



Sadržaj pisma je odobren od strane
Agencije za lijekove i medicinska sredstva (CALIMS)

Podgorica, 29.10.2018

Pismo zdravstvenim radnicima o riziku od nemelanomskih malignih tumora kože (bazocelularni karcinom i planocelularni karcinom) u vezi sa primjenom hidrohloriazida

Poštovani,

U saradnji sa Agencijom za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore (CALIMS), nosioci dozvola za stavljanje lijeka u promet za lijekove koji sadrže hidrohloriazid, Vas obavještavaju o sljedećem:

Sažetak

- Farmakoepidemiološka istraživanja su pokazala da postoji povećan rizik od nemelanomskih malignih tumora kože (*NMSC – non melanoma skin cancer*) - bazocelularni karcinom i planocelularni karcinom, kod izlaganja visokim kumulativnim dozama hidrohloriazida.
- Potrebno je da se pacijenti koji uzimaju hidrohloriazid, bilo sam, ili u kombinaciji sa drugim lijekovima, obavijeste o riziku od nemelanomskih malignih tumora kože, te da im se savjetuje da redovno kontrolišu kožu zbog mogućeg nastanka bilo kakvih novih lezija ili promjena već postojećih, kao i da prijave sve sumnjive promjene na koži.
- Sumnjive lezije kože moraju se odmah pregledati, što potencijalno uključuje histološki pregled uzorka biopsije.
- Pacijentima treba da se savjetuje da ograniče izlaganje sunčevoj svjetlosti i UV zracima, kao i da koriste odgovarajuću zaštitu prilikom izlaganja sunčevoj svjetlosti i UV zracima, kako bi se rizik od raka kože sveo na minimum.
- Potrebno je da se pažljivo razmotri upotreba hidrohloriazida kod pacijenata koji su ranije imali rak kože.

Dodatne informacije

Ljekovi koji sadrže hidrohloriazid se široko koriste za liječenje hipertenzije, kao i srčanih, hepatskih i nefrogenih edema, odnosno hronične insuficijencije srca.

Komitet za procjenu rizika u oblasti farmakovigilance (*PRAC – Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) Evropske agencije za lijekove (*EMA – European Medicines Agency*) je procijenio dostupne izvore podataka (tj. literaturu, *EudraVigilance* – baza podataka o sumnjama na neželjena dejstva na lijekove koji su odobreni u zemljama Evropske unije). Dva farmakoepidemiološka ispitivanja, nedavno sprovedena na danskim nacionalnim bazama podataka (uključujući Danski registar malignih oboljenja i Nacionalni registar ljekarskih recepata), pokazala

su da, u zavisnosti od kumulativne doze, postoji povezanost između uzimanja hidrohlorotiazida i nemelanomskih malignih tumora kože (bazocelularni karcinom i planocelularni karcinom). Fotosenzitivno dejstvo hidrohlorotiazida može predstavljati mogući mehanizam za nastanak nemelanomskih malignih tumora kože.

Jedno ispitivanje [1] je uključilo populaciju koja se sastojala od 71 533 slučajeva bazocelularnog karcinoma (BCC) i 8 629 slučajeva planocelularnog karcinoma (SCC), koji su bili upoređeni sa kontrolnom populacijom od 1 430 833, odnosno 172 462 osoba. Primjena visokih doza hidrohlorotiazida ($\geq 50\ 000$ mg kumulativno) je bila povezana sa prilagođenim odnosom vjerovatnoće (*OR – odds ratio*) od 1,29 (interval povjerenja 95%, *CI – confidence interval*: 1,23-1,35) za bazocelularni karcinom i 3,98 (95% *CI*: 3,68-4,31) za planocelularni karcinom. Uočena je povezanost kumulativne doze i odgovora i za bazocelularni i za planocelularni karcinom. Na primjer, kumulativna doza od 50 000 mg odgovara dozi od 12,5 mg hidrohlorotiazida koja je uzimana dnevno, tokom 11 godina.

Drugo ispitivanje [2] je pokazalo moguću povezanost karcinoma usana (planocelularni karcinom) i izlaganja hidrohlorotiazidu: 633 slučaja karcinoma usana (planocelularni karcinom) je upoređeno sa kontrolnom populacijom od 63 067 osoba, upotrebom strategije uzorkovanja na osnovu rizika (engl. *risk set sampling*). Pokazano je postojanje povezanosti kumulativne doze i odgovora sa prilagođenim *OR* od 2,1 (95% *CI*: 1,7-2,6) kod pacijenata koji su ikada uzimali lijek, koji se povećao na *OR* od 3,9 (3,0-4,9) za visoke doze (~25 000 mg), i *OR* 7,7 (5,7-10,5) kod najviših kumulativnih doza (~100,000 mg).

Nemelanomski maligni tumori kože su rijetki. Stopa incidence u velikoj mjeri zavisi od fenotipa kože i drugih faktora koji dovode do različitog osnovnog rizika i različitih stopa incidence u raznim zemljama. Procijenjene stope incidence variraju u različitim regionima Evrope i procijenjene su na učestalost od oko 1 do 34 slučaja na 100 000 stanovnika godišnje za planocelularni karcinom, a 30 do 150 slučajeva na 100 000 stanovnika godišnje za bazocelularni karcinom. Na osnovu rezultata dvije danske epidemiološke studije, ovaj rizik može da se poveća približno 4 do 7,7 puta za planocelularni karcinom i 1,3 puta za bazocelularni karcinom, u zavisnosti od kumulativne doze hidrohlorotiazida.

Sažetak karakteristika lijeka i Uputstvo za pacijenta će biti ažurirani za sve lijekove na koje se ovo odnosi, u cilju informisanja o riziku od nemelanomskih malignih tumora kože, povezanog sa primjenom hidrohlorotiazida.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje neželjenih dejstava nakon dobijanja dozvole je od velikog značaja jer obezbjeđuje kontinuirano praćenje odnosa korist/rizik primjene lijeka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo ovog lijeka Agenciji za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore (CALIMS) na jedan od sljedećih načina:

Poštom na adresu:

Agencija za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore
Odjeljenje za farmakovigilancu
Bulevar Ivana Crnojevića 64a, 81000 Podgorica

tel: +382 (0) 20 310 280

fax: +382 (0) 20 310 581

nezelenadejstva@calims.me

Sumnju na neželjeno dejstvo lijeka možete prijaviti i:

- putem IS zdravstvene zaštite (ukoliko Vam je dostupna aplikacija za prijavljivanje neželjenih dejstava)
- pomoću aplikacije za online prijavu, kojoj se pristupa preko portala CALIMS – www.calims.me

Dodatno, sumnju na neželjeno dejstvo možete prijaviti i nosiocima dozvole za lijekove koji sadrže hidrohloriazid (kontakti se nalaze u nastavku pisma).

Kontakti kompanija

Nosilac dozvole	Naziv lijeka	E-mail	Telefon/Tele fax
"BOSNALIJEK" D.D. Predstavništvo Crna Gora, Podgorica	Lopril® H, tableta 10mg+12.5mg Lopril® H, tableta 20mg+12.5mg	Sanja.Bulic@Bosnalijek.com	067/212-185
DRUŠTVO "ALKALOID" D.O.O. PODGORICA, Podgorica	Skopryl Plus®, tableta 20mg+12.5mg	fspasovska@alkaloiddsd.com	tel.: +382 67 201 579 fax: +382 20 246 208
DRUŠTVO ZA TRGOVINU NA VELIKO FARMACEUTSKIM PROIZVODIMA "GLOSARIJ" D.O.O.- PODGORICA, Podgorica	Piramil® H, tableta 2.5mg+12.5mg Piramil® H, tableta 5mg+25mg	natasa.fatic@sandoz.com	Tel:+382 69 518 734
DIO STRANOG DRUŠTVA "KRKA D.D. NOVO MESTO" SLOVENIJA - PREDSTAVNIŠTVO PODGORICA, Podgorica	Ampril® HD, tableta, 5mg+25mg Ampril® HL, tableta, 2.5mg+12.5mg Enap®-H, tableta, 10mg+25mg Lorista® H, film tableta, 50mg+12.5mg Lorista® H 100, film tableta, 100mg+12.5mg Lorista HD®, film tableta, 100mg+25mg Tolucombi®, tableta 40mg+12.5mg (30 tableta) Tolucombi®, tableta, 40mg+12.5mg (28 tableta) Tolucombi®, tableta, 80mg+12.5mg (30 tableta) Tolucombi®, tableta, 80mg+12.5mg (28 tableta) Tolucombi®, tableta, 80mg+25mg (30 tableta) Tolucombi®, tableta, 80mg+25mg (28 tableta) Valsacombi®, film tableta, 160mg+12.5mg Valsacombi®, film tableta, 160mg+25mg Valsacombi®, film tableta, 80mg+12.5mg	erin.sarkinovic@krka.biz	020 671 309 069 352 068

DIO STRANOG DRUŠTVA "SANOFI - AVENTIS" - PODGORICA, Podgorica	Tritace®COMP LS, tableta 2.5mg+12.5mg Tritace®COM tableta 5mg+25mg	dusan.bekan@sanofi.com	Tel: +382 20 228 445 Mob: +382 69 314 528
"EVROPA LEK PHARMA" DOO PODGORICA, Podgorica	Enalapril HCT, tableta, 20mg+12.5mg Enalapril HCT, tableta, 20mg+6 mg Vivace plus L®, tableta 2.5mg+12.5mg Vivace plus®, tableta 5mg+25mg	ana.vucic@elpharma.com	067/212-202 077 /272-735 Fax:020/621-770 067/632-491
	Iruzid®, tableta 10mg+12.5mg Iruzid®, tableta 20mg+12.5mg	rada.todorovic@elpharma.me	
Galenika Crna Gora d.o.o. za proizvodnju i promet farmaceutskih proizvoda, Podgorica	PRILAZID PLUS®, film tableta 30x(5mg+12,5mg)	tanja.vuceljic@galenikacg.me	020662341 020662345 069354170
HEMOFARM A.D. VRŠAC P.J. PODGORICA, Podgorica	Prilenap H, tableta, 10mg+25mg Prilenap HL, tableta, 10mg+12,5mg Hemokvin plus, film tableta 20mg+12,5mg Tensec plus, film tableta, 5mg+12,5mg,	Radmila.Marojevic@hemofarm.com	067299992 020416758
"MERCK D.O.O. BEOGRAD - DIO STRANOG DRUŠTVA U PODGORICI", Podgorica	Lodoz®, film tableta, 10mg+6.25mg Lodoz®, film tableta, 2.5mg+6.25mg Lodoz®, film tableta, 5mg+6.25mg	lela.basta-zivkovic@external.merckgroup.com	020225 076 069 230 050 Fax:020 225 076
"NOVARTIS PHARMA SERVICES AG" DIO STRANOG DRUŠTVA PODGORICA, Podgorica	Co-Diovan®, film tableta,160+12.5mg Co-Diovan®, film tableta,160+25mg Co-Diovan®, film tableta,80+12.5mg Exforge HCT®, film tableta, 160mg+10mg+12.5mg Exforge HCT®, film tableta, 160mg+10mg+25mg Exforge HCT®, film tableta, 160mg+5mg+12.5mg Exforge HCT®, film tableta, 160mg+5mg+25mg	jelena.stojimirovic@novartis.com montenegro.drugsafety@novartis.com	Tel:+382 20 244045 Fax: +381 11 3112605
PHARMASWISS SA, ZUG, ŠVAJCARSKA, DIO STRANOG DRUŠTVA U PODGORICI, Podgorica	Monopril® plus, tableta, 20mg+12,5 mg	pharmacovigilance.montenegro@bauschhealth.com natasa.stevanovic@bauschhealth.com	Tel: 020/205-870 Mob: 069/316-723 Fax: 020/205-870

Reference:

- [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 is strongly associated with risk of lip cancer. J Intern Med 2017; 282: 322–331.

S poštovanjem,

Zeds Todorovic 29.10.2018



Rada Todorović, dr. pharm
Lice odgovorno za farmakovigilancu (Evropa Lek Pharma d.o.o. Podgorica)

Ana Vučić, dr. pharm
Lice odgovorno za farmakovigilancu (Evropa Lek Pharma d.o.o. Podgorica)

Nataša Stevanović, dipl. ph.
Odgovorna osoba za farmakovigilancu (PharmaSwiss-Montenegro)

Frosina Spasovska, dipl. ph.
Lice odgovorno za farmakovigilancu (Alkaloid d.o.o. Podgorica)

Tanja Vučeljić, dipl. ph.
Odgovorna osoba za farmakovigilancu lijekova (Galenika Crna Gora d.o.o.)

Erin Šarkinović, dr. pharm
Odgovorna osoba za farmakovigilancu lijekova (KRKA, d. d., Novo mesto predstavništvo Podgorica.)

Radmila Marojević, dipl. ph.
Odgovorna osoba za farmakovigilancu lijekova (Hemofarm AD PJ Podgorica)

Lela Basta Živković, dr. stom.
Odgovorna osoba za farmakovigilancu lijekova (Merck d.s.d. Podgorica)

Sanja Bulić, dr. stom.
Odgovorna osoba za farmakovigilancu (Bosnalijek D.D. Predstavništvo, Crna Gora, Podgorica)

Dušan Bekan, dipl. ph.
Odgovorna osoba za farmakovigilancu lijekova (Sanofi-aventis d.s.d. Podgorica)


Jelena Stojimirović

Jelena Stojimirović, dr.med

Odgovorna osoba za farmakovigilancu ljekova (Novartis Pharma Services AG D.S.D Podgorica)

Natasa Fatic

Natasa Fatic, dr. stom.

Odgovorna osoba za farmakovigilancu za proizvode kompanije Sandoz (Glosarij DOO)

