

În atenția

FURNIZORILOR DE SERVICII MEDICALE ȘI MEDICAMENTE

Având în vedere adresa CNAS nr. RV 7149/25.10.2018 înregistrată la CAS Botoșani la nr. 25945/29.10.2018, în conformitate cu adresa ANMDM nr. 29363E/10.10.2018 înregistrată la CNAS cu nr. RV7149/12.10.2018 vă aducem la cunoștință măsurile întreprinse de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM) și Deținătorii Autorizațiilor de Punere pe Piață pentru **HIDROCLOROTIAZIDĂ** cu scopul de a informa profesioniștii din domeniul sănătății cu privire la riscul de cancer de piele non-melanom (carcinom bazocelular, carcinom cu celule scuamoase) asociat cu administrarea Hidroclorotiazidei.

În acest sens anexăm la prezenta o fotocopie a documentului „*Comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății – Risc de cancer de piele non-melanom (carcinom bazocelular, carcinom cu celule scuamoase) asociat cu administrarea Hidroclorotiazidei*”.

Cu stimă,

PREȘEDINTE-DIRECTOR GENERAL
Ec. CARMEN RODICA NICOLAU



SERVICIUL MEDICAL
MOROȘANU DRAGOȘ



Octombrie 2018

COMUNICARE DIRECTĂ CĂTRE PROFESIONIȘTII DIN DOMENIUL SĂNĂTĂȚII**Risc de cancer de piele non-melanom (carcinom bazocelular, carcinom cu celule scuamoase) asociat cu administrarea hidroclorotiazidei**

Stimate Profesionist din domeniul sănătății,

De comun acord cu Agenția Europeană pentru Medicamente (European Medicines Agency - EMA) și cu Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMMDM), deținătorii autorizațiilor de punere pe piață ale medicamentelor care conțin hidroclorotiazidă doresc să vă informeze cu privire la următoarele:

Rezumat

- Studiile farmacoepidemiologice au arătat un risc crescut de cancer de piele non-melanom (carcinom bazocelular, carcinom cu celule scuamoase), corelat cu expunerea la doze cumulativ crescute de hidroclorotiazidă (HCTZ).
- Pacienții care iau HCTZ în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente, trebuie să fie informați cu privire la riscul de cancer de piele non-melanom și sfătuiți să-și verifice, în mod regulat, pielea pentru a detecta orice leziuni noi, precum și modificări ale celor existente și trebuie sfătuiți, de asemenea, să raporteze orice leziuni suspecte ale pielii.
- Leziunile cutanate suspecte trebuie examinate, eventual incluzând și examinări histologice ale biopsiilor.
- Pacienții trebuie sfătuiți să limiteze expunerea la lumina soarelui și la razele ultraviolete și să utilizeze o protecție adecvată atunci când se expun la lumina soarelui și la razele ultraviolete, pentru a reduce astfel riscul de apariție a cancerului de piele.

Este posibil să fie necesară reconsiderarea cu atenție a utilizării HCTZ la pacienții care au avut anterior cancer de piele.

Informații suplimentare referitoare la problema de siguranță

Medicamentele care conțin HCTZ sunt utilizate pe scară largă pentru a trata hipertensiunea arterială, precum și edemul nefrogen, hepatic și cardiac sau insuficiența cardiacă cronică.

Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee-PRAC) al EMA a evaluat sursele disponibile de date (literatura de specialitate, baza de date EudraVigilance). Două studii farmacoepidemiologice recente, realizate folosind sursele de date disponibile la nivel național în Danemarca (inclusiv Registrul Danez al

Cancerului și Registrul Național de Prescripție) au arătat o asociere dependentă de doza cumulativă între HCTZ și cancerul de piele non-melanom (carcinomul bazocelular, carcinomul cu celule scuamoase). Acțiunea de fotosensibilizare a HCTZ ar putea acționa ca un posibil mecanism pentru apariția cancerului de piele non-melanom.

Un studiu [1] a inclus o populație compusă din 71.533 de cazuri de carcinom bazocelular și 8.629 de cazuri de carcinom cu celule scuamoase, analizate comparativ cu 1.430.833 de cazuri și respectiv 1.724.622 de cazuri din populația martor. Utilizarea dozelor mari de HCTZ (≥ 50.000 mg cumulativ) a fost asociată cu raportul riscurilor (OR - odds ratio) ajustat de 1,29 (interval de încredere 95%: 1,23-1,35) pentru carcinomul bazocelular și de 3,98 (interval de încredere 95%: 3,68-4,31) pentru carcinomul cu celule scuamoase. A fost observată o relație doză cumulativă-răspuns pentru ambele forme de cancer de piele (carcinomul bazocelular și carcinomul cu celule scuamoase). De exemplu, doza cumulativă de 50.000 mg corespunde dozei de 12,5 mg HCTZ administrată zilnic timp de aproximativ 11 ani.

Un alt studiu [2] a arătat o posibilă asociere între cancerul buzelor (carcinom cu celule scuamoase) și expunerea la HCTZ: 633 de cazuri de cancer al buzelor (carcinom cu celule scuamoase) au fost analizate comparativ cu 63.067 cazuri din populația martor, folosind o strategie de eșantionare bazată pe risc. A fost demonstrată o relație doză cumulativă-răspuns cu OR ajustat de 2,1 (interval de încredere 95%: 1,7-2,6) pentru utilizatorii care au luat vreodată hidroclorotiazidă, crescând până la OR 3,9 (3,0-4,9) pentru utilizare de doze mari (aproximativ 25.000 mg) și OR 7,7 (5,7-10,5) pentru cea mai mare doză cumulativă (aproximativ 100.000 mg).

Cancerul de piele non-melanom este rar. Ratele de incidență depind în mare măsură de fenotipurile pielii și de alți factori care conduc la diferite riscuri inițiale și la rate variabile ale incidenței în diverse țări. Ratele de incidență estimate variază între diferite regiuni din Europa și sunt estimate la aproximativ 1 până la 34 de cazuri la 100.000 de locuitori pe an pentru carcinomul cu celule scuamoase și 30 până la 150 la 100.000 de locuitori pe an pentru carcinomul bazocelular. Pe baza rezultatelor celor două studii epidemiologice daneze, acest risc ar putea crește de aproximativ 4 până la 7,7 ori pentru carcinomul cu celule scuamoase și de 1,3 ori pentru carcinomul bazocelular, în funcție de doza cumulativă de HCTZ.

Rezumatul caracteristicilor produsului și Prospectul pentru toate medicamentele în cauză vor fi actualizate pentru a informa asupra riscului de cancer de piele non-melanom asociat cu administrarea de HCTZ.

Apel la raportarea de reacții adverse

Este important să raportați orice reacție adversă suspectată, asociată cu administrarea medicamentelor care conțin hidroclorotiazidă, către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, utilizând formularele de raportare disponibile pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (www.anm.ro), la secțiunea Raportează o reacție adversă.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478-RO

Tel: +4 021 317 11 10

Fax: +4 021 316 34 97

e-mail: adr@anm.ro

www.anm.ro

Totodată, reacțiile adverse suspectate se pot raporta și către reprezentanțele locale ale deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață (DAPP), la date de contact prezentate în Anexa 1.

Coordonatele de contact ale reprezentanțelor locale ale Deținătorilor de autorizație de punere pe piață

Pentru întrebări și informații suplimentare vă rugăm să contactați companiile farmaceutice, utilizând datele de contact prezentate în Anexa 1.

Referințe:

- [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.

Cu deosebit respect,

Dr. Sergiu Mosoia, Director Medical, Pfizer România S.R.L.
Ana-Maria Cucu, External Affairs Director, Teva Pharmaceuticals SRL
Dr. Alexandru Diniță, Director Medical, Novartis Pharma Services România SRL
Dr. Cornelia Ioana Clej, Medical & Regulatory Affairs Manager, Glenmark Pharmaceuticals SRL
Dr. Irina Galiuc, Local Drug Safety Unit Manager, Berlin-Chemie A.Menarini SRL
Dr. Marinela Chirila, Medical Manager, Medochemie România SRL
Dr. Sabina Elena Marcu, Director Medical, Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co Viena-sucursala București
Dr. Ionut Mocanu, Medical Head General Medicines Business Unit, Sanofi Romania
Marinescu Leontina, Company Development Manager, Arena Group SA
Dr. Arina Gholmieh, Director Reprezentanta, Egis Pharmaceuticals PLC România
Dr. Răzvan Butte, Director adjunct, KRKA România SRL
Farm. Adina Dan, Director Medical, Merck România SRL
Farm. Ileana Nicola, Regulatory Affairs Head, Zentiva SA

Anexa 1

| DAPP | Medicament | E-mail | Telefon | Fax |
|--|--|--|--------------|--------------|
| Pfizer Europe MA EEIG | Accuzide 10 mg/12,5 mg comprimate filmate Accuzide Forte 20 mg/12,5 mg comprimate filmate | ROU.AEReporting@pfizer.com | +40212072800 | +40212072806 |
| Actavis Group PTC ehf. | Actelsar HCT 80/12,5 mg comprimate Actelsar HCT 80/25 mg comprimate | safety.romania@teva-romania.ro | +40212306524 | +40212306523 |
| Novartis Europharm Limited | EXFORGE HCT 10/160/12,5 mg comprimate filmate; EXFORGE HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimate filmate; EXFORGE HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimate filmate; EXFORGE HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimate filmate | drugsafety.romania@novartis.com | +40213104430 | 40213104430 |
| Glenmark Pharmaceuticals s.r.o. | TELMARK PLUS 80 mg/12,5 mg comprimate TELMARK PLUS 80 mg/25 mg comprimate | office-romania@glenmarkpharma.com | +40212062474 | +40374090871 |
| Menarini International Operations Luxemburg S.A. | CO-NEBILET 5 mg/12,5 mg comprimate filmate CO-NEBILET 5 mg/25 mg comprimate filmate INOVUM HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg comprimate filmate INOVUM HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg comprimate filmate INOVUM HCT 40 mg/5 mg/25 mg comprimate filmate INOVUM HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg comprimate filmate ZOMEN PLUS 30 mg/12,5 mg comprimate filmate | romania@berlin-chemie.com | +40212323432 | +40212330826 |
| Medochemie Ltd | CONVERIDE 150 mg/12,5 mg comprimate filmate CONVERIDE 300 mg/12,5 mg comprimate filmate CONVERIDE 300 mg/25 mg comprimate filmate | daniela.ardeleanu@medochemie.com | +40212066345 | +40212066346 |
| Boehringer Ingelheim International GmbH | MICARDISPLUS 80/12,5 mg comprimate MICARDISPLUS 80/25 mg, comprimate | PV local Romania@boehringer-ingelheim.com | +40213022800 | +40213022801 |

| | | | | |
|--------------------------------|---|---|--------------|--------------|
| Sanofi Clir SNC | CoAprovel 150 mg/12,5 mg comprimate filmate CoAprovel 300 mg/12,5 mg comprimate filmate CoAprovel 300 mg/25 mg comprimate filmate | pv.ro@sanofi.com | +40213173136 | +40213173134 |
| Sanofi-Aventis Groupe | Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 150 mg/12,5 mg comprimate filmate Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg comprimate filmate | pv.ro@sanofi.com | +40213173136 | +40213173134 |
| Sanofi România SRL | Tritace Plus 5 mg/25 mg comprimate | pv.ro@sanofi.com | +40213173136 | +40213173134 |
| Arena Group SA | Losartan HCT 50 mg/12,5mg comprimate filmate, Losartan HCT 100 mg/25 mg, comprimate filmate, | nicoleta.tornea@ar enagroup.ro | +40213222421 | +40213222421 |
| Egis Pharmaceuticals PLC | Telmisartan/hidroclorotiazida Egis 80 mg/12,5 mg comprimate Hartil HCT 5 mg/25 mg comprimate | farmacovigilenta@e gis.ro | +40214120043 | +40214120008 |
| KRKA d.d. Novo mesto | Enap H 10 mg/25 mg comprimate | pharmacovigilance. ro@krka.biz | +40213106605 | +40311000703 |
| | Enap HL 10 mg/12,5 mg comprimate | | +40213106606 | |
| | Enap HL 20 mg/12,5 mg comprimate | | +40213106605 | |
| | Karbicombi 8 mg/12,5 mg comprimate | | +40213106606 | |
| | Lorista H 50 mg/12,50 mg comprimate filmate Lorista HL 100 mg/12,5 mg comprimate filmate Tolucombi 80 mg/12,5 mg comprimate Tolucombi 80 mg/25 mg comprimate | pharmacovigilance. ro@krka.biz | | +40311000703 |
| Merck KGaA | LODOZ 2,5 mg/6,25 mg comprimate filmate LODOZ 5 mg/6,25 mg comprimate filmate | drug.safety.eastern europe@mercksgrou p.eom | +40213198850 | +40213198848 |
| Zentiva k.s. | CANZENO HCT 8 mg/12,5 mg comprimate CANZENO HCT 16 mg/12,5 mg comprimate Tezeo HCT 80 mg/12,5 mg comprimate | PV- Romania@zentiva.c om | +40213047597 | +40213454004 |

| | | | | |
|------------|-------------------------------------|--------------------------------|--------------|--------------|
| | Tezeo HCT 80 mg/25 mg comprimato | | | |
| Zentiva SA | NEFRIX 25 mg comprimato | PV- Romania@zentiva.c om | +40213047597 | +40213454004 |