

Neposredno obvestilo za zdravstvene delavce

Hidroklorotiazid: tveganje za nemelanomskega raka kože (bazalnocelični karcinom, ploščatocelični karcinom)

Spoštovani,

v dogovoru z Evropsko agencijo za zdravila (EMA) in Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) vas spodaj navedeni imetniki dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo hidroklorotiazid, obveščamo o naslednjem:

Povzetek

- **Farmakoepidemiološke študije so pokazale porast tveganja za nemelanomskega raka kože (bazalnocelični karcinom, ploščatocelični karcinom) ob izpostavljenosti naraščajočim kumulativnim odmerkom hidroklorotiazida.**
- **Bolnike, ki jemljejo hidroklorotiazid sam ali v kombinaciji z drugimi zdravili, je treba seznaniti s tveganjem za nemelanomskega raka kože in jim svetovati, naj si redno pregledujejo kožo, da bi tako odkrili morebitne nove spremembe ali spremembe že obstoječih opazanj na koži ter o vseh sumljivih spremembah obvestijo svojega zdravnika.**
- **Sumljive kožne spremembe je treba pregledati, kar lahko vključuje tudi histološko preiskavo biopsijskih vzorcev.**
- **Bolnikom je treba svetovati, naj omejijo izpostavljenost sončni svetlobi in UV žarkom, med izpostavljenostjo sončni svetlobi oz. UV žarkom pa naj uporabljajo ustrezno zaščito, da bodo zmanjšali tveganje za raka kože.**
- **Pri bolnikih, ki so že imeli raka kože, je treba uporabo hidroklorotiazida skrbno pretehtati.**

Dodatne informacije glede varnosti

Zdravila, ki vsebujejo hidroklorotiazid, se pogosto uporabljajo za zdravljenje visokega krvnega tlaka in kardialnega, jetrnega ali nefrotskega edema ter kroničnega srčnega popuščanja.

Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) pri Evropski agenciji za zdravila (EMA) je ocenil razpoložljive vire podatkov (tj. literaturo, EudraVigilance). Nedavni farmakoepidemiološki študiji izvedeni na Danskem na podlagi podatkov za vso državo (vključno z Danskim registrom raka ter Nacionalnim registrom predpisanih receptov) sta pokazali kumulativno, od odmerka odvisno povezanost med hidroklorotiazidom in nemelanomskim rakom kože (bazalnoceličnim karcinomom, ploščatoceličnim karcinomom). Možen mehanizem nastanka nemelanomskega raka kože bi lahko bile fotosenzitivne reakcije, ki jih povzroča hidroklorotiazid.

Prva študija [1] je zajela populacijo s 71.533 primeri bazalnoceličnega karcinoma, ki so jo primerjali s kontrolno skupino 1.430.833 oseb iz splošne populacije, in populacijo z 8.629 primeri ploščatoceličnega karcinoma, ki so jo primerjali s kontrolno skupino 172.462 oseb iz splošne populacije. Pri uporabi velikih količin hidroklorotiazida (kumulativno ≥ 50.000 mg) je bilo prilagojeno razmerje obolevnosti (angl. odds ratio-OR) 1,29 (95% interval zaupanja: 1,23-1,35) za bazalnocelični karcinom in 3,98 (95% interval zaupanja: 3,68-4,31) za ploščatocelični karcinom. Povezanost odziva s kumulativnim odmerkom so opazili tako pri bazalnoceličnem karcinomu kot tudi pri ploščatoceličnem karcinomu. Kumulativni odmerek 50.000 mg ustreza na primer približno 11-letnemu jemanju 12,5 mg hidroklorotiazida na dan.

Druga študija [2] je pokazala možno povezanost med rakom ustnic (ploščatocelični karcinom) in izpostavljenostjo hidroklorotiazidu. Primerjali so 633 bolnikov z rakom ustnic (ploščatocelični karcinom) s kontrolno skupino 63.067 oseb iz splošne populacije po metodi vzorčenja v naboru ogroženih (angl. risk-set sampling strategy). Raziskava je pokazala povezavo med kumulativnim odmerkom in odzivom, s prilagojenim OR 2,1 (95% interval zaupanja: 1,7-2,6) za tiste, ki so kadarkoli jemali hidroklorotiazid, s povečanjem OR na 3,9 (3,0-4,9) za uporabo velikih (~ 25.000 mg) in OR 7,7 (5,7-10,5) za največje kumulativne odmerke (~ 100.000 mg).

Nemelanomski rak kože je redek. Stopnja incidence je v veliki meri odvisna od fenotipa kože in drugih dejavnikov, zato se izhodiščna tveganja in stopnje incidence od države do države razlikujejo. Ocenjene stopnje incidence se razlikujejo glede na regije v Evropi in se gibljejo od 1 do 34 primerov na 100.000 prebivalcev na leto za ploščatocelični karcinom in od 30 do 150 primerov na 100.000 prebivalcev na leto za bazalnocelični karcinom. Rezultati epidemioloških študij na Danskem kažejo, da se lahko tveganje poveča od približno 4- do 7,7-krat za ploščatocelični karcinom in 1,3-krat za bazalnocelični karcinom, odvisno od kumulativnega odmerka hidroklorotiazida.

Povzetki glavnih značilnosti zdravil in Navodila za uporabo za vsa zadevna zdravila bodo posodobljeni tako, da bodo seznanjali s tveganjem za nemelanomskega raka kože, povezanim z uporabo hidroklorotiazida.

Literatura:

[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.

Poziv k poročanju o domnevnih neželenih učinkih

Prosimo, da o domnevnih neželenih učinkih, ki jih opazite pri zdravljenju z zadevnimi zdravili poročate v skladu s Pravilnikom o farmakovigilanci zdravil za uporabo v humani medicini (Uradni list RS, št. 57/14 in 27/17), na način, kot je objavljeno na spletni strani www.jazmp.si.

Izpolnjen obrazec o domnevnem neželenem učinku zdravila pošljite nacionalnemu centru za farmakovigilanco na naslov Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, faks +386 (0)8 2000 510 ali na elektronski naslov h-farmakovigilanca@jazmp.si.

Kontaktne podatke družb

Če imate dodatna vprašanja ali želite več informacij, vas prosimo, da se obrnete na:

Ime zdravila	Imetnik DžP	Predstavniki imetnika DžP	Kontaktne podatke	Kontaktne osebe
Actelsar HCT Irbesartan/hidroklorotiazid Actavis Valsartan/hidroklorotiazid Actavis Fosicard HCT	Actavis Group PTC ehf. Actavis Group hf.	Pliva Ljubljana d.o.o. (Teva)	T: 01 589 03 90 E: safety.slovenia@tevapharm.com	Sandra Lamešič
Ampril HD, Ampril HL Enap-H, Enap-HL Lorista H, Lorista HD Tolucombi Valsaden	Krka d.d., Novo mesto	/	T: 01 47 51 100 E: pharmacovigilance@krka.biz	Lili Voušek
Anaton Candea HCT Piramil H	Lek d.d.	/	T: 01 300 75 50 E: slovenia.drugsafety@novartis.com	Bojana Glavnik
Atacand Plus	AstraZeneca UK Limited	AstraZeneca UK Limited, Podružnica v Sloveniji	T: 01 51 35 600 E: DrugSafetySlovenia@AstraZeneca.com	Tina Ogrič
Co-Diovan Exforge HCT	Novartis Pharma GmbH Novartis Europharm Limited	Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji	T: 01 300 7550 E: medinfo.slo@novartis.com	Metod Ivšek
Co-Nebilet Co-Tensiol Olectan HCT Tenzopril HCT	Menarini International O.L.S.A.	Berlin Chemie / A. Menarini Distribution Ljubljana d.o.o.	T: 01 300 21 63 E: astankovic@berlin-chemie.com	Anja Stanković
CoAprovel Tritazide	Sanofi Clir SNC sanofi-aventis d.o.o.	sanofi-aventis d.o.o.	T: 01 560 48 00 E: info.slovenia@sanofi.com	Maja Arrigler
Iruzid	Belupo d.o.o., Ljubljana	/	T: 01 300 95 10 E: sonja.planinc@belupo.si	Sonja Planinc
Lartokaz Losartan/hidroklorotiazid Liconsa Valsartan/hidroklorotiazid Liconsa	Laboratorios Liconsa, S.A. (Chemo group)	/	T: +34 619 27 55 90 E: Pharmacovigilance@chemogroup.com	Iván Arias
Lodoz	Merck d.o.o., Ljubljana	/	T: 01 560 3 800 E: simona.cencelj@merckgroup.com	Simona Cencelj
MicardisPlus	Boehringer Ingelheim International GmbH	Boehringer Ingelheim RCV GmbH & CoKG, Podružnica Ljubljana	T: 01 586 4001 E: medinfo@boehringer-ingelheim.com	Rok Petrič
Monopril Plus	PharmaSwiss Česká republika s.r.o.	PharmaSwiss d.o.o.	T: 01 23 64 700 E: pharmacovigilance.slovenia@bauschhealth.com	Vesna Terbuc
Skopryl HCT	Alkaloid – INT d.o.o.	/	T: 01 3004293 E: pharmacovigilance@alkaloid.si	Dejan Korimšek
Fortzaar Hyzaar	Merck Sharp & Dohme, d.o.o.	/	T: 01 52 04 201 E: dpoc.slovenia@merck.com	Andreja Premoša

S spoštovanjem,

Sandra Lamešič, I.r.
Vodilna strokovnjakinja za farmakovigilanco
Pliva Ljubljana d.o.o.

Lili Voušek, mag.farm., I.r.
Kontaktna oseba za farmakovigilanco
Krka, d. d., Novo mesto

Tina Ogrič, mag.farm., I.r.
Kontaktna oseba za farmakovigilanco
AstraZeneca UK Limited
Podružnica v Sloveniji

Krzysztof Nojszewski, I.r.
Direktor podružnice v Sloveniji
Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v
Sloveniji

Katja Razinger, I.r.
Direktorica Prodaje in marketing Slovenija
Lek farmacevtska družba d.d., Ljubljana

Gregor Primic, mag. farm., I.r.
podpisnik družbe Berlin Chemie / A. Menarini
Distribution Ljubljana d.o.o.

Maja Arrigler, I.r.
Vodja oddelka za registracijo zdravil
sanofi-aventis d.o.o.

Sonja Planinc, mag.farm., I.r.
Direktorica
Belupo d.o.o., Ljubljana

Iván Arias, I.r.
Pharmacovigilance Manager & EU-QPPV
Laboratorios Liconsa S.A. (CHEMO group)

Simona Cencelj, mag.farm., I.r.
Vodja medicinskega oddelka
Kontaktna oseba za farmakovigilanco
Merck d.o.o., Ljubljana

Rok Petrič, mag.farm., I.r.
Vodja medicinskega oddelka
Boehringer Ingelheim RCV, GmbH & Co KG ,
Podružnica Ljubljana

Vesna Terbuc, mag. farm., I.r.
Kordinator regulatornih zadev
PharmaSwiss d.o.o.

Dejan Korimšek, mag.farm., I.r.
Vodja oddelka za farmakovigilanco
Alkaloid-INT d.o.o., Ljubljana

dr. Andreja Premoša, univ. dipl. biol., I.r.
Svetovalka za medicinske zadeve
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.,
Ljubljana