

Een Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) is een schrijven dat naar de gezondheidszorgbeoefenaars wordt gezonden door de farmaceutische firma's, om hen te informeren over mogelijke risico's, opgetreden tijdens het gebruik van bepaalde geneesmiddelen, alsook over de maatregelen of de aanbevelingen om deze risico's te beperken. De bedoeling van dit soort communicatie is de gezondheidszorgbeoefenaars zo goed mogelijk te informeren om de gebruiksveiligheid te verbeteren in het kader van het correct gebruik van geneesmiddelen. Voor de verspreiding dienen de firma's hun voorstel voor de DHPC voor te leggen aan de bevoegde autoriteiten ter goedkeuring.

Deze DHPC's zijn specifiek bestemd voor artsen en apothekers. Aangezien de DHPC's wel toegankelijk zijn voor het publiek, verzoeken wij patiënten die naar aanleiding van het vernemen van deze informatie vragen hebben, hun arts of apotheker te raadplegen.

Informatie verstrekt onder het gezag van het FAGG

Rechtstreekse mededeling aan de Gezondheidszorgbeoefenaars

17 Oktober 2018

Hydrochloorthiazide - risico op non-melanoma huidkanker (basaalcelcarcinoom, plaveiselcelcarcinoom)

Geachte Professor, Geachte Dokter, Geachte Apotheker,

In overeenkomst met het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA: European Medicines Agency), en het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG), willen de vergunninghouders voor het in de handel brengen van producten die hydrochloorthiazide bevatten u over het volgende informeren:

Samenvatting

- Farmaco-epidemiologische studies hebben aangetoond dat er een verhoogd risico bestaat op non-melanoma huidkanker (NMHK: non-melanoma huidkanker) (basaalcelcarcinoom, plaveiselcelcarcinoom) bij blootstelling aan toenemende cumulatieve doses hydrochloorthiazide (HCTZ).
- Patiënten die HCTZ gebruiken, afzonderlijk of in combinatie met andere geneesmiddelen, moeten worden geïnformeerd over het risico op NMHK en geadviseerd om hun huid regelmatig te controleren op zowel nieuwe laesies als veranderingen van bestaande laesies en om verdachte laesies te melden.
- Verdachte huidlaesies moeten worden onderzocht, mogelijk inclusief histologisch onderzoek van biopten.
- Patiënten moeten worden geadviseerd om blootstelling aan zonlicht en uv-straling te beperken en geschikte bescherming te gebruiken bij blootstelling aan zonlicht en uv-straling, om het risico op huidkanker te verkleinen.
- Het gebruik van HCTZ moet daarnaast zorgvuldig worden heroverwogen bij patiënten die eerder huidkanker hebben gehad.

Algemene informatie van het veiligheidsprobleem

Geneesmiddelen die HCTZ bevatten worden breed gebruikt voor de behandeling van zowel hoge bloeddruk als voor de behandeling van cardiaal, hepatisch en nefrogeen oedeem of voor de behandeling van chronisch hartfalen.

Het Europees geneesmiddelenbewakingscomité (PRAC: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) heeft de beschikbare gegevensbronnen bestudeerd (d.w.z. literatuur, EudraVigilance). Twee recente farmaco-epidemiologische studies, uitgevoerd in Deense nationale informatiebronnen (waaronder het "Danish Cancer Registry" en het "National Prescription Registry") hebben een cumulatief dosisafhankelijk verband aangetoond tussen HCTZ en NMHK (basaalcelcarcinoom, plaveiselcelcarcinoom). De fotosensibiliserende werking van HCTZ is een mogelijke oorzaak voor de ontwikkeling van NMHK.

Eén studie [1] omvatte een populatie van 71.533 casussen van basaalcelcarcinoom (BCC) en 8.629 casussen van plaveiselcelcarcinoom (PCC), gekoppeld aan controlepopulaties van respectievelijk 1.430.833 en 172.462. Een hoog HCTZ-gebruik (≥ 50.000 mg cumulatief) had verband met een aangepaste risicoratio (odds ratio, OR) van 1,29 (betrouwbaarheidsinterval (BI) van 95%: 1,23-1,35) voor BCC en 3,98 (95%-BI: 3,68-4,31) voor PCC. Een cumulatieve dosisafhankelijke relatie werd gevonden voor zowel BCC als PCC. Een cumulatieve dosis van 50.000 mg komt bijvoorbeeld overeen met een dagelijkse inname van 12,5 mg HCTZ gedurende ongeveer 11 jaar.

Een andere studie [2] toonde een mogelijk verband aan tussen lipkanker (PCC) en blootstelling aan HCTZ: 633 gevallen van lipkanker werden gekoppeld aan 63.067 controlepersonen, waarbij een risicosetsteekproefmethode werd gebruikt. Er werd een cumulatief dosisafhankelijk verband aangetoond, met een aangepaste OR van 2,1 (BI van 95%: 1,7-2,6) voor alle gebruikers, tot een OR van 3,9 (3,0-4,9) voor hoog gebruik (~ 25.000 mg) en een OR van 7,7 (5,7-10,5) voor de hoogste cumulatieve dosis (~ 100.000 mg).

NMHK komt zelden voor. De incidentie is sterk afhankelijk van huidfenotypen en andere factoren, waardoor er verschillende basislijnsrisico's en verschillende incidentiewaarden bestaan per land. De geschatte incidentie varieert per regio binnen Europa en wordt geschat op een incidentie van 1 tot 34 casussen per 100.000 inwoners per jaar voor PCC en 30 tot 150 per 100.000 inwoners per jaar voor BCC. Op basis van de resultaten van de beide Deense epidemiologische onderzoeken kan dit risico zo'n 4 tot 7,7 maal toenemen voor PCC en 1,3 maal voor BCC, afhankelijk van de cumulatieve dosis HCTZ.

De Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) en de bijsluiter van alle betrokken producten zal worden bijgewerkt met de informatie over het risico op NMHK bij gebruik van HCTZ.

Melding van bijwerkingen

Het is belangrijk om na de vergunning van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de baten-risicoverhouding van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd.

De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht de bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van geneesmiddelen die hydrochloorthiazide bevatten te melden aan de afdeling Vigilantie van het FAGG. Het melden kan online gebeuren via www.gelefiche-fichejaune.be of via de "papieren gele fiche" die op verzoek verkrijgbaar is bij het FAGG of die kan worden afgedrukt op de website van het FAGG, www.fagg.be. De ingevulde gele fiche kan per post verzonden worden naar het adres FAGG – afdeling Vigilantie – Eurostation II – Victor Hortaplein 40/40 – 1060 Brussel, per fax op het nummer 02/528.40.01, of per mail naar: adversedrugreactions@fagg.be.

Bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van deze geneesmiddelen kunnen ook worden gemeld aan de dienst farmacovigilantie van de betrokken firma's via de contactgegevens in bijlage 1.

Vraag voor bijkomende informatie

Indien u vragen heeft of informatie nodig heeft, kunt u contact opnemen met de personen/departementen hieronder vermeld.

Referenties:

[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.

Bijlage1: Lijst van de betrokken vergunningshouders, hun producten en contactgegevens

Informatie verstrekt onder het gezag van het FAGG in samenwerking met de houders van een vergunning voor het in de handel brengen

Hoogachtend,

| | |
|---|---|
|  AstraZeneca n.v./s.a. | |
| Apotex n.v. |  Bayer AG |
|  Boehringer Ingelheim |  DAIICHI SANKYO |
|  EG nv/sa |  KRKA |
|  Menarini Benelux N.V./S.A. |  Merck n.v./s.a. |
|  MSD | Mylan |

| | |
|--|---|
|  Novartis Pharma n.v./s.a. |  Pfizer |
|  Roche n.v. |  Sandoz n.v./s.a. |
|  Sanofi Belgium |  Teva Pharma Belgium n.v. |

Bijlage 1 : Lijst van de betrokken vergunningshouders, hun producten en contactgegevens

| Firma | Product(en) | Contact Pharmacovigilantie | Contact voor medische informatie |
|--------------|---|--|--|
| Sandoz nv/sa | Co-Bisoprolol Sandoz Co-Candesartan Sandoz Co-Enalapril Sandoz Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz Co-Lisinopril Sandoz Co-Losartan Sandoz Co-Olmesartan Sandoz Co-Ramipril Telmisartan/Hydrochloorthiazide Sandoz Co-Valsartan Sandoz | drug.safety_belgium@novartis.com Tel: 0800 94 368 Fax: +32 2 722 97 90 | medinfo.belgium@sandoz.com |
| EG nv/sa | Co-Bisoprolol EG Candesartan Plus HCT EG Co-Enalapril EG Irbesartan/HCT EG Co-Lisinopril EG Losartan Plus EG Olmesartan Plus HCT EG Telmisartan Plus HCT EG Co-Valsartan EG | phvig@eg.be Tel: +32 2 479 78 78 Fax: + 32 2 479 45 45 | Medical.information@eg.be |

| | | | |
|----------------------------------|--|--|---|
| Teva Pharma Belgium N.V. | Co-Bisoprolol Teva Co-Candesartan Teva Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva Co-Lisinopril Teva Co-Losartan Teva Telmisartan/HCTZ Teva Co-Bespres Co-Amiloride Teva | safety.belgium@tevabelgium.be Tel: + 32 2 820 73 73 | medinfo.belgium@tevabelgium.be Tel: + 32 2 820 73 73 |
| Merck n.v./s.a. | Emcoretic Lodoz | drug.safety.belux@merckgroup.com Tel: +32 2 686 07 11 Fax: +32 2 686 08 90 | Telephone: 02 686 07 11 e-mail: medical-info-be@merckgroup.com |
| KRKA | Candesartan/HCTZ Krka Olmesartan/HCTZ Krka Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka Ramipril/HCTZ Krka | pharmacovigilance.be@krka.biz Tel: 03/780.30.09 M: 0487/50.73.62 | pharmacovigilance.be@krka.biz |
| AstraZeneca NV/SA | Atacand Plus Zestoretic | PatientSafety.Belgium@astrazeneca.com Tel: +32 2 370 41 21 Fax: +32 2 370 49 61 | info.be@astrazeneca.com |
| Sanofi Belgium | Co-Aprovel Tritazide Sectrazide | pharmacovigilance.belgium@sanofi.com Tel: + 32 2 710 54 00 | info.belgium@sanofi.com Tel: +32 2 710 54 00 |
| Menarini Benelux N.V./S.A. | Belsar Plus Forzaten/HCT Hyporetic Nobiretic Zopranol Plus | drugsafety@menarini.be Tel.: +32 2 720 95 40 Fax: +32 2 709 08 63 | medical@menarini.be |

| | | | |
|-------------------------|--|---|---|
| DAIICHI SANKYO | Olmetec Plus Sevikar/HCT | pharmacovigilance@daiichi-sankyo.be Tel: +32 (0)473/35 36 51 Fax: +32 (0)10/48 95 89 | medinfo@daiichi-sankyo.be |
| Bayer AG | Kinzalkomb | Bayer SA-NV J.E.Mommaertsiaan 14 1831 Diegem (Machelen) e-mail: drugsafety.belux@bayer.com Tel: +32 2 535 65 62 Fax: +32 2 535 63 13 | Medinfo_belux@bayer.com |
| Boehringer Ingelheim | Micardis Plus | pv_local_belgium@boehringer-ingelheim.com Tel: +32 2 773 34 38 Fax: + 32 2 773 33 07 | Medinfo.belux@boehringer-ingelheim.com Tel: +32 2 773 33 33 |
| Novartis Pharma | Co-Diovane Exforge HCT | drug.safety_belgium@novartis.com Tel: 0800 94 368 Fax: +32 2 246.17.00 | belgium.infogate@novartis.com |
| Roche nv | Co-Inhibace | Tel. : +32 2 525 82 99 Fax : +32 2 525 84 66 Email : brussels.drug_safety@roche.com | Tel. : +32 2 525 82 99 Fax : +32 2 525 84 66 Email : brussels.medinfo@roche.com |
| Pfizer | Accuretic | BEL.AEReporting@pfizer.com BEL.AEReporting@pfizer.com Fax: 0800 78 614 | Tel: +32 (0)2 554 62 11 |
| MSD | Co-Renitec Cozaar Plus Cozaar Plus Forte Loortan Plus Loortan Plus Forte | pharmacovigilance.belux@merck.com Tel: + 32 2 373 42 11 Fax: + 32 2 332 13 79 | dpoc_belux@merck.com |

| | | | |
|--------|--|--|---|
| Mylan | Co-Bisoprolol Mylan Co-Candesartan Mylan Co-Lisinopril Mylan Maxsoten Mylan Teveten Plus | phv.belgium@mylan.be Tel: +32 2 658.61.23 | phv.belgium@mylan.be Tel: +32 2 658.61.23 |
| Apotex | Co-Losartan Apotex | DrugSafety.ApotexEurope@apotex.com Tel.: +31 71 565 77 11 | Info-Belgium@apotex.com Tel.: +32 2 475 35 40 |