



17. oktober 2018

Hydrochlorthiazid - Risiko for non-melanom hudkræft (basalcellekarcinom, spinocellulært karcinom).

Kære læger og andet sundhedspersonale

Efter aftale med Det Europæiske Lægemiddelagentur og Lægemiddelstyrelsen ønsker indehaverne af markedsføringstilladelser på lægemidler indeholdende hydrochlorthiazid at informere om følgende:

Resumé

- Farmakoepidemiologiske studier har vist en øget risiko for non-melanom hudkræft (NMSC) (basalcellekarcinom (BCC), spinocellulært karcinom (SCC)) ved eksponering for stigende akkumulerede doser af hydrochlorthiazid (HCTZ).
- Patienter, som tager HCTZ alene eller i kombination med anden medicin, bør informeres om risikoen for NMSC og opfordres til at undersøge huden regelmæssigt for eventuelle nye læsioner samt ændringer af eksisterende, og til at informere lægen om alle mistænkelige hudlæsioner.
- Mistænkelige hudlæsioner bør undersøges, og undersøgelsen bør muligvis inkludere histologiske undersøgelser af biopsier.
- Patienter bør opfordres til at begrænse eksponering for sollys og UV-stråler, og bruge passende solbeskyttelse ved eksponering for sollys og UV-stråler, for at minimere risikoen for hudkræft.
- Det er relevant at genoverveje brugen af HCTZ hos patienter, som tidligere har haft hudkræft.

Baggrund for sikkerhedsproblemet

Lægemidler, som indeholder HCTZ, anvendes udbredt til behandling af hypertension, til behandling af kardielt, hepatisk og nefrotisk ødem og til kronisk hjerteinsufficiens.

EMA's Bivirkningskomité PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) har vurderet de tilgængelige datakilder (dvs. litteraturen, EudraVigilance). To nye farmakoepidemiologiske studier foretaget på danske registerdata (inklusive Cancerregisteret og Lægemiddelstatistikregisteret)



har vist en akkumuleret dosis-afhængig sammenhæng mellem HCTZ og NMSC (BCC, SCC). En mulig mekanisme for NMSC kan være en fotosensibiliserende virkning af HCTZ.

Et studie [1] inkluderede en population, som omfattede 71.533 rapporteringer med BCC og 8.629 rapporteringer med SCC sammenlignet med kontrolgrupper på henholdsvis 1.430.833 og 172.462 personer. Et højt forbrug af HCTZ (≥ 50.000 mg akkumuleret) var forbundet med en justeret odds ratio (OR) på 1,29 (95 % konfidensinterval (CI): 1,23-1,35) for BCC og 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31) for SCC. Et akkumuleret dosis-respons-forhold blev observeret for både BCC and SCC.

Eksempelvis svarer 50.000 mg akkumuleret til et dagligt indtag på 12,5 mg HCTZ i ca. 11 år. Et andet studie [2] viste en mulig sammenhæng mellem SCC på læben og eksponering for HCTZ: 633 rapporteringer af SCC på læben blev sammenlignet med en kontrolgruppe på 63.067 personer ved brug af en risikobaseret udvælgelsesstrategi. Et akkumuleret dosis-respons-forhold blev påvist med en justeret OR på 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6) ved registreret brug af HCTZ nogensinde stigende til OR på 3,9 (3,0-4,9) ved akkumuleret forbrug på ca. 25.000 mg og OR på 7,7 (5,7-10,5) for den højest akkumulerede dosis (~100.000 mg).

NMSC er en sjælden hændelse. Incidensrater er meget afhængig af hudfænotyper og andre faktorer, hvilket fører til forskellige *baseline* risici og varierende incidensrater i forskellige lande. Estimerede incidensrater varierer mellem forskellige regioner i Europa, og er estimeret til omkring 30 til 150 pr. 100.000 indbyggere pr. år for BCC og 1 til 34 tilfælde pr. 100.000 indbyggere pr. år for SCC. Baseret på resultaterne i de to danske epidemiologiske studier kan denne risiko øges ca. 1,3 gange for BCC og 4 til 7,7 gange for SCC, afhængig af den akkumulerede dosis af HCTZ.

Produktresuméet og Indlægssedlen for alle de berørte lægemidler vil blive opdateret for at informere om risikoen for NMSC ved brugen af HCTZ.

Indberetning af bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale indberetningssystem:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

E-mail: dkma@dkma.dk

Virksomhedernes kontaktoplysninger

Virksomhed	Kontaktoplysninger
Novartis Healthcare A/S	Lise Warming: lise.warming@novartis.com
MSD Danmark ApS	Karin Poulsen: karin.poulsen@merck.com
AstraZeneca	Christina Louise Schmidt: christinalouise.schmidt@astrazeneca.com medicalinformation.AZNordic@astrazeneca.com
Pfizer ApS	Anja Kristensen: Anja.S.Kristensen@pfizer.com
Daiichi-Sankyo Europe	Ulf Stellmacher: service@daiichi-sankyo.eu tlf.: +49 89 7808 0
Boehringer Ingelheim Danmark A/S	Pernille Puggaard: Info.cop@boehringer-ingelheim.com tlf.: 39 15 88 88



Mylan ApS	Majbritt Hansen: info@meda.dk tlf.: +45 4452 8888
Bayer A/S	Hanna Norek: medinfo.scand@bayer.com tlf: +45 45 23 50 00
STADA Nordic	Christina Lehto: cl@stada.dk
KRKA	Hedvig Maripuu: info.SE@krka.biz tlf.: +46 8 643 67 66
HEXAL A/S, Denmark, SANDOZ A/S, Denmark 1A FARMA A/S, Denmark	Camilla Gjermansen: camilla.gjermansen@sandoz.com
Teva Denmark (inklusive Ratiopharm og Actavis Generics)	Anja Hemmingsen: info@tevapharm.dk tlf.: +45 44985511
Medical Valley	Ewa Lyzell: safety@medicalvalley.se



PharmaLex Denmark A/S on behalf of Berlin-Chemie/A.Menarini:	Ditte Nygaard: Ditte.Nygaard@pharmalex.com
MediLink A/S	Cristina Andreia da Silva Teixeira: cristina.teixeira@medilink.dk
Orifarm Generics A/S	Lisbet Aagaard Hansen: pharmacovigilance@orifarm.com
Anneal Nordic ApS/Aristo Pharma Nordic ApS	Fatma Schmücker Conteh: Fatma.conteh@aristo-pharma.dk tlf.: +45 70 70 79 82
Jubilant Pharmaceuticals NV	Veroniek Van den Abeele: veroniek.van.den.abeele@jubl.be
Orion Pharma A/S/ Repræsentant for Aurobindo Pharma	Catharina Selander: medinfo@orionpharma.com tlf.: 0046 8 623 64 40
Sanofi A/S	Laila Frederiksen: Laila.frederiksen@sanofi.com



På vegne af alle berørte indehavere af markedsføringstilladelser på lægemidler indeholdende hydrochlorthiazid.

Med venlig hilsen

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "T. Ho - Thielcke".

Tobias Horneman-Thielcke MD

Medicinsk Direktør
Sanofi A/S

Referencer:

[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.