

Ohutusalane teabekiri

17.oktoober 2018

Hüdroklorotiasiid – risk mittemelanoomse nahavähi (basaalrakk-kartsinoomi, lamerakk-kartsinoomi) tekkeks

Lugupeetud tervishoiutöötaja

Hüdroklorotiasiidi sisaldavate ravimite müügiloa hoidjad kokkuleppel Euroopa Ravimiameti (EMA) ja Eesti Ravimiametiga soovivad Teid teavitada järgnevast:

Kokkuvõte

- Farmakoepidemioloogilised uuringud on näidanud mittemelanoomse nahavähi (*non-melanoma skin cancer*, NMSC) (basaalrakk-kartsinoomi, lamerakk-kartsinoomi) tekkeriski suurenemist hüdroklorotiasiidi suuremate kumulatiivsete annuste kasutamisel.
- Patsiente, kes saavad hüdroklorotiasiidi monoravina või kombinatsioonis teiste ravimitega, tuleb teavitada NMSC riskist ja soovitada, et nad kontrolliksid regulaarselt oma nahka uute haiguskollete tekke ja olemasolevate haiguskollete muutuste suhtes ning teavitaksid igasugustest kahtlastest nahamuutustest.
- Kahtlasi nahamuutusi tuleb uurida, sealhulgas tuleks biopsiamaterjal saata histoloogilisele uuringule.
- Patsientidele tuleb soovitada, et nad vähendaksid päikesevalguse ja UV-kiirguse käes veedetud aega ning kasutaksid päikesevalguse ja UV-kiirguse käes veedetud ajal piisavalt kaitsevahendeid, et viia miinimumini nahavähi tekkerisk.
- Samuti tuleks hüdroklorotiasiidravi vajadust uuesti hinnata patsientidel, kellel on varem esinenud nahavähk.

Ohutusalane lisateave

Hüdroklorotiasiidi sisaldavaid ravimeid kasutatakse laialdaselt hüpertensiooni, aga ka südame-, maksa- ja neeruhaigustest tingitud tursete või kroonilise südamepuudulikkuse raviks.

Euroopa Ravimiameti ravimiohutuse riskihindamise komitee (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC) uuris hindamisel olemasolevaid andmeallikaid (st kirjandust ja EudraVigilance andmebaasi). Kaks hiljutist farmakoepidemioloogilist uuringut, mille läbiviimisel kasutati Taani üleriigilisi andmeallikaid (sealhulgas Taani vähiregister ja riiklik retseptiravimite väljakirjutamise register) on näidanud kumulatiivsest annusest sõltuvat seost hüdroklorotiasiidi ja NMSC (basaalrakk-kartsinoomi, lamerakk-kartsinoomi) vahel. Hüdroklorotiasiidi valgustundlikkust põhjustav toime võib olla võimalik mehhanism NMSC tekkimisel.

Ühe uuringu [1] populatsioon koosnes 71 533 basaalrakk-kartsinoomi (*basal cell carcinoma*, BCC) ja 8629 lamerakk-kartsinoomi (*squamous cell carcinoma*, SCC) juhust, sobitatuna vastavalt 1 430 833 ja 172 462 üldpopulatsiooni kontrolljuhuga. Suurt hüdroklorotiasiidi kasutust (kumulatiivne annus $\geq 50\,000$ mg) seostati kohandatud riskisuhtega (*odds ratio*, OR) 1,29 (95% usaldusvahemik [CI]:

1,23...1,35) BCC ja 3,98 (95% CI: 3,68...4,31) SCC puhul. Seost kumulatiivse annusega täheldati nii BCC kui SCC puhul. 50 000 mg kumulatiivne annus vastab näiteks 12,5 mg hüdroklorotiasiidi manustamisele ööpäevas umbes 11 aasta jooksul.

Teine uuring [2] näitas võimalikku seost huulevähi (SCC) ja hüdroklorotiasiidi kasutamise vahel: 633 huulevähi (SCC) juhtu sobitati 63 067 üldpopulatsiooni kontrolljuhuga, hinnates üldpopulatsioonis tekkinud uusi juhte riskiaja vältel. Demonstreeriti seost kumulatiivse annusega: kohandatud riskisuhe (OR) oli 2,1 (95% CI: 1,7...2,6) ravimit kasutanutel, mis suurenes OR väärtuseni 3,9 (3,0...4,9) suure kasutuse (~25 000 mg) ja OR väärtuseni 7,7 (5,7...10,5) suurima kumulatiivse annuse (~100 000 mg) puhul.

NMSC on harv haigus. Haigestumuskordajad sõltuvad suuresti naha fenotüübist ja muudest teguritest, mis viivad erineva baasriski ja varieeruvate haigestumuskordajateni erinevates riikides. Hinnangulised haigestumuskordajad on Euroopa erinevates piirkondades erinevad: ligikaudu 1...34 juhtu 100 000 elaniku kohta aastas SCC puhul ja 30...150 juhtu 100 000 elaniku kohta aastas BCC puhul. Kahe Taani epidemioloogilise uuringu tulemuste põhjal võib SCC risk suureneda ligikaudu 4...7,7 korda ja BCC risk 1,3 korda sõltuvalt hüdroklorotiasiidi kumulatiivsest annusest.

Hüdroklorotiasiidi sisaldavate ravimite ravimi omaduste kokkuvõtted ja pakendi infolehed muudetakse, lisades hüdroklorotiasiidi kasutamisega seotud NMSC riski.

Eestis registreeritud hüdroklorotiasiidi sisaldavate ravimite toimeained ja nende kombinatsioonid on:

hüdroklorotiasiid; hüdroklorotiasiid/amiloriid; aliskireen/hüdroklorotiasiid; enalapriil/hüdroklorotiasiid; fosinopriil/hüdroklorotiasiid; irbesartaan/hüdroklorotiasiid; kandesartaan/hüdroklorotiasiid; losartaan/hüdroklorotiasiid; nebivolool/hüdroklorotiasiid; olmesartaanmedoksomiil/hüdroklorotiasiid; ramipriil/hüdroklorotiasiid; zofenopriil/hüdroklorotiasiid; telmisartaan/hüdroklorotiasiid; valsartaan/hüdroklorotiasiid; valsartaan/amlodipiin/hüdroklorotiasiid; olmesartaanmedoksomiil/amlodipiin/hüdroklorotiasiid

Kõik Eestis registreeritud hüdroklorotiasiidi sisaldavad ravimid on leitavad Ravimiameti registrist:

<http://www.ravimiamet.ee/humaanravimite-register>

Kõrvaltoimetest teatamise palve

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

Müügiloa hoidjate kontaktandmed

Müügiloa hoidja ja/või esindaja nimi ja aadress	E-post	Telefoninumber
AstraZeneca Eesti OÜ, Järvevana tee 9, 11314 Tallinn	riho.remmelgas@astrazeneca.com aina.laanesaar@astrazeneca.com	59079587 54511510
OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti, Paldiski mnt 29, Tallinn 10612	ee@berlin-chemie.com	667 5001
Boehringer Ingelheim International GmbH/Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG Eesti filiaal, Pärnu mnt. 141, 11314 Tallinn	mailis.meos@boehringer-ingelheim.com	612 8000

KRKA d.d., Novo mesto Eesti filiaal, Pärnu mnt. 141, 11314, Tallinn	pharmacovigilance.ee@krka.biz	667 1654
Merck Sharp & Dohme OÜ, A.H. Tammsaare tee 47, Tallinn	DPOC.Estonia@merck.com	614 4200
SIA Novartis Baltics Eesti filiaal, Pärnu mnt. 141, 11314, Tallinn	drugsafety.estonia@novartis.com	663 0810
PharmaSwiss Eesti OÜ, A.H. Tammsaare tee 47, Tallinn	Tonu.Heiberg@bauschhealth.com	682 7403
Sandoz d.d. Eesti filiaal, Pärnu maantee 105, 11313 Tallinn	drugsafety.estonia@novartis.com	665 2400
Sanofi-Aventis Estonia OÜ, Pärnu maantee 139 E/2, 11317 Tallinn	pharmacovigilance.estonia@sanofi.com	627 34 88
Zentiva Group, a.s. Eesti Filiaal, Tartu mnt 13, Tallinn 10145	PV-Estonia@zentiva.com	53010759
Teva Eesti/UAB Sicor Biotech Eesti filiaal, Hallivanamehe 4, 11317 Tallinn	tevaestonia@teva.ee	661 0801

Viited:

[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.