deben ser estrechamente monitorizados.

Los pacientes con el nivel de bilirrubina por encima de 1,5 veces el LSN no deben ser tratados con **Campto®** (ver

4.3. Contraindicaciones).

Náuseas y vómitos

Antes de cada tratamiento con **Campto®** se recomienda el tratamiento profiláctico con antieméticos. Son frecuentes las náuseas y vómitos en los pacientes sometidos a tratamiento con **Campto®**. Aquellos pacientes que presenten vómitos asociados a diarrea tardía deberán ser hospitalizados para ser tratados lo antes posible.

Síndrome colinérgico agudo

En caso de síndrome colinérgico agudo, que se define como diarrea precoz y por un conjunto de síntomas tales como sudoración, dolor abdominal, lagrimeo, miosis e hipersalivación, conviene administrar sulfato de atropina (0,25 mg por vía subcutánea) si no hay contraindicaciones clínicas (ver **4.8. Reacciones adversas**). Debe tenerse precaución en pacientes con asma. Cuando se haya observado un síndrome colinérgico grave y agudo, se recomienda la administración profiláctica de sulfato de atropina en las subsiguientes dosis de **Campto®**.

Ancianos

En este grupo de población se debe tener precaución en la elección de la dosis debido a la mayor frecuencia de funciones biológicas disminuidas, en especial la función hepática (ver **4.2. Posología y forma de administración**).

Pacientes con obstrucción intestinal

Estos pacientes no deben ser tratados con **Campto®** hasta que se produzca una recuperación de la obstrucción intestinal (ver **4.3. Contraindicaciones**).

Pacientes con insuficiencia renal

No se han realizado estudios en este grupo de población (ver **4.2. Posología y forma de administración** y **5.2. Propiedades farmacocinéticas**).

Otros

Se han observado casos poco frecuentes de insuficiencia renal, hipotensión ó fallo circulatorio en pacientes que hayan sufrido episodios de deshidratación asociada a diarrea y/o vómitos, o sepsis

Durante el tratamiento y al menos tres meses después de la finalización del tratamiento deben tomarse medidas anticonceptivas.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se puede rechazar la posibilidad de interacción entre el irinotecán y agentes bloqueantes neuromusculares. Los fármacos con actividad anticolinesterasa pueden prolongar los efectos bloqueantes neuromusculares del suxametonio y el bloqueo neuromuscular de fármacos no despolarizantes puede ser antagonizado.

4.6. Uso durante embarazo y lactancia

Embarazo

No hay información sobre la utilización de **Campto®** en la mujer embarazada.

Campto® ha demostrado ser embriotóxico, fetotóxico y teratógeno en la rata y en el conejo. En consecuencia, no se debe administrar **Campto®** en la mujer embarazada (ver 4.3. **Contraindicaciones** y 4.4. **Advertencias y precauciones especiales de empleo**).

Mujeres en edad fértil

A las mujeres en edad fértil que sean tratadas con **Campto®** se les debe aconsejar evitar el embarazo (ver 4.4. **Advertencias y precauciones especiales de empleo**) y deben informar inmediatamente a su médico en caso de éste tenga lugar (ver 4.3. **Contraindicaciones** y 4.4. **Advertencias y precauciones especiales de empleo**).

Lactancia

¹⁴C-irinotecán ha sido detectado en la leche de ratas en periodo de lactancia. En el hombre no se conoce si el irinotecán es excretado a través de la leche. En consecuencia, dada la posibilidad de reacciones adversas en niños lactantes, la lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con **Campto®** (ver 4.3. **Contraindicaciones**).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria

Los pacientes deben ser advertidos de la posibilidad de mareos o alteraciones visuales dentro de las 24 horas siguientes a la administración de **Campto®**, siendo aconsejado no conducir vehículos ni manejar maquinaria si aparecen dichos síntomas.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas consideradas posible o probablemente relacionadas con la administración de **Campto®** han sido analizadas en una población de 765 pacientes a la dosis recomendada de 350 mg/m² en monoterapia y en 145 pacientes tratados con **Campto®** en terapias combinadas con 5FU/AF en pauta de administración cada 2 semanas a la dosis recomendada de 180 mg/m².

Gastrointestinal

Diarrea tardía

La diarrea (sobrevenida después de las 24 horas tras la administración) constituye una toxicidad limitante para la dosis de **Campto®**.

En monoterapia:

La diarrea grave aparece en el 20% de los pacientes que siguieron las recomendaciones del manejo de la diarrea. Entre los ciclos evaluables, el 14% mostraron diarrea grave. La mediana del tiempo de aparición de las primeras heces líquidas tras la perfusión de **Campto®** fue de 5 días.

En terapia combinada

La diarrea grave aparece en el 13,1% de los pacientes que siguieron las recomendaciones del manejo de la diarrea. Entre los ciclos evaluables, el 3,9% mostraron diarrea grave.

Se ha informado de casos raros de colitis pseudo-membranosa, uno de los cuales se documentó bacteriológicamente (*Clostridium difficile*).

Náuseas y vómitos

En monoterapia:

Las náuseas y vómitos fueron graves en aproximadamente el 10% de los pacientes tratados con antieméticos.

En terapia combinada:

se observó una menor incidencia de náuseas y vómitos graves (2,1% y 2,8% de los pacientes, respectivamente).

Otros efectos gastrointestinales

Se ha informado de la aparición de episodios de deshidratación frecuentemente asociados a diarrea y/o vómitos.

Se ha observado constipación relacionada con **Campto®** y/o loperamida en menos del 10% de los pacientes tratados con monoterapia y sólo en el 3% de los pacientes tratados con terapia combinada.

Ocasionalmente han aparecido casos de obstrucción intestinal, íleo o hemorragia gastrointestinal. Muy raras veces se ha comunicado un aumento transitorio de la amilasa y de la lipasa. Se han producido casos raros de perforación intestinal.

Otros efectos leves incluyen anorexia, dolor abdominal y mucositis.

Hematología

La neutropenia es un efecto tóxico limitante de la dosis. La neutropenia fue reversible y no acumulativa; la mediana de aparición del nadir fue de 8 días tanto en monoterapia como en terapia combinada.

En monoterapia: se observó neutropenia en un 78,7% de los pacientes, siendo grave (neutrófilos <500 células/mm³) en un 22,6% de los pacientes. El 18% de los ciclos evaluables mostró un recuento de neutrófilos inferior a 1000 células/mm³, incluyendo un 7,6% con <500 neutrófilos/mm³. Habitualmente se había alcanzado la recuperación total para el día 22.

Se informó de fiebre con neutropenia grave en el 6,2% de los pacientes y en el 1,7% de los ciclos.

Episodios de infección aparecen en un 10,3% de los pacientes (2,5% de los ciclos) y se asociaron con neutropenia grave en un 5,3% de los pacientes (1,1% de los ciclos) desencadenándose la muerte en 2 casos.

Se ha observado anemia aproximadamente en el 58,7% de los pacientes (hemoglobina <8 g/dl en el 8% de los casos y <6,5 g/dl en el 0,9%)

Se observó trombocitopenia (< 100000 células/mm³) en el 7,4% de los pacientes y en el 1,8% de los ciclos, siendo un 0,9% los pacientes que presentaron una tasa de plaquetas ≤ 50000/mm³ y un 0,2% de los ciclos.

Casi todos los pacientes mostraron recuperación para el día 22.

En terapia combinada:

Se observó neutropenia en un 82,5% de los pacientes, siendo grave (neutrófilos <500 células/mm³) en un 9,8% de los pacientes

El 67,3% de los ciclos evaluables mostró un recuento de neutrófilos inferior a 1000 células/mm³, incluyendo un 2,7% con <500 neutrófilos/mm³

Habitualmente se había alcanzado la recuperación total para el día 7-8

Se informó de fiebre con neutropenia grave en el 3,4% de los pacientes y en el 0,9% de los ciclos.

Episodios de infección aparecen en un 2% de los pacientes (0,5% de los ciclos) y se asociaron con neutropenia grave en un 2,1% de los pacientes (0,5% de los ciclos) desencadenándose la muerte en 1 caso.

Se comunicó anemia en el 97,2% de los pacientes (2,1% con hemoglobina < 8 g/dl).

Se observó trombocitopenia (< 100000 células/mm³) en el 32,6% de los pacientes y en el 21,8% de los ciclos

No se ha observado trombocitopenia grave (< 50000 células/mm³).

Se informó de un caso de trombocitopenia periférica con anticuerpos antiplaquetarios en la experiencia postcomercialización.

Síndrome colinérgico agudo

Se ha observado síndrome colinérgico agudo grave transitorio en el 9% de los pacientes tratados con monoterapia y sólo en el 1,4% de los pacientes tratados con terapia combinada. Los síntomas principales se describieron como diarrea temprana y un conjunto de síntomas tales como dolor abdominal, conjuntivitis, rinitis, hipotensión, vasodilatación, sudoración, escalofríos, malestar, mareo, alteraciones visuales, miosis, lagrimeo e hipersalivación, durante la perfusión de **Camppto®** o en las 24 horas siguientes. Estos síntomas desaparecen después de la administración de atropina (ver **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**).

Trastornos del tejido de la piel y subcutáneos

La alopecia fue muy frecuente y reversible.

Trastornos generales y condiciones en el punto de administración

En un 12% de los pacientes tratados con monoterapia y en sólo el 6,2% de los pacientes tratados con terapia combinada, se observó fiebre en ausencia de infección sin neutropenia grave concomitante. La astenia fue grave en menos del 10% de los pacientes tratados con monoterapia y sólo en el 6,2% de los pacientes tratados con terapia combinada. La relación causal con **Camppto®** no ha sido claramente establecida. Se ha comunicado la aparición de reacciones cutáneas leves, alergia y reacciones de sensibilización en el lugar de la perfusión, aunque no han sido frecuentes.

Trastornos del sistema nervioso

En el periodo postcomercialización, se han notificado muy raras veces alteraciones transitorias del habla, asociadas a la perfusión de **Camppto®**. Se han notificado otras reacciones adversas de aparición temprana como parestesia.

Trastornos cardiovasculares

Se han observado casos poco frecuentes de hipotensión ó fallo cardiocirculatorio en pacientes con deshidratación asociada a diarrea y/o vómitos ó con sepsis.

Trastornos renales y urinarios

Se han observado casos poco frecuentes de insuficiencia renal en pacientes con deshidratación asociada a diarrea y/o vómitos ó con sepsis.

Trastornos respiratorios

Disnea de aparición temprana

Trastornos musculoesqueléticos

Contracción muscular o dolores abdominales de aparición temprana.

Resultados de laboratorio

En monoterapia, se han observado incrementos transitorios de leves a moderados en los niveles séricos de transaminasas, fosfatasa alcalina o bilirrubina en, respectivamente, el 9,2%, el 8,1% y el 1,8% de los pacientes, en ausencia de metástasis hepática progresiva.

Se han detectado aumentos transitorios de leves a moderados en los niveles séricos de creatinina en el 7,3% de los pacientes.

En terapia combinada, los niveles séricos transitorios (grados 1 y 2) de SGPT, SGOT, fosfatasa alcalina o bilirrubina fueron observados en el 15%, 11%, 11% y 10% de los pacientes, respectivamente, en ausencia de metástasis hepática progresiva. Se detectó grado 3 transitorio en el 0%, 0%, 0% y 1% de los pacientes, respectivamente. No se ha observado grado 4.

4.9. Sobredosificación

No se ha comunicado ningún caso de sobredosificación. En el curso de un ensayo fase I, los pacientes que recibieron dosis de hasta 750 mg/m² fueron objeto de una vigilancia especial. Las reacciones adversas más significativas fueron la neutropenia grave y la diarrea. Por tanto, en caso de sobredosificación, el paciente debe ser ingresado en una unidad especializada. No existe ningún antídoto conocido para **Campto®**.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Citostático inhibidor de la topoisomerasa I
Grupo farmacoterapéutico: L01G1A, código ATC: L01XX19

Datos experimentales

El irinotecán es un derivado semisintético de la camptotecina. Se trata de un agente antineoplásico que actúa como inhibidor específico de la ADN topoisomerasa I. El irinotecán es metabolizado en la mayoría de los tejidos por la carboxilesterasa a SN-38, que se ha revelado más activo que el irinotecán sobre la topoisomerasa I purificada y más citotóxico sobre varias líneas de células tumorales murinas o humanas. La inhibición de la ADN topoisomerasa I por el irinotecán o el SN-38 induce lesiones en las cadenas simples del ADN que bloquean la replicación del ADN y son responsables de la citotoxicidad. Esta actividad citotóxica está en función del tiempo y es específica de la fase S.

In vitro, el irinotecán y el SN-38 no son significativamente reconocidos por la P-glicoproteína MDR y ejercen efectos citotóxicos sobre líneas celulares resistentes a la doxorubicina y a la vinblastina.

Por otra parte, el irinotecán posee un amplio espectro de actividad antitumoral experimental in vivo sobre tumores murinos (adenocarcinoma PO3 del canal pancreático, adenocarcinoma mamario MA/16C, adenocarcinomas colónicos C38 y C51) y sobre xenoinjertos humanos (adenocarcinoma colónico Co-4, adenocarcinoma mamario Mx-1, adenocarcinomas gástricos ST-15 y SC-16). El irinotecán también es activo sobre tumores que expresan la P-glicoproteína MDR (leucemias P388 resistentes a vincristina o a doxorubicina).

El principal efecto farmacológico del irinotecán, además de su actividad antitumoral, es la inhibición de la acetilcolinesterasa.

Datos clínicos

En monoterapia:

Los ensayos clínicos en fase II/III se han realizado en más de 980 pacientes con un régimen de administración cada 3 semanas, con cáncer colorrectal metastásico en los que ha fracasado un régimen previo con 5-fluorouracilo. La eficacia de **Campto®** fue valorada en 765 pacientes con progresión documentada con 5-FU en el momento de entrada en el estudio.

	Fases III						
	Campto® frente a terapia de apoyo			Campto® frente a 5-FU			
	Campto® n = 183	Terapia de apoyo n = 90	Valores de p	Campto® n = 127	5-FU n = 129	Valores de p	
Supervivencia a los 6 meses sin progresión (%)	NA	NA		33,5*	26,7	p=0,03	
Supervivencia a los 12 meses (%)	36,2*	13,8	p=0,0001	44,8*	32,4	p=0,0351	

Mediana de la supervivencia (meses)		9,2*	6,5	p=0,0001	10,8*	8,5	p=0,0351
-------------------------------------	--	------	-----	----------	-------	-----	----------

NA: no aplicable

* Diferencia estadísticamente significativa

En los estudios en fase II, realizados en 455 pacientes con la pauta de administración cada 3 semanas, la supervivencia sin progresión a los 6 meses fue del 30% y la mediana de la supervivencia fue de 9 meses. La mediana del tiempo para la progresión fue de 18 semanas.

Adicionalmente, se llevaron a cabo estudios no comparativos en fase II en 304 pacientes con pauta de administración semanal, a una dosis de 125 mg/m² administrado en perfusión intravenosa de 90 minutos durante 4 semanas consecutivas seguidas de dos semanas de descanso. En estos estudios la mediana del tiempo para la progresión fueron de 17 semanas y la mediana de la supervivencia fue de 10 meses. Se ha observado un perfil de seguridad similar con el régimen de administración semanal en 193 pacientes con una dosis inicial de 125 mg/m² comparado con el régimen de administración cada 3 semanas. La mediana del tiempo de aparición de las primeras heces líquidas fue el día 11

En terapia combinada:

- Se realizó un estudio en fase III en 385 pacientes, sin tratamiento previo, con cáncer colorrectal metastásico, bien con el régimen de tratamiento cada 2 semanas (ver 4.2. Posología y forma de administración) ó el régimen de tratamiento semanal. En el régimen de tratamiento cada 2 semanas, en el día 1, la administración de 180 mg/m² de **Campto®** cada 2 semanas viene seguida de una perfusión con ácido folínico (200 mg/m² durante una perfusión intravenosa de 2 horas) y 5-FU (400 mg/m² en bolus intravenoso, seguido de 600 mg/m² durante una perfusión intravenosa de 22 horas). En el día 2, el ácido folínico y el 5-FU son administrados a las mismas dosis y pautas posológicas. En el régimen de administración semanal, la administración de 80 mg/m² de **Campto®** viene seguida de perfusión con ácido folínico (500 mg/m² durante una perfusión intravenosa de 2 horas) y después de 5-FU (2300 mg/m² durante una perfusión intravenosa de 24 horas) durante 6 semanas.

En el ensayo de terapia combinada con las 2 pautas descritas anteriormente, se evaluó la eficacia de **Campto®** en 198 pacientes tratados:

	Regímenes combinados (n = 198)		Régimen semanal (n=50)		Régimen cada 2 semanas (n=148)	
	CAMPTO + 5 FU/AF	5FU/FA	CAMPTO + 5 FU/AF	5FU/FA	CAMPTO + 5 FU/AF	5FU/FA
Tasa de respuesta (%)	40,8*	23,1*	51,2 *	28,6*	37,5*	21,6*
valores de p	p < 0,001		p = 0,045		p = 0,05	
Mediana del tiempo a la progresión (meses)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
valores de p	p < 0,001		NS		p = 0,001	
Mediana de la duración de la respuesta (meses)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
valores de p	NS		p = 0,043		NS	
Mediana de la duración de la respuesta y estabilización (meses)-	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
valores de p	p < 0,001		NS		p = 0,003	
Mediana del tiempo al fracaso del tratamiento (meses)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
Valores de p	p = 0,0014		NS		p < 0,001	
Mediana de la supervivencia	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
Valores de p	p = 0,028		NS		NS	

5 FU: 5-fluorouracilo

AF: ácido folínico

NS: no significativo

*: análisis de población por protocolo

Con el régimen de administración semanal, la incidencia de diarrea grave, fue del 44% en los pacientes tratados con **Campto®** en combinación con 5FU/FA y del 25,6% en los pacientes tratados con solo 5FU/FA. La incidencia de neutropenia grave (recuento de neutrófilos < 500 células/mm³) fue del 5,8% en los pacientes tratados con **Campto®**, en combinación con 5FU/FA y del 2,4% en los pacientes tratados con solo 5FU/FA.

Adicionalmente, la mediana del tiempo para el estado de deterioro fue significativamente mas larga en el grupo del **Campto®**, en combinación que en el grupo con solo 5FU/FA (p=0,046).

- En este estudio en fase III se evaluó la calidad de vida utilizando el cuestionario EORTC QLQ-C30. En los grupos tratados con **Campto®** el tiempo hasta un deterioro definitivo fue constantemente más tardío. La evolución fue ligeramente mejor, en la escala de estatus global/calidad de vida (QL), en el grupo de **Campto®** combinado, aunque no significativo, demostrando que puede alcanzarse la eficacia de **Campto®** combinado sin afectar a la calidad de vida.

Datos farmacocinéticos/farmacodinámicos

La intensidad de las principales toxicidades halladas con **Campto®** (p.ej, leuconeutropenia y diarrea), está relacionada con la exposición (AUC) al profármaco y al metabolito SN-38. Se observaron correlaciones significativas entre la toxicidad hematológica (disminución de glóbulos blancos y neutrófilos en el nadir) o intensidad de la diarrea y los valores de AUC del irinotecán y del metabolito SN-38 en monoterapia.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas del irinotecán y del SN-38 (su metabolito activo) han sido evaluadas en el curso de ensayos de fase I, en 60 pacientes tratados con la pauta de administración recomendada, es decir, perfusión intravenosa de 30 minutos a razón de 100 a 750 mg/m². El perfil cinético del irinotecán es independiente de la dosis. En los pacientes pertenecientes a los ensayos clínicos, las distintas pautas de administración investigadas fueron farmacocinéticamente similares.

El decrecimiento plasmático ha sido bifásico o trifásico. La semivida plasmática media de la primera fase del modelo trifásico fue de 12 minutos, la de la segunda fase de 2,5 horas y la semivida terminal de 14,2 horas. Las concentraciones plasmáticas medias del irinotecán y del SN-38, obtenidas al final de la perfusión con la dosis recomendada de 350 mg/m², fueron respectivamente de 7,7 µg/ml y de 56 ng/ml, con sus correspondientes áreas bajo la curva (AUC) de 34 µg.h/ml y 451 ng.h/ml. El volumen de distribución en el estado estacionario (Vss) era amplio y permaneció relativamente estable en relación con la dosis, con un valor medio de 157 l/m². El aclaramiento corporal total alcanzó una media de 15 l/h/m², sin variar de un ciclo a otro en el mismo paciente. Se observó una amplia variabilidad interindividual, que afectó en su mayoría a los parámetros farmacocinéticos del SN-38.

La excreción urinaria media en 24 horas del irinotecán y del SN-38 fue, respectivamente, el 19,9% y el 0,25% de la dosis administrada.

Se ha realizado un estudio farmacocinético en fase II con irinotecán en 72 pacientes.

Los parámetros farmacocinéticos estimados mediante un modelo limitado de muestreo resultaron similares a los estimados en los estudios de fase I.

La unión in vitro a proteínas plasmáticas para el irinotecán y el SN-38 se encontraba en torno al 65% y al 95%, respectivamente.

Los datos farmacocinéticos sugieren una ausencia de efecto de la coadministración de 5-FU/AF sobre el comportamiento del irinotecán.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

El irinotecán y el SN-38 se han revelado mutágenos in vitro en el test de aberración cromosómica en las células de ovario de hámster chino, así como en el test in vivo del micronúcleo en ratón.

Sin embargo, en el test de Ames no se ha evidenciado ningún efecto mutágeno.

No se comunicaron tumores relacionados con el tratamiento 91 semanas después del final del tratamiento, en ratas tratadas una vez a la semana durante 13 semanas con una dosis máxima de 150 mg/m² (que es menos de la mitad de la dosis recomendada en el hombre).

Se han realizado estudios de toxicidad a dosis única y dosis repetida con **Campto®** en ratón, rata y perro. Los principales efectos tóxicos fueron observados en el sistema hematopoyético y linfático. En perros, se informó de diarrea tardía asociada con atrofia y necrosis focal de la mucosa intestinal. También se detectó alopecia en perros.

La gravedad de estos efectos es dependiente de la dosis y reversible.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Relación de excipientes

D-sorbitol, ácido láctico, hidróxido sódico (ajuste del pH a 3,5) y agua para inyectables.

6.2. Incompatibilidades

Se desconocen.

No se debe mezclar con otras medicaciones.

6.3. Período de validez

El período de validez de los viales sin abrir es de 36 meses.

La solución de **Campto®** debe utilizarse inmediatamente después de su reconstitución, ya que no contiene conservantes antibacterianos. Si la reconstitución y la dilución se realizan en condiciones asépticas estrictas (p.ej, en una campana de flujo laminar), la solución de **Campto®** debe utilizarse (perfusión finalizada) en 12 horas tras la apertura del vial si se almacena a temperatura ambiente (15-25° C), o en 24 horas si es mantenida a 2-8° C.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Los viales de **Campto®** concentrado para solución para perfusión deben conservarse protegidos de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del recipiente

Campto® 40 mg/2 ml, concentrado para solución para perfusión:

1 vial de 2 ml de vidrio ámbar con cierre de goma (halobutilo) recubierto con teflón en su cara interna.

Campto® 100 mg/5 ml, concentrado para solución para perfusión:

1 vial de 5 ml de vidrio ámbar con cierre de goma (halobutilo) recubierto con teflón en su cara interna.

6.6. Instrucciones de uso/manipulación y eliminación (si es necesario)

Como otros agentes antineoplásicos, **Campto®** debe ser preparado y manipulado con precaución. Es indispensable utilizar gafas de protección, máscara y guantes.

En caso de contacto cutáneo con la solución de **Campto®** a diluir o con la solución a perfundir, lavar inmediatamente y de forma intensiva con agua y jabón.

Si la solución de **Campto®** a diluir o la solución a perfundir entrara en contacto con membranas mucosas, se debe lavar inmediatamente con agua.

Preparación de la solución intravenosa a perfundir:

Al igual que cualquier otro medicamento inyectable, LA SOLUCIÓN DE **CAMPTO®** DEBE SER PREPARADA ASÉPTICAMENTE (ver **6.3. Período de validez**).

Si se observa cualquier precipitado en los viales o después de la reconstitución, debe desecharse el producto de acuerdo con los procedimientos habituales para agentes citotóxicos. Con ayuda de una jeringa graduada, extraer del vial la cantidad necesaria de solución de **Campto®**, en condiciones de asepsia, e inyectarla en una bolsa o frasco de perfusión de 250 ml conteniendo una solución de cloruro sódico al 0,9% o de glucosa al 5%. Mezclar cuidadosamente la solución a perfundir mediante rotación manual.

Eliminación:

Todo el material utilizado para la dilución y la administración debe ser destruido de acuerdo con los procedimientos hospitalarios normalizados aplicables a agentes citotóxicos.

7. NOMBRE Y DOMICILIO SOCIAL DEL TITULAR

AVENTIS PHARMA S.A.
Avenida de Leganés, 62
28925 Alcorcón (Madrid)