

Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу

БУПІВАКАЇН, розчин для ін'єкцій, 5 мг/мл

VI.2.1 Огляд епідеміології захворювань

Бупівакаїн, розчин для ін'єкцій – лікарський засіб, діючою речовиною якого є бупівакаїну гідрохлорид. Бупівакаїну гідрохлорид – місцевий анестетик тривалої дії амідного типу з анестезуючим і аналгетичним ефектами. При застосуванні високих доз досягається хірургічна анестезія, яка триває 2-3 години. Нижчі дози призводять до сенсорної блокади – аналгезії, що може тривати до 8 годин. Бупівакаїн застосовується в тих випадках, коли вимагається тривала анестезія.

Бупівакаїну гідрохлорид використовують у клінічній практиці протягом останніх 50 років для проведення місцевої анестезії дорослим шляхом центральної невральної блокади і периферичної нервової блокади.

Спинномозкову, епідуральну і каудальну анестезію об'єднують поняттям «центральна блокада», оскільки введення місцевого анестетика відбувається в безпосередній близькості від спинного мозку. До периферичної нервової блокади відносять блокаду великих нервів і блокаду інфільтрацію невеликих нервів.

Механізм дії лікарського засобу Бупівакаїн, розчин для ін'єкцій, полягає в тому, що лікарський засіб вводять в епідуральний простір спинномозкового каналу, який не сполучається ні з спинним, ні з головним мозком, тому анестетик не чинить безпосереднього впливу на мозок, а відбувається блокада конкретної групи нервів (блокується проведення імпульсів в нервових волокнах).

Лікарський засіб Бупівакаїн, розчин для ін'єкцій, застосовують для таких видів анестезії при хірургічних втручаннях: люмбальна епідуральна анестезія, торакальна епідуральна анестезія, каудальна епідуральна анестезія, блокада великих нервів, місцева анестезія.

Торакальна епідуральна анестезія – це анестезія з місцем введення анестетика в грудний відділ хребта. Цей вид блокади застосовують при операціях на органах верхнього поверху черевної порожнини та грудної клітки.

Люмбальна епідуральна анестезія – це анестезія з місцем введення анестетика в люмбарний (поперековий) відділ хребта. Цей вид блокади застосовують при проведенні операцій на нижніх кінцівках, гінекологічних, урологічних операціях, кесаревого розтину.

Каудальна епідуральна анестезія – епідуральна анестезія з місцем введення анестетика у вихідний отвір крижового каналу. Цей вид блокади застосовують для акушерської

анестезії та аналгезії, операцій нижче рівня пупка, операції в аноректальній області або на промежині.

Блокаду великих нервів – плечового сплетіння, стегнового, сідничного нервів, для міждрабинчастої блокади, блокади надключичного плечового нервового сплетіння – застосовують для знеболювання в хірургії при проведенні діагностичних та лікувальних маніпуляцій.

При блокаді невеликих нервів (наприклад, в стоматології, знеболення при травмі) місцева анестезія розвивається приблизно через 1- 10 хвилин і триває до 8 годин.

VI.2.2 Резюме результатів лікування

Лікарський засіб Бупівакаїн випускається в формі розчину для ін'єкцій. Діючою речовиною є бупівакаїну гідрохлорид.

На клінічній базі Донецького національного медичного університету накопичений великий масив інформації щодо ефективності та безпеки застосування 0,5% розчину бупівакаїну гідрохлориду в порівнянні з іншими місцевими анестетиками при епідуральній анестезії у відділеннях хірургічного профілю (загальна хірургія - 62 анестезії, урологія - 420, травматологія -111, гінекологія - 47). Встановлено, що при епідуральній анестезії малотравматичних операцій тривалістю до 1 години (контактна літотрипсія, простатектомія, остеосинтез кісток гомілки, надколінника, аппендектомія) оптимальними були 0,5% розчин бупівакаїну та клінічно рівноеквівалентний 0,75% розчин ропівакаїну, який значно переважав ефект 2% розчину лідокаїну. При операціях більше 1 години зі значною травматизацією тканин (остеосинтез стегнової кістки, холецистектомія, надпідхова ампутація та екстирпація матки) бупівакаїн забезпечував суб'єктивно найбільш комфортний перебіг анестезії, ефективне та тривале післяопераційне знеболювання.

На клінічній базі Запорізької медичної академії післядипломної освіти проведено дослідження ефективності епідуральної аналгезії бупівакаїном у 34 пацієнтів при операціях з приводу злоякісних пухлин та фіброзно-дегенеративних уражень підшлункової залози (загальний наркоз підтримували інгаляцією севофлюрана). У перші 3 доби після операції застосовували епідуральне знеболювання сумішшю бупівакаїну гідрохлориду 1,25 мг/мл та морфіну 0,125 мг/мл по 6–10 мл кожні 3–6 години. Відмічений гемодинамічно стійкий перебіг періопераційного періоду, в тому числі у випадках розвитку кровотечі під час операції, а також добра керованість анестезією на фоні збереження компенсаторних реакцій кровообігу, про що свідчить відсутність достовірного зниження загального периферичного опору судин протягом всієї операції. Застосування бупівакаїну в низьких дозах для післяопераційного епідурального знеболювання також дало змогу забезпечити ефективну

аналгезію без виражених змін параметрів гемодинаміки.

Одне з найбільш відомих досліджень, метою якого було вивчення ускладнень епідуральної та спінальної анестезії, було завершено у Франції у 1997 р. та включало в себе аналіз наслідків 40 640 спінальних та 30 413 епідуральних анестезій, виконаних протягом 5 місяців. Дослідження продемонструвало вкрай низьку частоту серйозних ускладнень регіонарної анестезії. Зокрема, необоротна зупинка серцевої діяльності була відмічена в 0,01% випадків (всі на фоні спінальної анестезії). Важкий статус пацієнтів по ASA відіграв негативну роль, але не був визначальним.

VI.2.3 Невідомі дані щодо ефективності лікування

Відомо, що у дітей фармакокінетика бупівакаїну подібна до фармакокінетики у дорослих. Однак, за затвердженими показаннями бупівакаїн дітям не застосовують, даних щодо застосування у дітей віком до 1 року не зафіксовано.

Дані щодо застосування бупівакаїну для блокади великих нервів та внутрішньосуглобової блокади у дітей віком від 1 до 12 років відсутні.

Відомо, що бупівакаїн легко проходить через плаценту і швидко досягає рівноважного стану відносно концентрації незв'язаного препарату. Ступінь зв'язування з білками плазми крові у плода менше, ніж у матері, що призводить до зниження загальних концентрацій препарату в плазмі крові у плода. Доказів несприятливого впливу на перебіг вагітності у людини немає, але бупівакаїн не слід застосовувати на ранніх стадіях вагітності, крім випадків, коли вважається, що користь переважатиме ризику.

VI.2.4 Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Серйозні алергічні реакції на бупівакаїну гідрохлорид або інші місцеві анестетики цього ж типу (Гіперчутливість до місцевих анестетиків амідного типу або до інших складових препарату, включаючи анафілактичний шок)	Бупівакаїну гідрохлорид або інші місцеві анестетики цього ж типу можуть спричинити виникнення серйозних алергічних реакцій	Застосування препарату протипоказане при підвищеній чутливості до місцевих анестетиків амідного типу або до інших складових препарату. Попередження про можливість виникнення алергічних реакцій, анафілактичних реакцій/шоку
Виражений знижений артеріальний тиск, зниження частоти серцевих скорочень, порушення	Застосування препарату при наявності у пацієнта вираженого зниженого артеріального тиску може	Застосування препарату протипоказане для анестезії пацієнтам з вираженим

<p>серцевого ритму, що можуть призвести до зупинки серця (Тяжка артеріальна гіпотензія, брадикардія, аритмія (що призводить до зупинки серця))</p>	<p>призвести до ще більшого його зниження. Раптова і тяжка артеріальна гіпотензія може виникнути у пацієнтів зі зменшеним об'ємом циркулюючої крові, який виник внаслідок порушення діяльності серця, кровотечі або зневоднення. При внутрішньовенному введенні препарату може виникнути надмірна кількість препарату в системному кровоотоку, що, в свою чергу, може спричинити виникнення вираженого зниження артеріального тиску, зниження частоти серцевих скорочень, порушення серцевого ритму, які в рідкісних випадках можуть закінчитися зупинкою серця</p>	<p>зниженням артеріального тиску. Попередження про можливість виникнення брадикардії, зупинки серця</p>
<p>Токсичний вплив на центральну нервову систему (Токсичний вплив на ЦНС, включаючи судоми, оніміння язика, тремор)</p>	<p>Токсичний вплив на центральну нервову систему являє собою поетапну реакцію з симптомами та ознаками, що супроводжуються зростанням ступеня тяжкості. Спочатку спостерігаються такі симптоми, як легке запаморочення, оніміння навколоротової зони, оніміння язика, порушення слуху, дзвін у вухах та порушення зору. Розлад мовлення, підвищений тонус та скутість м'язів і тремтіння являються більш серйозними симптомами і можуть передувати початку загальних судом. Після цього може спостерігатися втрата свідомості та великий епілептичний напад, що можуть тривати від декількох секунд до декількох хвилин. Під час</p>	<p>Застереження про те, що токсичний вплив на центральну нервову систему являє собою поетапну реакцію з симптомами та ознаками, що супроводжуються зростанням ступеня тяжкості. Початкові симптоми не слід помилково приймати за невротичну поведінку. В тяжких випадках може розвинути зупинка дихання. Попередження про можливість виникнення ознак та симптомів токсичності ЦНС (судоми, оніміння навколоротової зони, оніміння язика, порушення слуху, порушення зору, втрата свідомості, тремор, легке запаморочення, шум у вухах, порушення мовлення, судорожні рухи</p>

	<p>судом через підвищену м'язову активність швидко розвиваються киснева недостатність та підвищений вміст вуглекислого газу в крові, разом з порушенням дихання і можливим погіршенням функцій дихальних шляхів. В тяжких випадках може розвинутися зупинка дихання</p>	<p>м'язів)</p>
<p>Виникнення гострих токсичних ефектів з боку центральної нервової та серцево-судинної систем (Системні токсичні реакції ЦНС та ССС)</p>	<p>Висока концентрація препарату в крові, що може виникнути через випадкове внутрішньосудинне введення препарату, передозування, введення препарату в ділянки, в яких проходить велика кількість судин, може спричинити виникнення гострих токсичних ефектів з боку центральної нервової та серцево-судинної систем. Ознаки розвитку токсичного впливу на ЦНС зазвичай передують ознакам токсичного впливу на ССС, оскільки токсичний вплив на ЦНС може проявлятися при більш низьких концентраціях препарату в плазмі крові. Системні токсичні реакції при випадковому внутрішньосудинному введенні можуть виникати негайно (від кількох секунд до кількох хвилин). При передозуванні – пізніше (через 15-60 хвилин після ін'єкції) через повільніше збільшення концентрації препарату в крові. Перші ознаки токсичності на ЦНС проявляються у вигляді запаморочення, оніміння навколоротової зони, оніміння язика. Потім</p>	<p>Застереження про те, що при потраплянні надмірної кількості препарату в системний кровотік, можуть з'явитися симптоми і ознаки токсичності, які походять з центральної нервової системи та серцево-судинної систем. Ознаки розвитку токсичного впливу на центральну нервову систему, як правило, передують серцево-судинним ефектам, оскільки ознаки токсичного впливу на центральну нервову систему спостерігаються при більш низьких концентраціях препарату в плазмі крові. Поява таких реакцій може бути зумовлена (випадковим) внутрішньосудинним введенням препарату, передозуванням або виключно швидкою абсорбцією з сильно васкуляризованих ділянок. Попередження про можливість виникнення парестезії, запаморочення, судом, оніміння навколоротової зони, оніміння язика, порушень слуху, зору, втрати свідомості, тремору, шуму у вухах, брадикардії,</p>

	<p>ступінь тяжкості симптомів може зростати до появи судом, порушення дихання. В результаті токсичного впливу на ССС може розвинути зниження артеріального тиску, зниження частоти серцебиття, порушення серцевого ритму, а в рідкісних випадках навіть зупинка серця</p>	зупинки серця
--	---	---------------

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)
<p>Застосування не за показаннями (застосування для анестезії шляхом введення у вену, застосування з метою блокади парацервікального нерва шляхом введення місцевого анестетика в область бокового склепіння піхви з ризиком розвитку брадікардії плода, використання протягом тривалого терміну) (Застосування не за показаннями (внутрішньовенна регіонарна анестезія (блокада Бієра)), застосування для парацервікальної блокади в акушерстві з ризиком розвитку брадікардії плода, довготривале використання)</p>	<p>Застосування препарату для анестезії шляхом внутрішньовенного введення може призвести до виникнення надмірної кількості препарату в системному кровотоку, що, в свою чергу, може спричинити виникнення токсичних реакцій з боку центральної нервової та серцево-судинної систем, які в рідкісних випадках можуть закінчитися зупинкою серця.</p> <p>Застосування препарату протипоказане для внутрішньовенної регіонарної анестезії. Парацервікальна блокада може чинити більший негативний вплив на плід, ніж інші види застосовуваної в акушерстві блокадної анестезії. Існує ризик виникнення у плода брадікардії, яка може бути зумовлена високими концентраціями анестетика, що досягають плода.</p> <p>Через системну токсичність бупівакаїну слід дотримуватися особливої обережності при застосуванні бупівакаїну для парацервікальної блокади.</p> <p>Повідомлялося про випадки хондролізу у пацієнтів, які у післяопераційний період отримували внутрішньосуглобові тривалі інфузії місцевих анестетиків. У більшості випадків повідомлялося про розвиток хондролізу із залученням плечового суглоба.</p> <p>Попередження про те, що тривала внутрішньосуглобова інфузія не є затвердженим показанням для застосування препарату</p>
<p>Ушкодження нервової системи (Неврологічні ушкодження (синдром кінського хвоста))</p>	<p>Неврологічні ушкодження можуть бути пов'язані з декількома причинами: прямою травмою спинного мозку або спинномозкових нервів голкою, синдромом ураження передньої спинномозкової артерії голкою, ін'єкцією</p>

	<p>подразнюючої речовини або ін'єкцією нестерильного розчину. Це може призвести до розладів чутливості або втрати чутливості в конкретних ділянках, рухової слабкості, втрати контролю над сфінктером і параліч обох нижніх кінцівок. Іноді ці явища є довготривалими в часі. Попередження про можливість виникнення нейропатії (функціональні порушення або патології в нервах), ушкодження периферичних нервів, арахноїдит (запалення павутинної оболонки головного або спинного мозку), парез (частковий параліч) та параплегія (параліч обох нижніх кінцівок)</p>
<p>Виникнення небажаних лікарських взаємодій</p>	<p>При одночасному застосуванні бупівакаїну з іншими місцевими анестетиками або препаратами, які за структурою подібні до місцевих анестетиків амідного типу (певні антиаритмічні препарати, такі як аміодарон, лідокаїн та мексилетин) можливе накопичення системних токсичних ефектів.</p> <p>В такому випадку необхідно дотримуватися обережності.</p> <p>Пацієнти, які приймають антиаритмічні засоби III класу (наприклад, аміодарон), повинні перебувати під ретельним наглядом медичного персоналу та має проводитися ЕКГ-нагляд, оскільки кардіологічні ефекти препаратів можуть накопичуватися</p>
<p>Випадкове внутрішньосудинне введення або введення в сильно васкуляризовані ділянки. Випадкові внутрішньоартеріальні введення в ділянку голови та шиї. Випадкове введення в субарахноїдальний простір (Ненавмисні введення)</p>	<p>Випадкове внутрішньосудинне введення препарату або введення препарату в ділянки, в яких проходить велика кількість судин, може призвести до утворення високих концентрацій препарату в крові. І, як наслідок, спричинити розвиток гострих токсичних ефектів з боку центральної нервової та серцево-судинної систем, які в рідкісних випадках можуть закінчитися зупинкою серця.</p> <p>Застереження про те, що у випадках, коли застосування препарату з метою проведення місцевої анестезії призводить до утворення високих концентрацій препарату в крові, може виникнути розвиток гострих токсичних ефектів з боку центральної нервової та серцево-судинної систем. Випадки шлуночкової аритмії, фібриляції шлуночків, раптової серцево-судинної недостатності та смерті були зареєстровані в зв'язку з високими системними концентраціями бупівакаїну.</p> <p>Ненавмисні внутрішньоартеріальні введення низьких доз місцевих анестетиків в ділянку голови та шиї, включаючи ретробульбарні, стоматологічні блокади та блокаду зірчастого вузла, можуть</p>

	<p>призвести до розвитку системної токсичності. Випадкове введення препарату в субарахноїдальний простір може призвести до розвитку дуже високого ступеня спінальної анестезії, можливо, з апное (зупинкою дихання) і тяжкою артеріальною гіпотензією (знижений артеріальний тиск)</p>
--	--

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Відсутня інформація про застосування у дітей віком до 1 року	Відомо, що у дітей фармакокінетика препарату подібна до фармакокінетики у дорослих. За затвердженими для дорослих показаннями бупівакаїн дітям не застосовують, даних щодо застосування у дітей віком до 1 року не зафіксовано
Відсутня інформація про застосування у дітей віком від 1 до 12 років для внутрішньосуглобової блокади та блокади великих нервів	Дані щодо застосування бупівакаїну для блокади великих нервів та внутрішньосуглобової блокади у дітей віком від 1 до 12 років відсутні
Відсутня інформація про застосування на ранніх термінах вагітності (в I триместрі)	Доказів несприятливого впливу на перебіг вагітності у людини немає, але бупівакаїн не слід застосовувати на ранніх стадіях вагітності, крім випадків, коли вважається, що користь переважатиме ризики

VI.2.5 Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки

Для всіх лікарських засобів є інструкції для їх медичного застосування, що містять інформацію про застосування лікарського засобу, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Цей препарат не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

VI.2.6 План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)

Проведення нових досліджень не планується.

ПЕРЕЛІК ДОСЛІДЖЕНЬ В ПЛАНІ ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНОГО РОЗВИТКУ

Дослідження/захід (включаючи номер дослідження)	Мета	Досліджувана проблема безпеки/ефективності	Статус	Дата надання проміжних і заключного звіту

ДОСЛІДЖЕННЯ, ЩО Є УМОВОЮ ОТРИМАННЯ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Не надається.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Не надається.

Основні зміни в плані управління ризиками протягом часу.

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар