

V Bratislave, 17. októbra 2018

Hydrochlorotiazid – riziko nemelanómovej rakoviny kože (bazocelulárny karcinóm, skvamocelulárny karcinóm)

Vážený zdravotnícky pracovník,

Držitelia rozhodnutí o registrácii liekov obsahujúcich hydrochlorotiazid si Vás so súhlasom Európskej liekovej agentúry (EMA) a Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv dovoľujú informovať o nasledujúcich skutočnostiach:

Súhrn

- Farmakoepidemiologické štúdie preukázali zvýšené riziko nemelanómovej rakoviny kože (Non Melanoma Skin Cancer; NMSC) (bazocelulárny karcinóm, skvamocelulárny karcinóm) pri expozícii zvýšeným kumulatívnym dávkam hydrochlorotiazidu (HCTZ).
- Pacienti užívajúci HCTZ v monoterapii alebo HCTZ v kombinácii s inými liekmi majú byť informovaní o riziku NMSC a má sa im odporučiť, aby si pravidelne kontrolovali kožu, či sa neobjavili akékoľvek nové lézie alebo či sa nezmenili existujúce lézie a akékoľvek podozrivé kožné lézie majú nahlásiť.
- Podozrivé kožné lézie sa prípadne majú preskúmať aj histologickým vyšetrením tkaniva odobratým pri biopsii.
- Pacientom treba odporučiť, aby obmedzili vystavovanie sa slnečnému žiareniu a UV lúčom a aby v prípade vystavenia sa slnečnému žiareniu a UV lúčom používali primeranú ochranu, aby sa minimalizovalo riziko vzniku rakoviny kože.
- U pacientov, ktorí mali rakovinu kože v minulosti, treba použitie HCTZ starostlivo prehodnotiť.

Základné informácie týkajúce sa bezpečnosti

Lieky obsahujúce HCTZ sa vo veľkej miere používajú na liečbu hypertenzie, ako aj na liečbu kardiálneho, hepatálneho a nefrogénneho edému alebo pri chronickej srdcovej nedostatočnosti.

Výbor pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) agentúry EMA vyhodnotil údaje z dostupných zdrojov (t. j. literatúra, EudraVigilance). Dve nedávno uskutočnené farmakoepidemiologické štúdie hodnotiace údaje z dánskych národných databáz (vrátane Danish Cancer Registry a Danish National Prescription Registry) preukázali od kumulatívnej dávky závislú spojitosť medzi HCTZ a NMSC (bazocelulárnym karcinómom, skvamocelulárnym karcinómom). Fotosenzitizujúce účinky HCTZ môžu predstavovať možný mechanizmus pre NMSC.

Prvá štúdia [1] zahŕňala populáciu 71 533 prípadov bazocelulárneho karcinómu (BCC) a 8 629 prípadov skvamocelulárneho karcinómu (SCC) priradených ku kontrolným skupinám v počtoch 1 430 833 a 172 462 v tomto poradí. Vysoké dávky HCTZ (kumulatívne $\geq 50\,000$ mg) boli spojené s upraveným pomerom šancí (odds ratio; OR) 1,29 (95 % interval spoľahlivosti (CI): 1,23 – 1,35) pre BCC a 3,98 (95 % CI: 3,68 – 4,31) pre SCC. Súvislosť medzi kumulatívnou dávkou a odpoveďou sa zaznamenala pri BCC aj SCC. Kumulatívna dávka 50 000 mg zodpovedá napríklad dávke 12,5 mg HCTZ užíwanej denne približne 11 rokov.

Ďalšia štúdia [2] poukázala na možnú súvislosť medzi rakovinou pier (SCC) a expozíciou HCTZ: 633 prípadov rakoviny pier (SCC) bolo priradených k 63 067 kontrolám vybraných stratégiou „risk-set

sampling“. Bola preukázaná závislosť od kumulatívnej dávky s upraveným OR 2,1 (95 % CI: 1,7 – 2,6) u osôb, ktoré kedykoľvek v minulosti užívali hydrochlorotiazid, zvyšujúcim sa na OR 3,9 (3,0 – 4,9) pre vysoké dávky (~25 000 mg) a na OR 7,7 (5,7 – 10,5) pre najvyššiu kumulatívnu dávku (~100 000 mg).

NMSC sa objavuje zriedkavo. Miera výskytu vo veľkej miere závisí od fenotypu kože a iných faktorov, výsledkom čoho sú rôzne východiskové riziká a rozličná miera výskytu v rámci rôznych krajín. Odhadovaná miera výskytu sa v rámci rôznych regiónov Európy líši a odhaduje sa na približne 1 až 34 prípadov na 100 000 obyvateľov ročne pre SCC a na 30 až 150 prípadov na 100 000 obyvateľov ročne pre BCC. Na základe výsledkov dvoch dánskych epidemiologických štúdií by sa toto riziko mohlo zvýšiť približne 4- až 7,7- násobne pre SCC a 1,3- násobne pre BCC v závislosti od kumulatívnej dávky HCTZ.

Súhrny charakteristických vlastností lieku a písomné informácie pre používateľov pre všetky dotknuté lieky budú aktualizované tak, aby v nich bolo uvedené riziko NMSC v súvislosti s užívaním HCTZ.

Povinnosť nahlasovania podozrení na nežiaduce účinky

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie súvisiace s používaním liekov na národné centrum pre spontánne hlásenia na:

Štátny ústav pre kontrolu liečiv

Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie

Kvetná ul. 11

825 08 Bratislava 26

tel: + 421 2 507 01 206

e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch

Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

Kontaktné údaje spoločností

Spoločnosť	Názov lieku	E-mail	Telefón
Accord Healthcare Limited	Telmisartan/Hydrochlorotiazid Accord 40mg/12,5mg tablety Telmisartan/Hydrochlorotiazid Accord 80/12,5mg tablety Telmisartan/Hydrochlorotiazid Accord 80/25mg tablety	contofalska@pharmazet.com pvg@pharmazet.com	+421 910 621 988
AstraZeneca	Atacand Plus 16/12,5 mg Atacand Plus 32mg/12,5 mg Atacand Plus 32 mg/25 mg	skpatientsafetymailbox@astrazeneca.com	+421 903 906 085
BELUPO, s.r.o.	IRUZID 10 mg/12,5 mg IRUZID 20 mg/12,5 mg IRUZID 20 mg/25 mg	belupo@belupo.sk	+421 2 5932 4330

Spoločnosť	Názov lieku	E-mail	Telefón
Berlin-Chemie AG (Menarini group)	Nebilet HCTZ Zofaril HCTZ Folgan HCT 20 mg/ 5 mg/12,5 mg Folgan HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg Folgan HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg Folgan HCT 40 mg/10 mg/25 mg Folgan HCT 40 mg/5 mg/25 mg Tenzar Plus 20mg/12,5 mg Tenzar Plus 20mg/25 mg Tenzar Plus 40 mg/12,5 mg Tenzar Plus 40 mg/25 mg	ichladekova@berlin-chemie.com mcaganova@berlin-chemie.com	+421 2 544 30 730 +421 918 764 029 +421 905 818 740
Boehringer Ingelheim International GmbH	MicardisPlus 40 mg/12,5 mg tablety MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tablety MicardisPlus 80 mg/25 mg tablety	tatjana.malicevic@boehringer-ingelheim.com	+421 903 261 176
Egis Pharmaceuticals PLC zastúpený spoločnosťou EGIS SLOVAKIA spol. s r.o.	Telmisartan/Hydrochlorotiazid EGIS 40 mg/12,5 mg; Telmisartan/Hydrochlorotiazid EGIS 80 mg/12,5 mg; Telmisartan/Hydrochlorotiazid EGIS 80 mg/25 mg	registracia@egis.sk	+421 2 3240 9413
Gedeon Richter Plc.	Diroton plus H	richtergedeon@richterg.sk	+421 2 502 058 01
Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.	Telmark Plus 80 mg/12,5 mg Telmark Plus 80 mg/25 mg (telmisartan/HCTZ)	neziaduce.ucinky@glenmarkpharma.sk	+421 2 202 550 41
KRKA, d.d., Novo mesto	Co-Valsacor, Enap-HL, Enap-H, Ifirmacombi, Karbicombi, Lorista H	info.sk@krka.biz	+421 2 571 04 501
Medochemie Ltd.	RAMIMED HCT 2,5/12,5 RAMIMED HCT 5/25 CONVERIDE 300mg/12,5mg CONVERIDE 300mg/25mg	office.slovakia@medochemie.com	+421 2 546 45 471
Merck KGaA	Lodoz 2,5 mg/6,25 mg Lodoz 5 mg/6,25 mg Lodoz 10 mg/6,25 mg	drug.safety.easterneurope@merckgroup.com	+421 918 529 303

Spoločnosť	Názov lieku	E-mail	Telefón
Merck Sharp & Dohme B.V.	Moduretic	dpoc_czechslovak@merck.com	+421 905 596 712
Mylan Ireland Limited	Bisomyl Combi 2,5 mg/6,25 mg Bisomyl Combi 5 mg/6,25 mg Bisomyl Combi 10 mg/6,25 mg Irbesartan/Hydrochlorothiazid Mylan 300 mg/12,5 mg Irbesartan/Hydrochlorothiazid Mylan 300 mg/25 mg	productsafety.sk@mylan.com	+421 917 337 974
Pfizer Luxembourg SARL, o.z.	ACCUZIDE 10 ACCUZIDE 20	SVK.AEReporting@pfizer.com	+421 903 772 805
PharmaSwiss Česká republika s.r.o.,	Monozide	pharmacovigilance.slovakia@valiant.com	+421 914 327 621
Sandoz Pharmaceuticals d.d.	Candesartan/Hydrochlorothiazid Sandoz, Telmisartan/Hydrochlorothiazid Sandoz	vigilancia.sk@novartis.com	+421 2 5070 6111
Sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.	Tritazide, CoAprovel, Karvezide, Irbesartan Hydrochlorotiazid Zentiva	Cetra-Rep-Slovaque@sanofi.com	+ 421 233 100 100
STADA Arzneimittel AG	Losartan/Hydrochlorothiazid STADA 100 mg/25 mg Losartan/Hydrochlorothiazid STADA 50 mg/12,5 mg Stadapress 10/12,5 mg Stadapress 20/12,5 mg Stadacand Plus	neziaduceucinky@stada.sk	+421 905 747 753
TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.	Actelsar HCT 80 mg/12,5 mg Actelsar HCT 80 mg/25 mg Candesartan HCT Actavis 16 mg/12,5 mg Candesartan HCT ratiopharm 16 mg/12,5 mg Ramipril H 2,5 mg/12,5 mg Actavis Ramipril H 5 mg/25 mg ActavisValsartan HCT Actavis 160/25 mg Valsartan HCT Actavis 80/12,5 mg Valsartan HCT Actavis 160/12,5 mg	safety.sk@teva.sk	+421 2 5726 7911

Spoločnosť	Názov lieku	E-mail	Telefón
TS Pharma s.r.o.	Naviten Combi 600 mg/12,5 mg	productsafety.sk@mylan.com	+421 917 337 974
XANTIS PHARMA LIMITED	Telmisartan/Hydrochlorotiazid Xantis 40 mg/12,5 mg Telmisartan/ Hydrochlorotiazid Xantis 80 mg/12,5 mg Telmisartan/ Hydrochlorotiazid Xantis 80 mg/25 mg	iveta.kelova@xantispharma.com	+421 915 398 221
Zentiva a.s.	Carzap HCT, Hydrochlorothiazid Léčiva, Lozap H, Rhefluin, Tezeo HCT, Valzap HCT	PV-Slovakia@zentiva.com	+ 421 915 714 757

S pozdravom,



Daniela Farkašová, MD, MSc
 Medical Director Slovakia
 Pfizer Luxembourg SARL, o.z.
 Pribinova 25, 811 09 Bratislava
 Slovenská republika

Použitá literatúra:

- [1] Pedersen et al., Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. J Am Acad Dermatol 2018; 78: 673 – 681
- [2] Pottegard A, Hallas J, Olesen M, Svendsen MT, Habel LA, Friedman GD, Friis S. Hydrochlorothiazide use is strongly associated with risk of lip cancer. J Intern Med 2017; 282: 322 – 331.