

Recu 2653/16 10 2018



MANC 35P

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
 Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București
 Tel: +4021-317.11.15
 Fax: +4021-316.34.97
 www.anm.ro

CASA NAȚIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂTATE
 SERVICIUL MEDICAL
 Nr. 30.3.1...
 Ziua... Luna... An... 2018

29363 E
 10/10/2018

Către,

CASA NAȚIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂTATE

Domnului Președinte Răzvan Teohari Vulcănescu

Vă aducem la cunoștință măsurile întreprinse de Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA), 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.

Medicii cu specialitățile: medicină de familie, medicină internă, cardiologie, geriatrie, dermatologie, precum și farmaciștii din cadrul farmaciilor cu circuit deschis și a celor de spital sunt astfel informați în legătură cu acest aspect de siguranță, prin intermediul unui document tip „Comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății”.

Această modalitate de informare, utilizată sistematic în Uniunea Europeană, are ca scop avertizarea profesioniștilor din domeniul sănătății asupra unor probleme de siguranță în administrarea unor medicamente.

ANMDM a avizat textul scrisorii de informare către profesioniștii din domeniul sănătății. De asemenea, menționăm că ANMDM va publica pe website (www.anm.ro) aceeași informație, la rubrica – Medicamente de Uz Uman - Farmacovigilență – Comunicări directe către profesioniștii din domeniul sănătății.

Anexăm la această adresă documentul menționat anterior.

Precizăm că această informație a fost transmisă și Ministerului Sănătății – Direcția politică medicamentului și a dispozitivelor medicale, Colegiului Medicilor din România și Colegiului Farmaciștilor din România.

PREȘEDINTE,

Dr. Alexandru Velicu

Șef Serviciu Farmacovigilență
și Managementul Riscului,

Dr. Roxana STROE

Liou
reg informare la rez medez
si medici

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 (ANMDM), 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 71533 de cazuri de carcinom bazocelular și 8629 de cazuri de carcinom cu celule scuamoase, analizate comparativ cu 1430833 de cazuri și respectiv 172462 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 50000 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 25000 mg) și OR 7,7 (5,7-10,5) pentru cea mai mare doză cumulativă (aproximativ 100000 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 100000 de locuitori pe an pentru carcinomul cu celule scuamoase și 30 până la 150 la 100000 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 EBIG	Accuzide 10 mg/12,5 mg comprimat filmat Accuzide Forte 20 mg/12,5 mg comprimat filmat	ROU_AEReporting@ pfizer.com	+40212072800	+40212072806
Actavis Group PTC ehf.	Actelsar HCT 80/12,5 mg comprimat Actelsar HCT 80/25 mg comprimat	safety.romania@tev a-romania.ro	+40212306524	+40212306523
Novartis Europharm Limited	EXFORGE HCT 10/160/12,5 mg comprimat filmat; EXFORGE HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimat filmat; EXFORGE HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimat filmat; EXFORGE HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimat filmat	drugsafetv.romania @novartis.com	+40213104430	40213104430
Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.	TELMARK PLUS 80 mg/12,5 mg comprimat TELMARK PLUS 80 mg/25 mg comprimat	office: romania@glenmark pharma.com	+40212062474	+40374090871
Menarini International Operations Luxemburg S.A.	CO-NEBILET 5 mg/12,5 mg comprimat filmat CO-NEBILET 5 mg/25 mg comprimat filmat INOVUM HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg comprimat filmat INOVUM HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg comprimat filmat INOVUM HCT 40 mg/5 mg/25 mg comprimat filmat INOVUM HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg comprimat filmat ZOMEN PLUS 30 mg/12,5 mg comprimat filmat	romania@berlin- chemie.com	+40212323432	+40212330826
Medochemie Ltd	CONVERIDE 150 mg/12,5 mg comprimat filmat CONVERIDE 300 mg/12,5 mg comprimat filmat CONVERIDE 300 mg/25 mg comprimat filmat	daniela.ardeleanu@ medochemie.com	+40212066345	+40212066346
Baehringer Ingelheim International GmbH	MICARDISPLUS 80/12,5 mg comprimat MICARDISPLUS 80/25 mg, comprimat	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 anagroup.ro	+40213222421	+40213222421
Egis Pharmaceuticals PLC	Telmisartan/hidroclorotiazidă 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	pharmacovallance. ro@krka.biz	+40213106605	+40311000703
	Enap HL 10 mg/12,5 mg comprimate		+40213106606	
	Enap HL 20 mg/12,5 mg comprimate			
	Karbicombi 8 mg/12,5 mg comprimate		+40213106605	
	Karbicombi 16 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	pharmacovallance. 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@merckgrou p.com	+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 comprimate			
Zentiva SA	NEFRIX 25 mg comprimate	PV- Romania@zentiva.c om	+40213047597	+40213454004