Частина VI: Резюме діяльності, передбаченої Планом управління ризиками для препарату

Резюме діяльності, передбаченої Планом управління ризиками для препарату Мавенклад (кладрибін)

Це резюме Плану управління ризиками (ПУР) для препарату Мавенклад. В ПУР наведена детальна інформація про важливі ризики для препарату Мавенклад, як ці ризики можна мінімізувати та як можна одержати більше інформації про ризики та невизначеності (відсутня інформація), пов'язані з препаратом Мавенклад.

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Мавенклад надає важливу інформацію для медичних працівників та пацієнтів як застосовувати препарат Мавенклад.

Це резюме ПУР для препарату Мавенклад слід розглядати у контексті усієї цієї інформації, включаючи оцінковий звіт експертизи та його резюме доступною мовою, які є частиною Європейського Звіту з оцінки для громадськості (EPAR).

Важливі нові проблеми або зміни до існуючих проблем будуть враховані при перегляді ПУР на препарат Мавенклад.

I. Лікарський засіб та для чого він застосовується

Препарат Мавенклад зареєстрований для лікування дорослих пацієнтів із рецидивуючим розсіяним склерозом (РС) з високою активністю захворювання, встановленою на підставі клінічних або візуалізуючих обстежень. Він містить діючу речовину кладрибін та застосовується перорально.

Подальшу інформацію про оцінку користі препарату Мавенклад, включаючи резюме, складене доступною мовою, можна знайти у EPAR на препарат Мавенклад на сайті Європейської Агенції з Лікарських Засобів (ЕМА), розміщеному на сторінці цього лікарського засобу з посиланням на резюме EPAR.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mavenclad-epar-product-information_en.pdf

II. Ризики, пов'язані з лікарських засобом, та діяльність з мінімізації та подальшого дослідження ризиків

Важливі ризики препарату Мавенклад разом із заходами з мінімізації цих ризиків та запропонованими дослідженнями для подальшого вивчення ризиків препарату Мавенклад узагальнені нижче.

Заходи з мінімізації ризиків, визначені для лікарських засобів, можуть включати:

- Специфічну інформацію, таку як попередження, застереження та поради щодо правильного застосування, наведену в інструкції для медичного застосування і призначену для пацієнтів та медичних працівників;
- Важливі поради на упаковці препарату;
- Зареєстрований розмір упаковки – кількість лікарського засобу в упаковці обирається таким чином, щоб забезпечити коректне застосування лікарського засобу;
- Статус відпуску лікарського засобу – шлях, яким препарат постачається до пацієнта (наприклад за або без рецепта), може допомогти мінімізувати ризики.

Усі разом ці заходи складають рутинні заходи з мінімізації ризиків.

У випадку препарату Мавенклад, ці заходи доповнюються *додатковими заходами з мінімізації ризиків*, які згадані для відповідних важливих ризиків нижче.

На додаток до цих заходів, інформація про побічні реакції, включаючи оцінку Регулярно оновлюваного звіту з безпеки (РОЗБ), постійно збирається та регулярно аналізується, завдяки чому у разі необхідності можуть бути вжиті негайні заходи. Ці заходи складають *рутинну діяльність з фармаконагляду*.

Якщо важлива інформація, яка може вплинути на безпечне застосування препарату Мавенклад, ще не встановлена, вона перелічена нижче як «відсутня інформація».

II.A Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації

Важливі ризики для препарату Мавенклад − це ризики, які потребують спеціальної діяльності з управління ризиками для подальшого дослідження або мінімізації ризику таким чином, щоб лікарський засіб можна було безпечно застосовувати. Важливі ризики можна розглядати як ідентифіковані або потенційні. Ідентифіковані ризики – це проблеми, для яких існує достатнє підтвердження зв’язку із застосуванням препарату Мавенклад. Потенційні ризики – це проблеми, для яких на підставі наявних даних зв'язок із застосуванням цього препарату можливий, але цей зв’язок ще не був встановлений і потребує подальшої оцінки. Відсутня інформація посилається на інформацію щодо безпеки лікарського засобу, яка на цей час відсутня і потребує збору (наприклад при тривалому застосуванні лікарського засобу).

Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації	
Важливі ідентифіковані ризики	Тяжка лімфопенія (ступінь ≥ 3)
	Оперізуючий герпес
	Туберкульоз
	Ураження печінки
Важливі потенційні ризики	Серйозні інфекції
	Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ)
	Опортуністичні інфекції (крім ПМЛ та туберкульозу)
	Злоякісні новоутворення
	Тератогенність/негативні наслідки вагітності
	Судоми
Відсутня інформація	Послідовне застосування інших імуносупресивних або імуномодулюючих засобів після лікування кладрибіном
	Вплив ефекту попередньо застосовуваних імуномодулюючих/імуносупресивних засобів на подальші ризики після прийому кладрибіну
	Тривалі дані з безпеки, зокрема ризик утворення злоякісних новоутворень

II.B Резюме важливих ризиків

Важливий ідентифікований ризик: Тяжка лімфопенія (ступінь ≥ 3)	
Доказ зв'язку ризику з препаратом	Безпека кладрибіну вивчалась в усіх клінічних дослідженнях, які оцінювали пероральну монотерапію кладрибіном у дозі 3,5 мг/кг (923 пацієнта) та в усіх дослідженнях фази II та III, які оцінювали пероральне, внутрішньовенне та підшкірне введення кладрибіну у різних режимах лікування (1976 пацієнтів). Тяжка лімфопенія вважається важливим ідентифікованим ризиком, оскільки вона може збільшувати ризик інфекцій, особливо оперізуючого герпесу, і потребує клінічного втручання шляхом моніторингу перед, впродовж та після лікування кладрибіном. Дані клінічних досліджень можуть надати точну оцінку частоти та проявів тяжкої лімфопенії (ступінь ≥ 3), які очікуються у клінічній практиці.
Фактори ризику та групи ризику	Оскільки у клінічних дослідженнях спостерігалась дозозалежна відповідь на лікування, дози, вищі за 3,5 мг/кг, очевидно пов'язані з вищим розвитком тяжкої лімфопенії. Більша частота розвитку тяжкої лімфопенії також спостерігалась для комбінованого лікування з інтерфероном (ІФН) бета.
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризику: *Лімфопенія описана як побічна реакція (розділ «Побічні реакції» інструкції для медичного застосування)* *Надаються рекомендації з моніторингу разом з алгоритмом для початку та продовження лікування на підставі кількості лімфоцитів (розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування» інструкції для медичного застосування)* *Надаються рекомендації щодо активного моніторингу інфекцій у разі абсолютної кількості лімфоцитів ≥ ступеня 3 (розділ «Особливості застосування» інструкції для медичного застосування)* *Надається положення про взаємодію у разі комбінації з іншими препаратами, які можуть впливати на гематологічний профіль (розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» інструкції для медичного застосування)* *Статус відпуску: препарат відпускається за рецептом* Додаткові заходи з мінімізації ризику: *Настанова для лікарів, що призначають препарат* *Буклет для пацієнтів*
Додаткова діяльність з фармаконагляду	Додаткова діяльність з фармаконагляду: *Дослідження CLARION (тривале післяреєстраційне дослідження з безпеки (PASS))* Див. розділ II.C цього резюме щодо огляду післяреєстраційного плану розробки.

Важливий ідентифікований ризик: Оперізуючий герпес	
Доказ зв'язку ризику з препаратом	Безпека кладрибіну вивчалась в усіх клінічних дослідженнях, які оцінювали пероральну монотерапію кладрибіном у дозі 3,5 мг/кг (923 пацієнта) та в усіх дослідженнях фази II та III, які оцінювали пероральне, внутрішньовенне та підшкірне введення кладрибіну у різних режимах лікування (1976 пацієнтів).

	Оперізуючий герпес вважається важливим ідентифікованим ризиком, оскільки біль, пов'язаний з оперізуючим герпесом, може бути виснажливим, особливо у літніх людей. Дані клінічних досліджень можуть надати точну оцінку частоти та проявів оперізуючого герпесу, які очікуються у клінічній практиці.
Фактори ризику та групи ризику	Похилий вік, імуносупресивне лікування.
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризику: *Оперізуючий герпес описаний як побічна реакція (розділ «Побічні реакції» інструкції для медичного застосування)* *Протипоказано розпочинати лікування кладрибіном пацієнтів з імуносупресією (розділ «Протипоказання» інструкції для медичного застосування)* *Надаються профілактичні заходи, включаючи вакцинацію та врахування протигерпесної профілактики у пацієнтів з лімфопенією ступеня 4, а також рекомендації лікування у разі розвитку оперізуючого герпеса (розділ «Особливості застосування» інструкції для медичного застосування)* *Статус відпуску: препарат відпускається за рецептом* Додаткові заходи з мінімізації ризику: *Настанова для лікарів, що призначають препарат* *Буклет для пацієнтів*
Додаткова діяльність з фармаконагляду	Додаткова діяльність з фармаконагляду: *Дослідження CLARION (тривале дослідження PASS)* Див. розділ II.C цього резюме щодо огляду післяреєстраційного плану розробки.

Важливий ідентифікований ризик: Туберкульоз	
Доказ зв'язку ризику з препаратом	Безпека кладрибіну вивчалась в усіх клінічних дослідженнях, які оцінювали пероральну монотерапію кладрибіном у дозі 3,5 мг/кг (923 пацієнта) та в усіх дослідженнях фази II та III, які оцінювали пероральне, внутрішньовенне та підшкірне введення кладрибіну у різних режимах лікування (1976 пацієнтів). Туберкульоз вважається важливим ідентифікованим ризиком, оскільки він є потенційно серйозним інфекційним захворюванням, яке може активуватися кладрибіном у пацієнтів з латентними інфекціями. Для поодиноких випадків таких явищ, як туберкульоз, потребується одержання додаткових тривалих даних для надання точної оцінки цього ризику; вони будуть зібрані у дослідженні CLARION (тривале дослідження PASS).
Фактори ризику та групи ризику	Вік, імуносупресивне лікування, наявність латентної туберкульозної інфекції.
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризику: *Туберкульоз описаний як побічна реакція (розділ «Побічні реакції» інструкції для медичного застосування)* *Протипоказано розпочинати лікування кладрибіном пацієнтів з імуносупресією (розділ «Протипоказання» інструкції для медичного застосування)* *Застосування у пацієнтів з гострими хронічними інфекціями (туберкульоз та гепатит) протипоказано (розділ «Протипоказання» інструкції для медичного застосування)* *Потребується проведення скринінгу щодо латентних інфекцій*

	(наприклад, гепатит, туберкульоз) з наступним відтермінуванням початку лікування кладрибіном до адекватного виліковування такої інфекції (розділ «Особливості застосування» інструкції для медичного застосування) *Надається рекомендація проведення моніторингу разом з алгоритмом для початку та продовження лікування на підставі кількості лімфоцитів для запобігання розвитку тяжкої лімфопенії як фактору ризику розвитку опортуністичних інфекцій (розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування» інструкції для медичного застосування)* *Надаються рекомендації для ідентифікації та ведення пацієнтів з гострими інфекціями (розділ «Особливості застосування» інструкції для медичного застосування)* *Статус відпуску: препарат відпускається за рецептом* Додаткові заходи з мінімізації ризику: *Настанова для лікарів, що призначають препарат* *Буклет для пацієнтів*
Додаткова діяльність з фармаконагляду	Додаткова діяльність з фармаконагляду: *Дослідження CLARION (тривале дослідження PASS)* Див. розділ II.C цього резюме щодо огляду післяреєстраційного плану розробки.

Важливий ідентифікований ризик: Ураження печінки	
Доказ зв'язку ризику з препаратом	Кілька індивідуальних повідомлень з післяреєстраційних джерел про випадки, які вказують на потенціал кладрибіну спричиняти або впливати на ураження печінки від легкого до помірного ступеня тяжкості, переважно у пацієнтів, які мали подібні та тимчасові явища раніше у зв'язку з іншими препаратами.
Фактори ризику та групи ризику	Пацієнти з історією відхилень у печінкових тестах.
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризику: *Ураження печінки описане як побічна реакція (розділ «Побічні реакції» інструкції для медичного застосування)* *Надається попередження щодо проведення оцінки медичної історії пацієнта з огляду на попередні епізоди ураження печінки іншими лікарськими засобами або з існуючими печінковими патологіями (розділ «Особливості застосування» інструкції для медичного застосування)* *Надається рекомендація проведення моніторингу (розділ «Особливості застосування» інструкції для медичного застосування)* *Надаються рекомендації для ідентифікації та ведення пацієнтів з ураженням печінки (розділ «Особливості застосування» інструкції для медичного застосування)* *Статус відпуску: препарат відпускається за рецептом* Додаткові заходи з мінімізації ризику: *Настанова для лікарів, що призначають препарат* *Буклет для пацієнтів*
Додаткова діяльність з фармаконагляду	Додаткова діяльність з фармаконагляду: *Немає*

Важливий потенційний ризик: Серйозні інфекції	
Доказ зв'язку ризику з препаратом	Безпека кладрибіну вивчалась в усіх клінічних дослідженнях, які оцінювали пероральну монотерапію кладрибіном у дозі 3,5 мг/кг (923 пацієнта) та в усіх дослідженнях фази II та III, які оцінювали пероральне, внутрішньовенне та підшкірне введення кладрибіну у різних режимах лікування (1976 пацієнтів). Серйозні інфекції вважаються важливим потенційним ризиком, оскільки вони можуть призводити до госпіталізації, переходити у хронічну інфекцію, потенційно загрожувати життю та призводити до смерті. Дані клінічних досліджень можуть надати точну оцінку частоти та проявів серйозних інфекцій, які можуть траплятися у клінічній практиці.
Фактори ризику та групи ризику	Похилий вік, імуносупресивне лікування.
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризику: *Вказівка щодо протипоказання лікування кладрибіном пацієнтів з імуносупресією (розділ «Протипоказання» інструкції для медичного застосування)* *Протипоказано застосування у пацієнтів з інфекцією ВІЛ (розділ «Протипоказання» інструкції для медичного застосування)* *Протипоказано застосування у пацієнтів з активними хронічними інфекціями (туберкульоз та гепатит) (розділ «Протипоказання» інструкції для медичного застосування)* *Потребується проведення скринінгу щодо латентних інфекцій (наприклад, гепатит, туберкульоз) з наступним відтермінуванням початку лікування кладрибіном до адекватного виліковування такої інфекції (розділ «Особливості застосування» інструкції для медичного застосування)* *Надаються рекомендації для ідентифікації та ведення пацієнтів з гострими інфекціями (розділ «Особливості застосування» інструкції для медичного застосування)* *Надаються профілактичні заходи, включаючи вакцинацію та врахування протигерпесної профілактики у пацієнтів з лімфопенією ступеня 4, а також рекомендації лікування у разі розвитку оперізуючого герпеса (розділ «Особливості застосування» інструкції для медичного застосування)* *Статус відпуску: препарат відпускається за рецептом* Додаткові заходи з мінімізації ризику: *Настанова для лікарів, що призначають препарат* *Буклет для пацієнтів*
Додаткова діяльність з фармаконагляду	Додаткова діяльність з фармаконагляду: *Дослідження CLARION (тривале дослідження PASS)* Див. розділ II.C цього резюме щодо огляду післяреєстраційного плану розробки.

Важливий потенційний ризик: Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ)	
Доказ зв'язку ризику з препаратом	Безпека кладрибіну вивчалась в усіх клінічних дослідженнях, які оцінювали пероральну монотерапію кладрибіном у дозі 3,5 мг/кг (923 пацієнта) та в усіх дослідженнях фази II та III, які оцінювали пероральне, внутрішньовенне та підшкірне введення кладрибіну у різних режимах лікування (1976 пацієнтів).

	ПМЛ вважається важливим потенційним ризиком, оскільки вона може призводити до госпіталізації, потенційно загрожувати життю та призводити до смерті. У той час, коли ПМЛ не спостерігалась у цих клінічних дослідженнях, про випадки ПМЛ повідомлялося при застосуванні кладрибіну парентерально пацієнтами, які лікували волосатоклітинний лейкоз за різними схемами лікування. Для поодиноких випадків таких явищ, як ПМЛ, потребується одержання додаткових тривалих даних для надання точної оцінки цього ризику; вони будуть зібрані у дослідженні CLARION, що триває (тривале дослідження PASS).
Фактори ризику та групи ризику	Вік, імуносупресивне лікування, наявність латентних інфекцій, таких як туберкульоз, вірус Джона-Каннінгема (JCV), вірус гепатита B (HBV) та вірус гепатита C (HCV).
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризику: *Вказівка щодо протипоказання лікування кладрибіном пацієнтів з імуносупресією (розділ «Протипоказання» інструкції для медичного застосування)* *Надається рекомендація проведення моніторингу разом з алгоритмом для початку та продовження лікування на підставі кількості лімфоцитів для запобігання розвитку тяжкої лімфопенії як фактору ризику розвитку опортуністичних інфекцій (розділ «Особливості застосування» інструкції для медичного застосування)* *Надаються рекомендації для ідентифікації та ведення пацієнтів з гострими інфекціями (розділ «Особливості застосування» інструкції для медичного застосування)* *Надаються застереження щодо проведення базового МРТ дослідження перед початком лікування (розділ «Особливості застосування» інструкції для медичного застосування)* *Статус відпуску: препарат відпускається за рецептом* Додаткові заходи з мінімізації ризику: *Настанова для лікарів, що призначають препарат* *Буклет для пацієнтів*
Додаткова діяльність з фармаконагляду	Додаткова діяльність з фармаконагляду: *Дослідження CLARION (тривале дослідження PASS)* Див. розділ II.C цього резюме щодо огляду післяреєстраційного плану розробки.

Важливий потенційний ризик: Опортуністичні інфекції (крім ПМЛ та туберкульозу)	
Доказ зв’язку ризику з препаратом	Безпека кладрибіну вивчалась в усіх клінічних дослідженнях, які оцінювали пероральну монотерапію кладрибіном у дозі 3,5 мг/кг (923 пацієнта) та в усіх дослідженнях фази II та III, які оцінювали пероральне, внутрішньовенне та підшкірне введення кладрибіну у різних режимах лікування (1976 пацієнтів). Опортуністичні інфекції (крім ПМЛ та туберкульозу) вважаються важливим потенційним ризиком, оскільки вони можуть призводити до госпіталізації, потенційно загрожувати життю та призводити до смерті. Для непоширених випадків таких явищ, як опортуністичні інфекції, потребується одержання додаткових тривалих даних для надання точної оцінки цього ризику; вони будуть вивчені у дослідженні CLARION, що триває (тривале дослідження PASS).
Фактори ризику та	Вік, імуносупресивне лікування, наявність латентних інфекцій,

групи ризику	таких як туберкульоз, інфекції JCV, HBV та HCV.
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризику: *Вказівка щодо протипоказання лікування кладрибіном пацієнтів з імуносупресією (розділ «Протипоказання» інструкції для медичного застосування)* *Протипоказано застосування у пацієнтів з інфекцією ВІЛ (розділ «Протипоказання» інструкції для медичного застосування)* *Надається рекомендація проведення моніторингу разом з алгоритмом для початку та продовження лікування на підставі кількості лімфоцитів для запобігання розвитку тяжкої лімфопенії як фактору ризику розвитку опортуністичних інфекцій (розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування» інструкції для медичного застосування)* *Надаються рекомендації для ідентифікації та ведення пацієнтів з гострими інфекціями (розділ «Особливості застосування» інструкції для медичного застосування)* *Статус відпуску: препарат відпускається за рецептом* Додаткові заходи з мінімізації ризику: *Настанова для лікарів, що призначають препарат* *Буклет для пацієнтів*
Додаткова діяльність з фармаконагляду	Додаткова діяльність з фармаконагляду: *Дослідження CLARION (тривале дослідження PASS)* Див. розділ II.C цього резюме щодо огляду післяреєстраційного плану розробки.

Важливий потенційний ризик: Злоякісні новоутворення	
Доказ зв'язку ризику з препаратом	Безпека кладрибіну вивчалась в усіх клінічних дослідженнях, які оцінювали пероральну монотерапію кладрибіном у дозі 3,5 мг/кг (923 пацієнта) та в усіх дослідженнях фази II та III, які оцінювали пероральне, внутрішньовенне та підшкірне введення кладрибіну у різних режимах лікування (1976 пацієнтів). Злоякісні новоутворення вважаються важливим потенційним ризиком, оскільки це серйозні захворювання з потенційно летальними наслідками. Для поодиноких випадків таких явищ, як злоякісні новоутворення, потребується одержання додаткових тривалих даних для надання точної оцінки цього ризику; вони будуть вивчені у дослідженні CLARION, що триває (тривале дослідження PASS).
Фактори ризику та групи ризику	Похилий вік, імуносупресивне лікування, вплив біологічних, хімічних та фізичних онкогенних факторів (наприклад, деякі віруси, вживання тютюну, загоряння на сонці, іонізуюча радіація), генетична/сімейна схильність.
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризику: *Описані випадки злоякісних новоутворень (розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції» інструкції для медичного застосування)* *Протипоказано застосування у пацієнтів з активними злоякісними новоутвореннями (розділ «Протипоказання» інструкції для медичного застосування)* *Рекомендується проведення індивідуальної оцінки користь-ризик для пацієнтів з попередніми злоякісними новоутвореннями (розділ «Особливості застосування» інструкції для медичного*

	застосування) *Пацієнтам рекомендується дотримуватись стандартних настанов щодо скринінгу на рак (розділ «Особливості застосування» інструкції для медичного застосування)* *Статус відпуску: препарат відпускається за рецептом* Додаткові заходи з мінімізації ризику: *Настанова для лікарів, що призначають препарат* *Буклет для пацієнтів*
Додаткова діяльність з фармаконагляду	Додаткова діяльність з фармаконагляду: *Дослідження CLARION (тривале дослідження PASS)* Див. розділ II.C цього резюме щодо огляду післяреєстраційного плану розробки.

Важливий потенційний ризик: Тератогенність/негативні наслідки вагітності	
Доказ зв'язку ризику з препаратом	Кладрибін впливає на синтез ДНК і, якщо застосовується під час вагітності, може спричиняти розвиток уроджених вад, що випливає з досвіду, одержаного для інших речовин, які інгібують синтез ДНК. Доклінічні дослідження також показали репродуктивну токсичність у потомства тварин, якім вводили кладрибін. Незважаючи на попередньо вжиті заходи щодо запобігання вагітності у клінічних дослідженнях, під час лікування кладрибіном були випадки настання вагітності, також вони траплялися серед партнерок чоловіків, які застосовували кладрибін. У пацієнтів, які приймали кладрибін та плацебо, не спостерігалось відмінності у наслідках вагітності, також не спостерігалось уроджених вад внаслідок вагітностей, які наставали під час лікування кладрибіном або впродовж 6 місяців після прийому останньої дози. Тератогенність/негативні наслідки вагітності вважаються важливим потенційним ризиком, оскільки тератогенний лікарський засіб може спричиняти затримку росту, затримку розумового розвитку та інші уроджені вади. Дослідження CLEAR, що триває (дослідження PASS щодо вагітності) надаватиме дані щодо вагітностей та наслідків для новонароджених, одержані у вагітних жінок із РС, та вагітностей, які настали у партнерок чоловіків із РС, які проходили лікування пероральним препаратом кладрибіну у звичайній клінічній практиці.
Фактори ризику та групи ризику	Невідомі
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризику: *Описані ембріолетальні та тератогенні ефекти, а також пошкодження хромосом, що спостерігались у тварин (розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю» інструкції для медичного застосування)* *Кладрибін заборонено застосовувати вагітним жінкам (розділ «Протипоказання» інструкції для медичного застосування)* *У жінок репродуктивного віку потребується виключити вагітність перед початком лікування (розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю» інструкції для медичного застосування)* *Потребується застосування ефективних засобів контрацепції як у чоловіків, так і у жінок під час лікування і протягом щонайменше 6 місяців після прийому останньої дози (розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування*

	груддю» інструкції для медичного застосування) *На початку кожного року лікування рекомендується проконсультувати пацієнтів щодо потенційного ризику для плода та необхідності застосувати ефективні контрацептивні засоби (розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю» інструкції для медичного застосування)* *Статус відпуску: препарат відпускається за рецептом* Додаткові заходи з мінімізації ризику: *Настанова для лікарів, що призначають препарат* *Буклет для пацієнтів*
Додаткова діяльність з фармаконагляду	Додаткова діяльність з фармаконагляду: *Дослідження CLEAR (дослідження PASS щодо вагітності)* Див. розділ II.C цього резюме щодо огляду післяреєстраційного плану розробки.

Важливий потенційний ризик: Судоми	
Доказ зв’язку ризику з препаратом	Індивідуальні повідомлення про випадки судом з післяреєстраційних джерел; кілька випадків мали зв'язок у часі з лікуванням препаратом Мавенклад. У пацієнтів, які застосували кладрибін парентерально, спостерігалась нейротоксичність; судоми спостерігалися також при застосуванні інших галогенованих нуклеозидних аналогів.
Фактори ризику та групи ризику	На цей час невідомі.
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризику: *Статус відпуску: препарат відпускається за рецептом*
Додаткова діяльність з фармаконагляду	Додаткова діяльність з фармаконагляду: *Дослідження CLARION (тривале дослідження PASS)* Див. розділ II.C цього резюме щодо огляду післяреєстраційного плану розробки.

Відсутня інформація: Послідовне застосування інших імуносупресивних або імуномодулюючих засобів після лікування кладрибіном	
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризику: *Лікарям та пацієнтам рекомендується враховувати потенційний адитивний ефект на імунну систему при застосовуванні імуносупресивних/імуномодулюючих засобів після лікування кладрибіном (розділ «Особливості застосування» інструкції для медичного застосування)* *Статус відпуску: препарат відпускається за рецептом* Додаткові заходи з мінімізації ризику: *Немає*
Додаткова діяльність з фармаконагляду	Додаткова діяльність з фармаконагляду: *Дослідження CLARION (тривале дослідження PASS)* Див. розділ II.C цього резюме щодо огляду післяреєстраційного плану розробки.

Відсутня інформація: Вплив ефекту попередньо застосовуваних імуномодулюючих/імуносупресивних засобів на подальші ризики після прийому кладрибіну	
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризику: *Лікарям та пацієнтам рекомендується враховувати спосіб дії та тривалість ефекту інших лікарських засобів у разі застосовування кладрибіну після імуносупресивних/імуномодулюючих засобів (розділ «Особливості застосування» інструкції для медичного застосування)* *Статус відпуску: препарат відпускається за рецептом* Додаткові заходи з мінімізації ризику: *Немає*
Додаткова діяльність з фармаконагляду	Додаткова діяльність з фармаконагляду: *Дослідження CLARION (тривале дослідження PASS)* Див. розділ II.C цього резюме щодо огляду післяреєстраційного плану розробки.

Відсутня інформація: Тривалі дані з безпеки, зокрема ризик утворення злоякісних новоутворень	
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризику: *Статус відпуску: препарат відпускається за рецептом* Додаткові заходи з мінімізації ризику: *Немає*
Додаткова діяльність з фармаконагляду	Додаткова діяльність з фармаконагляду: *Дослідження CLARION (тривале дослідження PASS)* Див. розділ II.C цього резюме щодо огляду післяреєстраційного плану розробки.

II.C План післяреєстраційного розвитку

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

Для препарату Мавенклад немає досліджень, які б були умовою видачі або специфічними зобов’язаннями при видачі реєстраційного посвідчення.

II.C.2 Інші дослідження у плані післяреєстраційного розвитку

CLARION (тривале дослідження PASS)

Мета дослідження:

Тривале проспективне обсерваційне когортне дослідження, яке оцінює профіль безпеки відносно частоти побічних явищ, які знаходяться під особливим наглядом, у пацієнтів з рецидивуючим розсіяним склерозом (РРС) з високою активністю захворювання, які вперше почали лікування кладрибіном або фінголімодом перорально. Дослідження також оцінює вплив попереднього застосування імуномодулюючих/імуносупресивних речовин на частоту побічних явищ, які знаходяться під особливим наглядом.

CLEAR (дослідження PASS щодо вагітності)

Мета дослідження:

Це когортне дослідження, яке проводиться в багатьох країнах на підставі баз даних, з метою дослідження того, чи пов'язаний пероральний прийом кладрибіну до настання або у період вагітності жінками, які лікувались кладрибіном перорально, або у період вагітностей, які настали у партнерок чоловіків, які лікувались кладрибіном, з негативними наслідками вагітностей у жінок та їхніх дітей.