



16. október 2018

Hýdróklórtíazíð – hættu á húðkrabbameini sem ekki er sortuæxli (grunnfrumukrabbamein, flöguþekjukrabbamein)

Kæri heilbrigðisstarfsmaður,

Markaðsleyfishafar lyfja sem innihalda hýdróklórtíazíð vilja í samráði við Lyfjastofnun Evrópu og Lyfjastofnun koma eftirfarandi á framfæri:

Samantekt

- Lyfjafaraldsfræðilegar rannsóknir hafa sýnt fram á aukna hættu á húðkrabbameini sem ekki er sortuæxli (grunnfrumukrabbamein, flöguþekjukrabbamein) samfara auknum uppsöfnuðum heildarskömmtum af hýdróklórtíazíði (HCTZ).
- Upplýsa skal sjúklinga sem taka HCTZ eitt og sér eða í samsetningu með öðrum lyfum um hættu á húðkrabbameini sem ekki er sortuæxli og ráðleggja þeim að skoða húð sína vel og vera vakandi fyrir nýjum skemmdum eða breytingum á skemmdum sem nú þegar eru til staðar og að tilkynna ef þeir verða varir við grunsamlegar húðskemmdir.
- Grunsamlegar húðskemmdir verður að skoða, mögulega með sýnatöku og vefjarannsókn.
- Ráðleggja skal sjúklingum að takmarka útsetningu fyrir sólarljósi og UV-geislum og að nota fullnægjandi vörn þegar þeir eru í sólarljósi og UV-geislum til að lágmarka hættu á húðkrabbameini.
- Einnig þarf að endurskoða notkun HCTZ hjá sjúklingum sem hafa áður fengið húðkrabbamein.

Öryggisupplýsingar sem liggja til grundvallar

Lyf sem innihalda HCTZ eru mikið notuð til að meðhöndla háþrýsting, sem og þjúg af völdum hjarta-, lífrar- eða nýrnasjúkdóma eða langvinna hjartabilun.

Sérfræðinefnd EMA um eftirlit með ávinningi og áhættu lyfja (PRAC) hefur metið fyrirbyggjandi upplýsingar (þ.e. vísindagreinar, EudraVigilance). Tvær nýlegar lyfjafaraldsfræðilegar rannsóknir sem gerðar voru á upplýsingum frá dönskum gagnaböndum (þ.m.t. dönsku krabbameinsskránni og danska lyfjaávisanagagnagrunninum), hafa sýnt fram á skammtaháða tengingu á milli uppsafnaðs heildarskammts HCTZ og húðkrabbameins sem ekki er sortuæxli (grunnfrumukrabbamein, flöguþekjukrabbamein). Ljósnaemi af völdum HCTZ gæti verið hugsanleg ástæða fyrir húðkrabbameini sem ekki er sortuæxli.

Önnur rannsóknin [1] tók til þýðis sem samanstóð af 71.533 tilfellum grunnfrumukrabbameins sem borin voru saman við viðmiðunarþýði, 1.430.833 einstaklinga og 8.629 tilfellum flöguþekjukrabbameins, sem borin voru saman við viðmiðunarþýði, 172.462 einstaklinga. Mikil notkun HCTZ (≥ 50.000 mg uppsafnaður heildarskammtur) var tengd við leiðrétt líkindahlutfall (adjusted odds ratio, OR) 1,29 (95% öryggisbil: 1,23-1,35) fyrir grunnfrumukrabbamein og 3,98 (95% öryggismörk 3,68-

4,31) fyrir flöguþekjukrabbamein. Skammtaháð tengsl við uppsafnaða heildarskammta sáust fyrir bæði grunnfrumukrabbamein og flöguþekjukrabbamein. Til dæmis samsvarar 50.000 mg heildarskammtur því að 12,5 mg af HCTZ séu tekin inn daglega í um 11 ár.

Hin rannsóknin [2] sýndi möguleg tengsl milli krabbameins í vör (flöguþekjukrabbamein) og útsetningar fyrir HCTZ: 633 tilfelli af krabbameini í vör (flöguþekjukrabbamein) voru borin saman við viðmiðunarpýði, 63.067 einstaklinga, þar sem notað var áhættumiðað úrtak (*e. risk-set sampling strategy*). Sýnt var fram á skammtaháð tengsl við uppsafnaða heildarskammta með leiðréttu líkindahlutfalli (OR) 2,1 (95% öryggisbil: 1,7-2,6) fyrir þá sem einhvern tíma höfðu notað HCTZ sem jókst upp í OR 3,9 (3,0-4,9) fyrir mikla notkun (~25.000 mg) og OR 7,7 (5,7-10,5) fyrir stærsta heildarskammt (~100.000 mg).

Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli er mjög sjaldgæft. Tíðnin er mjög háð svipgerð húðar og öðrum þáttum sem leiða til mismunandi grunnáhættu sem veldur breytilegri tíðni í mismunandi löndum. Áætluð tíðni er breytileg á milli landsvæða í Evrópu og er áætluð tíðni um 1 til 34 tilfelli á hverja 100.000 íbúa á ári fyrir flöguþekjukrabbamein og 30 til 150 tilfelli á hverja 100.000 íbúa á ári fyrir grunnfrumukrabbamein. Byggt á niðurstöðum þessara tveggja dönsku faraldsfræðirannsókna, gæti þessi áhætta aukist u.þ.b. 4- til 7,7-falt fyrir flöguþekjukrabbamein og 1,3-falt fyrir grunnfrumukrabbamein, háð uppsöfnuðum heildarskammti af HCTZ

Samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) og fylgiseðlar fyrir öll lyf sem innihalda HCTZ verða uppfærð til að upplýsa um hættuna á húðkrabbameini sem ekki er sortuæxli í tengslum við notkun á HCTZ.

Tilkynningar aukaverkana

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

Tengiliðir

Fyrirtæki	Heiti lyfs	Netfang	Sími
Alvogen ehf	Presmin Combo	phv@alvogen.is	522 2900
AstraZeneca A/S	Atacand Plus	ragnhildur@vistor.is	535 7000
Williams & Halls ehf.	Bisbetol Plus	info@wh.is	527 0600
Actavis Group PTC ehf.	Candpress Comp/ Valpress Comp/ Darazíð	lyfjagat@actavis.is	550 3300
Merck Sharp & Dohme B.V.	Cozaar Comp/ Cozaar Comp forte	daniel@vistor.is	535 7000
ratiopharm GmbH	Diuramin/ Diuramin mite/ Enalapril comp ratiopharm/ Valsartan/Hydrochlorothiazide ratiopharm	phv@alvogen.is	522 2900

Medical Valley Invest AB	Losartan/Hydrochlorothiazide Medical Valley	info@acare.is	517-7300
MediLink A/S	Hydromed	crisrina.teixeira@medilink.dk	535 7000
Boehringer Ingelheim International GmbH	MicardisPlus	julia@vistor.is	535 7000
Krka Sverige AB	Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka	phv@lyfis.is	534 3500

Heimildir:

[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.

Fyrir hönd markaðsleyfishafa

Ásta Friðriksdóttir

Ásta Friðriksdóttir
Markaðsstjóri Alvogen