

17.10.2018

Hydroklortiazid - Risk för icke-melanom hudcancer (basalcellscancer, skivepitelcancer)

Till hälso- och sjukvårdspersonal,

I samråd med den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) och Läkemedelsverket vill innehavare av godkännande för läkemedel innehållande hydroklortiazid informera er om följande:

Sammanfattning

- Farmakoepidemiologiska studier har visat en ökad risk för icke-melanom hudcancer (basalcellscancer, skivepitelcancer) vid exponering för ökande kumulativ dos av hydroklortiazid (HCTZ).
- Patienter som tar HCTZ som monoterapi eller i kombination med andra läkemedel ska informeras om risken för icke-melanom hudcancer och rekommenderas att regelbundet kontrollera huden efter nya lesioner och förändringar i befintliga lesioner, samt att rapportera alla misstänka hudlesioner.
- Misstänkta hudlesioner ska undersökas, inklusive eventuella histologiska undersökningar av biopsier.
- Patienter ska rekommenderas att begränsa exponering för solljus och UV-strålar, samt att använda tillräckligt skydd mot solljus och UV-strålar för att minimera risken för hudcancer.
- Användningen av HCTZ kan också noggrant behöva övervägas hos patienter som tidigare har haft hudcancer.

Bakgrund till säkerhetsinformationen

Läkemedel innehållande HCTZ används i stor utsträckning för att behandla hypertoni, samt kardiella, hepatiska och nefrogena ödem eller kronisk hjärtsvikt.

EMAs kommitté för säkerhetsövervakning och riskbedömning (PRAC) har gjort en bedömning av tillgängliga data (d.v.s. litteratur, EudraVigilance). Två nyligen genomförda farmakoepidemiologiska studier med data från Danmark (innefattande det Danska cancerregistret och Nationella receptregistret) har visat ett kumulativt dosberoende samband mellan HCTZ och icke-melanom hudcancer. Fotosensibiliserande effekter av HCTZ kan fungera som en möjlig mekanism för icke-melanom hudcancer.

I en studie [1] ingick en population som bestod av 71 533 fall av basalcellscancer (BCC) och 8 629 fall av skivepitelcancer (SCC = "squamous cell carcinoma") som matchades mot 1 430 833 respektive 172 462 kontroller. Hög användning av HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulativt) associerades med en justerad oddskvot på 1,29 (95 % konfidensintervall (KI): 1,23-1,35) för BCC och 3,98 (95 % KI: 3,68-4,31) för SCC. Ett kumulativt dos-responssamband observerades för både BCC och SCC. Till exempel, 50 000 mg kumulativ dos motsvarar 12,5 mg HCTZ dagligen i ungefär 11 år.

En annan studie [2] visade på ett möjligt samband mellan läppcancer (SCC) och exponering för HCTZ: 633 fall av läppcancer (SCC) matchades mot 63 067 kontroller, med s.k. risk-set sampling (en urvalsstrategi där fall matchas med kontroller som är under risk att drabbas av sjukdomen). Ett kumulativt dos-responssamband påvisades med en justerad oddskvot på 2,1 (95 % KI: 1,7-2,6) för patienter som fått HCTZ förskrivet minst en gång, ökat till en oddskvot på 3,9 (3,0-4,9) för hög användning ($\geq 25\ 000$ mg) och en oddskvot på 7,7 (5,7-10,5) för den högsta kumulativa dosen ($\geq 100\ 000$ mg).

Icke-melanom hudcancer är sällsynt. Incidensen är i hög grad beroende av hudfenotyper samt andra faktorer som leder till olika grader av risk samt varierande incidens i olika länder. Uppskattad incidens varierar mellan olika regioner i Europa och estimeras till cirka 1 till 34 fall per 100 000 invånare per år för SCC och 30 till 150 per 100 000 invånare per år för BCC. Baserat på resultaten i de två danska epidemiologiska studierna, kan denna risk öka uppskattningsvis 4 till 7,7 gånger för SCC och 1,3 gånger för BCC, beroende på den kumulativa dosen av HCTZ.

Produktresumén och bipacksedeln för alla berörda läkemedel kommer att uppdateras för att informera om risken för icke-melanom hudcancer associerat med användning av HCTZ.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter godkännande av läkemedlet. Det möjliggör fortsatt övervakning av läkemedlets nytta-risk-balans. Hälso- och sjukvårdspersonal ska i enlighet med gällande nationella föreskrifter rapportera misstänkta biverkningar:

webbplats: www.fimea.fi

eller

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

Kontakt med företagen

Misstänkta biverkningar kan alternativt rapporteras direkt till innehavare av godkännande för försäljningstillstånd (se kontaktuppgifter nedan).

Kontaktuppgifter vid frågor eller för ytterligare information:

Företag	Handelsnamn	E-post	Telefon
AstraZeneca Oy	Atacand Plus	MedicalInformation.AZNordic@astrazeneca.com	010 23 010
Berlin-Chemie/A. Menarini Suomi Oy	Alea Comp 20 mg/5 mg/12,5 mg, Hypoloc Comp 5 mg/12,5 mg, Zofenil Comp 30 mg/12,5 mg	fi@berlin-chemie.com	0403 000 760
Boehringer Ingelheim	MicardisPlus	medinfo.finland@boehringer-ingelheim.com	010 3102 800

International GmbH			
Daiichi Sankyo Europe GmbH	Olmetec Plus	service@daiichi-sankyo.eu	+49 89 7808 0
Merck KGaA	Emconcor Comp	drug.safety.nordic@merckgroup.com	09 8678 700
Merck Sharp & Dohme B.V. Lokal representant: MSD Finland Oy	Cozaar Comp, Cozaar Comp Forte, Renitec Comp, Renitec Plus	Anmälningar om misstänkta biverkningar: finland.pharmacovigilance@merck.com Medicinska och andra möjliga frågor: medinfo.msd@merck.com	09 804 650
Mylan Finland Oy	Teveten Comp	info@mylan.fi	020 720 9555
Novartis Finland Oy	Diovan Comp, Exforge HCT	novartis.laakeinformaatio@novartis.com	010 6133 200
Orion Oyj	Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion Orloc comp Losartan/Hydrochlorothiazide Orion Lisinopril/Hydrochlorothiazide Orion Hydrex + Hydrex semi Diurex + Diurex mite Enalapril comp Orion Candesartan/Hydrochlorothiazide Orion	pharmacovigilance@orionpharma.com	010 439 8250
Pfizer Oy	Accupro Comp Selocomp ZOC	FIN.AEReporting@pfizer.com	09 4300 40
Sanofi Oy	Cardace Comp	pharmacovigilance.finland@sanofi.com	0201 200 368

Förutom de ovannämnda företagen finns det även andra företag med generiska preparat samt parallellimporterade preparat innehållande hydroklortiazid på marknaden i Finland.

Referenser:

[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.