

Część VI: Streszczenie Planu Zarządzania Ryzykiem dla produktu:

Bupivacaine Accord, 5 mg/ml, roztwór do infuzji

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Bupivacaine Accord przeznaczone do wiadomości publicznej

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Znieczulenie miejscowe

W Wielkiej Brytanii, 70% anestezjologów stosuje znieczulenie w pediatrii w ponad 50% swojej praktyki; 96% stosuje znieczulenie ogonowe, a 72% znieczulenie ogonowe, zewnątrzoponowe i blokady obwodowe; 91% nie określa dolnej granicy wieku dla stosowania znieczulenia ogonowego; 58% stosuje adiuwanty ze środkami znieczulającymi miejscowo w blokadzie z dostępu ogonowego, najczęściej wykorzystując fentanyl, klonidynę, diamorfinę i ketaminę. Każdy dentysta w Kanadzie podaje w iniekcji około 1800 dawek środków do znieczulenia miejscowego rocznie. Szacuje się, że w Stanach Zjednoczonych dentyści podają ponad 300 mln sztuk każdego roku.

Ostry ból

Ból jest nieprzyjemnym doświadczeniem czuciowym i emocjonalnym, związanym z rzeczywistym lub potencjalnym uszkodzeniem tkanek. Ostry ból rozpoczyna się nagle i jest zwykle przenikliwy. Stanowi ostrzeżenie o chorobie lub zagrożeniu dla organizmu. Ostry ból może być spowodowany przez wiele czynników, takich jak operacja, złamanie kości, zabieg dentystryczny, oparzenie, skaleczenie czy poród. Ból jest poważnym problemem zdrowotnym w Europie. Ostry ból jest generalnie uważany za objaw choroby lub urazu. Ostry ból prawdopodobnie występuje z taką samą częstotliwością we wszystkich grupach wiekowych. Ponad dwie trzecie wizyt w izbie przyjęć jest spowodowanych ostrym bólem.

Ostry ból noworodkowy jest skutkiem 8,5 mln/rok nieleczonych bolesnych zabiegów w oddziałach intensywnej opieki noworodków w Europie i 120 mln bolesnych zabiegów wykonywanych u noworodków każdego roku na całym świecie.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Chlorowodorek bupiwakainy jest środkiem miejscowo znieczulającym. Należy on do grupy leków miejscowo znieczulających o budowie amidowej.

Roztwór bupiwakainy do wstrzykiwań jest stosowany do znieczulenia części ciała. Jest on używany do zapobiegania lub łagodzenia bólu. Może być wykorzystywany do:

- znieczulenia części ciała podczas operacji u dorosłych i dzieci powyżej 12 lat,
- łagodzenia bólu podczas porodu,
- łagodzenia bólu u dorosłych, niemowląt i dzieci powyżej 1 roku życia.

Firma Accord nie prowadziła badań w celu oceny spodziewanych korzyści bupiwakainy Accord, zważywszy na jej podobieństwo do aktualnie dostępnego na rynku produktu referencyjnego.

VI.2.3 **Niewiadome związane z korzyściami leczenia**

Korzyści leczenia są nieznane u dzieci poniżej 1 roku życia w leczeniu ostrego bólu oraz u dzieci poniżej 12 lat w znieczuleniu chirurgicznym. Stosowanie bupiwakainy do blokady śródstawowej i blokady dużych nerwów u dzieci w wieku od 1 do 12 lat nie zostało udokumentowane.

Skuteczność roztworu bupiwakainy do wstrzykiwań z dodatkiem lub bez adrenaliny u dzieci poniżej 1 roku nie została ustalona. Skuteczność stosowania przerywanego zewnątrzoponowego wstrzyknięcia w bolusie lub ciągłego wlewu nie zostały ustalone. Dostępne są jedynie ograniczone dane.

VI.2.4 **Podsumowanie informacji dotyczących z bezpieczeństwa**

Ważne zidentyfikowane ryzyka

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
Bardzo niskie ciśnienie krwi, wolna akcja serca i zaburzenia rytmu serca (prowadzące do niewydolności serca).	<p>Podobnie jak wszystkie leki miejscowo znieczulające, bupiwakaina może powodować ostre działanie toksyczne na układ sercowo-naczyniowy podczas stosowania w znieczuleniu miejscowym powodującym wysokie stężenie leku we krwi. Dzieje się tak szczególnie przypadku niezamierzonego podania donaczyniowego lub wstrzyknięcia w dobrze unaczynionej okolicy.</p> <p>Toksyczny wpływ na układ sercowo-naczyniowy można zaobserwować w ciężkich przypadkach i na ogół poprzedzony jest objawami toksyczności ośrodkowego układu nerwowego.</p> <p>Niskie ciśnienie krwi, wolna akcja serca, zaburzenia rytmu serca, a nawet zatrzymanie akcji serca mogą wystąpić wskutek wysokiego ogólnoustrojowego stężenia środka miejscowo znieczulającego.</p> <p>Bardzo często: mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10.</p> <p>Niskie ciśnienie krwi (może powodować zawroty głowy lub uczucie oszołomienia).</p> <p>Niezbyt często: mogą wystąpić u 1 na 100 osób.</p> <p>Uczucie oszołomienia, utrata przytomności.</p> <p>Rzadko: mogą wystąpić u 1 na 1000 osób.</p> <p>Zaburzenia rytmu serca (arytmia), zwolnienie lub ustanie oddechu lub zatrzymanie akcji serca (możliwe zagrożenie życia).</p>	<p>Tak</p> <p>Nie należy stosować leku, jeśli u pacjenta występuje wstrząs kardiogeny (stan, w którym serce nie może dostarczyć wystarczającej ilości krwi do organizmu) lub wstrząs hipowolemiczny (bardzo niskie ciśnienie krwi powodujące zapaść).</p> <p>W razie wątpliwości, należy niezwłocznie porozmawiać z lekarzem przed przyjęciem zastrzyku bupiwakainy.</p> <p>Jeśli pacjent przyjmuje inne leki stosowane w chorobach serca (leki stosowane w leczeniu zaburzeń rytmu serca i zapobieganiu zakrzepom krwi), należy skonsultować się z lekarzem przed zastosowaniem tego leku, ponieważ lekarz może chcieć dostosować dawkę bupiwakainy.</p> <p>Lekarz powinien podjąć niezbędne środki ostrożności, aby uniknąć podania donaczyniowego.</p> <p>Nieumyślne podanie do naczynia krwionośnego może być rozpoznane na podstawie okresowego zwiększenia częstości akcji serca, a przypadkowe podanie dokanałowe - na podstawie objawów blokady rdzeniowej.</p>

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
		<p>W przypadku wystąpienia objawów toksyczności, należy natychmiast przerwać podawanie leku.</p>
<p>Działanie toksyczne na ośrodkowy układ nerwowy (toksyczność ośrodkowego układu nerwowego).</p>	<p>Podobnie jak wszystkie leki miejscowo znieczulające, bupiwakaina może powodować ostre działanie toksyczne na ośrodkowy układ nerwowy i układ sercowo-naczyniowy podczas stosowania w znieczuleniu miejscowym, powodującym wysokie stężenie leku we krwi, szczególnie w przypadku niezamierzonego podania donaczyniowego lub wstrzyknięcia w dobrze unaczynionej okolicy.</p> <p>Toksyczny wpływ na ośrodkowy układ nerwowy to stopniowa reakcja o narastającym nasileniu objawów. Pierwsze objawy to zwykle zawroty głowy, uszkodzenie nerwów mogące powodować zmiany czucia lub osłabienie mięśni, drętwienie języka, nadwrażliwość słuchowa, szumy uszne i zaburzenia widzenia. Zaburzenia mowy i drżenie mięśni stanowią poważniejsze objawy i poprzedzają wystąpienie uogólnionych drgawek.</p> <p>Podobnie jak wszystkie leki miejscowo znieczulające, bupiwakaina może powodować ostre działanie toksyczne na ośrodkowy układ nerwowy i układ sercowo-naczyniowy podczas stosowania w znieczuleniu miejscowym, powodującym wysokie stężenie leku we krwi, szczególnie w przypadku niezamierzonego podania donaczyniowego lub wstrzyknięcia w dobrze unaczynionej okolicy.</p> <p>Toksyczny wpływ na ośrodkowy układ nerwowy to stopniowa reakcja o narastającym nasileniu objawów. Pierwsze objawy to zwykle zawroty głowy, uszkodzenie nerwów mogące powodować zmiany czucia lub osłabienie</p>	<p>Tak</p> <p>Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Niniejszy lek może wpływać na działanie innych leków, a niektóre leki mają wpływ na ten lek.</p> <p>Nie należy przyjmować leku, jeśli pacjent cierpi na chorobę mózgu lub kręgosłupa.</p> <p>Lekarz powinien podjąć niezbędne środki ostrożności, aby uniknąć podania donaczyniowego.</p> <p>Nieumyślne podanie do naczyń krwionośnych może być rozpoznane na podstawie okresowego zwiększenia częstości akcji serca, a przypadkowe podanie dokanałowe - na podstawie objawów blokady rdzeniowej.</p> <p>W przypadku wystąpienia objawów toksyczności, należy natychmiast przerwać podawanie leku.</p>

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
	<p>mięśni, drętwienie języka, nadwrażliwość słuchowa, szумы uszne i zaburzenia widzenia. Zaburzenia mowy i drżenie mięśni stanowią poważniejsze objawy i poprzedzają wystąpienie uogólnionych drgawek.</p> <p>W następnej kolejności może wystąpić utrata przytomności i drgawki, mogące trwać od kilku sekund do kilku minut.</p> <p>Często: mogą wystąpić u 1 osoby na 10)</p> <p>Zawroty głowy, uczucie mrowienia. Niezbyt często: mogą wystąpić u 1 na 100 osób.</p> <p>Zawroty głowy, napady drgawek, drętwienie języka lub okolicy wokół ust, szумы uszne, trudności w mówieniu, niewyraźne widzenie, drżenie i skurcze mięśni. Rzadko: mogą wystąpić u 1 na 1000 osób.</p> <p>Podwójne widzenie, uszkodzenie nerwów, które może powodować zmiany czucia lub osłabienie mięśni (neuropatia), zapalenie pajęczynówki (zapalenie błony, która otacza rdzeń kręgowy) - piekący lub palący ból w dolnej części pleców lub nóg oraz uczucie mrowienia, drętwienia lub osłabienia w obrębie nóg.</p>	
<p>Zagrażająca życiu reakcja alergiczna (reakcja alergiczna (wstrząs anafilaktyczny) i nadwrażliwość).</p>	<p>Rzadkie, ciężkie reakcje uczuleniowe mogą wystąpić u 1 na 1000 osób. Objawy mogą obejmować nagłe wystąpienie obrzęku twarzy, warg, języka lub gardła (może utrudniać przełykanie), duży lub nagły obrzęk rąk, nóg i kostek, trudności w oddychaniu i silny świąd skóry z obecnością wypukłych grudek.</p>	<p>Tak</p> <p>Nie należy przyjmować leku, jeśli pacjent jest uczulony na bupiwakainę lub na którykolwiek ze składników leku.</p> <p>Nie należy przyjmować leku, jeśli pacjent jest uczulony na jakikolwiek środek miejscowo znieczulający (leki do znieczulenia okolicy ciała) z tej samej klasy.</p> <p>Jeśli u pacjenta występuje ciężka reakcja alergiczna,</p>

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
		należy natychmiast poinformować o tym lekarza.

Ważne potencjalne ryzyka

Ryzyka	Co wiadomo
Wskazanie do stosowania poza zakres zarejestrowanych wskazań (off-label) (regionalne znieczulenie dożylnie [blokada Bieraj], stosowanie w blokadzie okołoszyjkowej w połączeniu z ryzykiem bradykardii płodu, długotrwałe stosowanie	Roztwory chlorowodoru bupiwakainy są przeciwwskazane do stosowania w dożylnym znieczuleniu regionalnym (blokada Bieraj). Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania bupiwakainy w blokadzie okołoszyjkowej (znieczulenie podczas zabiegów ginekologicznych). Blokada okołoszyjkowa może powodować znaczące negatywne skutki dla płodu, np. bradykardię (wolne bicie serca). Podczas długotrwałego stosowania tego leku mogą wystąpić zaburzenia czynności wątroby ze zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych.
Objawy przedmiotowe i podmiotowe potencjalnego uszkodzenia podstawy rdzenia kręgowego lub korzeni nerwów rdzeniowych (w tym parestezje kończyn dolnych, osłabienie lub paraliż, utrata kontroli jelit i/lub kontroli pęcherza, priapizm). Zespół ogona końskiego (CES)	Zgłaszano przypadki zespołu ogona końskiego (Cauda Equina Syndrome- CES) podczas stosowania lewobupiwakainy (postać bupiwakainy).

Ważne brakujące informacje

Ryzyka	Co wiadomo
Stosowanie u dzieci poniżej 1 roku życia.	Stosowanie roztworu bupiwakainy do wstrzykiwań nie zostało zatwierdzone u dzieci poniżej 1 roku życia
Stosowanie u dzieci w wieku od 1 do 12 lat w celu blokady śródstawowej i blokady dużych nerwów.	Dzieci w wieku poniżej 12 lat: Niektóre zastrzyki roztworu bupiwakainy do wstrzykiwań w celu znieczulenia części ciała podczas operacji nie zostały zatwierdzone do stosowania u młodszych dzieci
Stosowanie leku w pierwszym trymestrze ciąży	Brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania bupiwakainy w pierwszym trymestrze ciąży.

VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Wszystkie produkty lecznicze posiadają charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), która szczegółowo informuje lekarzy, farmaceutów oraz inne osoby wykonujące zawód medyczny jak stosować lek oraz o zagrożeniach i zaleceniach mających na celu ich minimalizację. Skrócona wersja ChPL w języku niefachowym jest

dostępna w postaci ulotki dołączonej do opakowania. Środki przedstawione w tym dokumencie noszą nazwę rutynowych środków zmniejszających ryzyko.

Nie ma dodatkowych działań minimalizujących ryzyko dla tego leku.

VI.2.6 Przewidywany plan nadzoru po wprowadzeniu do obrotu

Nie dotyczy.

VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
3.0	03.11.2015	Brak zmian w kwestiach dotyczących bezpieczeństwa.	Dokument RMP został uaktualniony na podstawie komentarzy z dnia 195 procedury przesłanych przez CMS: Francja, Słowenia, Polska.
2.0	23.06.2015	<p>Zaktualizowano następujące kwestie dotyczące bezpieczeństwa</p> <p>Ważne zidentyfikowane ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zapis dotyczący toksyczności ogólnoustrojowej włączając toksyczność ośrodkowego układu nerwowego została zastąpiona zapisem „Toksyczność ośrodkowego układu nerwowego” (objawy takie jak: drgawki, drętwienie języka, drżenie). - zapis dotyczący toksyczności ogólnoustrojowej włączając toksyczny wpływ na układ sercowo-naczyniowy został zaktualizowany do zapisu „Ciężkie niedociśnienie, bradykardia, zaburzenia rytmu serca (co prowadzi do zatrzymania akcji serca). - zaburzenia czynności wątroby sklasyfikowano jako ważne potencjalne ryzyko związane z długoterminowym stosowaniem leku - dodano informacje o reakcjach alergicznych (wstrząs anafilaktyczny) <p>Ważne potencjalne ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> - usunięto informacje o ciężkich działaniach niepożądanych związanych z miejscowym podawaniem leku, - usunięto informacje dotyczące komplikacji u płodu - dodano informacje o stosowaniu leku poza zakresem zarejestrowanych wskazań (off-label) (regionalne znieczulenie dożylnie [blokada Biera], stosowanie w blokadzie okołoszyjkowej w położnictwie z ryzykiem bradykardii płodu, długotrwałe stosowanie, - dodano informacje o zespole ogona końskiego <p>Brakujące informacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> - stosowanie leku w pierwszym trymestrze ciąży 	Dokument RMP został uaktualniony zgodnie ze wstępnym raportem oceniającym RMS z dnia 70 oraz dodatkowymi komentarzami z dnia 100 przesłanymi przez CMS-Francję.