

Infección neutro-péncia	--	1,8	--	0	--	2,2
TRASTORNOS GENERALES EN EL CUERPO:						
Astenia	70,2	19,5	64,4	11,9	69,1	13,9
Dolor	30,7	3,1	26,9	3,6	22,9	2,2
Fiebre	42,2	1,7	32,4	3,6	43,5	0,4
Infección	22,2	0	16,0	1,4	13,9	0,4
METABOLICOS Y NUTRICIONALES:						
↑ bilirrubina	87,6	7,1	92,2	8,2	83,9	7,2
DERMATOLOGICOS:						
Dermatitis exfoliativa	0,9	0	3,2	0,5	0	0
Rash cutáneo	19,1	0	26,5	0,9	14,3	0,4
Alopecia ^b	43,1	--	26,5	--	46,1	--
RESPIRATORIOS:						
Disnea	27,6	6,3	16,0	0,5	22,0	2,2
Tos	26,7	1,3	18,3	0	20,2	0,4
Neumonía	6,2	2,7	1,4	1,0	3,6	1,3
NEUROLOGICOS:						
Mareos	23,1	1,3	16,4	0	21,1	1,8
Somnolencia	12,4	1,8	4,6	1,8	9,4	1,3
Confusión	7,1	1,8	4,1	0	2,7	0
CARDIOVASCULARES:						
Vasodilatación	9,3	0,9	5,0	0	9,0	0
Hipotensión	5,8	1,3	2,3	0,5	5,8	1,7
Eventos tromboemb- bólicos ^c	9,3	--	11,4	--	5,4	--

^a *Grado de toxicidad de los eventos adversos, basado en los Criterios Comunes de Toxicidad (CTC) del Instituto Nacional de Cáncer (NCI). (versión 1.0)*

^b *Pérdida total del cabello = Grado 2*

^c *Incluyen: angina de pecho, trombosis arterial, infarto cerebral, accidente cerebrovascular, tromboflebitis profunda, embolia de las extremidades inferiores, paro cardíaco, infarto de miocardio, isquemia de miocardio, trastornos vasculares periféricos, embolia pulmonar, muerte súbita, tromboflebitis, trombosis, trastornos vasculares.*

Estudio 2: Porcentaje (%) de Pacientes que Experimentaron Eventos Adversos Clínicamente Relevantes en las Terapias Combinadas ^a

	Estudio 2				
Eventos adversos	Irinotecan + 5-FU/LV día de infusión 1&2, cada 2 semanas N= 145	5-FU/LV día de infusión 1&2, cada 2 semanas N=143			
	Grado 1-4	Grado 3&4	Grado 1-4	Grado 3&4	
Valores totales de eventos adversos	100	72,4	100	39,2	
GASTROINTESTINALES:					
Diarrea					
Tardía	72,4	14,4	44,8	6,3	
Grado 3	--	10,3	--	4,2	
Grado 4	--	4,1	--	2,1	
Síndrome colinérgico ^b	28,3	1,4	0,7	0	
Náuseas	66,9	2,1	55,2	3,5	
Dolor abdominal	17,2	2,1	16,8	0,7	
Vómitos	44,8	3,5	32,2	2,8	
Anorexia	35,2	2,1	18,9	0,7	
Constipación	30,3	0,7	25,2	1,4	
Mucositis	40,0	4,1	28,7	2,8	
HEMATOLOGICOS:					
Neutropenia	82,5	46,2	47,9	13,4	
Grado 3	--	36,4	--	12,7	
Grado 4	--	9,8	--	0,7	
Leucopenía	81,3	17,4	42,0	3,5	
Anemia	97,2	2,1	90,9	2,1	
Fiebre neutropénica	--	3,4	--	0,7	
Trombocitopenia	32,6	0	32,2	0	
Infección neutropénica	--	2,1	--	0	
TRASTORNOS GENERALES EN EL CUERPO:					
Astenia	57,9	9,0	48,3	4,2	
Dolor	64,1	9,7	61,5	8,4	
Fiebre	22,1	0,7	25,9	0,7	
Infección	35,9	7,6	33,6	3,5	
METABOLICOS Y NUTRICIONALES:					
↑ Bilirrubina	19,1	3,5	35,9	10,6	
DERMATOLOGICOS:					
Síndrome de pies y manos	10,3	0,7	12,6	0,7	
Signos cutáneos	17,2	0,7	20,3	0	
Alopecia ^c	56,6	--	16,8	--	
RESPIRATORIOS:					
Disnea	9,7	1,4	4,9	0	

CARDIOVASCULARES:				
Hipotensión	3,4	1,4	0,7	0
Eventos tromboembólicos ^d	11,7	--	5,6	--

^a *Grado de toxicidad de los eventos adversos, basado en los Criterios Comunes de Toxicidad (CTC) del Instituto Nacional de Cáncer (NCI). (versión 1.0)*

^b *Incluyen: rinitis, hipersalivación, miosis, lagrimeo, diaforesis, sofocos, calambres abdominales o diarrea (que generalmente se producen durante o dentro de las primeras horas posteriores a la administración de Irinotecan).*

^c *Pérdida total del cabello = Grado 2*

^d *Incluyen: angina de pecho, trombosis arterial, infarto cerebral, accidente cerebrovascular, tromboflebitis profunda, embolia de las extremidades inferiores, paro cardíaco, infarto de miocardio, isquemia de miocardio, trastornos vasculares periféricos, embolia pulmonar, muerte súbita, tromboflebitis, trombosis, trastornos vasculares.*

Agente único en el tratamiento de segunda línea:

Esquema de dosis semanal: En tres estudios clínicos realizados para evaluar el esquema de dosis semanal, Irinotecan fue administrado a 304 pacientes con carcinoma metastático de colon o recto que había recurrido o progresado después de recibir una terapia con 5-FU. Diecisiete de los pacientes murieron dentro de los 30 días posteriores a su administración. En cinco casos (1.6%, 5/304), las muertes fueron consideradas potencialmente relacionadas con el fármaco. Estos cinco pacientes experimentaron una variedad de eventos médicos, que son efectos conocidos del Irinotecan. Uno de estos pacientes murió de sepsis neutropénica sin fiebre. La fiebre neutropénica ocurrió en otros nueve pacientes (3,0%); éstos se recuperaron con el cuidado de soporte. Ciento diecinueve (39.1%) de los 304 pacientes fueron hospitalizados un total de 156 veces debido a eventos adversos; 81 (26.6%) pacientes fueron hospitalizados debido a eventos considerados como relacionados con la administración de Irinotecan. Las razones principales para la hospitalización relacionada con el fármaco fueron diarrea, con o sin náuseas y/o vómitos (18,4%); neutropenia/leucopenia, con o sin diarrea y/o fiebre (8,2%); y náuseas y/o vómitos (4,9%). Durante el ciclo de tratamiento y en los ciclos subsiguientes se realizaron ajustes en las dosis de Irinotecan, con base en la tolerancia individual del paciente. La primer dosis de por lo menos uno de los ciclos se redujo en el 67% de los pacientes que habían iniciado los estudios con una dosis inicial de 125 mg/m². En el 32% de los ciclos iniciados con 125 mg/m² fue necesario reducir la dosis. Las razones más comunes para la disminución de la dosis fueron la diarrea tardía, neutropenia y leucopenia. Trece pacientes (4.3%) suspendieron el tratamiento con Irinotecan debido a eventos adversos. Los eventos adversos que se detallan en la siguiente tabla se basan en la experiencia de los 304 pacientes que participaron en los tres estudios clínicos realizados, que fueron evaluados sobre un esquema de dosis semanal.

Eventos Adversos Ocurridos en >10% de los 304 Pacientes con Carcinoma Metastásico de Colon o Recto ^a que habían recibido terapia previa.

	% de pacientes reportados	
Sistema corporal ^a y eventos adversos	Grados 1-4 del NCI	Grados 3 & 4 del NCI
GASTROINTESTINALES:		
Diarrea (tardía) ^b	88	31
7-9 deposiciones/día (grado 3)	¼	(16)
≥10 deposiciones/día (grado 4)	¼	(14)
Náuseas	86	17
Vómitos	67	12
Anorexia	55	6
Diarrea (temprana) ^c	51	8
Constipación	30	2
Flatulencia	12	0
Estomatitis	12	1
Dispepsia	10	0
HEMATOLOGICOS:		
Leucopenia	63	28
Anemia	60	7
Neutropenia	54	26
500 a <1000/mm ³ (grado 3)	¼	(15)
<500/mm ³ (grado 4)	¼	(12)
TRASTORNOS GENERALES EN EL CUERPO:		
Astenia	76	12
Calambres/dolor abdominal	57	16
Fiebre	45	1
Dolor	24	2
Dolor de cabeza	17	1
Dolor de espalda	14	2
Escalofríos	14	0
Infecciones menores ^d	14	0
Edema	10	1
Agrandamiento abdominal	10	0
METABOLICOS & NUTRICIONALES:		
Disminución del peso corporal	30	1
Deshidratación	15	4
Incremento de la fosfatasa alcalina	13	4
Incremento de la aspartatoaminotransferasa (AST)	10	1
DERMATOLOGICOS:		
Alopecia	60	NA ^e
Sudoración	16	0
Rash cutáneo	13	1
RESPIRATORIOS:		
Disnea	22	4
Tos	17	0
Rinitis	16	0
NEUROLOGICOS:		
Insomnio	19	0
Mareos	15	0
CARDIOVASCULARES:		
Vasodilatación (Enrojecimiento)	11	0

^a *Grado de toxicidad de los eventos adversos, basado en los Criterios Comunes de Toxicidad (CTC) del Instituto Nacional de Cáncer (NCI). (versión 1.0)*

^b *Ocurre > 24 horas después de la administración de Irinotecan.*

^c *Ocurre ≤ 24 horas después de la administración de Irinotecan.*

^d *Principalmente, Infecciones del tracto respiratorio superior.*

^e *No aplicable; pérdida total del cabello = grado 2 del NCI*

Como agente único administrado cada 3 semanas:

Un total de 535 pacientes con cáncer colorrectal metastásico cuya enfermedad había progresado después de la terapia previa con 5-FU participaron en los dos estudios de fase III: 316 recibieron Irinotecan, 129 recibieron 5-FU, y 90 recibieron el mejor tratamiento de soporte. Once pacientes (3.5%) tratados con Irinotecan murieron dentro de los treinta días posteriores al tratamiento. En tres de los casos (1%, 3/316), las muertes se relacionaron potencialmente a la administración del fármaco y se atribuyeron a infección neutropénica, diarrea grado 4, y astenia, respectivamente. Un paciente (0,8 %, 1/129) tratado con 5-FU murió dentro de los treinta días posteriores al tratamiento; esta muerte se atribuyó a la diarrea grado 4. Las hospitalizaciones debidas a eventos adversos severos, relacionados o no con la administración de Irinotecan, ocurrieron en por lo menos el 60% (188/316) de los pacientes que recibieron Irinotecan, en el 63% (57/90) de los pacientes que recibieron el mejor tratamiento de soporte, y en el 39% (50/129) de los pacientes que recibieron una terapia a base de 5-FU. El 8% de los pacientes tratados con Irinotecán y el 7% de los tratados con la terapia a base de 5-FU interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos. Los eventos adversos clínicamente más significativos (todos los grados, 1 a 4) entre los 316 pacientes tratados con Irinotecan fueron: diarrea (84%), alopecia (72%), náuseas (70%), vómitos (62%), síntomas colinérgicos (47%), y neutropenia (30%). La siguiente tabla enumera los eventos adversos de grado 3 y 4 reportados entre los pacientes que participaron en los dos estudios realizados, en los que se evaluó el esquema de dosis única administrada cada tres semanas.

Porcentaje de Pacientes que Experimentaron Eventos Adversos de Grado 3 & 4 en los Estudios Comparativos de la Terapia con Irinotecan administrado como Agente Único cada 3 Semanas ^a

	Estudio 1		Estudio 2	
Eventos Adversos	Irinotecan N=189	B5C^bN=90	Irinotecan N=127	5-FU N=129
TOTAL de Eventos Adversos de Grado 3/4	79	67	69	54
GASTROINTESTINALES:				
Diarrea	22	6	22	11
Vómitos	14	8	14	5
Náuseas	14	3	11	4
Dolor abdominal	14	16	9	8
Constipación	10	8	8	6
Anorexia	5	7	6	4
Mucositis	2	1	2	5
HEMATOLOGICOS:				
Leucopenia/Neutropenia	22	0	14	2
Anemia	7	6	6	3
Hemorragia	5	3	1	3
Trombocitopenia	1	0	4	2
Infección:				
Sin neutropenia de Grado 3/4	8	3	1	4
Con neutropenia de Grado 3/4	1	0	2	0
Fiebre:				
Sin neutropenia de Grado 3/4	2	1	2	0
Con neutropenia de Grado 3/4	2	0	4	2
TRASTORNOS GENERALES EN EL CUERPO:				
Dolor	19	22	17	13
Astenia	15	19	13	12
METABOLICOS Y NUTRICIONALES:				
Hepáticos ^c	9	7	9	6
DERMATOLOGICOS:				
Síndrome de pies y manos	0	0	0	5
Signos cutáneos ^d	2	0	1	3
RESPIRATORIOS ^e	10	8	5	7
NEUROLOGICOS ^e	12	13	9	4
CARDIOVASCULARES ^g	9	3	4	2
OTROS ^h	32	28	12	14

^a *Grado de toxicidad de los eventos adversos, basado en los Criterios Comunes de Toxicidad (CTC) del Instituto Nacional de Cáncer (NCI). (versión 1.0)*

^b *B5C = mejor tratamiento de soporte.*

^c *Los trastornos hepáticos incluyen ascitis e ictericia.*

^d *Los signos cutáneos incluyen las erupciones cutáneas.*

^e *Los trastornos respiratorios incluyen disnea y tos.*

^f *Los trastornos neurológicos incluyen la somnolencia.*

^g *Los trastornos cardiovasculares incluyen arritmias, isquemia, y disfunción cardíaca mecánica.*

^h *Entre otros eventos adversos se incluyen: lesión accidental, hepatomegalia, síncope, vértigo, y pérdida de peso.*

Descripción de las Reacciones Adversas:

Gastrointestinales: las náuseas, los vómitos, y la diarrea son eventos adversos frecuentes después de la administración de Irinotecan y pueden resultar graves. Las náuseas y los vómitos generalmente se producen durante o poco tiempo después de la infusión de Irinotecan. En los estudios clínicos llevados a cabo para evaluar el esquema de dosificación cada tres semanas, el tiempo medio para el inicio de la diarrea tardía fue de 5 días después de la infusión de Irinotecan. En los estudios clínicos realizados para evaluar el esquema de dosificación semanal, el tiempo medio para el inicio de la diarrea tardía fue de 11 días después de la administración de Irinotecan. Para los pacientes que empezaron el tratamiento con una dosis de 125 mg/m² administrada semanalmente, la duración media de cualquier grado de diarrea tardía fue de 3 días. Entre aquellos pacientes tratados con una dosis semanal de 125 mg/m² que experimentaron diarrea tardía de grado 3 o 4, la duración media del episodio completo de diarrea fue de 7 días. La frecuencia de diarrea tardía de grado 3 o 4 fue algo mayor entre los pacientes que empezaron el tratamiento con una dosis de 125 mg/m² que en aquellos que recibían una dosis inicial semanal de 100 mg/m² (34% [65/193] versus 23% [24/102]; p=0,08). La frecuencia por edad de la diarrea tardía grado 3 y 4 fue significativamente mayor en los pacientes de 65 años de edad o mayores que en los pacientes menores a los 65 años de edad (40% [53/133] versus 23% [40/171]; p = 0.002). En uno de los estudios realizados para evaluar la terapia de dosificación semanal, la frecuencia de diarrea tardía de grado 3 y 4 fue significativamente mayor entre los hombres que entre las mujeres (43% [25/58] versus 16% [5/32]; p = 0,01), pero no se registraron diferencias de sexo en la frecuencia de la diarrea tardía de grado 3 y 4 en los otros dos estudios realizados para evaluar el esquema de dosificación semanal. En asociación con la diarrea inducida por el Irinotecan se ha observado ulceración del colon, algunas veces con sangrado.

Hematológicos: Comúnmente el Irinotecan causa neutropenia, leucopenia (incluyendo linfocitopenia), y anemia. La trombocitopenia severa es poco común. Al evaluar los estudios clínicos de administración semanal, se observó que la frecuencia de neutropenia de grado 3 y 4 fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron irradiación pélvica/abdominal previa que en los pacientes que no habían sido expuestos a esta irradiación (48% [13/27] versus 24% [67/277]; p = 0,04). En estos mismos estudios, los pacientes con niveles basales de bilirrubina sérica total de 1.0 mg/dL o más, también tuvieron una probabilidad significativamente mayor de neutropenia grado 3 ó 4 en el primer ciclo de la terapia que los pacientes con niveles de bilirrubina por debajo de 1.0 mg/dL (50% [19/38] versus 18% [47/266]; p<0,001). No hubo diferencias significativas entre la edad y el sexo en la frecuencia de neutropenia grado 3 y 4. En los estudios clínicos realizados para evaluar el esquema de dosificación semanal, la fiebre neutropénica (neutropenia recurrente grado 4 del NCI y fiebre grado 2 o aún mayor) ocurrió en el 3% de los pacientes; el 6% recibió G-CSF para el tratamiento de la neutropenia. En el 7% de los pacientes que recibían un tratamiento semanal se observó anemia de grado 3 o 4 del NCI. Se realizaron transfusiones de sangre en el 10% de los pacientes durante estos estudios clínicos.

Trastornos generales en el cuerpo: En general, la astenia, la fiebre, y el dolor abdominal son los eventos más comunes dentro de este tipo de reacciones adversas.

Síntomas colinérgicos: Los pacientes pueden tener síntomas colinérgicos de rinitis, salivación aumentada, miosis, lagrimeo, diaforesis, enrojecimiento (vasodilatación), e hiperperistaltismo intestinal que puede causar calambres abdominales y diarrea inicial (es decir, la diarrea que generalmente ocurre durante o dentro de 8 horas de la administración del Irinotecan). Si estos síntomas ocurren, se manifiestan durante o poco después de la infusión de Irinotecan. Se cree que están relacionados con la actividad anticolinérgica del Irinotecan inalterado, y se espera que ocurran más frecuentemente con dosis mayores de Irinotecan.

Hepáticos: En los estudios clínicos realizados para evaluar el esquema de dosificación semanal, se han observado anomalidades de las enzimas hepáticas de grado 3 ó 4 del National Cancer Institute (NCI) en menos de 10% de los pacientes. Típicamente estos eventos ocurren en los pacientes con metástasis hepáticas conocidas.

Dermatológicas: Durante el tratamiento con Irinotecan los pacientes presentan alopecia. También se han registrado erupciones cutáneas, pero no fue necesario discontinuar el tratamiento.

Respiratorias: La enfermedad pulmonar intersticial, que se presenta en forma de infiltrados pulmonares, es poco común durante el tratamiento con Irinotecan. En los estudios clínicos realizados para evaluar el esquema de

dosificación semanal, se registró disnea grado 3 ó 4 del NCI en el 4% de los pacientes. La mitad de los pacientes con disnea tenían metástasis pulmonar; no se sabe en qué magnitud el compromiso pulmonar u otra enfermedad preexistente puede contribuir a la disnea.

Neurológicas: Puede presentarse insomnio y mareos, pero con frecuencia no se considera que estén directamente relacionados con la administración del fármaco. Algunas veces los mareos pueden representar evidencia sintomática de hipotensión ortostática en los pacientes con deshidratación.

Cardiovasculares: Puede producirse vasodilatación (enrojecimiento) durante la administración del fármaco. También puede causar bradycardia, sin que la misma requiera de una intervención quirúrgica. Estos eventos adversos se atribuyen al síndrome colinérgico que en ocasiones puede ocurrir durante o poco después de la infusión de Irinotecan. También se han observado eventos tromboembólicos en pacientes que reciben Irinotecan; aún no se ha determinado la causa específica de estos eventos.

Otros estudios clínicos realizados fuera de los EE.UU.:

El Irinotecan ha sido estudiado en más de 1100 pacientes en Japón. En estos estudios, los pacientes presentaban distintos tipos de tumores, incluyendo cáncer de colon o recto, y estaban siendo tratados con diferentes dosis y esquemas. En general, los tipos de toxicidad observados fueron similares a aquellos registrados en los estudios clínicos realizados en los EE.UU. con Irinotecan. Existe cierta información extraída de estos estudios que indica que los pacientes con un grado considerable de ascitis o con efusiones pleurales tenían mayor riesgo de sufrir neutropenia o diarrea. En los primeros estudios realizados en Japón, en un pequeño porcentaje de pacientes se observó un síndrome pulmonar que potencialmente pone en peligro la vida,