

Novembre 2018

Informations importantes de sécurité

Produits contenant de l'hydrochlorothiazide comme principe actif- Risque de cancer de la peau non-mélanome (carcinome basocellulaire, carcinome épidermoïde)

En accord avec Swissmedic, les titulaires soussignés des autorisations de mise sur le marché des produits contenant de l'hydrochlorothiazide souhaitent vous communiquer les informations suivantes

Synthèse

- **Des études pharmaco-épidémiologiques ont mis en évidence un risque accru de cancer cutané non-mélanome (CCNM) (carcinome basocellulaire, carcinome épidermoïde) lors de l'exposition à des doses cumulées croissantes d'hydrochlorothiazide (HCTZ).**
- **Les patients prenant de l'HCTZ seul ou en association avec d'autres médicaments doivent être informés du risque de CCNM et il convient de leur conseiller de faire examiner leur peau régulièrement afin de détecter toute nouvelle lésion et toute modification d'une lésion existante, ainsi que de signaler toute lésion cutanée suspecte.**
- **Les lésions cutanées suspectes doivent être examinées, éventuellement au moyen d'un examen histologique de biopsies.**
- **Il convient de conseiller aux patients de limiter leur exposition à la lumière du soleil et aux rayons UV, et d'utiliser une protection adéquate lorsqu'ils s'exposent à la lumière du soleil et aux rayons UV, afin de réduire le risque de cancer cutané.**
- **Il peut également être nécessaire de reconsidérer attentivement l'utilisation d'HCTZ chez les patients ayant des antécédents de cancer cutané.**

Informations générales sur les préoccupations relatives à l'innocuité

Les produits pharmaceutiques contenant de l'HCTZ sont largement utilisés pour traiter l'hypertension, ainsi que les œdèmes d'origine cardiaque, hépatique et néphrogénique ou l'insuffisance cardiaque chronique.

Le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance de l'EMA (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) a évalué les sources de données disponibles (c'est-à-dire les publications, EudraVigilance). Deux études pharmaco-épidémiologiques récentes menées sur des sources de données concernant l'ensemble du Danemark (parmi lesquelles le registre du cancer danois et le registre national des prescriptions) ont révélé une association dose-dépendante et cumulative entre l'HCTZ et le CCNM (carcinome basocellulaire, carcinome épidermoïde). L'effet photosensibilisateur de l'HCTZ pourrait être le mécanisme à l'origine du CCNM.

L'une des études [1] a été menée dans une population regroupant 71 553 cas de carcinome basocellulaire (CBC) et 8 629 cas de carcinome épidermoïde (CE) auxquels on a fait correspondre 1 430 883 et 172 462 témoins, respectivement. Une utilisation d'HCTZ à doses élevées ($\geq 50\,000$ mg cumulés) a été associée à un rapport des cotes (RC) corrigé de 1,29 (intervalle de confiance (IC) à 95 % : 1,23-1,35) pour le CBC et 3,98 (IC à 95 % : 3,68-4,31) pour le CE. Une relation entre la dose cumulée et la réponse a été observée pour le CBC et le CE. Par exemple, une dose cumulée de 50 000 mg correspond à 12,5 mg d'HCTZ pris quotidiennement pendant environ 11 ans.

L'autre étude [2] a mis en évidence une possible association entre le cancer de la lèvre (CE) et l'exposition à l'HCTZ. 633 cas de cancer de la lèvre (CE) ont été associés à 63 067 témoins, à l'aide d'une stratégie d'échantillonnage dans l'ensemble de la population à risque (« risk-set »). Une relation entre la dose cumulée et la réponse a été démontrée avec un RC corrigé de 2,1 (IC à 95 % : 1,7-2,6) pour les utilisateurs réguliers d'HCTZ, le RC augmentant à 3,9 (3,0-4,9) pour une utilisation élevée ($\geq 25\,000$ mg) et à 7,7 (5,7-10,5) pour la dose cumulée la plus élevée ($\geq 100\,000$ mg).

Le CCNM est un événement rare. Les taux d'incidence dépendent dans une large mesure des phénotypes cutanés et d'autres facteurs, ce qui conduit à différents risques initiaux et à des taux d'incidence variables dans différents pays. Le taux estimé de l'incidence varie entre les différentes régions d'Europe. Il est estimé à environ 1 à 34 cas pour 100 000 habitants par an pour le CE et à 30 à 150 cas pour 100 000 habitants par an en ce qui concerne le CBC. Compte tenu des résultats des deux études épidémiologiques danoises, ce risque pourrait être multiplié par à peu près 4 à 7,7 pour le CE et 1,3 pour le CBC, en fonction de la dose cumulée d'HCTZ.

Le résumé des caractéristiques du produit et la notice d'emballage de tous les produits concernés seront mis à jour de manière à informer du risque de CCNM associé à l'utilisation d'HCTZ.

Informations supplémentaires

En accord avec Swissmedic, les titulaires des autorisations de mise sur le marché compléteront les rubriques « Mises en garde et précautions » et « Effets indésirables » des informations professionnelles de leur(s) produit(s) concernant les carcinomes basocellulaires et carcinomes épidermoïdes. Les informations destinées aux patients seront également adaptées.

Les informations mises à jour sur les médicaments seront publiées sur le site internet de Swissmedic sous www.swissmedicinfo.ch

Annnonce des effets indésirables

Pour le signalement de tout effet indésirable (EI), Swissmedic recommande aux personnes concernées d'utiliser l'outil de déclaration d'effets indésirables développé à cet effet. L'utilisation de l'Électronique Vigilance System (ElViS) permet de faire la déclaration des EI. Toutes les informations nécessaires sont disponibles sous www.swissmedic.ch.

Coordonnées des laboratoires

Si vous avez des questions ou si vous souhaitez plus d'informations, veuillez-vous adresser aux titulaires des autorisations de mise sur le marché indiquées ci-dessous:

Société	Produit	Tel/fax/mail/ Contact
AstraZeneca AG	Atacand plus, comprimés, Pemzek PLUS, comprimés, Zestoretic, comprimés, Zestoretic mite, comprimés	Tel: 041 725 75 75 Mail: patientsafety.ch@astrazeneca.com
Axapharm AG	Losartan HCT Axapharm, comprimés pelliculés, Valsartan HCT Axapharm, comprimés pelliculés,	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, comprimés	Tel: 044 465 83 80 Mail: medinfo@bayer.ch
BGP Products GmbH	Olmesartan HCT Mylan, comprimés filmés, Teveten plus, comprimés filmés	Tel: 041 768 48 48 Mail: pv.switzerland@mylan.com
Boehringer Ingelheim (Schweiz) GmbH	Micardis Plus, comprimés	Tel: 061 295 25 25 siegfried.schoen@boehringer-ingelheim.com Prof. Dr. med. Siegfried Schön Medical Director
Daiichi Sankyo (Schweiz) AG	Olmotec Plus, comprimés filmés, Sevikar HCT, comprimés filmés	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, comprimés	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, comprimés filmés	Tel: 044 932 20 02 Mail: safety@futurehealth.ch

Helvepharm AG	Candesartan HCT Helvepharm, comprimés, Enalapril HCT Helvepharm, comprimés, Irbesartan HCT Zentiva, comprimés filmés, Lisinopril HCT Helvepharm, comprimés, Losartan HCT Helvepharm, comprimés filmés, Ramipril HCT Zentiva, comprimés, Telmisartan HCT Zentiva, comprimés, Valsartan HCT Helvepharm, comprimés filmés	Tel: 052 547 00 21 Fax: 052 730 91 57 Mail: PV-Switzerland@zentiva.com Christoph Sutter, Local Pharmacovigilance Contact
Medius AG	Esidrex, comprimés	Tel: 061 465 70 40 Mail: welcome@medius-ag.ch
A. Menarini AG	Nebilet plus, comprimés filmés, Vascord HCT, comprimés filmés, Votum plus, comprimés filmés	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, comprimés filmés, Bisoprolol-HCT-Mepha, Lactab Cansartan-Mepha plus, comprimés, Co-Lisinopril-Mepha, comprimés, Comilorid-Mepha, comprimés, Co-Valtan-Mepha, comprimés filmés, Enalapril-HCT-Mepha, comprimés, Eprotan-Mepha plus, Lactab, Fosinopril-HCT-Mepha, comprimés, Irbesartan-HCT-Mepha, Lactab Losartan-HCT-Mepha, Lactab, Olmesartan-HCT-Mepha, Lactab, Ramipril-HCT-Mepha, comprimés, Telmisartan-HCT-Mepha, comprimés	Tel: 0800 00 55 88 Mail: MedizinSchweiz@mepha.ch
Merck (Schweiz) AG	Concor plus, comprimés filmés, Lodoz, comprimés filmés	Tel: 041 729 22 22 Mail: drug.safety.switzerland@merckgroup.com
MSD Merck Sharp & Dohme AG	Co-Reniten, comprimés, Cosaar Plus, comprimés filmés, Moduretic, comprimés	Tel: 058 618 30 30 Mail: dpoc_switzerland@merck.com
Novartis Pharma Schweiz AG	Cibadrex, comprimés filmés, Co-Diovan, comprimés filmés, Exforge HCT, comprimés filmés	Tel: 079 215 12 83 Mail: lukas.brand@novartis.com Dr. Lukas Brand Head Regulatory Affairs
Pfizer PFE Switzerland GmbH	Accuretic, comprimés filmés	Tel: 043 495 73 35 Mail: Thomas.Handschin@pfizer.com

		Dr. Thomas Handschin Senior Medical Advisor PEH
Roche Pharma (Schweiz) AG	Inhibace Plus, comprimés filmés	Tel: 061 715 42 28 Mail: kerstin.ebel@roche.com Dr. Kerstin Ebel Director Medical Affairs
Sandoz Pharmaceuticals AG	Amlodipin Valsartan HCT Sandoz, comprimés filmés, Bilol comp., comprimés filmés Captopril comp., comprimés, Co-Candesartan Sandoz, comprimés, Co-Epril, comprimés, Co-Irbesartan Sandoz, comprimés filmés, Co-Losartan Sandoz, comprimés filmés, Co-Ramipril Sandoz, comprimés, Co-Telmisartan Sandoz, comprimés filmés, Co-Valsartan Sandoz, comprimés filmés, Ecodurex, comprimés, Epril Plus, comprimés, Lisinopril comp., comprimés, Olmesartan Plus Sandoz, comprimés filmés, Quiril comp., comprimés filmés	Tel: 0800 858 885 Fax: 0800 858 888 Mail: info.switzerland@sandoz.com
Sanofi-Aventis (Suisse) SA	CoAprovel, comprimés filmés, Triatec comp, comprimés, Triatec comp mite, comprimés	Tel: 079 662 24 26 Mail: bozena.polok@sanofi.com Bozena Polok Medical Manager Established Products
Spirig HealthCare AG	Co-Candesartan Spirig HC, comprimés, Co-Candesartan Stada, comprimés, Co-Enalapril Spirig HC, comprimés filmés, Co-Irbesartan Spirig HC, comprimés filmés, Co-Lisinopril Spirig HC, comprimés, Co-Lisinopril Stada, comprimés, Co-Losartan Spirig HC, comprimés filmés, Co-Olmesartan Spirig HC, comprimés filmés, Co-Telmisartan Spirig HC, comprimés, Co-Valsartan Amlo Spirig HC, comprimés filmés, Co-Valsartan Spirig HC, comprimés filmés	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, comprimés, Candesartan Plus Takeda, comprimés	Tel: 055 451 52 97 Mail: info@takeda.ch

Sincères salutations

Les titulaires des autorisations de mise sur le marché

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

Références bibliographiques:

[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.