

2018-10-15

## **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-

respons samband 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 (≥25 000 mg) och en oddskvot på 7,7 (5,7-10,5) för den högsta kumulativa dosen (≥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 till Läkemedelsverket (elektronisk blankett och instruktioner finns på [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)).

### **Kontakt med företagen**

Kontaktuppgifter vid frågor eller för ytterligare information:

<b>Företag</b>	<b>E-post</b>	<b>Telefon</b>
AstraZeneca AB	MedicalInformation.AZNordic@astrazeneca.com	08-553 260 00
Aurobindo Pharma (Malta) Ltd.	medinfo@orionpharma.com	08-623 64 40
Bayer AB	medinfo.scand@bayer.com	08-580 223 00
BGP Products AB	inform@mylan.se	08 555 227 07
Bluefish Pharmaceuticals AB	drugreaction@bluefishpharma.com	08-519 116 00
Boehringer Ingelheim AB	info.sto@boehringer-ingelheim.com	08-721 21 00
Evolan Pharma AB	pv@evolan.se	08-544 960 30
GxMed Nordic ApS	Regulatory@gxmednordic.com	+45 3977 5013
Juvisé Pharmaceuticals	info@biocodex.se	08 615 27 60
KRKA Sverige AB	info.SE@krka.biz	08-643 67 66
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB	medicinskinformation@clinicaltesting.se	08-578 135 00
Mylan AB	inform@mylan.se	08-555 227 50
Novartis Sverige AB	medinfo.se@novartis.com	08-732 3200

Orifarm Generics AB	Info@orifarm.com	040-680 02 60
Orion Pharma AB	medinfo@orionpharma.com	08-623 64 40
Pfizer AB	eumedinfo@pfizer.com	08-550 52000
Sandoz A/S & Hexal A/S	info.sverige@sandoz.com	+45 6 3951000
Sanofi AB	infoavd@sanofi.se	08-634 5000
STADA Nordic ApS	mail@stada.dk	+45 4 485 9999
Takeda Pharma AB	infosweden@takeda.com	08-731 28 00
Teva Sweden AB	safety.sweden@tevapharm.com	042-121 100

En fullständig lista över produkter innehållande hydroklortiazid samt innehavare av godkännande för försäljning finns tillgänglig på LäkeMedelsverkets hemsida.

På ovanstående företags vägnar,



Sofia Heigis

Vice President, Medical and Regulatory Affairs, Nordic-Baltic MC

AstraZeneca AB

#### 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] 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.