

17.10.2018

Hydroklooritiatsidi ja ei-melanoomatyypisten ihosyöpien (tyvisolusyöpä, okasolusyöpä) riski

Hyvä terveydenhuollon ammattilainen

Tällä tiedotteella, jonka lähettämisestä on sovittu Euroopan lääkeviraston (EMA) ja Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean kanssa, hydroklooritiatsidia sisältävien valmisteiden myyntilupien haltijat haluavat tiedottaa teille seuraavaa:

Tiivistelmä

- Farmakoepidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet ei-melanoomatyypisten ihosyöpien (tyvisolusyöpä, okasolusyöpä) riskin suurenevan kumulatiivisen hydroklooritiatsidialtistuksen myötä.
- Potilaille, jotka käyttävät hydroklooritiatsidia pelkästään tai yhdistelmävalmisteissa, on kerrottava ei-melanoomatyypisten ihosyöpien riskistä. Lisäksi potilaita on kehoitettava tarkastamaan ihonsa säännöllisesti mahdollisten ihomuutosten ja aiempien ihomuutosten muuttumisen havaitsemiseksi sekä ilmoittamaan kaikista epäilyttävistä ihomuutoksista.
- Epäilyttävät ihomuutokset on tutkittava (mukaan lukien mahdolliset koepalojen histologiset tutkimukset).
- Potilaille on kerrottava, että heidän tulee rajoittaa altistumista auringonvalolle ja UV-säteille ja tarvittaessa suojautua niiltä asianmukaisesti ihosyöpäriskin minimoimiseksi.
- Hydroklooritiatsidin käytön huolellinen uudelleenarviointi voi olla tarpeen potilaille, joilla on ollut ihosyöpä.

Taustatietoa turvallisuutta koskevista huolenaiheista

Hydroklooritiatsidia sisältäviä lääkevalmisteita käytetään laajasti hypertension samoin kuin sydän-, maksa- ja munuaisperäisen turvotuksen sekä kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoitoon.

EMAn lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on arvioinut saatavilla olevia tietoja (kirjallisuus ja EudraVigilance-tietokanta). Kahdessa äskettäisessä farmakoepidemiologisessa tutkimuksessa, joissa käytettiin Tanskan kansallisia tietolähteitä (mukaan lukien Tanskan syöpärekisteri ja kansallinen reseptitietokanta), havaittiin kumulatiivinen annosriippuvainen yhteys hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisten ihosyöpien (tyvisolusyöpä, okasolusyöpä) välillä. Ei-melanoomatyypisten ihosyöpien syntymekanismi saattaa liittyä hydroklooritiatsidin valolle herkistäviin ominaisuuksiin.

Yhdessä tutkimuksessa [1] tutkimuspopulaationa oli 71 533 ihon tyvisolusyöpätapausta (ja 1 430 833 kaltaistettua verrokkia) sekä 8 629 ihon okasolusyöpätapausta (ja 172 462 kaltaistettua verrokkia). Runkas hydroklooritiatsidin käyttö (kumulatiivinen annos $\geq 50\,000$ mg) liitettiin vakioituun ristitulosuhteeseen (odds ratio), joka oli tyvisolusyövän osalta 1,29 (95 % luottamusväli [lv] 1,23–1,35) ja okasolusyövän osalta 3,98 (95 % lv 3,68–4,31). Kumulatiivinen annos-vastesuhde todettiin sekä tyvisolusyövän että okasolusyövän osalta. Esimerkiksi 50 000 mg:n kumulatiivinen annos vastaa 12,5 mg:n hydroklooritiatsidiannoksen käyttöä päivittäin 11 vuoden ajan.

Toisessa tutkimuksessa [2] havaittiin mahdollinen yhteys huulisyövän (okasolusyöpä) ja hydroklooritiatsidialtistuksen välillä. Tutkimuksessa tehtiin otanta riskijoukosta ja 633 huulisyöpätapausta (okasolusyöpä) kaltaistettiin 63 067 verrokin kanssa . Kumulatiivinen annos-vastesuhde osoitettiin vakioidulla ristitulosuhteella, joka oli hydroklooritiatsidia joskus käyttäneillä 2,1 (95 % lv 1,7–2,6), runsaasti (~ 25 000 mg) käyttäneillä 3,9 (3,0–4,9) ja suurimmalla kumulatiivisella annoksella (~ 100 000 mg) 7,7 (5,7–10,5).

Ei-melanoomatyypiset ihosyövät ovat harvinaisia. Niiden ilmaantuvuus riippuu suuresti ihon fenotyypistä ja muista tekijöistä, minkä vuoksi lähtötilanteen riskin suuruus ja ilmaantuvuus vaihtelevat eri maissa. Arvioitu ilmaantuvuus vaihtelee Euroopassa alueellisesti. Arvioiden mukaan 100 000 asukasta kohden ilmaantuu vuosittain 1–34 ihon okasolusyöpätapausta ja 30–150 ihon tyvisolusyöpätapausta. Kahden tanskalaisen epidemiologisen tutkimuksen tulosten perusteella tämä riski saattaa nousta okasolusyövän osalta noin 4–7,7-kertaiseksi ja tyvisolusyövän osalta noin 1,3-kertaiseksi kumulatiivisesta hydroklooritiatsidiannoksesta riippuen.

Kaikkien hydroklooritiatsidia sisältävien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedoihin ja pakkausselosteisiin lisätään tieto hydroklooritiatsidin käyttöön liittyvästä ei-melanoomatyypisen ihosyövän riskistä.

Raportointipyyntö

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista:

www-sivusto: www.fimea.fi

tai

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

Myyntiluvan haltijoiden yhteystiedot

Vaihtoehtoisesti epäillyt haittavaikutukset voi raportoida myös suoraan myyntiluvan haltijalle (ks. yhteystiedot alla).

Lisäkysymyksiin vastaa ja lisäinformaatiota antaa myyntiluvan haltija:

Yhtiö	Kauppanimi	Sähköpostiosoite	Puhelin
AstraZeneca Oy	Atacand Plus	MedicalInformation.AZNordic@astrazene.ca.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 International GmbH	MicardisPlus	medinfo.finland@boehringer-ingelheim.com	010 3102 800

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. Paikallinen edustaja: MSD Finland Oy	Cozaar Comp, Cozaar Comp Forte, Renitec Comp, Renitec Plus	Ilmoitukset epäillyistä haittavaikutuksista: finland.pharmacovigilance@merck.com Lääketieteellisissä kysymyksissä ja muissa mahdollisissa tiedusteluissa: 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

Yllä mainittujen yritysten lisäksi useilla geneeristen valmisteiden yrityksillä sekä rinnakkaismaahantuojilla on hydroklooritiatsidia sisältäviä valmisteita kaupan Suomessa.

Viitteet:

[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. 322322J Intern Med 2017; 282: 322–331.