

Part VI Sažetak plana upravljanja rizikom

Sažetak plana upravljanja rizikom za lijek Cyclolux® (gadoteratna kiselina)

Ovo je sažetak plana upravljanja rizikom (engl. *Risk Management Plan*, RMP) za lijek Cyclolux® (gadoteratna kiselina). Plan upravljanja rizikom (RMP) opisuje važne rizike lijeka Cyclolux®, načine kako se oni mogu minimizirati te kako se mogu prikupiti dodatne informacije o rizicima i informacijama koje nedostaju lijeka Cyclolux®.

Sažetak opisa svojstava lijeka Cyclolux® i uputa o lijeku pruža temeljne informacije zdravstvenim radnicima i bolesnicima o tome kako se lijek Cyclolux® (gadoteratna kiselina) treba primjenjivati.

Važni novi rizici ili promjene postojećih biti će uključeni putem ažuriranja Plana upravljanja rizikom (RMP) za lijek Cyclolux®.

I. Lijek i za što se primjenjuje

Lijek Cyclolux® je odobren za pojačanje kontrasta pri snimanju magnetskom rezonancijom (MRI), za bolju vizualizaciju/ocrtavanje u:

Odrasloj i pedijatrijskoj populaciji (0-18 godina)

- MRI SŽS-a uključujući lezije mozga, kralježnice te okolnog tkiva
- MRI cijelog tijela uključujući lezije jetre, bubrega, gušterače, zdjelice, pluća, srca, dojki i mišićno-koštanog sustava.

Odrasloj populaciji

- MR angiografija, uključujući lezije ili stenoze nekoronarnih arterija.

Cyclolux® treba primjenjivati samo kada je dijagnostička informacija ključna te nije dostupna na MRI-u bez primjene kontrasta (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za cjeloviti opis indikacije(a)). Cyclolux® sadrži gadoteratnu kiselinu kao djelatnu tvar i primjenjuje se intravenski.

II. Rizici povezani s lijekom i aktivnosti za njihovu minimizaciju i/ili daljnju karakterizaciju

Važni rizici lijeka Cyclolux® zajedno s mjerama za njihovu minimizaciju i predloženim studijama za daljnju karakterizaciju rizika lijeka Cyclolux® opisani su u nastavku.

Mjere za minimizaciju identificiranih rizika lijeka mogu biti:

- Određene informacije poput upozorenja, mjera opreza i uputa za ispravnu primjenu u uputi o lijeku namijenjenoj za bolesnike i u sažetku opisa svojstava lijeka namijenjenom za zdravstvene radnike
- Određene informacije na pakiranju lijekova
- Odobrene veličine pakiranja lijeka (količina lijeka u pakiranju je određena kako bi se osigurala ispravna primjena lijeka)
- Način propisivanja lijeka (način kako se lijek propisuje i izdaje bolesnicima (na recept ili bez recepta) koristi se u minimizaciji rizika lijeka).

Prethodno opisane mjere se nazivaju *rutinskim mjerama minimizacije* rizika.

U slučaju lijeka Cyclolux® nema trenutnih *dodatnih mjera minimizacije* rizika. 2018. godine objavljeno je pismo zdravstvenim radnicima (DHPC) te distribuirano u europskim državama, spomenuto pod relevantnim važnim rizicima u nastavku.

Osim prethodno navedenih mjera, informacije o nuspojavama se kontinuirano prikupljaju i redovito analiziraju, uključujući provođenje ocjene Periodičkog izvješća o neškodljivosti lijeka (engl. *Periodic Safety Update Report*, PSUR), kako bi se provele trenutne akcije ako je potrebno.

U vezi važnog identificiranog rizika "Nefrogena sistemska fibroza (NSF)", implementiran je specifični upitnik za praćenje nuspojava za slučajeve NSF-a kako bi se dobile strukturirane informacije o prijavljenim suspektnim slučajevima NSF-a.

U vezi važnih potencijalnih rizika „Štetni klinički učinci akumulacije i retencije gadolinija u organima i tkivima različitim od moždanih tkiva“ i „Štetni klinički učinci akumulacije i retencije gadolinija u mozgu“, te informacija koje nedostaju „Klinički značaj akumulacije gadolinija u organima i tkivima različitim od moždanih tkiva“ i „Klinički značaj retencije gadolinija u mozgu“, implementiran je harmonizirani ciljni upitnik za potencijalno dugoročne simptome povezane s izloženošću gadoliniju, a sve kako bi se riješila prepoznata ograničenja sigurnosnih izvješća te detaljnije analizirao rizik od potencijalnih ustrajnih simptoma povezanih s izloženošću kontrastnim sredstvima na bazi gadolinija.

Nadalje, kumulativni pregledi svih dostupnih podataka o retenciji gadolinija u tijelu nakon izloženosti kontrastnim sredstvima na bazi gadolinija iz završnih podataka arbitražnog postupka EMEA/H/A31/1437 (2017) prikazat će se u PSUR-evima od PSUSA postupka PSUSA/00001506/202004.

Ove mjere predstavljaju *rutinske farmakovigilancije aktivnosti*.

Ako važna informacija koja može utjecati na sigurnu primjenu lijeka Cyclolux® još nije dostupna, navedena je u dijelu „informacije koje nedostaju“ u nastavku.

II.A Popis važnih rizika i informacija koje nedostaju

Važni rizici lijeka Cyclolux® su rizici koji zahtijevaju posebne aktivnosti kako bi se minimizirali ili dodatno istražili s ciljem sigurne primjene lijeka. Važni rizici mogu biti identificirani ili potencijalni. Identificirani rizici su oni za koje postoji dovoljno dokaza da su povezani s primjenom lijeka Cyclolux®. Potencijalni rizici su oni za koje je povezanost s primjenom lijeka moguća temeljem dostupnih podataka, ali nije još potvrđena i zahtijeva daljnja istraživanja. Informacije koje nedostaju su informacije o sigurnoj primjeni lijeka koje je potrebno prikupiti jer trenutno nisu dostupne (npr. informacije o dugotrajnoj primjeni lijeka).

Popis važnih rizika i informacija koje nedostaju	
Važni identificirani rizici	<ul style="list-style-type: none">• Nefrogena sistemska fibroza (NSF)
Važni potencijalni rizici	<ul style="list-style-type: none">• Štetni klinički učinci akumulacije i retencije gadolinija u organima i tkivima različitim od moždanih tkiva• Štetni klinički učinci akumulacije i retencije gadolinija u mozgu
Informacije koje nedostaju	<ul style="list-style-type: none">• Sigurnost u trudnoći i dojenju• Klinički značaj akumulacije gadolinija u organima i tkivima različitim od moždanih tkiva• Klinički značaj retencije gadolinija u mozgu

II.B Sažetak važnih rizika

Važan identificirani rizik: nefrogena sistemska fibroza (NSF)

<p>Dokaz za povezanost rizika s lijekom</p>	<p>Nefrogena sistemska fibroza (NSF) je bolest isključivo prijavljena kod bolesnika sa zatajenjem bubrega kojima su primijenjena kontrastna sredstva na bazi gadolinija. Dijagnoza se temelji na kliničkom i anatomskom rezultatu koje pregledava specijalist. Nemaju sva kontrastna sredstva na bazi gadolinija istu sklonost ka izazivanju NSF-a te je, na temelju njihovih termodinamičkih i kinetičkih svojstava, znanstveno-savjetodavna skupina CHMP-a za dijagnostička sredstva kategorizirala kontrastna sredstva na bazi gadolinija u skladu s njihovim rizicima da izazovu NSF. Cyclolux® je u skupini sa najnižim rizikom te do datuma zaključivanja podataka ovog RMP-a nije prijavljen niti jedan slučaj NSF-a bez ometajućih (eng. <i>confounded</i>) čimbenika, kojeg su potvrdili međunarodni specijalisti.</p>
<p>Rizični faktori i rizične skupine</p>	<p>NSF nakon izloženosti kontrastnim sredstvima na bazi gadolinija opisan je samo kod bolesnika s umjerenim, teškim ili terminalnim zatajenjem bubrega.</p> <p>Rizične skupine prema ESUR smjernicama (2018) su:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bolesnici pod povećanim rizikom: <ul style="list-style-type: none"> - Bolesnici sa smanjenom bubrežnom funkcijom, posebice ako je $GFR < 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$. - Bolesnici na dijalizi - Bolesnici pod nižim rizikom: <ul style="list-style-type: none"> - Bolesnici s kroničnom bolesti bubrega (KBB) stadija 3 ($GFR = 30\text{-}59 \text{ mL/min}$). - Djeca mlađa od godine dana zbog svoje nezrele bubrežne funkcije. - Trudne bolesnice. U nedostatku specifičnih informacija, čini se razumno nadzirati trudne bolesnice, bez obzira na njihovu funkciju bubrega, na isti način kao i djecu mlađu od godine dana, a sve u svrhu zaštite ploda. <p>Permisivni faktori prvenstveno povezani s razvojem NSF-a u bolesnika pod rizikom:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Faktori povezani s bolesnikom: <ul style="list-style-type: none"> - Bolesnici s hiperkoagulabilnim statusom i/ili trombozom i/ili ozljedom endotela. - Bolesnici s teškom infekcijom. - Bolesnici s metaboličkom acidozom (kontroverzno u literaturi). - Bolesnici s istodobnom primjenom željeza intravenski. - Bolesnici na terapiji eritropoetinom (EPO) (njegova uloga ostaje nejasna).

	<ul style="list-style-type: none">- Faktori povezani s kontrastnim sredstvom:<ul style="list-style-type: none">- Visoke kumulativne doze kompleksa gadolinija- Višestruke injekcije kompleksa gadolinija.
--	--

Mjere za minimizaciju rizika

Rutinske mjere minimizacije rizika:

Ovaj rizik primjereno je opisan kroz odgovarajući tekst u sažetku opisa svojstava lijeka i upute o lijeku za Cyclolux®:

- Dijelovi sažetka opisa svojstava lijeka: **4.2, 4.4, 4.6, 4.8, 4.9 i 6.6.**
- Dijelovi upute o lijeku: **2, 3 i 4 te „informacije namijenjene samo zdravstvenim radnicima“**
- Dio 4.2 sažetka opisa svojstva lijekova te dio 3 upute o lijeku gdje je dana preporuka da se ne koristi više od jedne doze tijekom snimanja te da se primjena ne ponavlja, osim ako interval između injekcija nije barem 7 dana kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega.
- Dio 4.4. sažetka opisa svojstava lijeka te dio 2 upute o lijeku gdje su dane preporuke za probir na bubrežnu funkciju laboratorijskim testovima.
- Dio 4.4. sažetka opisa svojstava lijeka gdje je dan savjet o hemodijalizi kratko nakon primjene lijeka Cyclolux® što može biti korisno pri uklanjanju gadoteratne kiseline iz tijela.
- Dio 4.9 sažetka opisa svojstava lijeka i dijela 3 upute o lijeku gdje je dan savjet o hemodijalizi u slučaju predoziranja lijekom.
- Dio 6.6. sažetka opisa svojstava lijeka gdje je dan savjet o odvojivoj naljepnici za praćenje na bočicama koja se mora naljepiti u bolesnikov zdravstveni karton kako bi se omogućilo točno praćenje korištenog gadolinijskog kontrastnog sredstva, kao i bilježenje doze.
- Dio 2 upute o lijeku gdje je dan savjet da se obavijesti liječnik/radiolog o postojećem oštećenju bubrega, nedavnom ili planiranom transplantatu jetre, o bolestima koje zahvaćaju srce i krvne žile te obavijesti liječnika, radiologa ili ljekarnika o bilo kojim lijekovima za poremećaje srca i krvnog tlaka koji se uzimaju ili su nedavno uzeti.
- Lijekovi koji se izdaju na recept
- Implementacija odvojivih („ljepljivih“) naljepnica na bočice lijeka od strane nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet kao rezultat arbitražnog postupka EMEA/H/A-31-1097 (2010)

Dodatne mjere minimizacije rizika:

Nema.

Važan potencijalni rizik: štetni klinički učinci akumulacije i retencije gadolinija u organima i tkivima različitim od moždanih tkiva	
Dokaz za povezanost rizika s lijekom	Najčešća hipoteza je da disocijacija kelata dovodi do stvaranja netopljivij Gd ³⁺ soli ili se topljivi Gd ³⁺ veže za proteine, peptide ili glikozaminoglikane koji se šire tijelom. Ipak, disocijacija je povezana sa stabilnošću tvari, prema kojoj se kontrastna sredstva na bazi gadolinija razlikuju međusobno, pri čemu je gadoteratna kiselina najstabilnija među njima. Što se tiče gadoteratne kiseline, nema dokaza o ovoj pojavi, stoga ostaje potencijalni rizik.
Rizični faktori i rizične skupine	<ul style="list-style-type: none"> - Zatajenje bubrega (smanjena eliminacija) - Bolesnici podložni primanju višestrukih injekcija kontrastnih sredstava na bazi gadolinija za dijagnoze svojih bolesti i nadzor: - primarni i sekundarni tumori mozga - tumori glave i vrata - žene pod rizikom od karcinoma dojke - karcinom prostate - Hodgkinova bolest te ne-Hodgkinov limfom - multipla skleroza - Crohnova bolest - AIDS - ciroza jetre - bolesti kostiju i zglobova - kronična bol u donjem dijelu leđa
Mjere minimizacije rizika	<p>Rutinske mjere minimizacije rizika:</p> <p>Ovaj rizik primjereno je opisan kroz odgovarajući tekst u sažetku opisa svojstava lijeka i upute o lijeku za Cyclolux®:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dijelovi sažetka opisa svojstava lijeka: 4.1 i 4.2 - Dijelovi upute o lijeku: 4 i „informacije namijenjene samo za zdravstvene radnike“ - Dio 4.4. sažetka opisa svojstava lijeka te dio 2 upute o lijeku gdje su dane preporuke za probir na bubrežnu funkciju laboratorijskim testovima. - Dio 4.4. sažetka opisa svojstava lijeka gdje je dan savjet o hemodijalizi kratko nakon primjene lijeka Cyclolux®, što može biti korisno pri uklanjanju gadoteratne kiseline iz tijela. - Dio 4.9. sažetka opisa svojstava lijeka i dijela 3 upute o lijeku, gdje je dan

	<p>savjet o hemodijalizi u slučaju predoziranja lijekom.</p> <ul style="list-style-type: none">- Dio 2 upute o lijeku gdje je dan savjet da se obavijesti liječnik/radiolog o postojećem oštećenju bubrega, nedavnom ili planiranom transplantatu jetre, o bolestima koje zahvaćaju srce i krvne žile te obavijesti liječnika, radiologa ili ljekarnika o bilo kojim lijekovima za poremećaje srca i krvnog tlaka koji se uzimaju ili su nedavno uzeti.- Lijekovi koji se izdaju na recept <p>Dodatne mjere minimizacije rizika: Objavljivanje i distribucija pisma zdravstvenim radnicima (DHCP) povezanog s potencijalnim rizikom od retencije gadolinija u mozgu u europskim državama u 2018. godini.</p>
--	--

Važan potencijalni rizik: štetni klinički učinci akumulacije i retencije gadolinija u mozgu

Dokaz za povezanost rizika s lijekom	Akumulacija i retencija pojmovi su koji se općenito koriste za opisivanje kemijske disocijacije Gd^{3+} s liganda, njegova naknadna interakcija s biološkom spojevima te njegova sekvestracija po tkivima. Nekoliko ispitivanja, uključujući biopsije mozga nakon smrti pokazalo je prisutnost Gd^{3+} u mozgu s drugim kontrastnim sredstvima na bazi gadolinija različitim od gadoteratne kiseline koja je najstabilnija. Nema dokaza ovog učinka s gadoteratnom kiselinom, što i dalje predstavlja potencijalni rizik.
Rizični faktori i rizične skupine	<ul style="list-style-type: none">- Zatajenje bubrega (smanjena eliminacija)- Novorođenčad (nezrela funkcija krvno-moždane barijere)- Bolesnici s rizikom od poremećaja krvno-moždane barijere: stariji bolesnici, radioterapija mozga- Bolesnici podložni primanju višestrukih injekcija kontrastnih sredstava na bazi gadolinija za dijagnoze svojih bolesti i nadzor:- primarni i sekundarni tumori mozga- tumori glave i vrata- žene pod rizikom od karcinoma dojke- karcinom prostate- Hodgkinova bolest te ne-Hodgkinov limfom- multipla skleroza- Crohnova bolest- AIDS- ciroza jetre- bolesti kostiju i zglobova- kronična bol u donjem dijelu leđa

Mjere minimizacije rizika	<p>Rutinske mjere minimizacije rizika: Ovaj rizik primjereno je opisan kroz odgovarajući tekst u sažetku opisa svojstava lijeka i upute o lijeku za Cyclolux®:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dijelovi sažetka opisa svojstava lijeka: 4.1 i 4.2 - Dijelovi upute o lijeku: 4 i „informacije namijenjene samo za zdravstvene radnike“ - Dio 4.4. sažetka opisa svojstava lijeka te dio 2 upute o lijeku gdje su dane preporuke za probir na bubrežnu funkciju laboratorijskim testovima. - Dio 4.4. sažetka opisa svojstava lijeka gdje je dan savjet o hemodijalizi kratko nakon primjene lijeka Cyclolux®, što može biti korisno pri uklanjanju gadoteratne kiseline iz tijela. - Dio 4.9 sažetka opisa svojstava lijeka i dijela 3 upute o lijeku, gdje je dan savjet o hemodijalizi u slučaju predoziranja lijekom. - Dio 2 upute o lijeku gdje je dan savjet da se obavijesti liječnik/radiolog o postojećem oštećenju bubrega, nedavnom ili planiranom transplantatu jetre, o bolestima koje zahvaćaju srce i krvne žile te obavijesti liječnika, radiologa ili ljekarnika o bilo kojim lijekovima za poremećaje srca i krvnog tlaka koji se uzimaju ili su nedavno uzeti. - Lijekovi koji se izdaju na recept <p>Dodatne mjere minimizacije rizika: Objavljivanje i distribucija pisma zdravstvenim radnicima (DHCP) povezanog s potencijalnim rizikom od retencije gadolinija u mozgu u europskim državama u 2018. godini.</p>
---------------------------	--

Informacije koje nedostaju: sigurnost u trudnoći i dojenju	
Mjere minimizacije rizika	<p>Rutinske mjere minimizacije rizika: Ovaj rizik primjereno je opisan kroz odgovarajući tekst u sažetku opisa svojstava lijeka i uputi o lijeku za Cyclolux®:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dijelovi sažetka opisa svojstava lijeka: 4.6 i 5.3 - Dijelovi upute o lijeku: 2, 3 i „informacije namijenjene samo za zdravstvene radnike“

	<ul style="list-style-type: none"> - Dio 4.6. sažetka opisa svojstava lijeka te dio 2 upute o lijeku gdje je dan savjet o nastavku ili prekidu dojenja na razdoblje od 24 sata nakon primjene lijeka prema odluci liječnika i dojilje. - Lijekovi koji se izdaju na recept. <p>Dodatne mjere minimizacije rizika: Nema.</p>
--	--

Informacije koje nedostaju: klinički značaj akumulacije gadolinija u organima i tkivima različitim od moždanih tkiva	
Mjere minimizacije rizika	<p>Rutinske mjere minimizacije rizika: Ovaj rizik primjereno je opisan kroz odgovarajući tekst u sažetku opisa svojstava lijeka u dijelovima 4.1 i 4.2.</p> <p>Dodatne mjere minimizacije rizika: Objavljivanje i distribucija pisma zdravstvenim radnicima (DHCP) povezanog s potencijalnim rizikom od retencije gadolinija u mozgu u europskim državama u 2018. godini.</p>

Informacije koje nedostaju: klinički značaj retencije gadolinija u mozgu	
Mjere minimizacije rizika	<p>Rutinske mjere minimizacije rizika: Ovaj rizik primjereno je opisan kroz odgovarajući tekst u sažetku opisa svojstava lijeka u dijelovima 4.1 i 4.2.</p> <p>Dodatne mjere minimizacije rizika: Objavljivanje i distribucija pisma zdravstvenim radnicima (DHCP) povezanog s potencijalnim rizikom od retencije gadolinija u mozgu u europskim državama u 2018. godini.</p>

II.C Post-autorizacijski razvojni plan

[II.C.1 Studije koje su uvjet odobrenja za stavljanje lijeka u promet](#)

Nema studija koje su uvjet odobrenja za stavljanje lijeka u promet ili posebna obveza lijeka Cyclolux®.

[II.C.2 Druge studije u post-autorizacijskom razvojnem planu](#)

Nije zatraženo provođenje studija za lijek Cyclolux®.