

VI.2 Podsumowanie danych o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego Qvidadotax

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Rak piersi

Rak piersi jest najczęściej rozpoznawaną wśród kobiet na całym świecie chorobą nowotworową zagrażającą życiu i najczęstszą przyczyną zgonów nowotworowych u kobiet (2).

Czynniki ryzyka zachorowania na raka piersi to: zaawansowany wiek, występowanie raka piersi w rodzinie, występowanie raka jajnika lub raka piersi w rodzinie, mutacja w genach BRCA1/BRCA2, wzrost komórek atypowych w tkankach piersi (2).

Najistotniejszym czynnikiem ryzyka zachorowania na raka piersi jest wiek - u kobiet poniżej 25 roku życia rak piersi występuje rzadko. Zachorowalność wzrasta wraz z wiekiem, osiągając stały poziom u kobiet w wieku 50-55 lat (2).

Występowanie raka piersi wśród krewnych w pierwszym stopniu pokrewieństwa to najczęściej spotykany czynnik ryzyka zachorowania na raka piersi. Ryzyko zachorowania w okresie całego życia może być nawet czterokrotnie wyższe, jeśli matka lub siostra były dotknięte tą chorobą; ryzyko zachorowania jest około pięciokrotnie wyższe u kobiet, które mają dwóch lub więcej krewnych w pierwszym stopniu pokrewieństwa, u których rozpoznano raka piersi; ryzyko zachorowania jest wyższe również u kobiet, które mają jednego krewnego w pierwszym stopniu pokrewieństwa, szczególnie, jeśli chorobę rozpoznano we wczesnym wieku (w wieku 50 lat lub wcześniej) (2).

Przewidywano, że w 2010 r. w USA zostanie rozpoznanych około 207 090 nowych przypadków inwazyjnego raka piersi u kobiet oraz 1 970 przypadków u mężczyzn (15).

W USA, aktualny współczynnik ryzyka zachorowania na raka piersi w okresie całego życia wynosi 12,7% u kobiet ogółem, 13,3% u osób rasy białej pochodzenia niełatynoskiego oraz 9,98% u kobiet rasy czarnej (15).

Od roku 1990 współczynnik śmiertelności kobiet chorych na raka piersi w Stanach Zjednoczonych systematycznie spada. W latach 1990-2000 współczynnik umieralności na raka piersi spadł o 24% wśród kobiet w wieku 30-79 lat. Największy spadek umieralności obserwuje się u kobiet w wieku poniżej 50 lat (3,3% w ciągu roku) w porównaniu do kobiet w wieku powyżej 50 lat (2,0% w ciągu roku) (15).

Obniżenie współczynnika śmiertelności chorych na raka piersi przypisuje się zarówno postępowi w dziedzinie wczesnego wykrywania choroby jak i skuteczniejszym sposobom jej leczenia. Na rok 2010 przewidywano wystąpienie 40 230 przypadków zgonów spowodowanych rakiem piersi (39 840 kobiet, 390 mężczyzn) (15).

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. *non-small cell lung cancer, NSCLC*) stanowi około 85% wszystkich przypadków raka płuca. Rak płuca jest częstokroć chorobą podstępą, która przebiega bezobjawowo aż do jej zaawansowanego stadium. Wczesne rozpoznanie objawów może być korzystne dla wyników leczenia. W Stanach Zjednoczonych rak płuca jest drugim pod względem częstości występowania rakiem u kobiet (23).

Podczas diagnozy wstępnej u 20% pacjentów choroba ogranicza się do zmian miejscowych, u 25% pacjentów występują przerzuty bliskie, a u 55% pacjentów przerzuty dalekie. Występowanie objawów uzależnione jest od lokalizacji zmian nowotworowych (23).

Rak płuca to najczęściej występujący typ raka na świecie i jego częstość występowania stale wzrasta. Ocenia się, że w roku 2007 na całym świecie rozpoznano 1,5 mln nowych przypadków raka płuca, co stanowi około 12% wszystkich zachorowań na raka. Szacunkowa liczba zgonów spowodowanych rakiem płuca w roku 2007 to około 1,35 mln. Spośród wszystkich nowotworów, rak płuca ma najwyższy współczynnik umieralności w większości krajów świata, a w regionach uprzemysłowionych, takich jak Ameryka Północna i Europa, współczynnik ten jest najwyższy (23).

Występuje najczęściej u osób w wieku 50-70 lat. U obu płci prawdopodobieństwo zachorowania na raka płuca pozostaje bardzo niskie aż do osiągnięcia wieku 39 lat. Następnie ryzyko zachorowania powoli wzrasta, osiągając najwyższy poziom u osób w wieku powyżej 70 lat (23).

Rak gruczołu krokowego

Międzynarodowe wskaźniki zachorowalności na raka gruczołu krokowego różnią się między sobą ponad 50-krotnie - najwyższe wskaźniki notuje się w Ameryce Północnej, Australii oraz północnej i centralnej Europie, a najniższe w południowo-wschodniej i południowo-środkowej Azji oraz północnej Afryce (13).

W Stanach Zjednoczonych rak gruczołu krokowego to najczęściej występujący rak nie wywodzący się ze skóry wśród mężczyzn. Szacuje się, że 1 na 6 mężczyzn rasy białej oraz 1 na 5 mężczyzn rasy czarnej zachoruje na raka gruczołu krokowego w ciągu życia, przy czym prawdopodobieństwo to wzrasta wraz z wiekiem. Amerykańskie Towarzystwo do Walki z Rakiem (*American Cancer Society*) przewidywało, że w roku 2012 zostanie rozpoznanych 241 740 nowych przypadków raka gruczołu krokowego. Rak gruczołu krokowego rzadko występuje u mężczyzn poniżej 40-ego roku życia i niezbyt często u mężczyzn poniżej 50-ego roku życia (13).

W swoim opracowaniu 11 521 pacjentów poddanych radykalnej prostatektomii w 4 ośrodkach akademickich w latach 1987-2005, Eggener i wsp. podają, że całkowity wskaźnik umieralności z powodu raka gruczołu krokowego w okresie 15-letnim wyniósł 7%. Agresywny przebieg choroby oraz zajęcie pęcherzyka nasiennego były głównymi wyznacznikami umieralności z powodu raka gruczołu krokowego (13).

Gruczolakorak żołądka

Rak żołądka - niegdyś drugi pod względem częstości zachorowań rak na świecie - spadł obecnie na czwarte miejsce i znajduje się za rakiem płuca, piersi, okrężnicy i odbytnicy. Natomiast pozostaje on drugą najczęstszą przyczyną zgonów nowotworowych. Według szacunków Amerykańskiego Towarzystwa do Walki z Rakiem w roku 2007 zanotowano milion nowych zachorowań, z których niemal 70% wystąpiło w krajach rozwijających się oraz około 800 000 zgonów. Istnieje olbrzymie zróżnicowanie geograficzne w zachorowalności na tę chorobę na całym świecie (9).

Odsetek przeżyć 5-letnich po chirurgicznej resekcji leczniczej wynosi 30-50% u pacjentów w stadium II choroby oraz 10-25% u pacjentów w stadium III choroby. Ze względu na wysokie prawdopodobieństwo nawrotu miejscowego lub ogólnoustrojowego choroby u tych pacjentów, niektórzy lekarze oferują im terapię uzupełniającą (adjuwantową). Współczynnik umieralności okołooperacyjnej u pacjentów poddawanych chirurgicznej resekcji leczniczej w dużych ośrodkach akademickich to mniej niż 3% (9).

Podczas stawiania diagnozy większość pacjentów jest już w podeszłym wieku. W Stanach Zjednoczonych średnia (mediana) wieku pacjentów z rakiem żołądka to 70 lat u mężczyzn i 74 lata u kobiet. Raki żołądka rozpoznawane u pacjentów młodszych mogą świadczyć o agresywnym charakterze choroby lub sugerować istnienie predyspozycji genetycznych do wykształcenia się choroby (9).

Rak głowy i szyi

Nowotwór płaskonabłonkowy (ang. *squamous cell carcinoma*, SCC) skóry jest drugim pod względem częstości występowania rodzajem nieczerniakowatego raka skóry (najczęściej występującym rakiem skóry jest nowotwór podstawnokomórkowy [ang. *basal cell carcinoma*, BCC]) i odpowiada za 20% nowotworów skóry oraz 90% wszystkich nowotworów głowy i szyi. W przeciwieństwie do większości BCC, SCC skóry wiąże się z ryzykiem przerzutów. SCC to nowotwór złośliwy pochodzenia nabłonkowego o regionalnej drodze rozsiewu związanej z aktywnością biologiczną nowotworu. Rozwój SCC uzależniony jest od miejsca pochodzenia jego ogniska pierwotnego. Każda lokalizacja anatomiczna ma swój własny, specyficzny tor rozsiewu i rokowanie. SCC często pojawia się na skórze narażonej na działanie promieni słonecznych u osób w średnim lub w podeszłym wieku (17).

Większość SCC rozpoznaje się bez trudności i usuwa w gabinecie lekarskim drogą niewielkiego zabiegu chirurgicznego. Większe i bardziej inwazyjne zmiany skórne mogą wymagać agresywnego leczenia chirurgicznego, radioterapii bądź obu tych form leczenia. SCC o wysokim ryzyku, niosą ze sobą poważne ryzyko przerzutów, należy zatem poddać je uważnej ocenie i leczeniu. W Stanach Zjednoczonych rocznie obserwuje się 8 000 przypadków przerzutów do węzłów chłonnych oraz 3 000 zgonów, które można niemal całkowicie przypisać występowaniu SCC o agresywnym przebiegu lub wysokim ryzyku (17).

VI.2.2 Streszczenie korzyści wynikających z leczenia

Rak piersi

Terapię uzupełniającą raka piersi opracowano w celu leczenia choroby mikroprzerutowej bądź w celu zwalczania komórek rakowych, które wydostały się z piersi i regionalnych węzłów chłonnych, ale nie ustanowiły jeszcze konkretnego ogniska przerzutowego. W zależności od modelu redukcji ryzyka szacuje się, że terapia uzupełniająca powoduje obniżenie wskaźnika umieralności o 35-72% (20).

Docetaksel w monoterapii jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanych leków cytotoksycznych. Poprzednie leczenie powinno zawierać antracykliny lub lek alkilujący (3).

Monoterapia pierwszego rzutu:

Docetaksel podawany co 3 tygodnie w dawce 100 mg/m² oceniono w leczeniu pierwszego rzutu podczas badań klinicznych fazy II u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi. Badania te wykazały, że wskaźniki odpowiedzi na leczenie docetakselem podawanym w tej dawce konsekwentnie bliskie są 60% (5, 6, 12, 14, 22), co zdaje się przewyższać wskaźniki odpowiedzi na leczenie paklitakselem podawanym we wlewach 3-godzinnych i 24-godzinnych w dawkach < 250 mg/m² oraz być może również leczenie winorelbina podawaną raz w tygodniu. Wskaźniki odpowiedzi na leczenie docetakselem były nieco niższe dla dawki 75 mg/m² niż dla 100 mg/m² (3).

Monoterapia drugiego rzutu:

Monoterapię docetaksem podawanym co 3 tygodnie w dawce 100 mg/m² oceniono w szerokim zakresie jako terapię drugiego rzutu u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi potwierdzonym w badaniach cytologicznych i (lub) histologicznych, u których zaobserwowano nawrót choroby podczas terapii uzupełniającej lub u których zaobserwowano postęp choroby po uprzednim leczeniu. Obiektywne wskaźniki odpowiedzi na leczenie uzyskane podczas tych badań (głównie badań fazy II) przeważnie mieściły się w granicach 23-65%. W badaniach, w których udostępniono takie dane, mediana czasu trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie wynosiła 3,6 do 9 miesięcy, mediana czasu do progresji choroby wynosiła od 2,5 do 7 miesięcy, a mediana czasu przeżycia wynosiła od 5,6 do 19,7 miesięcy (3).

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NSCLC) jest jedynie umiarkowanie wrażliwy na chemioterapię, a wskaźniki odpowiedzi na leczenie pojedynczym lekiem wahają się w granicach 15% lub wyżej. Nowsze leki (np. gemcytabina, pemetreksed, docetaksel, winorelbina) wykazują obiecujące działanie w monoterapii i osiągają wskaźniki odpowiedzi na leczenie rzędu 20-25% (23).

Początkowe zainteresowanie badaniem docetakselu u pacjentów z rakiem płuca wyniknęło z badań przedklinicznych, w których wykazywał on działanie przeciwnowotworowe przeciw ludzkim i mysim komórkom rakowym płuc (21). W badaniach klinicznych docetaksel okazał się jednym z najskuteczniejszych leków w leczeniu zaawansowanego NSCLC (4, 10, 11, 18). Podczas badań docetaksel był najczęściej stosowany jako lek pierwszego lub drugiego rzutu w monoterapii bądź w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi u pacjentów z zaawansowanym (nieresekcyjnym) NSCLC. Bada się go również jako potencjalny środek zwiększający podatność na radioterapię oraz w terapii adjuwantowej i neoadjuwantowej wczesnych stadiów NSCLC (3).

Rak gruczołu krokowego

Według aktualnych zaleceń Amerykańskiego Stowarzyszenia Urologicznego (*American Urological Association*) wstępna ocena i omówienie terapii z pacjentem chorym na raka gruczołu krokowego powinny skupiać się na 2 czynnikach:

- Całkowita przewidywana długość życia pacjenta (ustalana na podstawie wieku i chorób współistniejących) oraz ogólny stan zdrowia pacjenta.
- Właściwości biologiczne guza, jego przewidywana agresywność i zachowanie.

Według zaleceń Amerykańskiego Stowarzyszenia Urologicznego decyzje dotyczące leczenia powinny uwzględniać preferencje pacjenta dotyczące różnych opcji leczenia, biorąc pod uwagę możliwe powikłania, działania niepożądane, względną skuteczność leczenia, oraz kwestie jakości życia. Jakość życia związana ze stanem zdrowia jest szczególnie istotna u pacjentów z klinicznie zlokalizowanym rakiem gruczołu krokowego (13).

Docetaksel w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem do leczenia pacjentów z hormononiezależnym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami:

Mężczyźni z rakiem gruczołu krokowego, u których nastąpiła wznowa po leczeniu miejscowym lub rozsiew odległy zwykle dobrze reagują na terapię antyandrogenową (ang. *androgen deprivation therapy*, ADT). Niemniej jednak u większości pacjentów ostatecznie obserwuje się progresję choroby w ciągu 12 do 20 miesięcy (mediana). Niezależność od androgenów definiowana jest jako wystąpienie progresji choroby pomimo skutecznej ADT, zwykle identyfikowanej początkowo przez wzrost poziomu swoistego antygenu sterczowego (PSA) w surowicy. Hormonooporny rak gruczołu krokowego (ang. *hormone-refractory prostate cancer*, HRPC) definiowany jest jako wystąpienie progresji choroby pomimo wtórnych manipulacji hormonalnych i wycofania leków przeciwandrogenowych. Prognoza w chorobie HRPC związana jest ze stanem sprawności pacjenta, występowaniem bólu kostnego, rozległością zmian w scyntyigrafii oraz poziomem aktywności fosfatazy zasadowej w surowicy. W badaniach klinicznych chemioterapia z zastosowaniem docetakselu nieznacznie wydłużała przeżycie i skutkowała złagodzeniem objawów u mężczyzn z HRPC i przerzutami. Docetaksel w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem był uznany za najkorzystniejszą opcję w leczeniu większości pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego (3).

Gruczolakorak żołądka

Z histologicznego punktu widzenia gruczolakorak żołądka stanowi 90-95% wszystkich nowotworów żołądka (9).

Większość chirurgów w Stanach Zjednoczonych przeprowadza całkowitą resekcję żołądka (jeśli konieczny jest wolny margines), resekcję przełyku i żołądka przy nowotworach wpustu żołądka i połączenia przełykowo-żołądkowego, oraz niecałkowitą resekcję żołądka przy nowotworach części dalszej żołądka (9).

Odsetek przeżyć 5-letnich po chirurgicznej resekcji leczniczej wynosi 60-90% u pacjentów w stadium I choroby, 30-50% u pacjentów w stadium II choroby i 10-25% u pacjentów w stadium III choroby (9).

Większość pacjentów z rakiem żołądka zgłasza się na leczenie będąc już w III lub IV stadium choroby, co kwalifikuje ich do chemioterapii. Choć chemioterapia może wydłużyć czas przeżycia i poprawić jakość życia pacjenta w porównaniu z samym tylko - choćby najlepszym - leczeniem objawowym, to żaden pojedynczy lek ani schemat leczenia skojarzonego nie stały się standardem w leczeniu (1).

Schematy chemioterapeutyczne (9):

- Chemioterapia skojarzona oparta na pochodnych platyny: Schematy leczenia pierwszego rzutu to między innymi epirubicyna/cisplatyna/5-FU lub docetaksel/cisplatyna/5-FU; w innych schematach leczenia stosuje się irynotekan i cisplatynę; w innych kombinacjach stosuje się oksaliplatinę i irynotekan;
- Trastuzumab w skojarzeniu z cisplatyną i kapecytabiną lub 5-FU: U pacjentów, którzy nie otrzymywali uprzednio leczenia na przerzuty choroby.

Rak głowy i szyi

Większość raków płaskonabłonkowych (SCC) bez trudności leczy się w gabinecie lekarskim drogą zabiegu chirurgicznego lub miejscowymi technikami niszczącymi z dużym prawdopodobieństwem wyleczenia. W leczeniu tych nowotworów należy brać pod uwagę liczne czynniki charakterystyczne dla indywidualnego pacjenta oraz danej zmiany. Ponieważ SCC jest chorobą, która może skutkować nawrotami, przerzutami i prowadzić do śmierci, a choroba nawracająca wiąże się zazwyczaj z gorszą prognozą, przy przyjęciu pacjenta należy wykorzystać każdą możliwość prowadzącą do usunięcia nowotworu (17).

W skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem w leczeniu indukcyjnym pacjentów z nieoperacyjnym lokalnie zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi:

Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (ang. *squamous cell carcinoma of the head and neck*, SCCHN) często objawia się jako choroba lokoregionalna, w leczeniu której coraz częściej rozważa się stosowanie chemioterapii, a w szczególności chemioterapii na przemian z radioterapią. Kombinacja, którą stosuje się najczęściej u pacjentów z resekcyjną i nieresekcyjną chorobą lokalnie zaawansowaną to cisplatyna i fluorouracyl podawany we wlewie. W dużych badaniach randomizowanych, wskaźniki odpowiedzi na leczenie wahały się między 75% a 85%, a u 25% do 35% pacjentów uzyskano odpowiedź całkowitą (16, 19).

W kilku badaniach fazy II badano działanie docetakselu w monoterapii u pacjentów z nawracającym i przerzutowym SCCHN (7, 8). W powyższych badaniach, w których stosowano głównie dawkę 100 mg/m² i.v. podawaną co tydzień, wskaźniki odpowiedzi na leczenie wahały się między 21% a 42%. Głównym objawem toksyczności była neutropenia, która w rzadkich przypadkach była powikłana gorączką. Innymi objawami toksyczności były łysienie, zmęczenie, brak łaknienia, zapalenie jamy ustnej, biegunka, neuropatia obwodowa oraz zatrzymanie płynów. Aczkolwiek te ostatnie objawy toksyczności obserwowano u mniejszości pacjentów, a lek był generalnie dobrze tolerowany (3).

VI.2.3 Brakujące dane dotyczące korzyści wynikających z leczenia

Brak danych dotyczących stosowania docetakselu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek.

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania docetakselu w połączeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem u pacjentów w wieku > 70 lat.

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

VI.2.4 Streszczenie kwestii dotyczących bezpieczeństwa

Istotne zidentyfikowane rodzaje ryzyka

Ryzyko	Stan wiedzy	Możliwość zapobiegania
Infekcje (Posocznica, Zapalenie płuc, Zakażenie wywołane neutropenią IV stopnia)	U 5,7% pacjentów leczonych docetakselem podawanym w monoterapii w dawce 100 mg/m ² wystąpiły zakażenia, w tym zapalenie płuc; 1,7% pacjentów, u których wystąpiło zapalenie płuc zmarło.	Należy przeprowadzać częste badania w kierunku występowania zakażeń.
Rodzaj nowotworu krwi (Białaczka szpikowa)	Opisano przypadki ostrej białaczki szpikowej i mielodysplazji po zastosowaniu docetakselu w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami i (lub) radioterapią.	W grupie pacjentek leczonych schematem docetaksel + doksorubicyna + cyklofosfamid ryzyko opóźnionej mielodysplazji lub białaczki szpikowej wymaga wykonywania kontrolnych testów hematologicznych.
Niedobór komórek krwi (Neutropenia, Niedokrwistość, Małopłytkowość)	Neutropenia (niedobór neutrofilii - jednego z rodzajów krwinek białych) jest najczęściej występującym działaniem niepożądanym po podaniu docetakselu. Liczby neutrofilii osiągały swoje najniższe poziomy średnio po 7 dniach, ale okres ten może być krótszy u pacjentów uprzednio intensywnie leczonych. Neutropenia po podaniu docetakselu zazwyczaj szybko ustępuje i raczej nie wzrasta wraz z kumulacją ekspozycji na lek.	Podczas leczenia docetakselem zaleca się częste wykonywanie badania morfologii krwi. Kolejnego cyklu leczenia docetakselem nie należy podawać, jeśli liczba neutrofilów nie osiągnie wartości $\geq 1\,500$ komórek/mm ³ . U pacjentów, u których podczas leczenia docetakselem wystąpiła gorączka neutropeniiczna lub liczba neutrofilów < 500 komórek/mm ³ przez okres dłuższy niż jeden tydzień, dawkę docetakselu należy zmniejszyć ze 100 mg/m ² pc. do 75 mg/m ² pc. i (lub) z 75 mg/m ² pc. do 60 mg/m ² pc. Jeżeli mimo zmniejszenia dawki leku do 60 mg/m ² pc. powyższe objawy utrzymują się, leczenie należy przerwać.

Ryzyko	Stan wiedzy	Możliwość zapobiegania
Reakcja alergiczna (Nadwrażliwość)	Reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić w ciągu kilku minut po rozpoczęciu wlewu dożylnego docetakselu. Dlatego lek ten można podawać wyłącznie wtedy, gdy dysponuje się odpowiednim wyposażeniem zapewniającym możliwość leczenia niedociśnienia lub skurczu oskrzeli. Jeśli wystąpią objawy nadwrażliwości o niewielkim nasileniu, takie jak zaczerwienienie twarzy lub miejscowe odczyny skórne, nie jest konieczne przerwanie leczenia docetakselem. W przypadku wystąpienia ciężkich objawów, takich jak niedociśnienie, skurcz oskrzeli, uogólniona wysypka lub rumień, należy natychmiast przerwać podawanie docetakselu i zastosować odpowiednie leczenie. Pacjentom, u których wystąpiły ciężkie reakcje nadwrażliwości, nie należy ponownie podawać docetakselu.	Należy dokładnie obserwować, czy u pacjenta nie występują reakcje nadwrażliwości, zwłaszcza w trakcie pierwszego lub drugiego wlewu dożylnego.
Uszkodzenie nerwów znajdujących się poza mózgiem i rdzeniem kręgowym (Czuciowa neuropatia obwodowa Ruchowa neuropatia obwodowa Zaburzenia smaku)	Wśród pacjentów leczonych docetakselem podawanym w monoterapii w dawce 100 mg/m ² u 4,1% wystąpiła czuciowa neuropatia obwodowa, u 4% ruchowa neuropatia obwodowa, a u 0,07% zaburzenia smaku.	U pacjentów, u których podczas leczenia docetakselem wystąpiła ciężka neuropatia obwodowa, dawkę docetakselu należy zmniejszyć ze 100 mg/m ² pc. do 75 mg/m ² pc. i (lub) z 75 mg/m ² pc. do 60 mg/m ² pc. Jeżeli mimo zmniejszenia dawki leku do 60 mg/m ² pc. objawy powyższe utrzymują się, leczenie należy przerwać.

Ryzyko	Stan wiedzy	Możliwość zapobiegania
Niewydolność serca, zaburzenia rytmu serca i zawał serca (Niewydolność krążenia, artymia i zawał serca)	U pacjentów otrzymujących docetaksel w połączeniu z trastuzumabem, szczególnie po zastosowaniu chemioterapii zawierającej antracykliny (doksorubicyna lub epirubicyna), obserwowano niewydolność serca. Może ona mieć umiarkowany lub ciężki przebieg i związana jest z przypadkami zgonu.	Pacjentów będących kandydatami do leczenia skojarzonego docetakselem z trastuzumabem należy poddać podstawowej ocenie kardiologicznej. U pacjentów leczonych takim schematem należy oceniać następnie w trakcie leczenia czynność serca (np. co trzy miesiące), tak aby wykryć ewentualnie rozwijające się zaburzenia czynności serca. Więcej szczegółów, patrz charakterystyka produktu leczniczego trastuzumabu.
Zadyszka (Duszność)	U 2,7% pacjentów leczonych docetakselem podawanym w monoterapii w dawce 100 mg/m ² wystąpiły objawy ciężkiej duszności.	Należy przeprowadzać częste badania w kierunku występowania zakażeń (szczególnie w obrębie płuc) oraz reakcji nadwrażliwości.
Nudności, wymioty, stan zapalny jamy ustnej, biegunka, krwawienie z przewodu pokarmowego, ciężkie zaparcie, stan zapalny w przełyku (Nudności, wymioty, stan zapalny jamy ustnej, biegunka, krwawienie z przewodu pokarmowego, ciężkie zaparcie, zapalenie przełyku)	U 5,3% pacjentów leczonych docetakselem podawanym w monoterapii w dawce 100 mg/m ² wystąpiło zapalenie jamy ustnej, u 4% biegunka, u 4% nudności, u 3% wymioty. Zgłaszano również przypadki krwawienia z przewodu pokarmowego, ciężkiego zaparcia i stanu zapalnego przełyku.	Wczesne objawy, takie jak ból brzucha i tkliwość, gorączka, biegunka z neutropenią i bez neutropenii, mogą być wczesnymi objawami ciężkiej toksyczności żołądkowo-jelitowej. Dlatego należy je monitorować i wdrożyć szybko odpowiednie leczenie.
Upośledzenie czynności wątroby, stan zapalny wątroby (Zaburzenia czynności wątroby, zapalenie wątroby)	Badania właściwości farmakokinetycznych leku w populacji pacjentów chorych na raka leczonych docetakselem w dawce 100 mg/m ² wykazały, że u pacjentów z niewielkim lub umiarkowanym upośledzeniem czynności wątroby całkowity klirens leku spadał o 27%, co powodowało zwiększenie ogólnoustrojowej ekspozycji na lek o 38%, tym samym zwiększając ryzyko toksyczności. Zgłoszono jeden przypadek ciężkiej toksyczności i podwyższonego stężenia docetakselu w stanie stacjonarnym u pacjentki z rakiem piersi leczonej docetakselem w dawce 100 mg/m ² , u której przed	Na podstawie danych farmakokinetycznych dla docetakselu podawanego w monoterapii w dawce 100 mg/m ² , pacjenci ze zwiększoną aktywnością transaminaz (AlAT i/lub AspAT) 1,5-krotnie przewyższającą górną granicę normy (GGN) oraz ze zwiększoną aktywnością fosfatazy zasadowej 2,5-krotnie przewyższającą GGN, zalecana dawka docetakselu to 75 mg/m ² (patrz punkty 4.4 i 5.2). U pacjentów z podwyższonym stężeniem bilirubiny w surowicy > GGN i (lub) ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz (AlAT i AspAT) > 3,5-krotnie przewyższającą GGN oraz ze

Ryzyko	Stan wiedzy	Możliwość zapobiegania
	leczeniem zanotowano podwyższony poziom bilirubiny (1,8 mg/dl). Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki zapalenia wątroby, niekiedy prowadzące do zgonu, szczególnie u pacjentów z wcześniej występującymi chorobami wątroby.	zwiększoną aktywnością fosfatazy zasadowej > 6-krotnie przewyższającą GGN, nie zaleca się zmniejszania dawki leku i nie należy podawać docetakselu, z wyjątkiem przypadków, gdy jest to ściśle wskazane. W głównym badaniu klinicznym w którym stosowano docetaxel w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem w leczeniu gruczolakoraka żołądka, zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT lub AspAT) > 1,5-krotnie przewyższające GGN, z jednoczesnym zwiększeniem aktywności fosfatazy zasadowej > 2,5-krotnie przewyższającym GGN oraz stężeniem bilirubiny przewyższającym GGN, stanowiło kryterium wykluczenia z udziału w badaniu. Nie zaleca się zmniejszenia dawki w tej grupie pacjentów i nie należy podawać docetakselu, z wyjątkiem przypadków, gdy jest to ściśle wskazane.
Niewydolność nerek	Zgłaszano przypadki niewydolności nerek i zaburzeń czynności nerek. W około 20% tych przypadków nie występowały czynniki ryzyka ostrej niewydolności nerek, takie jak jednoczesne stosowanie nefrotoksycznych produktów leczniczych oraz zaburzenia żołądka i jelit.	Należy dokładnie obserwować, czy u pacjenta nie występują objawy upośledzenia czynności nerek.

Ryzyko	Stan wiedzy	Możliwość zapobiegania
Szkodliwy wpływ na normalny rozwój dziecka przed i po urodzeniu (teratogenność)	Stwierdzono, że docetaksel jest embriotoksyczny i fetotoksyczny u królików i szczurów oraz wpływa na zmniejszenie płodności u szczurów. Podobnie jak inne cytotoksyczne produkty lecznicze, docetaksel stosowany u kobiet ciężarnych może spowodować uszkodzenie płodu. Docetaksel jest substancją lipofilną, lecz nie uzyskano potwierdzenia, czy jest wydzielany z mlekiem matki. W badaniach nieklinicznych stwierdzono, że docetaksel wykazuje działanie genotoksyczne i może zmieniać płodność u mężczyzn.	Docetakselu nie wolno stosować u kobiet w ciąży chyba, że stan kliniczny kobiety wymaga jego podawania. Kobiety w wieku rozrodczym otrzymujące docetaksel należy poinformować o konieczności zapobiegania ciąży i zobowiązać do natychmiastowego poinformowania lekarza prowadzącego leczenie o zajściu w ciążę. Ze względu na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u dziecka karmionego piersią, należy przerwać karmienie piersią w trakcie stosowania leczenia docetakselem. Zaleca się, aby mężczyźni otrzymujący docetaksel nie płodzili dzieci w trakcie i do 6 miesięcy po okresie leczenia, a przed rozpoczęciem leczenia powinni uzyskać poradę w sprawie przechowania swojego nasienia.
Poważne osłabienie (ciężka astenia)	Przypadki astenii zgłaszano u 61,8% pacjentów z normalną czynnością wątroby otrzymujących docetaksel w badaniach klinicznych wszystkich nowotworów. Ciężkie przypadki astenii zgłaszano u 12,8% pacjentów. U pacjentów z podwyższonymi parametrami wątrobowymi, astenia występowała u 24,6% pacjentów. U pacjentów otrzymujących docetaksel w badaniach klinicznych, przypadki ciężkiej astenii zgłaszano u 14,9% pacjentów z przerzutowym rakiem piersi i normalnymi parametrami wątrobowymi. U 1,8% pacjentów konieczne było przerwanie leczenia.	Należy dokładnie obserwować, czy u pacjenta nie występują objawy ciężkiej astenii.

Ryzyko	Stan wiedzy	Możliwość zapobiegania
<p><u>Zidentyfikowane interakcje z innymi lekami:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Związki oddziałujące na cytochrom P450 3A, np. cyklosporyna, terfenadyna, ketokonazol, erytromycyna i troleandomycyna Podwyższone stężenie docetakselu spowodowane hamowaniem aktywności enzymu CYP3A4 przez ritonawir; inne leki hamujące aktywność enzymu CYP3A4: azolowe leki przeciwgrzybicze, klarytromycyna, telitromycyna 	<p>Badania in vitro wykazały, że metabolizm docetakselu może być zmieniony przez jednoczesne podawanie leków, które indukują lub hamują aktywność cytochromu P450 3A lub są przez niego metabolizowane (i mogą hamować kompetycyjnie aktywność enzymu), takich jak cyklosporyna, terfenadyna, ketokonazol, erytromycyna i troleandomycyna. W skojarzeniu z ritonawirem zgłaszano przypadki kliniczne wskazujące na zwiększenie toksyczności docetakselu. Mechanizmem odpowiedzialnym za tę interakcję jest hamowanie przez ritonawir aktywności enzymu CYP3A4 (głównego izoenzymu uczestniczącego w metabolizmie docetakselu).</p>	<p>W związku z tym należy zachować ostrożność stosując docetaksel w połączeniu z tymi produktami leczniczymi, z uwagi na ryzyko wystąpienia znaczących interakcji pomiędzy nimi. Na podstawie ekstrapolacji wyników badań farmakokinetycznych z zastosowaniem ketokonazolu u 7 pacjentów, należy rozważyć obniżenie dawki docetakselu o 50%, jeśli pacjent wymaga jednoczesnego podawania silnych leków hamujących aktywność enzymu CYP3A4, takich jak azolowe leki przeciwgrzybicze, ritonawir czy niektóre makrolidy (klarytromycyna, telitromycyna).</p>

Istotne potencjalne rodzaje ryzyka

Nie zidentyfikowano żadnych

Ważne brakujące informacje

Ryzyko	Stan wiedzy
Ważne brakujące informacje: Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa u pacjentów z niewydolnością nerek	Brak danych dotyczących stosowania docetakselu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek.
Ważne brakujące informacje: Dane dotyczące stosowania docetakselu w połączeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem u pacjentów w wieku > 70 lat	Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania docetakselu w połączeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem u pacjentów w wieku > 70 lat.
Ważne brakujące informacje: Dane z badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

VI.2.5 Streszczenie dodatkowych środków minimalizacji ryzyka zgodnie z problemami dotyczącymi bezpieczeństwa

Nie dotyczy

VI.2.6 Zakładany plan nadzoru nad bezpieczeństwem produktu leczniczego po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Nie dotyczy

VI.2.7 Streszczenie zmian wprowadzanych kolejno do planu zarządzania ryzykiem

Nie dotyczy