

Hidroklorotiazid – A nem melanoma típusú bőrrák (bazálsejtes karcinóma, laphámsejtes karcinóma) kockázata

Tisztelt Doktornő/Doktor Úr!

A hidroklorotiazid-tartalmú készítmények forgalomba hozatali engedélyeinek jogosultjai az Európai Gyógyszerügynökséggel és az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézettel egyetértésben az alábbiakról tájékoztatják Önt:

Összefoglalás

- Farmakoepidemiológiai vizsgálatokkal kimutatták, hogy a hidroklorotiazid (HCTZ)-expozíció kumulatív dózisainak emelkedésével nő a nem melanoma típusú bőrrák (non-melanoma skin cancer, NMSC) (bazálsejtes karcinóma, laphámsejtes karcinóma) kockázata.
- A monoterápiában vagy más gyógyszerekkel kombinációban HCTZ-t szedő betegeket tájékoztatni kell az NMSC kockázatáról, és tanácsolni kell nekik, hogy rendszeresen ellenőrizzék bőrükön bármilyen új elváltozás megjelenését vagy a meglévő rendellenességek megváltozását, továbbá azt is, hogy gyanús bőrelváltozás esetén forduljanak kezelőorvosukhoz.
- A gyanús bőrelváltozásokat meg kell vizsgálni, és szükség esetén biopsziás mintákból szövettani vizsgálatokat kell végezni.
- A betegeket figyelmeztetni kell, hogy a bőrrák kockázatának minimalizálása érdekében korlátozzák a napfény-, ill. UV-sugárzás expozíciót, és gondoskodjanak a megfelelő védelemről, amikor napfénynek ill. UV-sugárzásnak vannak kitéve.
- Ezen kívül a HCTZ alkalmazását alaposan felül kell vizsgálni azoknál a betegeknél, akiknél korábban bőrrák fordult elő.

A gyógyszerbiztonsági aggálllyal kapcsolatos háttér-információ

A HCTZ-tartalmú gyógyszereket széles körben alkalmazzák a magasvérnyomás-betegség, továbbá szív-, máj- és veseeredetű ödéma, illetve krónikus szívelégtelenség kezelésére.

Az EMA Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottsága (PRAC) értékelt a szakirodalomban illetve a EudraVigilance adatbázisban rendelkezésre álló adatokat. A közelmúltban két farmakoepidemiológiai vizsgálatot is végeztek dániai, országos lefedettségű adatforrások alapján (beleértve a rákregiszttert és a vényregiszttert). Ezek összefüggést mutattak ki a HCTZ kumulatív dózisa és az NMSC (bazálsejtes karcinóma, laphámsejtes karcinóma) előfordulása között. A HCTZ fotoszenzitizáló hatásai közrejátszhatnak az NMSC kialakulásában.

Az egyik vizsgálatban [1] 71 533 bazálsejtes karcinómás (basal cell carcinoma, BCC) és 8 629 laphámsejtes karcinómás (squamous cell carcinoma, SCC) esetet hasonlítottak össze 1 430 833, illetve 172 462 fős kontrollcsoportokkal. Az 50 000 mg kumulatív dózist meghaladó HCTZ-használat a BCC esetében 1,29-os (95%-os konfidenciaintervallum (CI): 1,23–1,35), míg az SCC esetében 3,98-os (95%-os CI: 3,68–4,31) korrigált esélyhányados (OR) értékkel társult. Kumulatív dózis-válasz összefüggést figyeltek meg mind a BCC, mind pedig az SCC esetében. Az 50 000 mg kumulatív dózis napi 12,5 mg HCTZ körülbelül 11 éven át történő szedésének felel meg.

A másik vizsgálat [2] az ajakrák (SCC) és a HCTZ-expozíció közötti lehetséges összefüggésre mutatott rá: 633 ajakrák-esetet (SCC) hasonlítottak össze egy 63 067 fős kontrollcsoporttal, kockázati csoportok szerinti mintavételi („risk set sampling”) stratégia alkalmazásával. Kumulatív dózis-válasz összefüggést igazoltak a HCTZ-t valaha is szedő betegeknél 2,1-es (95%-os CI: 1,7–2,6), a kb. 25 000 mg kumulatív dózist kapott betegeknél 3,9-es (3,0–4,9), míg a legmagasabb kumulatív dózisszintet (kb. 100 000 mg-ot) elérő betegek esetében 7,7-es (5,7–10,5) korrigált OR értékekkel.

Az NMSC ritkán fordul elő. Az incidencia nagymértékben függ a bőr fenotípusától és más, országonként eltérő, különböző kiindulási kockázatszintet és változó incidencia-arányokat eredményező tényezőktől. A becsült incidencia Európa-szerte változó: az SCC esetében becsült értéke 100 000 lakosra és egy évre vonatkoztatva mintegy 1-34 eset, míg a BCC esetében az érték 30-150 eset/100 000 lakos/év. A két dániai epidemiológiai vizsgálat eredményei alapján a HCTZ kumulatív dózisától függően a kockázat az SCC esetében mintegy 4-7,7-szeresére, míg a BCC esetében 1,3-szeresére nőhet.

Minden érintett gyógyszer alkalmazási előírását és betegtájékoztatóját módosítani fogják annak érdekében, hogy megfelelő tájékoztatást tartalmazzanak a HCTZ alkalmazásával járó NMSC-kockázatról.

Felhívás a mellékhatások bejelentésére

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny-kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Kérjük, hogy bármely gyógyszerrel kapcsolatos feltételezett mellékhatást jelentsen az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (OGYÉI) www.ogyei.gov.hu című honlapján megtalálható online bejelentő-felületen keresztül: (https://www.ogyei.gov.hu/egeszsegugyi_szakemberek/), vagy a honlapról letölthető mellékhatásbejelentő lapon, melyet visszaküldhet e-mailben (adr.box@ogyei.gov.hu), levélben (OGYÉI, 1372 Budapest, Pf. 450), vagy faxon (1/886-9472).

A feltételezett mellékhatásokat a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez is bejelentheti (ld. lenti táblázat), de **kérjük, hogy mellékhatás-bejelentését csak az egyik helyre juttassa el** (vagy az OGYÉI-nek vagy a jogosultnak)!

Hivatkozások:

- [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.

Szívélyes üdvözléssel:



Dr. Déri Zoltán

a hidroklorotiazid-tartalmú készítményeket forgalmazók nevében (táblázat alább)
operatív vezető, Mylan EPD Kft.

OGYÉI jóváhagyás dátuma: 2018. október 8.

Vállalati kapcsolattartók:

Képviselő	Forgalombahozatali engedély jogosultja	Készítmény neve/hatóanyag	E-mail	Telefon	Fax	Képviselő
Aramis Pharma Kft.	Aramis Pharma Kft.	Ebrit HCT, irbesartan+HCT	info@aramispharma.hu	+36 1 219 0775	+36 1 219 0774	Nagy Veronika Helyi farmako- vigilanciáért felelős személy
		Nevotens HCT, nebivolol HCl+HCT				
		Valsotens HCT, valsartan+HCT				
Bayer Hungária Kereskedelmi és Szolgáltató Kft.	Bayer AG	Kinzalkomb, telmisartan+HCT	lds.hungary@bayer.com	+36 1 487 4100	+36 1 212 1574 +36 1 212 1537	Dr. Faragó Katalin Orvosigazgató
		Pritor Plus, telmisartan+HCT				
Berlin Chemie/ A. Menarini Magyarország Kft.	Berlin-Chemie AG (Menarini Group)	Laresin Plus, olmesartan- medoxomil+HCT	bc-hu@berlin-chemie.com	+36 23 501 301	+36 23 501 300	Dr. Szövérfy Géza Orvosigazgató
	Menarini International Operations Luxembourg SA	Duactan HCT, olmesartan- medoxomil+ amlodipine+HCT				
		Nebilet Plus, nebivolol+ HCT				
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co. KG Magyarországi Fióktelepe	Boehringer Ingelheim International GmbH	Micardis Plus, telmisartan+ HCT	pv_local_hungary@ boehringer-ingelheim.com LRAHungary.BUD@ boehringer-ingelheim.com	+36 1 299 8900	+36 1 299 8901	Dr. Fábián Zsolt Orvosigazgató
Egis Gyógyszergyár Zrt.	Egis Gyógyszergyár Zrt.	Hartil HCT, ramipril+HCT	pharmacovigilance@egis.hu	+36 1 803 2251	+36 1 803 2480	Dr. Szécsényiné Dr. Cseh Anna EU-QPPV
		Tensart HCT,valsartan+HCT				
KRKA Magyarország Kft.	Krka d.d.	Amprilan HD, Amprilan HL, ramipril+ HCT	zsolt.baffy@krka.biz	+36 1 355 8490	+36 1 214 9520	Dr. Baffy Zsolt Farmakovigilancia vezető
		Co-Irabel, irbesartan+HCT				
		Co-Valsacor, valsartan+HCT				
		Enap-HL, enalapril+HCT				
		Karbicombi, candesartan+HCT				
		Lavestra H, losartan+HCT				
		Losartan/Hydrochlorothiazide KRKA, losartan+HCT				
		Tolucombi, telmisartan+HCT				
Merck Kft.	Merck Kft.	Concor Plus, bisoprolol+HCT	drug.safety.hungary@ merckgroup.com medinfohungary@ merckgroup.com	+36 1 4638 100	+36 1 4638 106	Dr. Milák Eszter Anna Orvos igazgató

Képviselő	Forgalombahozatali engedély jogosultja	Készítmény neve/hatóanyag	e-mail	Telefon	Fax	Képviselő
MSD Pharma Hungary Kft.	MSD Pharma Hungary Kft.	Co-Renitec, enalapril+HCT	hungarypharm@merck.com	+36 1 888 5300	+36 1 888 5388	Dr. Mile Melinda Farmakovigilancia vezető helyettes
		Hyzaar, Hyzaar Forte, losartan+HCT				
		Renitec Plus, enalapril+HCT				
Mylan EPD Kft.	Mylan EPD Kft.	Lotensin HCT, benazepril+HCT	pv.hungary@mylan.com	+36 1 465 2100	+36 1 465 2199	Dr. Déri Zoltán Operatív vezető
Novartis Hungária Kft. A levél belső ref. azonosítója: HU1810900547 Lezárás dátuma: 2018. 10. 09.	Novartis Europharm Ltd.	Copalia HCT, amlodipine+valsartan+HCT	safety.phhubu@novartis.com	+36 1 457 6500	+36 1 457 6600	Dr. Boér Ibolya Orvosigazgató
		Dafiro HCT, amlodipine+valsartan+HCT				
		Exforge HCT, amlodipine+valsartan+HCT				
	Novartis Hungária Kft. Pharma részlege	Diovan HCT, valsartan+HCT				
Pfizer Kft.	Pfizer Kft.	Accuzide, quinapril+HCT	HUN.AEreporting@pfizer.com	+36 1 488 3730 +36 30 383 8906	+36 80 109 879	Dr. Fabó Tibor Orvosigazgató
Valeant Pharma Magyarország Kft.	PharmaSwiss Česká republika s.r.o.	Duopril, fosinopril+HCT	pharmacovigilance.hungary@bauschhealth.com	+36 1 345 5900	+36 1 345 5918	Dobó Gábor Ügyvezető Igazgató
Richter Gedeon Nyrt.	Richter Gedeon Nyrt.	Ednyt HCT, enalapril+HCT	drugsafety@richter.hu	+36 1 505 7032	+36 1 431 5954	Dr. Németh György Orvostudományi igazgató
		Lisopress HCT, lisinopril+HCT				
		Nortivan HCT, valsartan+HCT				
		Portiron HCT, losartan+HCT				
		Tandyon HCT, telmisartan+HCT				
Roche Magyarország Kft.	Roche Magyarország Kft.	Inhibace Plus, cilazapril+ HCT	emese.prikidanovits@roche.com hungary.drugsafety@roche.com	+36 23 446 702	+36 23 446 858	Irma Veberic Ügyvezető Igazgató Révne Dr. Fülöp Márta Törzskönyvezési Csoportvezető
Sandoz Hungária Kft. A levél belső ref. azonosítója: HU1810900522	Sandoz Hungária Kft.	Irbesartan HCT Sandoz, irbesartan+HCT	safety.phhubu@novartis.com	+36 1 430 2890	+36 1 430 2899	Dr. Blahó Gábor Orvosigazgató
		Valsartan HCT Sandoz, valsartan+HCT				
	1 A Pharma GmbH	Losartan-HCT 1 A Pharma, losartan+HCT				
	HEXAL AG	Co-Enalapril Hexal, enalapril+HCT				

Képviselő	Forgalombahozatali engedély jogosultja	Készítmény neve/hatóanyag	E-mail	Telefon	Fax	Képviselő
SANOFI-AVENTIS Zrt.	sanofi-aventis groupe	Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva, irbesartan+HCT	Pharmacovigilance-HU@sanofi.com	+36 1 505 0050	+36 1 505 0060	Dr. Stella Péter Orvosigazgató
		Karvezide, irbesartan+HCT				
	Sanofi Clir SNC	CoAprovel, irbesartan+HCT				
	SANOFI-AVENTIS Zrt.	Hypothiazid, hydrochlorothiazide (HCT)				
		Tritace HCT, ramipril+HCT				
TEVA Gyógyszergyár Zrt.	TEVA Gyógyszergyár Zrt.	Amilozid-TEVA, amiloride+HCT	Safety.Hungary@teva.hu	+36 52 515 012	+36 52 517 990	Megyaszai Tamás Farmakovigilancia vezető
		Co-Arbartan, losartan+HCT				
		Noviform Plusz, fosinopril+HCT				
		Telmisartan/HCT-TEVA, telmisartan+HCT				
		Valsartan-HCT-TEVA, valsartan+HCT				
	Teva B.V.	Fosicard Plus, fosinopril+HCT				
		Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva, irbesartan+HCT				
	Actavis Group PTC ehf.	Actelstar HCT, telmisartan+HCT				
		Irprestan HCT, irbesartan+HCT				
		Meramyl HCT, ramipril+HCT				
		Valsocard HCT, valsartan+HCT				
Walmark Kft.	Walmark a.s.	Amilorid Comp Pharmavit, amiloride+HCT	drug.safety@walmark.hu	+36 1 231 8090 +36 30 6436850		Dr. Kunos László Helyi gyógyszer- biztonsági felelős
Vigiland Pharma Kft.	Zentiva k.s.	Alvastran HCT, valsartan+HCT	drugsafety@vigilandpharma.eu	+36 1 230 1429	+36 1 700 1706	Dr. Flaisz Linda Helyi farmako- vigilanciáért felelős személy
		Ramipril HCT-Zentiva, ramipril+HCT				
		Tervalon HCT, losartan+HCT				
		Tezeo HCT, telmisartan+HCT				