Warszawa, 17.10.2018

Hydrochlorotiazyd - ryzyko rozwoju nowotworu skóry, który nie jest czerniakiem (rak podstawnokomórkowy skóry, rak kolczystokomórkowy)

Szanowni Państwo,

Podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla produktów zawierających hydrochlorotiazyd, w porozumieniu z Europejską Agencją Leków i Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych pragną przekazać następujące informacje:

Streszczenie

- Badania farmako-epidemiologiczne wykazały zwiększone ryzyko rozwoju nowotworu skóry, który nie jest czerniakiem (rak podstawnokomórkowy, rak kolczystokomórkowy) przy stosowaniu zwiększonych skumulowanych dawek hydrochlorotiazydu (HCTZ).
- Należy poinformować pacjentów przyjmujących hydrochlorotiazyd w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami o ryzyku wystąpienia nowotworu skóry, który nie jest czerniakiem oraz zalecić regularną kontrolę skóry pod kątem nowych zmian skórnych, jak również zmian już istniejących oraz zgłaszanie wszelkich podejrzanych zmian skórnych.
- Podejrzane zmiany skórne należy badać, potencjalnie z uwzględnieniem badań histologicznych materiału pobranego podczas biopsji.
- Należy doradzić pacjentom, by ograniczyli ekspozycję na światło słoneczne i promienie UV oraz stosowali odpowiednią ochronę przed światłem słonecznym i promieniami UV, aby zminimalizować ryzyko wystąpienia nowotworu skóry.
- Należy ponownie dokładnie rozważyć zasadność stosowania hydrochlorotiazydu (HCTZ) u pacjentów z rakiem skóry w wywiadzie.

Informacje o bezpieczeństwie stosowania

Produkty lecznicze zawierające hydrochlorotiazyd są powszechnie stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego, a także obrzęków o etiologii związanej z chorobami serca, wątroby i nerek, w tym przewlekłej niewydolności serca.

Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC) przy Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) dokonał oceny dostępnych źródeł danych (tj. piśmiennictwa, danych zgromadzonych w bazie EudraVigilance). Dwa badania farmako-epidemiologiczne przeprowadzone niedawno w oparciu o ogólnokrajowe źródła danych pochodzących z Danii (obejmujących Duński Rejestr Nowotworów Złośliwych i Krajowy Rejestr Recept) wykazały, zależny od dawki związek pomiędzy stosowaniem HCTZ a występowaniem nowotworu skóry, który nie jest czerniakiem (raka podstawnokomórkowego, raka kolczystokomórkowego). Fotouczulające działanie HCTZ może przyczyniać się do rozwoju nowotworu skóry, który nie jest czerniakiem.

Do jednego badania [1] włączono populację obejmującą 71 533 przypadki raka podstawnokomórkowego (ang. Basal Cell Carcinoma, BCC) i 8 629 przypadków raka kolczystokomórkowego (ang. Squamous Cell Carcinoma, SCC), którym przyporządkowano odpowiednio 1 430 833 i 172 462 przypadki z populacji kontrolnej. Przyjęcie dużych dawek HCTZ (skumulowana dawka ≥50 000 mg) było związane ze skorygowanym ilorazem szans (ang. Odds Ratio, OR) wynoszącym 1,29 (95% przedział ufności (ang. Confidence Interval, CI): 1,23-1,35) dla BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) dla SCC. Obserwowano zależność pomiędzy wielkością dawki skumulowanej a odpowiedzią, zarówno w odniesieniu do BCC, jak i SCC. Przykładowo, skumulowana dawka 50 000 mg odpowiada 12,5 mg HCTZ przyjmowanemu codziennie przez około 11 lat.
Inne badanie [2] wykazało możliwy związek pomiędzy nowotworem wargi (SCC) a ekspozycją na HCTZ: 633 przypadki nowotworu wargi (SCC) zostały przyporządkowane 63 067 przypadkom z populacji kontrolnej, posługując się strategią doboru próby z grupy ryzyka. Wykazano związek pomiędzy skumulowaną dawką a odpowiedzią, przy czym skorygowana wartość OR wynosząca 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) dla osób, które kiedykolwiek stosowały lek, zwiększyła się do 3,9 (3,0-4,9) przy dużych dawkach leku (~25 000 mg) i 7,7 (5,7-10,5) dla największej skumulowanej dawki (~100 000 mg).

Nowotwór skóry, który nie jest czerniakiem jest zdarzeniem występującym rzadko. Zapadalność w dużym stopniu zależy od fenotypów skóry i innych czynników wiążących się z różnym stopniem ryzyka wyjściowego i od zmiennej zapadalności w różnych krajach. Szacowana zapadalność różni się pomiędzy poszczególnymi rejonami Europy i wynosi w przybliżeniu od 1 do 34 przypadków na 100 000 mieszkańców na rok w odniesieniu do SCC oraz od 30 do 150 na 100 000 mieszkańców na rok w odniesieniu do BCC. Na podstawie wyników dwóch duńskich badań epidemiologicznych, stwierdzono, że ryzyko to może wzrosnąć około 4 do 7,7-krotnie w przypadku SCC i 1,3-krotnie w przypadku BCC w zależności od skumulowanej dawki HCTZ.

Charakterystyka produktu leczniczego i ulotka informacyjna dla pacjenta dla wszystkich produktów, których dotyczy ta informacja zostaną zaktualizowane o informacje odnośnie ryzyka wystąpienia nowotworu skóry, który nie jest czerniakiem i wiąże się ze stosowaniem HCTZ.

Wezwanie do zgłaszania

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie przypadków podejrzeń wystąpienia działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby wykonujące zawody medyczne powinny zgłaszać wszelkie przypadki podejrzeń wystąpienia działań niepożądanych za pośrednictwem krajowego system zgłaszania:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: + 48 22 49-21-309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

WICEPREZES
ds. Produktów Leczniczych
Marcin Kołakowski

Dane podmiotów odpowiedzialnych

W przypadku dalszych pytań lub potrzeby uzyskania dodatkowych informacji prosimy o kontakt:

Nazwa produktu leczniczego	**Podmiot odpowiedzialny**	**Dane kontaktowe**
Hyzaar Hyzaar Forte	MSD Polska Sp. z o.o.	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Chłodna 51 00-867 Warszawa Zgłaszanie działań niepożądanych: e-mail: msdpolska@merck.com tel.: +48 22 54 95 100
Awalten	S-LAB Sp z o.o.	S-LAB Sp z o.o. ul. Kiełczowska 2 55-095 Mirków Zgłaszanie działań niepożądanych: e-mail: pv@s-lab.pl tel.: +48 728 369 929
Valsartan + Hydrochlorothiazide Aurovitas	Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.	Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o. ul. Sokratesa 13D lokal 27 01-909 Warszawa Zgłaszanie działań niepożądanych: e-mail: pv@aurovitas.pl tel.: +48 22 299 71 60
Irbesartan / Hydrochlorothiazide Aurobindo Valsartan / Hydrochlorothiazide Aurobindo	Aurobindo Pharma (Malta) Limited	Aurobindo Pharma (Malta) Limited Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront Floriana FRN 1913 Malta Zgłaszanie działań niepożądanych: e-mail: phv@pharmconsult.com.pl tel.: +48 608 096 772
Candesartan + HCT Genoptim Losartan + HCT Genoptim Valsartan + HCT Genoptim	Synoptis Pharma Sp. z o.o.	Synoptis Pharma Sp. z o.o. ul. Krakowiaków 65 02-255 Warszawa Zgłaszanie działań niepożądanych: tel.: +48 691 457 141 fax: +48 22 321 62 47
Telmizek HCT Ramizek HCT Xartan HCT	Adamed Pharma S.A. Adamed Sp. z o.o.	Adamed Pharma S.A. ul. M. Adamkiewicza 6A, Pieńków 05-152 Czosnów k/Warszawy Zgłaszanie działań niepożądanych: e-mail: pv@adamed.com.pl tel.: +48 22 732 77 07 fax: +48 22 732 77 61
Losacor HCT	Biofarm Sp. z o.o.	Biofarm Sp. z o.o. ul. Wałbrzyska 13 60-198 Poznań Zgłaszanie działań niepożądanych: e-mail: pharmacovigilance@biofarm.pl tel.: +48 61 66 51 500
PritorPlus Kinzalkomb	Bayer AG	Bayer Sp. z o.o. Al. Jerozolimskie 158 02-326 warszawa Zgłaszanie działań niepożądanych: e-mail: dsiciomspoland@bayer.com tel.: +48 22 572 39 76
Elestar HCT Nebilet HCT Revival Plus Zofenil Plus	Menarini International Operations Luxembourg S.A.	Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o. ul. Słomińskiego 4 00-204 Warszawa Zgłaszanie działań niepożądanych: e-mail: biuro@berlin-chemie.com tel.: +48 22 566 21 00 fax: +48 22 566 21 01
Inhibace Plus	Roche Polska Sp. z o.o.	Roche Polska Sp. z o.o. ul. Domaniewska 39B 02-672 Warszawa Zgłaszanie działań niepożądanych: e-mail: warsaw.drug_safety@roche.com tel.: +48 22 345 17 57 fax: +48 22 345 17 90

Co-Valsacor Lorista H Karbicombi Tolucombi Lorista HD ENAP H Lorista HL Ampril HD Ampril HL Enap HL Cazacombi Valsartan + hydrochlorothiazide Krka Losartan Hydrochlorotiazyd Krka	Krka, d.d., Novo mesto	KRKA-POLSKA Sp. Z o.o. ul. Równoległa 5 02-235 Warszawa Zgłaszanie działań niepożądanych: tel.: +48 22 57 37 500 fax: +48 22 57 37 564
Ramicor Comb	Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o.	Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o. ul. J. Kubickiego 11 02 - 954 Warszawa Zgłaszanie działań niepożądanych: tel.: +48 22 642 07 75
Candepres HCT Axudan HCT Telmisartan/Hydrochlorthiazide Sandoz	Sandoz GmbH	Sandoz Polska Sp. z o.o. ul. Domaniewska 50C 02-672 Warszawa Zgłaszanie działań niepożądanych: e-mail: Zdarzenia.niepozadane@novartis.com tel.: +48 22 375 48 80
Telmisartan/hydrochlorothiazide EGIS Tensart HCT	Egis Pharmaceuticals PLC	EGIS Polska s. z o.o. ul. Komitetu Obrony Robotników 45 D 02-146 Warszawa Zgłaszanie działań niepożądanych: e-mail: ndl@egis.pl tel.: +48 22 417 92 00 fax: +48 22 417 92 92
Lisiprol HCT Co-Nortivan	Gedeon Richter Polska Sp. z o.o.	Gedeon Richter Polska Sp. z o.o. Dział Medyczny ul. ks. J. Poniatowskiego 5 05-825 Grodzisk Mazowiecki Zgłaszanie działań niepożądanych: e-mail: lekalert@grodzisk.rgnet.org tel.: +48 22 755 96 48 fax: +48 22 755 96 24
Tritace comb CoAprovel Karvezide	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Sanofi Clir SNC Sanofi-Aventis Groupe	Sanofi-Aventis Sp. z o.o. ul. Bonifraterska 17 00-203 Warszawa Zgłaszanie działań niepożądanych: www.sanofi.pl tel.: +48 22 280 00 00 fax: +48 22 280 06 03
Carzap HCT Lozap HCT Osaver HCT Valtap HCT Tezeo HCT	Zentiva k.s.	Zentiva Polska Sp. z o.o. ul. Bonifraterska 17 00-203 Warszawa Zgłaszanie działań niepożądanych: e-mail: informacja.medyczna@zentiva.com tel.: +48 22 375 92 00
Presartan H Zanacodar Combi	PharmaSwiss Česká republika s.r.o.	Valeant Pharma Poland ul. Przemysłowa 2 35-959 Rzeszów Zgłaszanie działań niepożądanych: e-mail: dzialania.niepozadane@bauschhealth.com tel.: +48 17 865 51 00 fax: +48 44 789 00 36
Valsartan HCT Mylan	Mylan S.A.S.	Mylan S.A.S. ul. Postępu 21B 02 -676 Warszawa Zgłaszanie działań niepożądanych: e-mail: pv.poland@mylan.com tel.: +48 22 546 64 00 fax: +48 22 54 66 403

Gisartan Co-Bespres Actelsar HCT Valsotens HCT Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. Actavis Group PTC ehf. Teva B.V.	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. ul. Osmańska 12 02-823 Warszawa Zgłaszanie działań niepożądanych: e-mail: safety.poland@teva.pl tel.: +48 22 345 94 21 fax: +48 22 345 93 01
Tialorid Tialoridmite Hydrochlorothiazidum Polpharma Vanatex HCT Polsart Plus Polmetiaz	Zakłady Farmaceutyczne Polpharma SA	Polpharma Biuro Handlowe ul. Bobrowiecka 6 00-728 Warszawa Zgłaszanie działań niepożądanych: e-mail: phv@polpharma.com tel.: +48 22 364 61 00, fax: +48 22 364 61 66
Micardis Plus	Boehringer Ingelheim International GmbH	Boehringer Ingelheim Sp. z o.o. ul. F. Klimczaka 1 02-797 Warszawa Zgłaszanie działań niepożądanych: e-mail: PV_local_Poland@boehringer-ingelheim.com tel.: +48 22 699 0 699
Candesartan + Hydrochlorothiazide Vitama	Vitama S.A.	Vitama S.A. ul. Bonifraterska 17 00-203 Warszawa Zgłaszanie działań niepożądanych: tel.: +48 22 332 59 17 fax: +48 22 332 57 01
Avasart HCT	Polfarmex S.A.	Polfarmex S.A. ul. Józefów 9 99-300 Kutno Zgłaszanie działań niepożądanych: e-mail: polfarmex@polfarmex.pl tel.: +48 24 357 44 44 fax: +48 24 357 45 45
ApoValsart HCT Telhyd Telmisartan + Hydrochlorothiazide Apotex	Apotex Europe B.V.	Apotex Polska Sp. z o.o. ul. Ostrobramska 95, 04-118 Warszawa Zgłaszanie działań niepożądanych: tel.: +48 22 311 20 00
Candesartan + Hydrochlorothiazide Bluefish Losartan HCT Bluefish	Bluefish Pharmaceuticals AB	MBR Consulting s.c. ul. Obrzeżna 18f 02-691 Warszawa Zgłaszanie działań niepożądanych: e-mail: info@mbrconsulting.com.pl tel.: +48 22 370 21 05 fax: +48 22 370 21 09
Loreblok HCT Hydrochlorothiazide Orion	Orion Corporation	
Skopryl Plus	Alkaloid - INT d.o.o.	
Co-Diovan Copalia HCT Dafiro HCT Exforge HCT	Novartis Poland Sp. z o.o. Novartis Europharm Limited	Novartis Poland Sp. z o.o. ul. Marynarska 15 02-674 Warszawa Zgłaszanie działań niepożądanych: e-mail: zdarzenia.niepozadane@novartis.com tel.: +48 22 375 48 80
Telmidon	Accord Healthcare Limited	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o. ul. Taśmowa 7 02-677 Warszawa Zgłaszanie działań niepożądanych: e-mail: poland@accord-healthcare.com tel.: +48 22 577 28 00 fax: +48 22 577 29 01

Komunikat został opracowany we współpracy URPLWMiPB z przedstawicielami ww. podmiotów odpowiedzialnych.

Piśmiennictwo:

[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.