



Министерство здравоохранения
Российской Федерации

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
(РОСЗДРАВНАДЗОР)**

РУКОВОДИТЕЛЬ

Славянская пл. 4, стр. 1, Москва, 109074
Телефон: (495) 698 45 38; (495) 698 15 74

26.12.2018 № 014-3091/18

На № _____ от _____

О новых данных по безопасности
лекарственного препарата
«Лодоз», содержащего в качестве
действующего вещества
гидрохлоротиазид

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения в рамках исполнения государственной функции по организации и проведению фармаконадзора лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территории Российской Федерации, доводит до сведения субъектов обращения лекарственных средств письмо компании ООО «Мерк» о новых данных по безопасности лекарственного препарата «Лодоз», содержащего в качестве действующего вещества *гидрохлоротиазид*.

Приложение: на 2 л. в 1 экз.

М.А. Мурашко



2252715

Субъекты обращения
лекарственных средств

16.11.2018

Гидрохлоротиазид - риск немеланомного рака кожи (базально-клеточный рак, плоскоклеточная карцинома)

Уважаемый медицинский работник,

ООО «Мерк», являющийся представителем в России держателя регистрационного удостоверения на препарат Лодоз® (бисопролол + гидрохлоротиазид), таблетки, покрытые плёночной оболочкой 2,5 мг + 6,25 мг, 5 мг + 6,25 мг, 10 мг + 6,25 мг, по согласованию с Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения сообщает Вам следующее:

Резюме

- В фармакоэпидемиологических исследованиях было продемонстрировано повышение риска развития немеланомного рака кожи (базально-клеточной карциномы, плоскоклеточного рака) при воздействии увеличивающейся кумулятивной дозы гидрохлоротиазида.
- Пациенты, принимающие гидрохлоротиазид отдельно или в сочетании с другими лекарственными средствами, должны быть проинформированы о риске развития немеланомного рака кожи. Пациентам необходимо рекомендовать регулярно проверять кожные покровы на наличие любых новых поражений, изменений существующих поражений, а также сообщать о любых подозрительных поражениях кожных покровов.
- Необходимо изучать подозрительные поражения кожных покровов, включая проведение биопсии с последующим гистологическим исследованием материала.
- Пациентам следует рекомендовать ограничить воздействие солнечного света и УФ-лучей, а также использовать адекватную защиту при воздействии солнечного света и УФ-лучей, чтобы свести к минимуму риск развития рака кожи.
- Также может потребоваться тщательно пересмотреть применение гидрохлоротиазида пациентами, у которых ранее был диагностирован рак кожи.

Общие сведения о проблеме по безопасности

Лекарственные средства, содержащие гидрохлоротиазид, широко используются для лечения артериальной гипертензии.

Комитетом по оценке фармаконадзорных рисков (PRAC) Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA) были оценены доступные источники данных (например, литературные публикации, база данных EudraVigilance). Два последних фармакоэпидемиологических исследования, проведенных в национальных базах данных Дании (включая Датский регистр рака - Danish Cancer Registry и Национальный регистр рецептов - National Prescription Registry), продемонстрировали кумулятивную дозозависимую связь между применением гидрохлоротиазида и немеланомным раком кожи (базально-клеточный рак, плоскоклеточная карцинома). Фотосенсибилизирующее действие гидрохлоротиазида может работать как возможный механизм развития немеланомного рака кожи.

Одно исследование [1] включало популяцию, состоящую из 71 533 случаев базально-клеточного рака (БКР) и 8 629 случаев плоскоклеточной карциномы (ПКК), сопоставленных с 1 430 833 и 172 462 контрольных случаев популяции, соответственно. Высокий показатель использования гидрохлоротиазида (кумулятивно $\geq 50\ 000$ мг) был связан со скорректированным отношением шансов (ОШ) 1,29 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,23-1,35) для БКР и 3,98 (95% ДИ: 3,68-4,31) для ПКК. Кумулятивная зависимость от дозы наблюдалась как для БКР, так и для ПКК. Например, кумулятивная доза 50 000 мг соответствует 12,5 мг гидрохлоротиазида, принимаемого ежедневно в течение примерно 11 лет.

В другом исследовании [2] показана возможная связь между раком губы (ПКК) и приемом

гидрохлоротиазида: 633 случая рака губы (ПКК) были сопоставлены с 63 067 контрольных случаев популяции, используя стратегию выборки с учетом риска. Кумулятивная зависимость от дозы была продемонстрирована со скорректированным ОШ 2,1 (95% ДИ: 1,72,6) для пациентов когда-либо принимавших препарат с увеличением ОШ до 3,9 (3,0-4,9) для принимавших гидрохлоротиазид в высокой дозе (~ 25 000 мг) и ОШ 7,7 (5,7-10,5) для самой высокой кумулятивной дозы (~ 100 000 мг).

Немеланомный рак кожи является редким явлением. Показатели заболеваемости сильно зависят от фенотипов кожи и других факторов, приводящих к различным базовым рискам и различным показателям заболеваемости в разных странах. Расчетные показатели заболеваемости варьируются в различных регионах Европы и по оценкам составляют от 1 до 34 случаев на 100 000 жителей в год для ПКК и от 30 до 150 на 100 000 жителей в год для БКР. Основываясь на результатах двух датских эпидемиологических исследований, этот риск может увеличиться приблизительно в 4-7,7 раз для ПКК и в 1,3 раза для БКР в зависимости от кумулятивной дозы гидрохлоротиазида.

Инструкция по медицинскому применению препарата Лодоз® (бисопролол + гидрохлоротиазид), таблетки, покрытые плёночной оболочкой 2,5 мг + 6,25 мг, 5 мг + 6,25 мг, 10 мг + 6,25 мг компании будет обновлена с целью информирования о риске развития немеланомного рака кожи, связанного с использованием гидрохлоротиазида.

Необходимость сообщения информации

Сообщение информации о нежелательных реакциях на пострегистрационном этапе жизненного цикла лекарственного средства является очень важным. Оно позволяет обеспечивать непрерывный мониторинг соотношения «польза-риск» лекарственного препарата.

Специалистам в области здравоохранения необходимо сообщать о нежелательных реакциях в порядке, установленном соответствующим законодательством.

Контактная информация компании

ООО «Мерк»

Российская Федерация, 115054, Москва, ул. Валовая, д.35

тел.: +7 (495) 937-33-04

факс: +7 (495) 937-33-05

e-mail: safety@merck.ru

Ссылки:

[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.