



17. listopada 2018.

Pismo zdravstvenim radnicima o riziku od nemelanomskog raka kože (karcinom bazalnih stanica, karcinom pločastih stanica) povezanog s primjenom hidroklorotiazida

Poštovani,

u suradnji s Agencijom za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) i Europskom agencijom za lijekove (EMA), nositelji odobrenja za lijekove koji sadrže hidroklorotiazid (HCTZ) žele Vas informirati o riziku od nemelanomskog raka kože povezanog s primjenom HCTZ-a.

Sažetak

- Farmakoepidemiološka ispitivanja su pokazala **povećani rizik od nemelanomskog raka kože (engl. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) (karcinom bazalnih stanica, karcinom pločastih stanica) pri izlaganju visokim kumulativnim dozama HCTZ-a.**
- Bolesnike koji uzimaju HCTZ sam ili u kombinaciji s drugim lijekovima treba obavijestiti o riziku od NMSC-a i savjetovati ih da redovito provjeravaju kožu radi **moćnog nastanka bilo kakvih novih lezija ili promjena na već postojećim** te da o svakoj sumnjivoj kožnoj leziji **odmah obavijeste svog liječnika.**
- Sumnjive kožne lezije moraju se **odmah pregledati, potencijalno uključujući histološku pretragu uzorka biopsije.**
- Bolesnike treba **savjetovati da ograniče izlaganje sunčevoj svjetlosti i UV zrakama** te da se **prikladno zaštite** prilikom izlaganja kako bi se **minimizirao rizik od raka kože.**
- Primjenu HCTZ-a **može također biti potrebno preispitati u bolesnika koji su već preboljeli rak kože.**

Dodatne informacije

Lijekovi koji sadrže hidroklorotiazid se široko primjenjuju za liječenje hipertenzije, kao i za liječenje kardiogenog, hepatogenog ili nefrogenog edema ili kronične insuficijencije srca.

Povjerenstvo za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC) pri EMA-i je ocijenilo dostupne izvore informacija (tj. literatura, EudraVigilance). Dva nedavna farmakoepidemiološka ispitivanja provedena na danskim nacionalnim bazama podataka (uključujući *Danish Cancer Registry* i *National Prescription Registry*) pokazala su povezanost ovisnu o kumulativnoj dozi između HCTZ-a i

NMSC-a (karcinom bazalnih stanica, karcinom pločastih stanica). Fotosenzitivno djelovanje HCTZ-a može predstavljati mogući mehanizam nastanka NMSC-a.

Jedno ispitivanje [1] obuhvatilo je populaciju koja je uključivala 71533 slučaja karcinoma bazalnih stanica i 8629 slučaja karcinoma pločastih stanica koji su bili uspoređeni s 1430833, odnosno 172462 slučaja u kontrolnoj populaciji. Primjena visokih doza HCTZ-a (kumulativno ≥ 50000 mg) bila je povezana s prilagođenim omjerom izgleda (engl. *odds ratio*, OR) od 1,29 (95% interval pouzdanosti, engl. *confidence interval*, CI: 1,23-1,35) za karcinom bazalnih stanica i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) za karcinom pločastih stanica. Jasna povezanost između kumulativne doze i odgovora primijećena je i kod karcinoma bazalnih stanica i kod karcinoma pločastih stanica. Na primjer, 50000 mg kumulativne doze odgovara redovitoj primjeni HCTZ-a u dnevnoj dozi od 12,5 mg tijekom oko 11 godina.

Drugo ispitivanje [2] pokazalo je moguću vezu između raka usne (karcinom pločastih stanica) i izlaganja HCTZ-u: 633 slučaja raka usne bilo je uspoređeno sa 63067 ispitanika iz kontrolne populacije, primjenjujući strategiju uzorkovanja na temelju rizika (engl. *risk-set sampling*). Dokazana je jasna povezanost između kumulativne doze i odgovora, s prilagođenim OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) za one koji su ikada koristili lijek, koji se povećao na OR 3,9 (3,0-4,9) za visoku dozu (~25000 mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) za najvišu kumulativnu dozu (~100000 mg).

NMSC se rijetko pojavljuje. Stopa incidencije jako ovisi o fenotipu kože i o ostalim čimbenicima, što dovodi do različitih početnih rizika i različitih stopa incidencije u raznim državama. Procijenjena stopa incidencije različita je u raznim regijama Europe i procjenjuje se na oko 1 do 34 slučaja na 100000 stanovnika godišnje za karcinom pločastih stanica i 30 do 150 na 100000 stanovnika godišnje za karcinom bazalnih stanica. Prema rezultatima dvaju danskih epidemioloških ispitivanja, ovaj se rizik može povećati približno 4 do 7,7 puta za karcinom pločastih stanica i 1,3 puta za karcinom bazalnih stanica, ovisno o kumulativnoj dozi HCTZ-a.

Sažetak opisa svojstava lijeka i uputa o lijeku biti će ažurirani radi uvrštavanja podatka o riziku od NMSC-a povezanog s primjenom HCTZ-a.

Poziv na prijavljivanje nuspojava

Sve sumnje na nuspojave potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). HALMED poziva zdravstvene radnike da prilikom prijavljivanja sumnji na nuspojave koriste *on-line* obrazac za prijavu nuspojava koji je dostupan na internetskim stranicama HALMED-a (www.halmed.hr). Iako je ovaj obrazac primarno namijenjen pacijentima, primjenjivati ga mogu i zdravstveni radnici čime se pojednostavljuje proces prijavljivanja sumnji na nuspojave. Prilikom slanja prijava putem *on-line* obrasca, u polju „Dodatni komentari“ potrebno je navesti kontakt podatke prijavitelja.

Prijave poslane ovim putem jednako se boduju od strane Hrvatske liječničke komore i Hrvatske ljekarničke komore kao i prijave putem obrasca poslanog elektroničkom poštom, poštom ili telefaksom.

Kontakt podaci

Tvrtka	Naziv lijeka	Elektronička pošta	Telefon/Telefax
Alkaloid	Skopryl plus	marina.skurina@alkaloid.hr	Tel: 01/6311 925 Fax: 01/6311 922
Belupo	VAL PLUS IRUZID RAMZID	Tatjana.Ajhler-Duretek@belupo.hr	Tel: 01/2481 214
Berlin-Chemie Menarini	Nebilet plus Zofecard Plus	ajerkovic-raskovic@berlin-chemie.com	Tel: 01/3000 214 Fax: 01/4823 550
Boehringer Ingelheim International	MicardisPlus	PV_local_Croatia@boehringer-ingelheim.com	Tel: 01/2444 600 Fax: 01/2444 619
Farmal	Lizinopril H Farmal Ramipril H Farmal Lotan H	neven.ostric@farmal.hr	Tel: 01/6061 137 Fax: 01/6040 166
Genericon	Olmesartan/hidroklorotiazid	mbilusic@bonifarm.hr	Tel. 01/2446968

Pharma	Genericon Ramicomp Genericon		Fax. 01/2446966
Jadran Galenski laboratorij	Amicor H Blocar Plus Kandepres Plus	karina.vukelic@jgl.hr	Tel: 051/546 399
Krka - farma	Ampril HD Ampril HL Co-Cazaprol Enap-H Enap-HL Laaven-HD Laaven-HL Lorista H Lorista HD Tolucombi Valsacombi	zeljka.alar@krka.biz pharmacovigilance.HR@krka.biz	Tel: 01/6312 100 Fax: 01/6176 739
Merck	Lodoz	ljubica.vuksic@merckgroup.com	Tel: 01/4864 111 Fax: 01/4864 190
Merck Sharp & Dohme	Hyzaar Fortzaar Prinzide	croatia_info@merck.com	Mob: 091/6611 383
Novartis	Co-Diovan Exforge HCT	prijava.nuspojave@novartis.com	Tel: 01/6274-220 Fax: 01/6274-258
PharmaSwiss	Monopril plus	ivana.lucic@bauschhealth.com	Tel: 01/6311 838 Fax: 01/6311 844
Pliva	Osan Plus Cilazil Plus Prilen Plus Losartic Plus Optimon Plus	martino.grizelj@pliva.com	Tel: 01/372 4774
Sandoz	Piramil HL Piramil H Valnorm H	prijava.nuspojave@novartis.com	Tel: 01/6274-220 Fax: 01/6274-258
sanofi-aventis	Tritazide CoAprovel	hrvoje.bilusic@sanofi.com	Tel: 01/6003 457 Fax: 01/6003 444
Stada	Vitozid	josipa.frisicbenkovic@stada.com	Tel: 01/3764 111 Fax: 01/3764 333

Lista literaturnih referenci:

- 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 et al. Hydrochlorothiazide use is strongly associated with risk of lip cancer. J Intern Med 2017;282:322-331

S poštovanjem,



Marina Škurina Bjelobrk, mag. pharm.
Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju za Alkaloid d.o.o.



Mr. sc. Tatjana Ajhler Đuretek, dr. med.
Odgovorna osoba za farmakovigilanciju u EU, EU QPPV za Belupo lijekovi i kozmetika d.d.



Mr. Aleksandra Jerković Rašković, dr. med.
Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju za Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o.



Irena Pudar, dr.med.dent.

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju za Boehringer Ingelheim International



Neven Oštrić, mag. pharm.

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju za Farmal d.d.



Marinko Bilušić, dr. med.

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju za tvrtku Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H



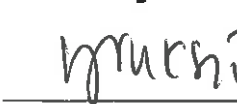
Karina Vukelić, dr.med.spec.

Odgovorna osoba za farmakovigilanciju u EU, EU QPPV za Jadran Galenski laboratorij d.d.



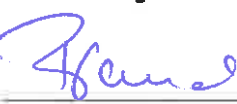
Željka Alar, mag. pharm.

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju za Krka-farma d.o.o.



Ljubica Vukšić, dr. med.

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju za Merck d.o.o.



Ivana Franić, dr.med.

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju za Merck Sharp & Dohme d.o.o.



Ana Džoić, univ.mag.pharm.

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju za Novartis Hrvatska d.o.o. i Sandoz d.o.o.



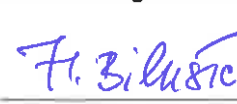
Ivana Lučić, mag. pharm.

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju za PharmaSwiss d.o.o.



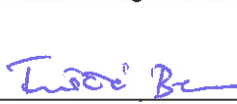
Martino Grizelj, dr.med.

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju za Pliva Hrvatska d.o.o.



Hrvoje Bilušić, mag. pharm.

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju za sanofi-aventis Croatia d.o.o.



Josipa Friščić Benković, mag. pharm.

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju za Stada d.o.o.