

CAVE!

Informační dopis pro zdravotnické pracovníky

10.10.2018

Hydrochlorothiazid – riziko nemelanomových kožních nádorů (bazocelulární karcinom, spinocelulární karcinom)

Vážená paní doktorko, vážený pane doktore,

Vážená paní magistro, vážený pane magistře,

držitelé rozhodnutí o registraci přípravků s obsahem hydrochlorothiazidu (HCTZ) by Vás ve spolupráci s Evropskou agenturou pro léčivé přípravky a Státním ústavem pro kontrolu léčiv rádi informovali o následujících skutečnostech:

Souhrn

- Farmakoepidemiologické studie prokázaly zvýšené riziko nemelanomových kožních nádorů (bazocelulární karcinom, spinocelulární karcinom) v závislosti na zvyšující se kumulativní dávce hydrochlorothiazidu.
- Pacienti užívající hydrochlorothiazid samotný nebo v kombinaci s dalšími léky by měli být informováni o riziku nemelanomových kožních nádorů a poučeni, aby si kůži pravidelně kontrolovali s důrazem na nové kožní léze i změny stávajících lézí a aby o každé suspektní kožní lézi informovali svého lékaře.
- Suspektní kožní léze je nutno vyšetřit, v případě potřeby i histologicky.
- Pro minimalizaci rizika vzniku kožního nádoru má být pacientům doporučeno omezení expozice slunečnímu a ultrafialovému záření a v případě expozice použití odpovídající ochrany.
- Užívání hydrochlorothiazidu má být rovněž opětovně přehodnoceno u pacientů, kteří v minulosti prodělali nemelanomový kožní nádor.

Doplňující informace

Léčivé přípravky s obsahem hydrochlorothiazidu se široce používají k léčbě hypertenze a otoků kardiální, jaterní a nefrogenní etiologie nebo chronické srdeční nedostatečnosti.

Farmakovigilanční výbor pro hodnocení rizik (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC) při Evropské agentuře pro léčivé přípravky vyhodnotil dostupné informace z evropské databáze

nežádoucích účinků a odborné literatury. Dvě nedávné farmakoepidemiologické studie provedené pomocí dánských národních registrů (Dánský registr nádorových onemocnění a Národní registr lékařských receptů) prokázaly souvislost závislou na kumulativně se zvyšující dávce hydrochlorothiazidu a nemelanomovými nádory kůže (bazocelulární karcinom, spinocelulární karcinom). Jako možný mechanismus vzniku nemelanomových kožních nádorů by mohly působit fotosenzibilizační účinky hydrochlorothiazidu.

Jedna studie [1] zahrnovala populaci složenou ze 71 533 případů bazocelulárního karcinomu a 8 629 případů spinocelulárního karcinomu přiřazenou ke 1 430 833, respektive k 172 462 populačním kontrolám. Užívání vysokých dávek hydrochlorothiazidu ($\geq 50\,000$ mg kumulativně) bylo spojeno s upraveným poměrem šancí (odds ratio - OR) 1,29 (95% interval spolehlivosti: 1,23-1,35) u bazocelulárního karcinomu a 3,98 (95% interval spolehlivosti: 3,68-4,31) u spinocelulárního karcinomu. Jak u bazocelulárního karcinomu, tak u spinocelulárního karcinomu byla pozorována závislost na kumulativní dávce. Kumulativní dávka 50 000 mg například odpovídá 12,5 mg hydrochlorothiazidu užívaného denně po dobu přibližně 11 let.

Druhá studie [2] prokázala možnou souvislost mezi rakovinou rtu (spinocelulární karcinom) a expozicí hydrochlorothiazidu: 633 případů nádorového onemocnění rtu (spinocelulární karcinom) bylo přiřazeno k 63 067 populačním kontrolám, a to za využití strategie vzorkování rizikového souboru. Na kumulativní dávce závislý vztah byl prokázán s upraveným poměrem šancí 2,1 (95 % interval spolehlivosti: 1,7-2,6) u osob, které hydrochlorothiazid užívaly kdykoli v minulosti, zvyšujícím se na 3,9 (3,0-4,9) u osob, které užily velkou dávku hydrochlorothiazidu (přibližně 25 000 mg), a na 7,7 (5,7-10,5) u osob, které užily nejvyšší kumulativní dávku (přibližně 100 000 mg).

Nemelanomové kožní nádory jsou vzácné. Míry incidence jsou silně závislé na fenotypech kůže a jiných faktorech, které vedou k různým výchozím rizikům a různým mírám incidence v jednotlivých zemích. Odhadované míry incidence se v různých oblastech Evropy liší a odhadují se na přibližně 1 až 34 případů na 100 000 obyvatel za rok u spinocelulárního karcinomu a na 30 až 150 případů na 100 000 obyvatel za rok u bazocelulárního karcinomu. Na základě výsledků těchto dvou dánských epidemiologických studií by toto riziko mohlo v závislosti na kumulativní dávce hydrochlorothiazidu vzrůst přibližně 4 až 7,7krát u spinocelulárního karcinomu a 1,3krát u bazocelulárního karcinomu.

Souhrny údajů o přípravku a příbalové informace všech dotčených přípravků budou aktualizovány tak, aby o riziku nemelanomových kožních nádorů souvisejícím s užíváním hydrochlorothiazidu informovaly.

Výzva k hlášení

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob je třeba hlásit Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Hlášení je možné zasílat pomocí tištěného nebo elektronického formuláře dostupného na webových stránkách SÚKL, vše potřebné pro hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

Adresa pro zasílání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: farmakovigilance@sukl.cz

Prosíme, do hlášení uvádějte přesný obchodní název léčivého přípravku a číslo šarže.

Kontakty na držitele rozhodnutí o registraci

S případnými dalšími dotazy se, prosím, obraťte na zástupce držitele rozhodnutí o registraci

Název léčivého přípravku (léčivá látka)	Společnost	Kontakt
Apo-Amilzide 5/50 mg (amilorid hydrochlorid/hydrochlorothiazid)	APOTEX (ČR), spol. s r.o. Na Poříčí 1079/3a	MUDr. Jiří Franc info.sluzba@apotex.cz tel.: 234 705 723

	110 00 Praha 1	
MicardisPlus 80 mg/12,5 mg (telmisartan/hydrochlorothiazid) MicardisPlus 80 mg/25 mg (telmisartan/hydrochlorothiazid)	Boehringer Ingelheim spol. s r.o. Na Poříčí 3a/1079 110 00 Praha 1	MEDInfo.CZ@boehringer- ingelheim.com
Telmisartan/hydrochlorothiazid EGIS (telmisartan/hydrochlorothiazid)	Egis Praha spol.s r.o. Ovocný trh 1096/8 110 00 Praha 1	farmakovigilance@egispraha.cz tel.:227 129 112
Diroton plus H (lisinopril/hydrochlorothiazid) Kylotan plus H (valsartan/hydrochlorothiazid)	Gedeon Richter Marketing ČR, s.r.o. Na Strži 65 140 00 Praha 4	safety.cz@richtergedeon.cz tel.: 261 141 215
ARIONEX COMBI (losartan/hydrochlorothiazid)	Glenmark Pharmaceuticals s.r.o Tower City, Hvězdova 1716/2b 140 78 Praha 4	pvg@glenmarkpharma.com tel.: 227 629 511
Amprilan H (ramipril/hydrochlorothiazid) Cancombino (candesartan/hydrochlorothiazid) Cazacombi (cilazapril/hydrochlorothiazid) Enap-H (enalapril/hydrochlorothiazid) Enap-HL (enalapril/hydrochlorothiazid) Ifirmacombi (irbesartan/hydrochlorothiazid) Lorista H (losartan/hydrochlorothiazid) Losartan/Hydrochlorothiazid Krka (losartan/hydrochlorothiazid) Tolucombi (telmisartan/hydrochlorothiazid) Valsacombi (valsartan/hydrochlorothiazid)	KRKA ČR, s.r.o. Sokolovská 192/79 180 00 Praha 8	jana.trojanova@krka.biz
MEDORAM plus H (ramipril/hydrochlorothiazid)	MEDOCHÉMIE Ltd., Limassol, Kypr	jaroslav.litera@medochemie.com tel.: +420 724 309 912
CONVERIDE (irbesartanum/hydrochlorothiazidum)	MEDOPHARM, s.r.o., Lehárova 1808/11 143 00, Praha 4	jaroslav.litera@medochemie.com tel.: +420 724 309 912
Lodoz (bisoprolol/hydrochlorothiazid)	MERCK SPOL. S R.O. Na Hřebenech II 1718/10, 140 00 Praha	drug.safety.easterneurope@merckgro up.com tel.: +421 918 529 303
Moduretic (amiloridi hydrochloridum dihydricum/ Hydrochlorothiazidum)	Merck Sharp & Dohme s.r.o. Na Valentince 3336/4 150 00 Praha 5	dpoc_czechslovak@merck.com
IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZID MYLAN (irbesartanum/hydrochlorothiazidum)	Mylan Pharmaceuticals s.r.o. Evropská 2590/33C 160 00 Praha 6	productsafetyCZ@mylan.com

MONACE COMBI (fosinoprilum natriicum/hydrochlorothiazidum)	PharmaSwiss Česká republika s.r.o. Jankovcova 1569/2c, 170 00 Praha 7	<a href="mailto:pharmacovigilance.czech@bauschheal
th.com">pharmacovigilance.czech@bauschheal th.com tel.: 234 719 600
ACCUZIDE (quinapril/hydrochlorothiazid)	Pfizer, spol. s r.o. Stroupežnického 3191/17 150 00 Praha 5	info.cz@pfizer.com tel: 283 004 111
COMBISO (bisoprolol/hydrochlorothiazid)	PRO.MED.CS Praha a.s.	MUDr.Lenka Mrázková pharmacovigilance@promedcs.com tel.: 241 013 111
Inhibace Plus (cilazaprilum monohydricum/hydrochlorothiazidum)	Roche s.r.o. Sokolovská 685/136f 186 00 Praha 8	czech_republic.pa_susar@roche.com tel.: 220 382 111
SANGONA COMBI (losartan/hydrochlorothiazid) TELMISARTAN/HYDROCHLOROTHIAZID SANDOZ (telmisartan/hydrochlorothiazid) XALEEC COMBI (candesartan cilexetil/hydrochlorothiazid)	Sandoz s.r.o Gemini B, Na Pankráci 1724/129 140 00 Praha 4	office.cz@sandoz.com tel.: 225 775 111
TRITAZIDE (<u>ramipril/hydrochlorothiazid</u>)	Sanofi Aventis, s.r.o. Evropská 846/176a 160 00 Praha 6	cz-info@sanofi.com tel.: 233 086 111
Telmisartan/Hydrochlorothiazid Teva (telmisartan/hydrochlorothiazid) Telmisartan/Hydrochlorothiazid Ratiopharm (telmisartan/ Hydrochlorothiazid) Loradur (amilorid/hydrochlorothiazid) Loradur mite (amilorid/hydrochlorothiazid) Ramipril H Actavis (ramipril/hydrochlorothiazid)	Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o. Business Park Futurama Sokolovská651/136A 180 00 Praha 7	MUDr. Petr Jeníček petr.jenicek@teva.cz tel.: 251 007 445
Telmisartan/Hydrochlorothiazid Xantis (telmisartan/hydrochlorothiazid)	Xantis Pharma s.r.o. Jihlavská 21, 140 00 Praha	ing. Zdenka Ledvinková, Ph.D. zdenka.ledvinkova@xantispharma.com tel.: + 420 724 824 543
CARZAP HCT (Candesartanum cilexetilum/ hydrochlorothiazidum) HYDROCHLOROTHIAZID LÉČIVA (hydrochlorothiazid) LOZAP H (losartan/hydrochlorothiazid) RHEFLUIN (amiloridi hydrochloridum/hydrochlorothiazidum) TEZEO HCT (telmisartan/hydrochlorothiazid) VALZAP COMBI (valsartan/hydrochlorothiazid)	Zentiva, k.s. U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10	zentiva.cz@zentiva.com tel.: 267 241 111

Odkazy:

[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.