

# Нежелани лекарствени реакции

Издание на Изпълнителната  
агенция по лекарствата  
www.bda.bg

ISSN 1310-5779  
год. XI, брой 2, 2006

## УПОТРЕБА НА МЕТАДОН И УДЪЛЖАВАНЕ НА QT ИНТЕРВАЛА

стр. 1



*Уважаеми колеги,  
Приемете моите най-сърдечни пожелания  
за здраве и успешна Нова 2007 година!*

*Д-р Емил Христов,  
Изпълнителен директор, ИАА*

## ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ, СЪДЪРЖАЩИ CALCITONIN - ПРОМЕНИ В ПОКАЗАНИЯТА

стр. 2

## УПОТРЕБА НА МЕТАДОН И УДЪЛЖАВАНЕ НА QT ИНТЕРВАЛА

В миналия брой на бюлетина „Нежелани лекарствени реакции“ ви представихме информация за удължаването на QT- интервала, след приложението на различни лекарства.

Като продължение на темата в този брой ви предлагаме съобщението, публикувано в Prescriber Update през 2005г. с данни за удължаване на QT-интервала след приложение на Methadon. Methadon е синтетичен опиоиден аналгетик, който се употребява за лечение на опиоидна зависимост. Шведската лекарствена агенция съобщава за 32 случая на удължаване на QT- интервала, аритмия или внезапна смърт след приложено лечение с метагон. Новозеландските регулаторни органи съобщават за два случая на аритмия при пациенти, приемали метагон за опиоидна зависимост. До 2005г. в базата данни на Световната здравна организация (WHO) са включени 225 съобщения за нарушения в ритъма и сърдечната честота (24 случая на torsade de pointes, 26- удължаване на QT- интервала и 117 спираше на сърдечната дейност).

In vitro изследванията показват, че метагон удължава сърдечния акционен потенциал, чрез инхибиране калциевите канали на сърдечния мускул. В допълнение данни от проспективно проучване на опиоидно зависими пациенти показват статистически значимо удължаване на QT- интервала след 8-месечно лечение с метагон. Проучване на 17 съобщения на torsade de pointes след метагонова терапия показва, че голяма част от пациентите са приемали много висока доза (400 mg/ дневно) или са имали поне още един рисков фактор за QT- пролонгиране (напреднала възраст; пол- жени; електролитни нарушения; брадикардия; сърдечно заболяване- сърдечна недостатъчност или исхемия; конгенитално удължаване на QT- интервала; едновременно приемане на друго лекарство, удължаващо QT- интервала; употреба на лекарства, инхибиращи метаболизма на метагона). За сега не е известно каква е точната честота на поява на удължаване на QT- интервала при приложение на метагон. Внезапно настъпила смърт у пациенти, лекувани за опиоидна зависимост, може да се дължи на прием на свръхдоза или на усложнение, причинено от продължителна наркотична злоупотреба, което обяснява трудностите при идентифициране и докладване на тази нежелана реакция.

Препоръки за лекарите, предписващи метагон:

## ИНТРАОПЕРАТИВЕН FLOPPY IRIS SYNDROM (IFIS) ПРИ УПОТРЕБАТА НА TAMSULOSIN.

стр. 2

## LINEZOLID (ZYVOXID)- ТЕЖКИ НЕВРОПАТИИ НА ОЧНИЯ НЕРВ

стр. 3

## СЕРИОЗНИ ЧЕРНОДРОБНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ, СВЪРЗАНИ С ПРИЛОЖЕ- НИЕТО НА ЛЕКАРСТВА, СЪДЪРЖАЩИ CIMICIFU- GAE RACEMOSAE RHIZOMA

стр. 3

- Пациентите трябва да бъдат изследвани преди началото на лечението за наличие на рискови фактори за удължаване на QT- интервала
- Да се употребява най- ниската ефективна доза от метагон. Необходимо е внимателно титриране на дозата, предвид дългия елиминационен полуживот и фармакокинетичната вариабилност на метагон.
- Да се предупредят пациентите да потърсят незабавно квалифицирана лекарска помощ при поява на аритмия, сърцебиене или временна загуба на съзнание.
- Да се прави ЕКГ контрол при дози над 150mg метагон дневно и при пациенти с наличие на рискови фактори за удължаване на QT- интервала или симптоми, които се дължат на аритмия.
- Необходимо е редовно измерване нивата на електролитите в кръвта, особено при пациенти с повръщане, разстройство или които приемат диуретици.
- Ако се наблюдава удължаване на QT- интервала да се обсъди прекъсване на лечението или намаляване на дозата.

У нас е разрешен за употреба лекарственият продукт **Metadon Alkaloid**, sol. 10mg/ml- 10ml; 100ml с притежател на разрешението за употреба Алкалоид АД.

## ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ, СЪДЪРЖАЩИ CALCITONIN-ПРОМЕНИ В ПОКАЗАНИЯТА

Комитетът за лекарствени продукти в хуманната медицина СНМР извърши преценка на съотношението полза/ риск на лекарствените продукти, съдържащи calcitonin и са под формата на инжекционни разтвори, което налага промяна в терапевтичните индикации както следва:

Отпадат следните показания:

- профилактика на постменопаузална остеопороза
- синдром на Зудек(алгодистрофия)

- лечение на болка, предизвикана от остеопороза
- лечение на доказана постменопаузална остеопороза
- лечение на болка, дължаща се на костни метастази

Според заключението на СНМР съотношението полза/риск е положително при следните показания:

- **профилактика на остра загуба на костно вещество, дължаща се на спешна имобилизация, най- вече при пациенти със скорошна остеопоротична фрактура**
- **лечение на болестта на Пейджет**
- **лечение на хиперкалциемия от малигнен произход**

Промяната в информацията на лекарствените продукти, съдържащи calcitonin вече е факт и у нас. В Р. България са разрешени за употреба следните лекарствени продукти: **Calcitonin** Stada International- sol. inj. 50 UI/ml, 100 UI/ml; **Miacalcic** Novartis- sol. inj. 50 UI/ml, 100 UI/ml и **Tonocalcin** Alfa Wassermann- sol. inj. 50 UI/ml, 100 UI/ml.

## ОСТЕОНЕКРОЗА НА ЧЕЛЮСТТА ПРИ УПОТРЕБА НА БИФОСФОНАТИ

Съобщени са случаи на остеонекроза на челюстта при пациенти, лекувани с бифосфонати. Повечето случаи са наблюдавани при болни, страдащи от злокачествени заболявания, при които бифосфонатите са прилагани интравенозно. Получени са също така съобщения за остеонекроза при перорално приложение на бифосфонатите. Повечето пациенти, които развиват остеонекроза на челюстта по света при употребата на бифосфонати са провеждали химиотерапия или терапия с кортикостероиди. Много от съобщените случаи се свързват със стоматологична интервенция (екстракция на зъб или друга оперативна намеса). В голям процент се наблюдават признаци на локална инфекция, включително остеомиелит.

Във връзка с гореизложеното се препоръчва следното:

- При пациенти със съпътстващи рискови фактори /рак, химиотерапия, терапия с кортикостероиди, недобра устна хигиена/ преди започване на лечение с бифосфонати трябва да се извърши щателен профилактичен преглед от стоматолог.
- Пациентите със съпътстващи рискови фактори по време на лечението с бифосфонати трябва да избягват инвазивни стоматологични процедури.
- При пациенти, които развиват остеонекроза на челюстта по време на лечение с бифосфонати стоматологичната хирургична интервенция може да влоши състоянието.

Няма налични данни, в подкрепа на предположението, че спиране на лечението с бифосфонати при пациенти, при които е необходима стоматологична процедура ще доведе до намаляване на риска от развитие на остеонекроза на челюстта. Клиничното поведение на лекуваните лекари трябва да се ръководи от оценката на съотношението риск/полза за всеки пациент поотделно. У нас са разрешени за употреба следните бифосфонати: Alendronic acid (**Fosamax, Lindron**); Ibandronic acid (**Bondronat, Bonviva**); Pamidronic acid (**Aredia, Pamitor**); Clodronic acid (**Bonefos, Ostac, Sindronat, Clodron**); Zoledronic acid (**Zometa, Aclasta**)

## ИНТРАОПЕРАТИВЕН FLOPPY IRIS SYNDROM (IFIS) ПРИ УПОТРЕБАТА НА TAMSULOSIN.

Tamsulosin е алфа-блокатор, одобрен за лечение на доброкачествена простатна хиперплазия. Напоследък се установи, че употребата на тамсулозин причинява интраоперативен Floppy Iris Syndrome, новодиагностициран вариант на синдрома на малката зеница, който може да доведе до повишена честота на усложненията на процедурата по време на катарактна хирургия.

Синдромът **IFIS** се характеризира с: отпуснат ирис, който се задвижва при интраоперативна иригация и едновременно прогресираща интраоперативна миоза, (въпреки предоперативната дилатация чрез стандартни мидриатици) и възможност за пролапс на ириса към факоемулсификацията или страничните инцизии .

В повечето случаи този синдром е наблюдаван при болни, които приемат или са приемали тамсулозин. Има съобщения за такъв ефект и при употреба на други алфа-блокери, включително alfuzosin и doxazosin.

С оглед гореизложеното лекарите трябва да знаят, че започването на лечение с такива лекарства при пациенти, очакващи катарактна хирургия не е желателно. Спиране на алфа-блокера 1-2 седмици преди катарактната хирургия се счита за подходящо, но към момента не е убедително доказано, че е достатъчно.

Препоръчва се в периода на предоперативна оценка, очните хирурзи и целият офталмологичен екип да проверят дали пациентът се лекува или се е лекувал с алфа блокери, за да се предвидят адекватни мерки за справяне с IFIS синдрома по време на хирургичната намеса. Tamsulosin е разрешен за употреба в България под следните търговски имена: **Omnig, Omnic Tocas, Fokusin, Taniyz u Tamsol.**

Ref: Chang, D.F. & Campbell, J.R. J Cataract Refract Surg 2005; **31**: 664-673.

## LINEZOLID (ZYVOXID)-ТЕЖКИ НЕВРОПАТИИ НА ОЧНИЯ НЕРВ

Необходимо е функцията на очите рутинно да се проверява при пациенти, при които се налага продължителен - над 28 дни курс на лечение с линеЗОЛИД. Всички нови очни симптоми при пациенти, които се лекуват с линеЗОЛИД трябва да се оценяват своевременно.

ЛинеЗОЛИД е синтетичен антибактериален лекарствен продукт, който принадлежи към нов клас антибактериални средства - оксаЗОЛИДИНОНИ. Той се прилага за лечение на нозокомиални и придобити в обществото пневмонии и усложнени инфекции на кожата и меките тъкани, за които се знае или се подозира, че са причинени от метицилин или ванкомицин резистентни грам положителни бактерии. Тъй като той е антибиотик със стратегическо значение, обикновено лечението с него започва в болнична среда и бива назначено от насочено специализиран лекар. Ефикасността и безопасността на лечението с линеЗОЛИД е проучвана в рандомизирани клинични проучвания с продължителност до 28 дни. След пускането на пазара са получени редки съобщения за тежка невропатия на очния нерв, прогресираща до слепота при пациенти, употребяващи линеЗОЛИД. Наблюдаваните случаи касаят най-вече пациенти, които са лекувани за период надхвърлящ 28 дни. В някои от тези случаи зрението се възвръща след ранно спиране на лечението, но процесът обхваща месеци. Информацията за тази рядка нежелана реакция присъства в одобрената характеристика на продукта. Важни съ-

вети, произтичащи от тази информация за лекарите са следните:

- Да изискват от пациентите да съобщават незабавно за всяка промяна в зрителната острота, цветовете възприятие или замъглено зрение и други зрителни дефекти.
- Да оценяват внимателно, включително чрез консултация с офталмолог оплакванията от страна на очите на всеки пациент, получаващ линеЗОЛИД, независимо от продължителността на приложението.
- Редовно да проверяват очния статус на пациенти, които изискват лечение с линеЗОЛИД, надхвърлящо по продължителност 28 дни.

## СЕРИОЗНИ ЧЕРНОДРОБНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ, СВЪРЗАНИ С ПРИЛОЖЕНИЕТО НА ЛЕКАРСТВА, СЪДЪРЖАЩИ CIMICIFUGAE RACEMOSAE RHIZOMA (BLAC COHOSH, ROOT)

Европейската лекарствена агенция (EMA) и Комитетът за Растителни продукти (HMPC) разполагат с данни за случаи на хепатотоксичност при пациенти, употребявали *Cimicifugae racemosae rhizomae* (Black Cohosh, root).

Въз основа на наличните данни HMPC, направи заключението, че съществува потенциална връзка между лекарствените продукти от растителен произход, съдържащи *Cimicifugae racemosae rhizomae* (Black

### ТАЛОН ЗА ОБРАТНА ВРЪЗКА

Име .....

Специалност .....

Адрес / нов адрес .....

Желая да получавам „Лекарствен бюлетин“  „Нежелани лекарствени реакции“

Бих искал/а да прочета повече информация за: .....



Cohosh, root) и наблюдаваната хепатотоксичност.

В тази връзка ЕМЕА дава следните съвети на пациентите и здравните професионалисти:

Съвети към пациентите:

- Пациентите трябва да спрат *Cimicifugae racemosae rhizomae* (Black Cohosh, root) и да се консултират незабавно с лекар, при наличие на белези и симптоми за увреждане на черния дроб (умора, загуба на апетит, пожълтяване на кожата и склерите на очите или силна болка в горната част на стомаха, придружена с повръщане или потъмняване на урината).
- Пациентите, употребяващи лекарствени продукти от растителен произход трябва винаги да съобщават това на лекуващия лекар.

Съвети към здравните професионалисти:

- Необходимо е лекарите активно да питат пациентите за употребата на лекарствени продукти, съдържащи *Cimicifugae racemosae rhizomae* (Black Cohosh, root).
- Подозираните чернодробни реакции трябва да се съобщават на националните органи, според съществуващата система за лекарствена безопасност.

Лекарствените продукти, съдържащи *Cimicifugae racemosae rhizomae* (Black Cohosh, root) са широко употребявани в страните от ЕС, понякога в комбинация с други растителни вещества, като съставна част от разрешени за употреба или нелицен-

зирани като лекарства продукти от растителен произход. Разрешените за употреба лекарствени продукти имат различни показания, но най-често *Cimicifugae racemosae rhizomae* (Black Cohosh, root) се употребява за лечение на леки климактерични (пери- и пост-менопаузални) симптоми като топли вълни, изпотявания, нарушения в съня и нервно напрежение. В някои страни от ЕС *Cimicifugae racemosae rhizomae* (Black Cohosh, root) се употребява за симптоматично лечение на ревматични болки, кашлица, стомашни спазми и др.

Не е известен броя на неразрешените като лекарства продукти, съдържащи *Cimicifugae racemosae rhizomae* (Black Cohosh, root), налични на пазара в ЕС.

НМРС проучи 42 случая на съобщения за хепатотоксичност - 34 броя, предоставени от Европейски национални компетентни органи и 8 броя от литературни източници. Само 16 от случаите са придружени от достатъчна документация, позволяваща да се прецени, че употребата на *Cimicifugae racemosae rhizomae* (Black Cohosh, root) може да се свърже с поява на чернодробни увреждания. В резултат на оценката 5 от случаите са изключени и за 7 се счита, че няма вероятност да са свързани с употребата на това лекарствено вещество. В останалите 4 случаи (2 аутоимунни хепатита, 1 хепатоцелуларно увреждане и 1 фулминантна чернодробна недостатъчност) има съвпадение във времето на началото на приема на лекарството и проявата на чернодробните нарушения.

НМРС ще продължи да проследява всяка нова информация по този проблем и ако е необходимо ще пуб-

ликува допълнително промяна на изказаното становище на интернет страницата на ЕМЕА, за което ИАЛ ще ви информира своевременно.

У нас са разрешени за употреба следните лекарствени продукти, съдържащи екстракт от *Cimicifugae racemosae rhizomae* (Black Cohosh, root): **Remifemin**, tabl., с притежател на Разрешението за употреба **Schaper & Brumer**;

**Klimadinon**, tabl.film., с притежател на Разрешението за употреба **Bionorica**;

**Cefacliman**, oral drops, caps. с притежател на Разрешението за употреба **Cefac KG**,

Всички изброени продукти имат одобрено показание: невровегетативни оплаквания по време на менопауза.

*Cimicifugae racemosae rhizomae* (Black Cohosh, root) в хомеопатично разреждане D2 е съставна част на хомеопатичния лекарствен продукт **Dr. Theis Nova Figura**, с притежател на Разрешението за употреба **Dr. Theis Natur Waren GmbH**, и с показания: против алиментарно напълняване. До момента в ИАЛ не са постъпвали съобщения за наблюдавани нежелани реакции, свързани с употребата на тези лекарствени продукти.

ИАЛ ви напомня да съобщавате за всеки случай на наблюдавана нежелана реакция при употребата на лекарствените продукти, включително растителни и хомеопатични лекарства, разрешени за употреба в нашата страна, като попълните жълтата карта, която е на разположение и на страницата на Агенцията ([www.bda.bg](http://www.bda.bg)- НЛР/ Система за наблюдение на лекарствената безопасност).

## Нежелани лекарствени реакции

Изготвено от сектор „Лекарствена безопасност“ към ИАЛ при МЗ. Разпространява се безплатно.

**Редакционна колегия:** г-р М. Попова, г-р К. Кънева, г-р Е. Николова

**Техническо изпълнение и печат** - „Екип плюс“ ООД

**За контакти:** 1504 София, бул. „Янко Сакъзов“ № 26

Тел. 944 23 68, 944 69 99 356; Факс 943 44 87

E-mail: [pharmacovig@bda.bg](mailto:pharmacovig@bda.bg)

ISSN 1310-5779