

Частина VI: Резюме плану управління ризиками

Резюме плану управління ризиками для ін'єкційного розчину Алкеран (мелфалан)

Це резюме плану управління ризиками (ПУР) для ін'єкційного розчину Алкеран. У ПУР надається детальна інформація про важливі ризики застосування ін'єкційного розчину Алкеран, про те, як ці ризики можна мінімізувати, і те, як буде отримуватися більше інформації про ризики та невизначеності (відсутня інформація) щодо застосування ін'єкційного розчину Алкеран.

В інструкції для медичного застосування / короткій характеристиці лікарського засобу КХЛЗ (SmPC) ін'єкційного розчину Алкеран надається важлива інформація для медичних працівників і пацієнтів про те, як слід застосовувати ін'єкційний розчин Алкеран.

I. Препарат, і для чого його застосовують

Ін'єкційний розчин Алкеран призначений для лікування злоякісної меланоми, саркоми м'яких тканин, множинної мієломи, раку яєчників на пізніх стадіях і нейробластоми на пізніх стадіях у дітей (повний перелік показань - див. інструкцію для медичного застосування лікарського засобу Алкеран). Він містить мелфалан у якості діючої речовини і застосовується шляхом внутрішньовенного введення.

II. Ризики, пов'язані з препаратом, та заходи для мінімізації або подальшого опису ризиків

Нижче наведені важливі ризики застосування ін'єкційного розчину Алкеран, а також заходи з мінімізації таких ризиків та отримання додаткової інформації про ризики застосування ін'єкційного розчину Алкеран.

Заходами з мінімізації ризиків, ідентифікованих для лікарських засобів, можуть бути:

- конкретна інформація, така як застереження, запобіжні заходи та рекомендації щодо належного застосування, в інструкції для медичного застосування / короткій характеристиці лікарського засобу КХЛЗ (SmPC), адресована пацієнтам та медичним працівникам;
- важливі рекомендації щодо упаковки лікарського засобу;
- зареєстрований розмір упаковки – кількість лікарського засобу в упаковці обирається таким чином, щоб забезпечити належне застосування лікарського засобу;
- юридичний статус лікарського засобу – спосіб, у який лікарський засіб постачається пацієнту (наприклад за рецептом або без нього), може допомогти мінімізувати ризики, пов'язані з ним.

Разом ці заходи становлять рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Крім цих заходів, безперервно збирається та регулярно аналізується інформація про побічні реакції, включаючи оцінку ПОЗБ (PSUR), з метою негайного вживання необхідних заходів. Ці заходи становлять рутинні заходи з фармаконагляду.

Якщо важливої інформації, яка може вплинути на безпечне застосування ін'єкційного розчину Алкеран, ще немає, вона зазначена нижче у розділі «відсутня інформація».

II.A Перелік важливих ризиків і відсутня інформація

Важливими ризиками застосування ін'єкційного розчину Алкеран є ризики, які потребують спеціальних заходів з управління ризиками для подальшого дослідження або мінімізації ризику, щоб лікарський засіб можна було безпечно застосовувати або приймати. Важливі ризики можуть розглядатися як ідентифіковані або потенційні. Ідентифікованими ризиками є проблеми, для яких є достатнє підтвердження зв'язку із застосуванням ін'єкційного розчину Алкеран. Потенційними ризиками є проблеми, для яких зв'язок із застосуванням цього лікарського засобу на основі наявних даних можливий, але цей зв'язок ще не встановлений і потребує подальшої оцінки. Відсутньою інформацією є інформація про безпеку лікарського засобу, яка на даний момент відсутня і потребує збирання (наприклад при тривалому застосуванні лікарського засобу);

Перелік важливих ризиків та відсутня інформація	
Важливі ідентифіковані ризики	Мієлосупресія Репродуктивна токсичність Злоякісні новоутворення системи крові Інтерстиціальне захворювання легень та легеневий фіброз Венооклюзивне захворювання Рабдоміоліз
Важливі потенційні ризики	Венозна тромбоемболія (ВТЕ) Тератогенність Солідні другі первинні злоякісні новоутворення
Відсутня інформація	Застосування дітям Застосування пацієнтам літнього віку Застосування під час годування груддю

II.B Резюме важливих ризиків

Важливий ідентифікований ризик: мієлосупресія	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Мієлосупресія є очікуваним і документально підтвердженим наслідком фармакологічної дії препарату, який був описаний і у людей, і у тварин.
Фактори ризику і групи ризику	Пацієнти, які отримують мелфалан, часто мають відхилення показників крові до початку лікування внаслідок основного захворювання (наприклад множинної мієломи). Тяжка/загрозлива для життя гематологічна токсичність у вигляді анемії та лейкопенії, пов'язана із в/в застосуванням мелфалану, спостерігалася частіше при застосуванні препарату у складі комбінованої схеми хіміотерапії. При застосуванні мелфалану у високих дозах і протягом

	тривалого часу також існує особливий ризик тяжкої мієлосупресії.
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, які рекомендують конкретні клінічні заходи для контролю ризику:</p> <p>Рекомендації проводити моніторинг показників крові включені до розділів інструкції для медичного застосування лікарського засобу Алкеран: «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування».</p> <p>Рекомендації стосовно того, що лікування високими дозами повинно обмежуватися спеціалізованими центрами, включені до розділу інструкції для медичного застосування лікарського засобу Алкеран: «Спосіб застосування та дози».</p> <p>Рекомендації стосовно того, що мелфалан не слід застосовувати пацієнтам, які нещодавно отримали променеви терапію або хіміотерапію, включено до розділу інструкції для медичного застосування лікарського засобу Алкеран: «Спосіб застосування та дози».</p> <p>Пригнічення функції кісткового мозку, що призводить до лейкопенії, тромбоцитопенії, нейтропенії та анемії, зазначено в розділі інструкції для медичного застосування лікарського засобу Алкеран: «Побічні реакції».</p>

Важливий ідентифікований ризик: репродуктивна токсичність	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Існують суттєві докази як в опублікованій літературі, так і в повідомленнях про побічні явища, що пов'язують застосування мелфалану з репродуктивною токсичністю.
Фактори ризику і групи ризику	До факторів відносяться доза, інтенсивність дози, спосіб застосування (пероральний порівняно з внутрішньовенним), основне захворювання, вік та фертильність пацієнта до лікування. Група дитячих онкологів вважає, що препубертатний вік на початку лікування не захищає від токсичного впливу алкілюючих засобів на чоловічі статеві клітини. Частота аменореї збільшується з віком жінки, і більш ймовірно, буде необоротною у жінок літнього віку.
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, які рекомендують конкретні клінічні заходи для контролю ризику:</p> <p>Рекомендації стосовно консультації щодо консервування сперми перед лікуванням через можливість необоротного безпліддя в результаті лікування мелфаланом у розділі інструкції для медичного застосування лікарського засобу Алкеран: «Застосування у період вагітності або годування груддю».</p> <p>Азооспермія та аменорея зазначені у розділі у розділі інструкції для медичного застосування лікарського засобу Алкеран: «Побічні реакції».</p>

Важливий ідентифікований ризик: злоякісні новоутворення системи крові	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Існують суттєві докази в літературі, що пов'язують застосування мелфалану з розвитком вторинних злоякісних новоутворень системи крові.
Фактори ризику і групи ризику	Вважається, що численні додаткові фактори відіграють роль у підвищеному ризику канцерогенності, особливо фактори, пов'язані з організмом пацієнта, первинне захворювання та супутнє лікування. Крім того, слід враховувати поведінкові та екологічні фактори (вживання тютюну, вживання алкоголю, харчування та фізична активність).
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, які рекомендують конкретні клінічні заходи для контролю ризику:</p> <p>Рекомендація у розділі інструкції для медичного застосування препарату: «Особливості застосування» стосовно того, що потенційну терапевтичну користь від лікування мелфаланом слід зважувати з ризиком розвитку вторинного лейкозу.</p> <p>Рекомендації у розділі інструкції для медичного застосування препарату: «Особливості застосування» стосовно того, що пацієнтів слід обстежувати до, під час та після лікування для забезпечення раннього виявлення вторинного лейкозу.</p> <p>Вторинний гострий мієлоїдний лейкоз та мієлодиспластичний синдром зазначені в розділі інструкції для медичного застосування лікарського засобу Алкеран: «Побічні реакції».</p>

Важливий ідентифікований ризик: інтерстиціальне захворювання легень та легеневий фіброз	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Цей ризик був доданий на основі літературної публікації та індивідуальних повідомлень, отриманих із глобальної бази даних з безпеки, у якій описано виникнення інтерстиціального легеневого фіброзу / інтерстиціальної пневмонії у пацієнтів, які приймали мелфалан.
Фактори ризику і групи ризику	Аналіз повідомлених випадків свідчить про те, що токсичний вплив на легені, здається, є вторинним до інших токсичних впливів мелфалану, включаючи мієлосупресію та сприйнятливість до інфекцій. Ризик підвищується при одночасному застосуванні інших алкілюючих засобів, які спричиняють ці побічні явища, включаючи бусульфан та циклофосфамід.
Заходи з мінімізації ризику	Рутинні заходи з мінімізації ризиків, які рекомендують конкретні клінічні заходи для контролю ризику:

	Інтерстиціальне захворювання легень та легеневий фіброз зазначені у розділі інструкції для медичного застосування лікарського засобу Алкеран: «Побічні реакції».
--	--

Важливий ідентифікований ризик: венооклюзивне захворювання	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Венооклюзивне захворювання є відомим ускладненням трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин та рідше повідомляється після застосування хімотерапевтичних засобів за відсутності трансплантації, після високодозної променевої терапії або після трансплантації печінки.
Фактори ризику і групи ризику	Існує цілий комплекс можливих факторів ризику, деякі з яких стосуються окремого пацієнта, включаючи вік, попередньо перенесене або попередньо існуюче захворювання печінки, основне захворювання та статус цього захворювання, а також перенасичення заліза, тоді як фактори, пов'язані з лікуванням, включають дозування, супутнє підтримувальне медикаментозне лікування після трансплантації (наприклад бусульфан, циклофосфамід), попереднє лікування (наприклад променева терапія) та джерело трансплантату (алогенний чи аутологічний).
Заходи з мінімізації ризику	Рутинні заходи з мінімізації ризиків, які рекомендують конкретні клінічні заходи для контролю ризику: Венооклюзивне захворювання зазначено у розділі інструкції для медичного застосування лікарського засобу Алкеран: «Побічні реакції».

Важливий ідентифікований ризик: рабдоміоліз	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Про випадки рабдоміолізу після застосування схем лікування, що містять мелфалан, шляхом ізольованої перфузії у кінцівки в базі даних компанії з безпеки, а також у опублікованій літературі повідомляли дуже рідко.
Фактори ризику і групи ризику	Було показано, що багато факторів впливають на токсичний вплив на м'язи після ППК мелфалану, наприклад температура кінцівки вище 40°C, жіноча стать, інтенсивний обмін газів крові у ділянці перфузії, проксимальна клубова перфузія та максимальна концентрація мелфалану.
Заходи з мінімізації ризику	Рутинні заходи з мінімізації ризиків, які рекомендують конкретні клінічні заходи для контролю ризику: Рабдоміоліз зазначений у розділі інструкції для медичного застосування лікарського засобу Алкеран: «Побічні реакції».

Важливий потенційний ризик: венозна тромбоемболія (ВТЕ)	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Є ряд опублікованих літературних статей, у яких повідомляли про розвиток ВТЕ у пацієнтів, які отримували схеми лікування, що містять мелфалан.
Фактори ризику і групи ризику	Імобілізація внаслідок великих травм або операцій, госпіталізація, рак і літній вік є основними факторами ризику розвитку ВТЕ. Активні, метастатичні пухлини і пухлини на пізніх стадіях, а також наявність діагнозу гінекологічних (наприклад яєчників) або мієлопроліферативних новоутворень підвищують цей ризик (наприклад множинна мієлома обумовлює високий ризик ~ 10 % розвитку ВТЕ). Мелфалан в комбінації з леналідомідом і преднізоном або талідомідом і преднізоном або дексаметазоном пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку ВТЕ, особливо у пацієнтів з ММ та пацієнтів літнього віку.
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, які рекомендують конкретні клінічні заходи для контролю ризику:</p> <p>У розділах інструкції для медичного застосування препарату: «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози».</p> <p>рекомендується моніторинг і профілактика тромбозів, а також дозування/антикоагуляційна терапія для пацієнтів з додатковими факторами ризику тромбозу/ пацієнтів, у яких спостерігаються будь-які тромбоемболічні явища.</p> <p>Тромбоз глибоких вен і емболія легеневої артерії зазначені у розділі інструкції для медичного застосування лікарського засобу Алкеран: «Побічні реакції».</p>

Важливий потенційний ризик: тератогенність	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Тератогенний потенціал мелфалану у людей не досліджували; однак було показано, що він є тератогенним та ембріогенним у дослідженнях на тваринах. З огляду на його мутагенні властивості та структурну подібність до відомих тератогенних засобів, ймовірно, що мелфалан здатний спричинити вроджені дефекти у дітей пацієнтів, які отримували цей препарат.
Фактори ризику і групи ризику	Існують обмежені дані щодо специфічних факторів ризику або груп ризику для пацієнтів, які отримують мелфалан, однак існують загальні фактори ризику, такі як: <ul style="list-style-type: none"> - пізній вік матері, експозиція в першому триместрі, вживання тютюну та алкоголю, вплив сонячного світла та/або випромінювання, рак у сімейному анамнезі, погане харчування та надмірна вага.

Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, які рекомендують конкретні клінічні заходи для контролю ризику:</p> <p>Розділ інструкції для медичного застосування лікарського засобу Алкеран: «Застосування у період вагітності або годування груддю» містить застереження стосовно того, що з огляду на його мутагенні властивості та структурну подібність до відомих тератогенних засобів, ймовірно, що Алкеран може спричиняти вроджені дефекти у дітей пацієнтів, які отримували цей препарат.</p>
-----------------------------	--

Важливий потенційний ризик: солідні другі первинні злоякісні новоутворення	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Повідомлення з літератури свідчать про те, що застосування мелфалану в комбінації з іншими цитотоксичними засобами може збільшити ризик виникнення вторинних солідних пухлин. Окремі випадки, про які повідомляється в базі даних з безпеки компанії Аспен, показали високий рівень взаємозв'язку супутніх лікарських засобів та основних захворювань.
Фактори ризику і групи ризику	Основним фактором ризику є застосування мелфалану в комбінованих схемах з відомими канцерогенними засобами, включаючи талідомід і леналідомід, хоча роль мелфалану в будь-якому додатковому ризику ще не була повністю встановлена. Основний стан також може призвести до значного ризику, наприклад клональне походження множинної мієломи, як вважається, спричиняє ризик додаткових злоякісних новоутворень. Вважається, що численні додаткові фактори відіграють роль у підвищеному ризику розвитку вторинних солідних пухлин, особливо фактори, пов'язані з організмом пацієнта, поведінкові та екологічні фактори (вживання тютюну, вживання алкоголю, харчування та фізична активність).
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, які рекомендують конкретні клінічні заходи для контролю ризику:</p> <p>Розділ інструкції для медичного застосування препарату: «Особливості застосування» містить застереження про ризик розвитку солідних другіх первинних злоякісних новоутворень при застосуванні мелфалану у комбінації з леналідомідом і преднізоном і, меншою мірою, талідомідом і преднізоном. Рекомендується оцінка додаткових факторів ризику, у тому числі віку, етнічної приналежності, первинного показання і методів лікування (наприклад променева терапія, трансплантація), а також екологічних факторів ризику (наприклад вживання тютюну).</p>

Відсутня інформація: застосування дітям	
Заходи з мінімізації ризику	Контроль шляхом рутинного фармаконагляду

Відсутня інформація: застосування пацієнтам літнього віку	
Заходи з мінімізації ризику	Контроль шляхом рутинного фармаконагляду

Відсутня інформація: застосування під час годування груддю	
Заходи з мінімізації ризику	Контроль шляхом рутинного фармаконагляду

II.C План післяреєстраційного розвитку

II.C.1 Дослідження, які є умовою отримання реєстраційного посвідчення

Досліджень, які є умовою отримання реєстраційного посвідчення або спеціальним зобов'язанням для ін'єкційного розчину Алкеран, немає.

II.C.2 Інші дослідження у плані післяреєстраційного розвитку

Досліджень, необхідних для ін'єкційного розчину Алкеран, немає.

Частина VI: Резюме плану управління ризиками

Резюме плану управління ризиками для препарату Алкеран (мелфалан), таблетки.

Це резюме плану управління ризиками (ПУР) для препарату Алкеран, таблетки. У ПУР надається детальна інформація про важливі ризики застосування препарату Алкеран, таблетки, про те, як ці ризики можна мінімізувати, і те, як буде отримуватися більше інформації про ризики та невизначеності (відсутня інформація) щодо застосування препарату Алкеран, таблетки.

В інструкції для медичного застосування / короткій характеристиці лікарського засобу КХЛЗ (SmPC) лікарського засобу Алкеран, таблетки, надається важлива інформація для медичних працівників і пацієнтів про те, як слід застосовувати препарат Алкеран, таблетки.

I. Препарат, і для чого його застосовують

Препарат Алкеран, таблетки, призначений для лікування множинної мієломи, раку яєчників на пізніх стадіях, карциноми молочних залоз та істинної поліцитемії (повний перелік показань - див. інструкцію для медичного застосування лікарського засобу Алкеран. Він містить мелфалан у якості діючої речовини і застосовується перорально (через рот).

II. Ризики, пов'язані з препаратом, та заходи для мінімізації або подальшого опису ризиків

Нижче наведені важливі ризики застосування препарату Алкеран, таблетки, а також заходи з мінімізації таких ризиків та отримання додаткової інформації про ризики застосування препарату Алкеран, таблетки.

Заходами з мінімізації ризиків, ідентифікованих для лікарських засобів, можуть бути:

- конкретна інформація, така як застереження, запобіжні заходи та рекомендації щодо належного застосування, в інструкції для медичного застосування, адресована пацієнтам та медичним працівникам;
- важливі рекомендації щодо упаковки лікарського засобу;
- зареєстрований розмір упаковки – кількість лікарського засобу в упаковці обирається таким чином, щоб забезпечити належне застосування лікарського засобу;
- юридичний статус лікарського засобу – спосіб, у який лікарський засіб постачається пацієнту (наприклад за рецептом або без нього), може допомогти мінімізувати ризики, пов'язані з ним.

Разом ці заходи становлять рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Крім цих заходів, безперервно збирається та регулярно аналізується інформація про побічні реакції, включаючи оцінку ПОЗБ (PSUR), з метою негайного вживання необхідних заходів. Ці заходи становлять рутинні заходи з фармаконагляду.

Якщо важливої інформації, яка може вплинути на безпечне застосування препарату Алкеран, таблетки, ще немає, вона зазначена нижче у розділі «відсутня інформація».

II.A Перелік важливих ризиків і відсутня інформація

Важливими ризиками застосування препарату Алкеран, таблетки, є ризики, які потребують спеціальних заходів з управління ризиками для подальшого дослідження або мінімізації ризику, щоб лікарський засіб можна було безпечно застосовувати або приймати. Важливі ризики можуть розглядатися як ідентифіковані або потенційні. Ідентифікованими ризиками є проблеми, для яких є достатнє підтвердження зв'язку із застосуванням препарату Алкеран, таблетки. Потенційними ризиками є проблеми, для яких зв'язок із застосуванням цього лікарського засобу на основі наявних даних можливий, але цей зв'язок ще не встановлений і потребує подальшої оцінки. Відсутньою інформацією є інформація про безпеку лікарського засобу, яка на даний момент відсутня і потребує збирання (наприклад при тривалому застосуванні лікарського засобу);

Перелік важливих ризиків та відсутня інформація (з Частини II: Модуль SVIII)	
Важливі ідентифіковані ризики	Мієлосупресія Репродуктивна токсичність Злоякісні новоутворення системи крові Інтерстиціальне захворювання легень та легеневий фіброз
Важливі потенційні ризики	Венозна тромбоемболія (ВТЕ) Тератогенність Солідні другі первинні злоякісні новоутворення
Відсутня інформація	Застосування дітям Застосування пацієнтам літнього віку Застосування під час годування груддю

II.B Резюме важливих ризиків

Важливий ідентифікований ризик: мієлосупресія	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Мієлосупресія є очікуваним і документально підтвердженим наслідком фармакологічної дії препарату, який був описаний і у людей, і у тварин.
Фактори ризику і групи ризику	Пацієнти, які отримують мелфалан, часто мають відхилення показників крові до початку лікування внаслідок основного захворювання (наприклад множинної мієломи). Тяжка/загрозлива для життя гематологічна токсичність у вигляді анемії та лейкопенії, пов'язана із в/в застосуванням мелфалану, спостерігалася частіше при застосуванні препарату у складі комбінованої схеми хіміотерапії. При застосуванні мелфалану у високих дозах і протягом тривалого часу також існує особливий ризик тяжкої мієлосупресії.
Заходи з мінімізації ризику	Рутинні заходи з мінімізації ризиків, які рекомендують конкретні клінічні заходи для контролю ризику: Рекомендації проводити моніторинг показників крові включені до розділів інструкції для медичного застосування

	<p>препарату: «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування».</p> <p>Рекомендації стосовно того, що лікування високими дозами повинно обмежуватися спеціалізованими центрами, включені до розділу інструкції для медичного застосування препарату «Спосіб застосування та дози».</p> <p>Рекомендації стосовно того, що мелфалан не слід застосовувати пацієнтам, які нещодавно отримали променеву терапію або хіміотерапію, включено до розділу «Особливості застосування».</p> <p>Пригнічення функції кісткового мозку, що призводить до лейкопенії, тромбоцитопенії, нейтропенії та анемії, зазначено у розділі інструкції для медичного застосування препарату «Побічні реакції».</p>
--	---

Важливий ідентифікований ризик: репродуктивна токсичність	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Існують суттєві докази як в опублікованій літературі, так і в повідомленнях про побічні явища, що пов'язують застосування мелфалану з репродуктивною токсичністю.
Фактори ризику і групи ризику	До факторів відносяться доза, інтенсивність дози, спосіб застосування (пероральний порівняно з внутрішньовенним), основне захворювання, вік та фертильність пацієнта до лікування. Група дитячих онкологів вважає, що препубертатний вік на початку лікування не захищає від токсичного впливу алкілюючих засобів на чоловічі статеві клітини. Частота аменореї збільшується з віком жінки, і більш ймовірно, буде необоротною у жінок літнього віку.
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, які рекомендують конкретні клінічні заходи для контролю ризику:</p> <p>Рекомендації стосовно консультації щодо консервування сперми перед лікуванням через можливість необоротного безпліддя в результаті лікування мелфаланом у розділі інструкції для медичного застосування препарату «Застосування у період вагітності та годування груддю».</p> <p>Азооспермія та аменорея зазначені у розділі інструкції для медичного застосування препарату «Побічні реакції».</p>

Важливий ідентифікований ризик: злоякісні новоутворення системи крові	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Існують суттєві докази в літературі, що пов'язують застосування мелфалану з розвитком вторинних злоякісних новоутворень системи крові.
Фактори ризику і групи ризику	Вважається, що численні додаткові фактори відіграють роль у підвищеному ризику канцерогенності, особливо фактори, пов'язані з організмом пацієнта, первинне захворювання та

	супутнє лікування. Крім того, слід враховувати поведінкові та екологічні фактори (вживання тютюну, вживання алкоголю, харчування та фізична активність).
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, які рекомендують конкретні клінічні заходи для контролю ризику:</p> <p>Рекомендація у розділі інструкції для медичного застосування лікарського засобу Алкеран стосовно того, що потенційну терапевтичну користь від лікування мелфаланом слід зважувати з ризиком розвитку вторинного лейкозу.</p> <p>Рекомендації у розділі інструкції для медичного застосування препарату «Особливості застосування» стосовно того, що пацієнтів слід обстежувати до, під час та після лікування для забезпечення раннього виявлення вторинного лейкозу.</p> <p>Вторинний гострий мієлоїдний лейкоз та мієлодиспластичний синдром зазначені у розділі інструкції для медичного застосування препарату «Побічні реакції».</p>

Важливий ідентифікований ризик: інтерстиціальне захворювання легень та легеневий фіброз	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Цей ризик був доданий на основі літературної публікації та індивідуальних повідомлень, отриманих із глобальної бази даних з безпеки, у якій описано виникнення інтерстиціального легеневого фіброзу / інтерстиціальної пневмонії у пацієнтів, які приймали мелфалан.
Фактори ризику і групи ризику	Аналіз повідомлених випадків свідчить про те, що токсичний вплив на легені, здається, є вторинним до інших токсичних впливів мелфалану, включаючи мієлосупресію та сприйнятливість до інфекцій. Ризик підвищується при одночасному застосуванні інших алкілюючих засобів, які спричиняють ці побічні явища, включаючи бусульфан та циклофосфамід.
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, які рекомендують конкретні клінічні заходи для контролю ризику:</p> <p>Інтерстиціальне захворювання легень та легеневий фіброз зазначені у розділі інструкції для медичного застосування препарату «Побічні реакції».</p>

Важливий потенційний ризик: венозна тромбоемболія (ВТЕ)	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Є ряд опублікованих літературних статей, у яких повідомляли про розвиток ВТЕ у пацієнтів, які отримували схеми лікування, що містять мелфалан.

Фактори ризику і групи ризику	Імобілізація внаслідок великих травм або операцій, госпіталізація, рак і літній вік є основними факторами ризику розвитку ВТЕ. Активні, метастатичні пухлини і пухлини на пізніх стадіях, а також наявність діагнозу гінекологічних (наприклад яєчників) або мієлопроліферативних новоутворень підвищують цей ризик (наприклад множинна мієлома обумовлює високий ризик ~ 10 % розвитку ВТЕ). Мелфалан в комбінації з леналідомідом і преднізоном або талідомідом і преднізоном або дексаметазоном пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку ВТЕ, особливо у пацієнтів з ММ та пацієнтів літнього віку.
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, які рекомендують конкретні клінічні заходи для контролю ризику:</p> <p>У розділах інструкції для медичного застосування препарату «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування» рекомендується моніторинг і профілактика тромбозів, а також дозування/антикоагуляційна терапія для пацієнтів з додатковими факторами ризику тромбозу/пацієнтів, у яких спостерігаються будь-які тромбоемболічні явища.</p> <p>Тромбоз глибоких вен і емболія легеневої артерії зазначені у розділі інструкції для медичного застосування препарату «Побічні реакції».</p>

Важливий потенційний ризик: тератогенність	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Тератогенний потенціал мелфалану у людей не досліджували; однак було показано, що він є тератогенним та ембріогенним у дослідженнях на тваринах. З огляду на його мутагенні властивості та структурну подібність до відомих тератогенних засобів, ймовірно, що мелфалан здатний спричиняти вроджені дефекти у дітей пацієнтів, які отримували цей препарат.
Фактори ризику і групи ризику	Існують обмежені дані щодо специфічних факторів ризику або груп ризику для пацієнтів, які отримують мелфалан, однак існують загальні фактори ризику, такі як: - пізній вік матері, експозиція в першому триместрі, вживання тютюну та алкоголю, вплив сонячного світла та/або випромінювання, рак у сімейному анамнезі, погане харчування та надмірна вага.
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, які рекомендують конкретні клінічні заходи для контролю ризику:</p> <p>Розділ інструкції для медичного застосування препарату «Застосування у період вагітності або годування груддю» містить застереження стосовно того, що з огляду на його мутагенні властивості та структурну подібність до відомих</p>

	тератогенних засобів, ймовірно, що Алкеран може спричиняти вроджені дефекти у дітей пацієнтів, які отримували цей препарат.
--	---

Важливий потенційний ризик: солідні другі первинні злоякісні новоутворення	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Повідомлення з літератури свідчать про те, що застосування мелфалану в комбінації з іншими цитотоксичними засобами може збільшити ризик виникнення вторинних солідних пухлин. Окремі випадки, про які повідомляється в базі даних з безпеки компанії Аспен, показали високий рівень взаємозв'язку супутніх лікарських засобів та основних захворювань.
Фактори ризику і групи ризику	Основним фактором ризику є застосування мелфалану в комбінованих схемах з відомими канцерогенними засобами, включаючи талідомід і леналідомід, хоча роль мелфалану в будь-якому додатковому ризику ще не була повністю встановлена. Основний стан також може призвести до значного ризику, наприклад клональне походження множинної мієломи, як вважається, спричиняє ризик додаткових злоякісних новоутворень. Вважається, що численні додаткові фактори відіграють роль у підвищеному ризику розвитку вторинних солідних пухлин, особливо фактори, пов'язані з організмом пацієнта, поведінкові та екологічні фактори (вживання тютюну, вживання алкоголю, харчування та фізична активність).
Заходи з мінімізації ризику	Рутинні заходи з мінімізації ризиків, які рекомендують конкретні клінічні заходи для контролю ризику: Розділ інструкції для медичного застосування препарату «Особливості застосування» містить застереження про ризик розвитку солідних другі первинних злоякісних новоутворень при застосуванні мелфалану у комбінації з леналідомідом і преднізоном і, меншою мірою, талідомідом і преднізоном. Рекомендується оцінка додаткових факторів ризику, у тому числі віку, етнічної приналежності, первинного показання і методів лікування (наприклад променева терапія, трансплантація), а також екологічних факторів ризику (наприклад вживання тютюну).

Відсутня інформація: застосування дітям	
Заходи з мінімізації ризику	Контроль шляхом рутинного фармаконагляду

Відсутня інформація: застосування пацієнтам літнього віку	
Заходи з мінімізації ризику	Контроль шляхом рутинного фармаконагляду

Відсутня інформація: застосування під час годування груддю	
Заходи з мінімізації ризику	Контроль шляхом рутинного фармаконагляду

П.С План післяреєстраційного розвитку

П.С.1 Дослідження, які є умовою отримання реєстраційного посвідчення

Досліджень, які є умовою отримання реєстраційного посвідчення або спеціальним зобов'язанням для препарату Алкеран, немає.

П.С.2 Інші дослідження у плані післяреєстраційного розвитку

Досліджень, необхідних для препарату Алкеран, немає.