

November 2018

Wichtige sicherheitsrelevante Informationen

Präparate mit Wirkstoff Hydrochlorothiazid - Risiko für nicht-melanozytäre Malignome der Haut (Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom)

Die unterzeichnenden Zulassungsinhaberinnen möchten Sie in Absprache mit Swissmedic über die folgenden Sicherheitsinformationen betreffend den Gebrauch von Hydrochlorothiazid-haltigen Präparaten informieren:

Zusammenfassung

- **Pharmakoepidemiologische Studien haben ein erhöhtes Risiko für nicht-melanozytäre Malignome der Haut (NMSC) in Form von Basalzell- und Plattenepithelkarzinomen unter zunehmender kumulativer Exposition gegenüber Hydrochlorothiazid (HCTZ) gezeigt.**
- **Patienten, die HCTZ allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln anwenden, sind über das NMSC-Risiko aufzuklären und anzuweisen, ihre Haut regelmässig auf jegliche neu aufgetretenen Läsionen sowie Veränderungen vorhandener Läsionen zu kontrollieren und jegliche verdächtigen Hautveränderungen zu melden.**
- **Verdächtige Hautveränderungen sind zu untersuchen, gegebenenfalls mittels Biopsie und histologischer Analyse.**
- **Patienten sind anzuweisen, sich nur begrenzt Sonnenlicht und sonstiger UV-Strahlung auszusetzen und bei Sonnen-/UV-Exposition angemessenen Lichtschutz zu verwenden, um das Hautkrebsrisiko zu minimieren.**
- **Bei Patienten mit Malignomen der Haut in der Vorgeschichte ist die Anwendung von HCTZ möglicherweise sorgfältig zu überdenken.**

Hintergrundinformationen zu den Sicherheitsbedenken

HCTZ-haltige Präparate finden weithin Anwendung zur Behandlung von Hypertonie sowie von kardial, hepatisch und renal bedingtem Ödem und chronischer Herzinsuffizienz.

Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der EMA hat die verfügbaren Datenquellen (Literatur, EudraVigilance) ausgewertet. Zwei aktuelle pharmakoepidemiologische Studien auf Basis von landesweiten Datenquellen aus Dänemark (Danish Cancer Registry und National Prescription Registry) haben einen von der kumulativen Dosis abhängigen Zusammenhang zwischen HCTZ und NMSC (Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom) festgestellt. Die photosensibilisierende Wirkung von HCTZ könnte als potenzieller Mechanismus an der NMSC-Entwicklung beteiligt sein.

Eine Studie [1] schloss eine Population mit 71'553 Basalzellkarzinom (BCC)-Fällen und 8'629 Plattenepithelkarzinom (SCC)-Fällen und 1'430'883 bzw. 172'462 passende Populationskontrollen ein. Eine hohe HCTZ-Exposition (kumulative Dosis $\geq 50'000$ mg) war mit einer bereinigten Odds Ratio (OR) für BCC und SCC von 1,29 (95%-KI: 1,23–1,35) bzw. 3,98 (95%-KI: 3,68–4,31) assoziiert. Eine kumulative Dosis-Wirkungs-Beziehung wurde sowohl für BCC als auch für SCC beobachtet. Eine kumulative Dosis von 50'000 mg entspricht zum Beispiel der Einnahme einer täglichen Dosis von 12,5 mg HCTZ während rund 11 Jahren.

Eine weitere Studie [2] ergab einen möglichen Zusammenhang zwischen HCTZ und Lippenkarzinomen (SCC): 633 Fälle von Lippenkarzinomen wurden mit 63'067 passenden Populationskontrollen mittels «Risk Set Sampling»-Strategie verglichen. Eine kumulative Dosis-Wirkungs-Beziehung wurde gezeigt mit einem Anstieg der bereinigten OR von 2,1 (95%-KI: 1,7–2,6) bei Personen, die HCTZ mindestens einmal erhalten hatten, auf 3,9 (95%-KI: 3,0–4,9) bei hoher kumulativer Dosis ($\geq 25'000$ mg) und auf 7,7 (95%-KI: 5,7–10,5) bei der höchsten kumulativen Dosis ($\geq 100'000$ mg).

NMSC ist ein seltenes Ereignis. Die Inzidenzraten sind in hohem Masse abhängig vom Haut-Phänotyp und anderen Faktoren, woraus sich unterschiedliche Baseline-Risiken und variierende Inzidenzen in verschiedenen Ländern ergeben. Die geschätzten Inzidenzen variieren auch innerhalb Europas regional stark und werden beim SCC auf etwa 1 bis 34 Fälle pro 100'000 Einwohner pro Jahr und beim BCC auf 30 bis 150 Fälle pro 100'000 Einwohner pro Jahr geschätzt. Den beiden dänischen epidemiologischen Studien zufolge könnte das Risiko für SCC je nach kumulativer HCTZ-Dosis um den Faktor 4 bis 7,7 steigen und für BCC um den Faktor 1,3.

Die Fachinformationen und Packungsbeilagen aller betroffenen Produkte werden aktualisiert, um über das mit der Anwendung von HCTZ assoziierte NMSC-Risiko zu informieren.

Weitere Informationen

Die Zulassungsinhaberinnen werden in Abstimmung mit Swissmedic die Rubriken „Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen“ und „Unerwünschte Wirkungen“ der Fachinformation ihrer Präparate bezüglich Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom entsprechend ergänzen. Die Patienteninformationen werden ebenfalls entsprechend angepasst.

Die aktualisierten Arzneimittelinformationen werden auf der Website von Swissmedic unter www.swissmedicinfo.ch publiziert werden.

Aufruf zur Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Für Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) empfiehlt Swissmedic, das dafür entwickelte Meldeportal zu verwenden. Mit dem sogenannten Electronic Vigilance System (ELViS) können UAW gemeldet werden. Alle erforderlichen Informationen sind zu finden unter www.swissmedic.ch.

Firmenkontakte

Sollten Sie noch Fragen haben oder zusätzliche Informationen benötigen, wenden Sie sich bitte an die unten aufgeführten Zulassungsinhaberinnen:

Firma	Präparat	Tel/Fax/E-Mail/ Kontakt
AstraZeneca AG	Atacand plus, Tabletten, Pemzek PLUS, Tabletten, Zestoretic, Tabletten, Zestoretic mite, Tabletten	Tel: 041 725 75 75 Mail: patientsafety.ch@astrazeneca.com
Axapharm AG	Losartan HCT Axapharm, Filmtabletten, Valsartan HCT Axapharm, Filmtabletten	Tel: 041 766 83 83/70 Fax: 041 766 83 84 Mail: denise.utiger@axapharm.ch Denise Utiger Head of Regulatory Affairs
Bayer (Schweiz) AG	Kinzalplus, Tabletten	Tel: 044 465 83 80 Mail: medinfo@bayer.ch
BGP Products GmbH	Olmesartan HCT Mylan, Fimtabletten, Teveten plus, Filmtabletten	Tel: 041 768 48 48 Mail: pv.switzerland@mylan.com
Boehringer Ingelheim (Schweiz) GmbH	Micardis Plus, Tabletten	Tel: 061 295 25 25 siegfried.schoen@boehringer-ingelheim.com Prof. Dr. med. Siegfried Schön Medical Director
Daiichi Sankyo (Schweiz) AG	Olmotec Plus, Filmtabletten, Sevikar HCT, Filmtabletten	Tel: 043 433 33 10 Fax: 043 433 33 01 Mail: pharmacovigilance@daiichi-sankyo.ch Dr. med. vet. Daniel Staub
Dr. Grossmann AG, Pharmaca	Grodurex, Tabletten	Tel: 061 377 50 00 Fax: 061 377 50 50 Mail: juergen.schroeder@grossmannpharma.com Dr. Jürgen Schröder (QP)
Future Health Pharma GmbH	Rasilez HCT, Filmtabletten	Tel: 044 932 20 02 Mail: safety@futurehealth.ch

Helvepharm AG	Candesartan HCT Helvepharm, Tabletten, Enalapril HCT Helvepharm, Tabletten, Irbesartan HCT Zentiva, Filmtabletten, Lisinopril HCT Helvepharm, Tabletten, Losartan HCT Helvepharm, Filmtabletten, Ramipril HCT Zentiva, Tabletten, Telmisartan HCT Zentiva, Tabletten, Valsartan HCT Helvepharm, Filmtabletten	Tel: 052 547 00 21 Fax: 052 730 91 57 Mail: PV-Switzerland@zentiva.com Christoph Sutter, Local Pharmacovigilance Contact
Medius AG	Esidrex, Tabletten	Tel: 061 465 70 40 Mail: welcome@medius-ag.ch
A. Menarini AG	Nebilet plus, Filmtabletten, Vascord HCT, Filmtabletten, Votum plus, Filmtabletten	Tel: 044 307 40 50 Fax: 044 307 40 54 Mail: kstutz@menarini.ch Katrin Stutz Medical Advisor
Mepha Pharma AG	Amlodipin-Valsartan-HCT-Mepha, Filmtabletten, Bisoprolol-HCT-Mepha, Lactab Cansartan-Mepha plus, Tabletten, Co-Lisinopril-Mepha, Tabletten, Comilorid-Mepha, Tabletten, Co-Valtan-Mepha, Filmtabletten, Enalapril-HCT-Mepha, Tabletten, Eprotan-Mepha plus, Lactab, Fosinopril-HCT-Mepha, Tabletten, Irbesartan-HCT-Mepha, Lactab Losartan-HCT-Mepha, Lactab, Olmesartan-HCT-Mepha, Lactab, Ramipril-HCT-Mepha, Tabletten, Telmisartan-HCT-Mepha, Tabletten	Tel: 0800 00 55 88 Mail: MedizinSchweiz@mepha.ch
Merck (Schweiz) AG	Concor plus, Filmtabletten, Lodoz, Filmtabletten	Tel: 041 729 22 22 Mail: drug.safety.switzerland@merckgroup.com
MSD Merck Sharp & Dohme AG	Co-Reniten, Tabletten, Cosaar Plus, Filmtabletten, Moduretic, Tabletten	Tel: 058 618 30 30 Mail: dpoc_switzerland@merck.com
Novartis Pharma Schweiz AG	Cibadrex, Filmtabletten, Co-Diovan, Filmtabletten, Exforge HCT, Filmtabletten	Tel: 079 215 12 83 Mail: lukas.brand@novartis.com Dr. Lukas Brand Head Regulatory Affairs

Pfizer PFE Switzerland GmbH	Accuretic, Filmtabletten	Tel: 043 495 73 35 Mail: Thomas.Handschin@pfizer.com Dr. Thomas Handschin Senior Medical Advisor PEH
Roche Pharma (Schweiz) AG	Inhibace Plus, Filmtabletten	Tel: 061 715 42 28 Mail: kerstin.ebel@roche.com Dr. Kerstin Ebel, Director Medical Affairs
Sandoz Pharmaceuticals AG	Amlodipin Valsartan HCT Sandoz, Filmtabletten, Bilol comp., Filmtabletten, Captopril comp., Tabletten, Co-Candesartan Sandoz, Tabletten, Co-Epril, Tabletten, Co-Irbesartan Sandoz, Filmtabletten, Co-Losartan Sandoz, Filmtabletten, Co-Ramipril Sandoz, Tabletten, Co-Telmisartan Sandoz, Filmtabletten, Co-Valsartan Sandoz, Filmtabletten, Ecodurex, Tabletten, Epril Plus, Tabletten, Lisinopril comp., Tabletten, Olmesartan Plus Sandoz, Filmtabletten, Quiril comp., Filmtabletten	Tel: 0800 858 885 Fax: 0800 858 888 Mail: info.switzerland@sandoz.com
Sanofi-Aventis (Suisse) SA	CoAprovel, Filmtabletten, Triatec comp, Tabletten, Triatec comp mite, Tabletten	Tel: 079 662 24 26 Mail: bozena.polok@sanofi.com Bozena Polok Medical Manager Established Products
Spirig HealthCare AG	Co-Candesartan Spirig HC, Tabletten, Co-Candesartan Stada, Tabletten, Co-Enalapril Spirig HC, Tabletten, Co-Irbesartan Spirig HC, Filmtabletten, Co-Lisinopril Spirig HC, Tabletten, Co-Lisinopril Stada, Tabletten, Co-Losartan Spirig HC, Filmtabletten, Co-Olmesartan Spirig HC, Filmtabletten, Co-Telmisartan Spirig HC, Tabletten, Co-Valsartan Amlo Spirig HC, Filmtabletten, Co-Valsartan Spirig HC, Filmtabletten	Tel: 062 388 85 00 Fax: 062 388 85 85 Mail: info@spirig-healthcare.ch Dr. Yan Lachat Head Regulatory & Medical Affairs / QA
Takeda Pharma AG	Blopress Plus, Tabletten, Candesartan Plus Takeda, Tabletten	Tel: 055 451 52 97 Mail: info@takeda.ch

Mit freundlichen Grüßen,

Die Zulassungsinhaberinnen

AstraZeneca AG, Axapharm AG, Bayer (Schweiz) AG, BGP Products GmbH, Boehringer Ingelheim (Schweiz) GmbH, Daiichi Sankyo (Schweiz) AG, Dr. Grossmann AG, Pharmaca, Future Health Pharma GmbH, Helvepharm AG, Medius AG, A. Menarini AG, Mepha Pharma AG, Merck (Schweiz) AG, MSD Merck Sharp & Dohme AG, Novartis Pharma Schweiz AG, Pfizer PFE Switzerland GmbH, Roche Pharma (Schweiz) AG, Sandoz Pharmaceuticals AG, Sanofi-Aventis (Suisse) SA, Spirig HealthCare AG, Takeda Pharma AG

Referenzen:

[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.