



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 № 014-3092/18

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

О новых данных по безопасности  
лекарственного препарата  
«МикардисПлюс», 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 «Берингер Ингельхайм» о новых данных по безопасности лекарственного препарата «МикардисПлюс», содержащего в качестве действующего вещества *гидрохлоротиазид*.

Приложение: на 5 л. в 1 экз.

М.А. Мурашко



2252716

Субъекты обращения  
лекарственных средств

04.10. 2018 г.

**Гидрохлоротиазид – Риск немеланомного рака кожи (базальноклеточной карциномы, плоскоклеточной карциномы).****Уважаемый специалист в области здравоохранения!**

Владельцы регистрационных удостоверений на лекарственные препараты, содержащие гидрохлоротиазид, по соглашению с Европейским Агентством по лекарственным средствам и Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения информируют Вас о следующем:

***Резюме***

В фармакоэпидемиологических исследованиях был продемонстрирован повышенный риск немеланомного рака кожи (НМРК) (базальноклеточной карциномы, плоскоклеточной карциномы) при увеличении совокупной дозы гидрохлоротиазида (ГХТЗ).

Пациенты, принимающие ГХТЗ в качестве монотерапии или в сочетании с другими препаратами, должны быть осведомлены о риске НМРК. Таким пациентам рекомендуется регулярно проверять кожу на наличие любых новых поражений, а также на предмет изменений уже имеющихся поражений. О любых подозрительных поражениях кожи пациенты должны сообщать врачу.

Подозрительные участки поражения кожи должны быть осмотрены, может быть целесообразным проведение гистологического исследования биоптата.

Пациентам следует рекомендовать ограничение воздействия солнечного света и УФ-лучей и применение адекватной защиты от воздействия солнечного света и УФ-лучей для минимизации риска рака кожи.

У пациентов с раком кожи в анамнезе следует тщательно пересмотреть вопрос о терапии ГХТЗ.

***Справочная информация по проблеме безопасности***

Лекарственные препараты, содержащие ГХТЗ, широко используются для лечения артериальной гипертензии, а также отёков сердечного, печёночного и почечного генеза или хронической сердечной недостаточности.

Комитетом по оценке рисков фармаконадзора (PRAC) Европейского Агентства по лекарственным средствам (EMA) были проанализированы существующие источники данных (литература, система EudraVigilance). В двух фармакоэпидемиологических исследованиях, проведённых недавно на базе датских общенациональных источников данных (включая Датский регистр рака и Национальный регистр назначения лекарственных препаратов), продемонстрирована связь между ГХТЗ и НМРК (базальноклеточной карциномой, плоскоклеточной карциномой), зависящая от совокупной дозы препарата. Возможным механизмом развития НМРК является фотосенсибилизирующее действие ГХТЗ.



Первое исследование [1] включало популяцию, состоящую из 71 533 случаев базальноклеточной карциномы (БКК) и 8 629 случаев плоскоклеточной карциномы (ПКК), которые были сопоставлены с 1 430 833 и 172 462 случаями в контрольной популяции соответственно. При применении высоких доз ГХТЗ (совокупно  $\geq 50\,000$  мг) скорректированное отношение шансов (ОШ) составило 1,29 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,23-1,35) для БКК и 3,98 (95% ДИ: 3,68-4,31) для ПКК. Взаимосвязь между ответом и совокупной дозой наблюдалась как для БКК, так и для ПКК. Например, совокупная доза 50 000 мг соответствует ежедневному приёму ГХТЗ в дозе 12,5 мг в течение примерно 11 лет.

Во втором исследовании [2] была показана возможная связь между раком губы (ПКК) и применением ГХТЗ: 633 случая рака губы (ПКК) были сопоставлены с 63 067 случаями в контрольной популяции с использованием стратегии выборок с учётом факторов риска. Продемонстрирована взаимосвязь между ответом и совокупной дозой со скорректированным ОШ, равным 2,1 (95% ДИ: 1,7-2,6) для всех лиц, получающих препарат. При повышении дозы ОШ возросло и составило 3,9 (3,0-4,9) для использования высоких доз ( $\sim 25\,000$  мг) и 7,7 (5,7-10,5) для наивысшей совокупной дозы ( $\sim 100\,000$  мг).

НМРК является редким заболеванием. Заболеваемость в высокой степени зависит от фенотипов кожи и других факторов, ведущих к различным исходным рискам и различной заболеваемости в разных странах. Рассчитанные показатели заболеваемости различаются в разных регионах Европы и оцениваются в пределах от 1 до 34 случаев на 100 000 жителей в год для ПКК и от 30 до 150 случаев на 100 000 жителей в год для БКК. На основании результатов двух датских эпидемиологических исследований этот риск может увеличиться приблизительно в 4 - 7,7 раз для ПКК и в 1,3 раза для БКК в зависимости от совокупной дозы ГХТЗ.

Инструкции по медицинскому применению для всех препаратов, содержащих ГХТЗ, будут обновлены с внесением информации о рисках НМРК, ассоциированных с применением ГХТЗ.

### ***Запрос на подачу сообщений***

Подача сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата имеет большое значение. Это позволяет продолжить отслеживать соотношение пользы и рисков применения лекарственного препарата. Медицинским работникам предлагается сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях при помощи государственной системы сбора информации:

- через Автоматизированную систему "Фармаконадзор"

[http://roszdravnadzor.ru/services/npr\\_ais](http://roszdravnadzor.ru/services/npr_ais)

- заполнив Карту-извещение (доступна на сайте

<http://roszdravnadzor.ru/i/upload/images/2017/4/14/1492156795.32143-1-12824.doc>) и

отправив в Росздравнадзор по адресу 109074, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

либо по электронной почте [pharm@roszdravnadzor.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.ru)

### ***Контактная информация Компаний***

<Список Компаний, затрагиваемых лекарственными препаратами  
информации>



Литературные источники:

[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] Pottgard 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.



**ПЛАН ПРЕДЛАГАЕМОГО ИНФОРМАЦИОННОГО ПИСЬМА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ**

<b>Лекарственный продукт (продукты)/ действующее вещество (вещества)</b>	Гидрохлоротиазид (ГХТЗ) и лекарственные средства, содержащие ГХТЗ
<b>Владелец (владельцы) регистрационного удостоверения</b>	<p>В связи с тем, что это Информационное письмо для медицинских работников относится к нескольким владельцам регистрационного удостоверения с одинаковым действующим веществом, настоятельно рекомендуется, чтобы медицинским работникам в каждом государстве-члене ЕС было отправлено единое согласованное сообщение.</p> <p>Всем соответствующим владельцам регистрационного удостоверения в каждом государстве-члене настоятельно рекомендуется сотрудничать, с тем чтобы подготовить и распространить единое Информационное письмо для медицинских работников в каждом государстве-члене. Письмо, распространенное в каждом государстве-члене, должно охватывать все содержащее указанное действующее вещество лекарственные средства, зарегистрированные в этом государстве-члене.</p> <p>Рекомендуется, чтобы один владелец регистрационного удостоверения в каждом государстве-члене выступал в качестве контактного лица для государственного компетентного органа от имени других заинтересованных владельцев регистрационного удостоверения в том же государстве-члене.</p>
<b>Вопрос безопасности и цель Информационного письма</b>	Риск развития немеланомного рака кожи (базальноклеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома)
<b>Адресаты Информационного письма для медицинских работников</b>	Врачи общей практики, специалисты по внутренним болезням, кардиологи, гериатры, дерматологи, аптеки, больничные аптеки и потенциальные адресаты в зависимости от национальных требований.
<b>Государства-члены ЕС, в которых будет распространено Информационное письмо для медицинских работников</b>	Все государства-члены, в которых продаются лекарственные препараты, содержащие гидрохлоротиазид.

**График**

**Дата**

**Информационное письмо для медицинских работников и план письма (на английском языке), согласованные с PRAC**

6 сентября 2018 г.



**ПЛАН ПРЕДЛАГАЕМОГО ИНФОРМАЦИОННОГО ПИСЬМА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ**

<b>Информационное письмо для медицинских работников и план письма (на английском языке), согласованные с СНМР</b>	20 сентября 2018 г.
<b>Представление переведенных Информационных писем для медицинских работников национальным компетентным органам для рассмотрения</b>	4 октября 2018 г.
<b>Согласование переводов с национальными компетентными органами в ЕС</b>	10 октября 2018 г.
<b>Распространение Информационного письма для медицинских работников в ЕС</b>	17 октября 2018 г.

