

Гідрохлортіазид – Ризик немеланомного раку шкіри (базальноклітинна карцинома, плоскоклітинна карцинома)

Шановний спеціаліст системи охорони здоров'я!

Власники реєстраційного посвідчення лікарських засобів, що містять гідрохлортіазид, зі згоди Державного експертного центру МОЗ України повідомляють про наступне:

Огляд

- Результати фармакоепідеміологічних досліджень показали високий ризик немеланомного раку шкіри (базальноклітинної карциноми та плоскоклітинної карциноми) при застосуванні високих сумарних доз гідрохлортіазиду (ГХТЗ)
- Пацієнтів, які приймають ГХТЗ окремо або в комбінації з іншими лікарськими засобами, слід проінформувати щодо ризику виникнення немеланомного раку шкіри та рекомендувати їм регулярно перевіряти шкіру на предмет нових вогнищ ураження, а також змін в існуючих, та повідомляти про будь-які підозрілі ураження шкіри.
- Підозрілі ураження шкіри повинні потенційно гістологічно досліджуватися біопсією.
- Пацієнтам слід рекомендувати обмежити знаходження під сонячними променями та УФ-променями та використовувати належний захист при знаходженні під сонячними променями та УФ-променями з метою мінімізації ризику раку шкіри.
- Використання ГХТЗ також слід ретельно переглянути для пацієнтів із раком шкіри в анамнезі.

Загальні відомості з питань безпеки

Лікарські засоби, що містять ГХТЗ, широко використовуються для лікування гіпертензії, а також серцевого, печінкового та нейрогенного набряку та хронічної серцевої недостатності.

Комітет з оцінки ризику у фармаконагляді (PRAC) Європейської агенції з лікарських засобів (ЕМА) виконав оцінку доступних джерел інформації (тобто літератури, EudraVigilance). Результати двох останніх фармакоепідеміологічних досліджень з використанням датських загальнонаціональних джерел інформації (включаючи датський реєстр випадків раку та державний реєстр призначених ліків) показали сукупний дозозалежний зв'язок між ГХТЗ та виникненням базальноклітинної карциноми і плоскоклітинної карциноми. Фотосенсибілізуюча дія ГХТЗ може виступати можливим механізмом розвитку даних патологій.

Одне дослідження [1] включало популяцію з 71 533 пацієнтів з базальноклітинною карциномою (БКК) і 8 629 пацієнтів із плоскоклітинною карциномою (ПКК), які порівнювались з 1 430 833 і 172 462 пацієнтами з контрольної популяції відповідно. Високе споживання ГХТЗ ($\geq 50\,000$ мг сумарно) пов'язувалося зі скоригованим коефіцієнтом ризику (КР) 1,29 (95 % довірчий інтервал (СІ): 1,23-1,35) для БКК і 3,98 (95 % СІ: 3,68-4,31) для ПКК. Спостерігалася залежність сукупний доза-ефект для БКК і ПКК. Наприклад, сукупна доза 50 000 мг відповідає 12,5 мг ГХТЗ при щоденному прийомі протягом близько 11 років.

Інше дослідження [2] показало можливий зв'язок між раком губи (ПКК) та використанням ГХТЗ: 633 пацієнти з раком губи (ПКК) порівнювались з 63 067 пацієнтами з контрольної популяції з використанням стратегії випадкової вибіркової сукупності. Залежність сукупного доза-ефекту була продемонстрована із скоригованим КР 2,1 (95 % СІ: 1,7-2,6) при загальному використанні з підвищенням КР до 3,9 (3,0-4,9) при високому використанні ($\sim 25\,000$ мг) і КР 7,7 (5,7-10,5) при найвищій сукупній дозі ($\sim 100\,000$ мг).

Немеланомний рак шкіри є рідкісним явищем. Частота захворюваності багато в чому залежить від фенотипів шкіри та інших факторів, що призводить до різного рівня ризику на вихідному рівні та різних рівнів захворюваності у різних країнах. Оцінені рівні захворюваності відрізняються у різних регіонах Європи та за оцінкою становлять від 1 до 34 випадків на 100 000 чоловік на рік для ПКК і від 30 до 150 випадків на 100 000 чоловік на рік для БКК. На основі результатів двох датських епідеміологічних досліджень ризик може підвищитися у близько 4-7,7 разів для ПКК і в 1,3 рази для БКК залежно від сукупної дози ГХТЗ.

Коротка характеристика лікарського засобу та інструкція для медичного застосування для всіх лікарських засобів, що містять ГХТЗ будуть оновлені з включенням інформації щодо ризику виникнення БКК і ПКК, пов'язаного з використанням ГХТЗ.

Заклик до повідомлення

Повідомлення про можливі небажані реакції після реєстрації лікарських засобів є дуже важливим. Це дозволяє контролювати співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Ми просимо спеціалістів системи охорони здоров'я повідомляти про будь-які небажані реакції через державну систему звітності:

Пам'ятайте, що необхідно повідомляти про будь-які підозри на небажані реакції після використання препаратів гідрохлортіазиду.

ДП «Державний Експертний Центр МОЗ України», (044) 202-17-00. Електронна форма карти-повідомлення знаходиться за посиланням <https://aisf.dec.gov.ua>

Контактна інформація компанії

Якщо у Вас виникли питання або Вам необхідна додаткова інформація щодо гідрохлортіазиду, ви можете звернутися до медичного відділу власника реєстраційного посвідчення в Україні, що знаходиться за адресою:

04070 Київ, вул. Іллінська, 8,

11 під'їзд, 5 поверх.

Тел.: +380 44 498 90 07

Факс: +380 44 498 93 87

Моб.: 066 416 57 15

Ел.адреса: Info.ukraine@polpharma.com

Посилання:

[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.

<Date>

Hydrochlorothiazide - Risk of non-melanoma skin cancer (basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma)

Dear Healthcare Professional,

Marketing authorisation holders of the products containing hydrochlorothiazide in agreement with <the European Medicines Agency> and the <National Competent Authority > would like to inform you of the following:

Summary

- Pharmacoepidemiological studies have shown an increased risk of non-melanoma skin cancer (NMSC) (basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma) with exposure to increasing cumulative doses of hydrochlorothiazide (HCTZ)
- Patients taking HCTZ alone or in combination with other medications should be informed of the risk of NMSC and advised to regularly check their skin for any new lesions as well as changes to existing ones and report any suspicious skin lesions.
- Suspicious skin lesions should be examined potentially including histological examinations of biopsies.
- Patients should be advised to limit exposure to sunlight and UV rays and use adequate protection when exposed to sunlight and UV rays to minimize the risk of skin cancer.
- The use of HCTZ may also need to be carefully reconsidered in patients who have had previous skin cancer.

Background on the safety concern

HCTZ containing medicinal products are widely used to treat hypertension, as well as cardiac, hepatic and nephrogenic oedema or chronic heart insufficiency.

EMA Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) assessed the available data sources (i.e. literature, EudraVigilance). Two recent pharmaco-epidemiological studies conducted in Danish nationwide data sources (including Danish Cancer Registry and National Prescription Registry) have shown a cumulative dose-dependent association between HCTZ and NMSC (basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma). Photosensitizing actions of HCTZ could act as possible mechanism for NMSC.

One study [1] included population comprised of 71, 533 cases of basal cell carcinoma (BCC) and 8,629 cases of squamous cell carcinoma (SCC) matched to 1,430,833 and 172,462 population controls, respectively. High HCTZ use ($\geq 50,000$ mg cumulative) was associated with an adjusted odds ratio (OR) of 1.29 (95% confidence interval (CI): 1.23-1.35) for BCC and 3.98 (95% CI: 3.68-4.31) for SCC. A cumulative dose response relationship was observed for both BCC and SCC. For example, 50 000 mg cumulative dose corresponds to 12.5 mg HCTZ taken daily for about 11 years.

Another study [2] showed a possible association between lip-cancer (SCC) and exposure to HCTZ: 633 cases of lip-cancer (SCC) were matched with 63,067 population controls, using a risk-set sampling strategy. A cumulative dose-response relationship was demonstrated with adjusted OR 2.1 (95% CI: 1.7-2.6) for ever users increasing to OR 3.9 (3.0-4.9) for high use ($\sim 25,000$ mg) and OR 7.7 (5.7-10.5) for the highest cumulative dose ($\sim 100,000$ mg).

NMSC is a rare event. Incidence rates highly depend on skin phenotypes and other factors leading to different baseline risks and varying incidence rates in different countries. Estimated incidence rates vary across different regions in Europe and are estimated at rates of around 1 to 34 cases per 100,000 inhabitants per year for SCC and 30 to 150 per 100,000 inhabitants per year for BCC. Based on the results of the two Danish epidemiological studies, this risk might increase approx. 4 to 7.7-fold for SCC and 1.3-fold for BCC depending on the cumulative dose of HCTZ.

The Summary of Product Characteristics and Package Leaflet for all the concerned products will be updated to inform on the risk of NMSC associated with the use of HCTZ.

Call for reporting

Reporting suspected adverse reactions after authorization of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system:

<details on the national reporting system>

Company contact points

<A table of Companies, their concerned products and contact points.>

References:

- [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.