

הנדון: מידע בטיחות חשוב והמלצות בנוגע לתכשירים המכילים

Hydrochlorothiazide כמרכיב בודד או משולב

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

החברות הבאות:

סאנופי-אוונטיס בע"מ, נוברטיס ישראל בע"מ, אסטרהזניקה (ישראל) בע"מ, אוניפארם בע"מ, טבע תעשיות פרמצבטיות בע"מ, מרק שארפ ודוהם (ישראל - 1996) בע"מ, כצט תעשיות כימיות בע"מ, דקסל פארמה טכנולוגיות בע"מ, דקסל בע"מ, בשיתוף משרד הבריאות, מבקשות לעדכןך לגבי מידע בטיחותי חשוב, הנוגע לתכשירים המכילים את החומר הפעיל Hydrochlorothiazide כמרכיב בודד או משולב.

בעקבות תוצאות שני מחקרים פארמקואפידמיולוגיים, אשר ביססו קשר בין שימוש ב-Hydrochlorothiazide (HCTZ) לסרטן עור שאינו מסוג מלאנומה [1,2] ובהתאם לפעילות שנקטה באירופה, אנו מבקשים להביא לידיעתך את עיקרי הדברים:

- מחקרים פארמקואפידמיולוגיים הראו סיכון מוגבר לפתח סרטן עור שאינו מסוג מלאנומה (basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma) בחשיפה למנות עולות ומצטברות של HCTZ.
- יש ליידע מטופלים שנוטלים תכשירים המכילים את החומר הפעיל HCTZ כמרכיב בודד או משולב לגבי הסיכון של סרטן עור שאינו מסוג מלאנומה ולייעץ להם לבדוק באופן שגרתי את העור על מנת לזהות נגעים חדשים ושינויים בנגעים קיימים בעור ולדווח על נגעים חשודים בעור.
- נגעים חשודים בעור צריכים להיבדק כולל בדיקות היסטולוגיות של ביופסיות במידת הצורך.
- יש להנחות את המטופלים להגביל את החשיפה לשמש ולקרינה אולטרה סגולה (UV) ולהגן על העור בחשיפה לשמש ולקרינה אולטרה סגולה (UV) על מנת לצמצם את הסיכון לסרטן עור.
- ייתכן כי יהיה צורך לשקול מחדש את השימוש בתכשירים המכילים HCTZ במטופלים שסבלו בעבר מסרטן עור.

רקע למידע הבטיחותי

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

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 non-melanoma skin cancer (basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma). Photosensitizing actions of HCTZ could act as possible mechanism for non-melanoma skin cancer.

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 1,430,883 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 clear 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-user, OR 3.9 (3.0-4.9) for high use (approximately 25,000 mg) and OR 7.7 (5.7-10.5) for the highest cumulative dose (approximately 100,000 mg).

Non-melanoma skin cancer 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.

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.

עלוני התכשירים המכילים Hydrochlorothiazide כמרכיב בודד או משולב יעודכנו בהתאם למידע זה בסעיפי האזהרות ותופעות הלוואי, על מנת ליידע על הסיכון לפתח סרטן עור שאינו מסוג מלאנומה ועל ההמלצות בעת השימוש.

רשימת התכשירים, המכילים Hydrochlorothiazide הרשומים בישראל:

Tritace comp 2.5mg/12.5mg, 5mg/25mg
Co-Diovan® 80/12.5 mg, 160/12.5 mg, 160/25 mg
Atacand Plus
Vector Plus 80/12.5, 160/12.5, 160/25
Lotan Plus
Candor Plus
Cilaril Plus
Kaluril
Ramipril Plus Teva 2.5mg/12.5mg, 5mg/25mg
Candesartan Plus Teva
Ocsaar® Plus
Losarta Plus
Losardex® Plus
Disothiazide® 25

ניתן לדווח על תופעות לוואי למשרד הבריאות באמצעות לחיצה על הקישור "דיווח על תופעות לוואי עקב טיפול תרופתי" שנמצא בדף הבית של אתר משרד הבריאות (www.health.gov.il) המפנה לטופס המקוון לדיווח על תופעות לוואי או ע"י כניסה לקישור:

<http://forms.gov.il/globaldata/getsequence/getsequence.aspx?formType=AdversEffectMedic@mo.h.gov.il>

בנוסף, ניתן לדווח על תופעות לוואי לכל חברה בהתאם לתכשיר הרשום על ידה. למידע נוסף ניתן לפנות לפי פרטי הקשר המופיעים מטה:

פרטי התקשרות	בעל הרישום	שם התכשיר (חומר/ים פעיל/ים)
E-mail: PV.Israel@sanofi.com Tel. No.: 09-8633700	סאנופי-אונטיס בע"מ	Tritace comp 2.5mg/12.5mg (Ramipril 2.5mg/HCTZ 12.5mg) Tritace comp 5mg/25mg (Ramipril 5mg/HCTZ 25mg)
E-mail: Safetydesk.israel@novartis.com Tel. No.: 03-9201111	נוברטיס ישראל בע"מ	Co-Diovan® 80/12.5 mg (Valsartan 80mg/HCTZ 12.5mg) Co-Diovan® 160/12.5 mg (Valsartan 160mg/HCTZ 12.5mg) Co-Diovan® 160/25 mg (Valsartan 160mg/HCTZ 25mg)
E-mail: safety.Israel@astrazeneca.com Tel. No.: 09-7406528	אסטרזהניקה (ישראל) בע"מ	Atacand Plus (Candesartan Cilexetil 16mg/HCTZ 12.5mg)
E-mail: safety_first@unipharm.co.il Tel. No.: 03-6135050	אוניפארם בע"מ	Vector Plus 80/12.5 (Valsatran 80mg/HCTZ 12.5mg) Vector Plus 160/12.5 (Valsatran 160mg/HCTZ 12.5mg) Vector Plus 160/25 (Valsatran 160mg/HCTZ 25mg) Lotan Plus (Losartan 50mg/HCTZ 12.5mg) Candor Plus (Candesartan Cilexetil 16mg/HCTZ 12.5mg) Cilaril Plus (Cilazapril 5mg/HCTZ 12.5mg)
E-mail: Safety.Israel@tevapharm.com Tel. No.: 03-6864000	טבע תעשיות פרמצבטיות בע"מ	Kaluril (Amiloride HCl 5mg/HCTZ 50mg) Ramipril Plus Teva 2.5mg/12.5mg (Ramipril 2.5mg/HCTZ 12.5mg) Ramipril Plus Teva 5mg/25mg (Ramipril 5mg/HCTZ 25mg) Candesartan Plus Teva (Candesartan Cilexetil 16mg/HCTZ 12.5mg)
E-mail: israel.pharmacovigilance@merck.com Tel. No.: 09-9533333	מרק שארפ ודוהם (ישראל - 1996) בע"מ	Ocsaar® Plus (Losartan potassium 50mg/HCTZ 12.5mg)

E-mail: drug.safety@cts.co.il Tel. No.: 1-700-500-220	כצט תעשיות כימיות בע"מ	Losarta Plus (Losartan potassium 50mg/HCTZ 12.5mg)
E-mail: CustomerService@dexcel.com Tel. No.: 04-6364000	דקסל פארמה טכנולוגיות בע"מ	Losardex® Plus (Losartan potassium 50mg/HCTZ 12.5mg)
E-mail: CustomerService@dexcel.com Tel. No.: 04-6364000	דקסל בע"מ	Disothiazide® 25 (HCTZ 25mg)