

Schweizerisches Heilmittelinstitut
Abteilung Arzneimittelsicherheit, Einheit Risikomanagement
Hallerstrasse 7
3000 Bern 9

Baar, 07.02.2019

Safety Communication

Signalmeldung_Néo-Mercazole_(1) Risiko einer akuten Pankreatitis und (2) Verstärkung der Empfehlung zur Kontrazeption

ZL-Nr: 21037 Néo-Mercazole, Tabletten
ATC Code: H038801 IT Nr.: 07.04.3.
Abteilung Arzneimittelsicherheit, Einheit Risikomanagement

Sehr geehrte Damen und Herren

Am 29.11.2018 hatte der PRAC den Kommunikationsplan bezüglich der festgestellten Signale für Carbimazol- oder Thiazol (Synonym: Methimazol)- haltige Arzneimittel: (1) Risiko einer akuten Pankreatitis und (2) Verstärkung der Empfehlung zur Kontrazeption verabschiedet. Am 06.02.2019 haben die Zulassungsinhaberinnen in Deutschland in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in Deutschland entsprechend einen DHPC veröffentlicht und sie werden entsprechend Fach- und Patienteninformation überarbeiten, basierend auf folgendem Hintergrund:

(1) Risiko einer akuten Pankreatitis

.

Das Auftreten einer akuten Pankreatitis wurde nach einer Behandlung mit Carbimazol oder Thiamazol berichtet.

Die Behandlung mit Carbimazol oder Thiamazol sollte sofort beendet werden, wenn eine akute Pankreatitis auftritt.

Carbimazol oder Thiamazol dürfen bei Patienten mit einer anamnestisch bekannten akuten Pankreatitis in Folge der Behandlung mit Carbimazol oder Thiamazol nicht verabreicht werden, weil die erneute Anwendung zum Wiederauftreten einer akuten Pankreatitis mit einer verkürzten Zeit bis zum Krankheitsbeginn führen könnte.

(2) Verstärkung der Empfehlung zur Kontrazeption

Eine neue Bewertung der verfügbaren Evidenz aus epidemiologischen Studien und Fallberichten stärkt die Evidenz, dass Carbimazol und Thiamazol im Verdacht stehen, angeborene Fehlbildungen zu verursachen, wenn sie während der Schwangerschaft und insbesondere im ersten Trimester der Schwangerschaft und in hoher Dosierung verabreicht wurden.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen wirksame Methoden der Kontrazeption während einer Behandlung mit Carbimazol oder Thiamazol anwenden.

Ein Hyperthyreoidismus bei schwangeren Frauen sollte adäquat behandelt werden, um dem Auftreten schwerwiegender mütterlicher und fetaler Komplikationen vorzubeugen.

Carbimazol oder Thiamazol dürfen während einer Schwangerschaft nur nach der Durchführung einer strengen individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung und nur mit der niedrigsten wirksamen Dosis ohne zusätzliche Verabreichung von Schilddrüsenhormonen angewendet werden.

Es wird ein engmaschiges Monitoring von Mutter, Fetus und Neugeborenem empfohlen, falls Carbimazol oder Thiamazol während der Schwangerschaft angewendet werden.

Hintergrund der Sicherheitsinformationen, Allgemeine Informationen

Carbimazol-wird in der Schweiz angewendet zur:

- Behandlung der Hyperthyreose:
 - Basedow-Krankheit, vor allem in Fällen, in denen Radiojod und Thyreoidektomie kontraindiziert sind;
 - präoperative Vorbereitung zur Thyreoidektomie;
 - präoperative Behandlung eines toxischen Knotens oder einer mehrknotigen toxischen Struma;
 - Rezidive der Basedow-Krankheit nach subtotaler Thyreoidektomie;
 - Adjuvans oder Vorbehandlung zur Radiojodtherapie

Carbimazol ist ein Prodrug, das einer schnellen Verstoffwechslung zum aktiven Metaboliten Thiamazol unterliegt. Thiamazol ist der antithyreotische Wirkstoff, der durch eine Blockierung der Bildung von Schilddrüsenhormonen wirksam ist.

Risiko einer akuten Pankreatitis

Es gibt Berichte aus der Routineanwendung von Carbimazol-oder Thiamazol-haltigen Arzneimitteln über das Auftreten einer akuten Pankreatitis.

Das Vorliegen von Fallberichten über das wiederkehrende Auftreten einer akuten Pankreatitis mit einer verkürzten Zeit bis zum Krankheitsbeginn bei einer erneuten Anwendung von Carbimazol oder Thiamazol legt einen immunologischen Mechanismus nahe, wobei der Pathomechanismus schlecht verstanden ist.

Das sofortige Absetzen von Carbimazol-oder Thiamazol-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten notwendig, die eine akute Pankreatitis nach Anwendung von Carbimazol oder Thiamazol

entwickeln. Carbimazol oder Thiamazol dürfen nicht erneut eingenommen werden und die betreffenden Patienten sollten eine andere Therapie auf Basis einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung erhalten.

Jegliche zukünftige erneute Exposition gegenüber Carbimazol oder Thiamazol muss bei Patienten vermieden werden, die in der Vergangenheit eine akute Pankreatitis während der Anwendung von Carbimazol oder Thiamazol erlitten haben, weil dies zum Wiederauftreten einer potentiell lebensbedrohlichen akuten Pankreatitis mit verkürzter Zeit bis zum Krankheitsbeginn führen könnte.

Verstärkung der Empfehlung zur Kontrazeption

Eine neue Bewertung der verfügbaren Evidenz aus epidemiologischen Studien und Fallberichten stärkt die Evidenz, dass Carbimazol und Thiamazol mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von angeborenen Fehlbildungen verbunden sein können, insbesondere, wenn sie im ersten Trimester der Schwangerschaft und in hoher Dosierung verabreicht wurden.

Die berichteten Fehlbildungen beinhalten Aplasia cutis congenita (Fehlen eines Teils der Haut; oftmals lokal begrenzt auf dem Kopf), kraniofaziale Fehlbildungen (Choanalatresie, faziale Dismorphie), Defekte der Bauchdecke und des Gastrointestinaltrakts (Exomphalos/Omphalozele, Ösophagusatresie, Anomalie des omphalo-mesenterischen Ganges (Dottergang) und Ventrikelseptumdefekt.

Empfehlungen

Es wird deshalb empfohlen, dass Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit Carbimazol oder Thiamazol wirksame Methoden der Kontrazeption anwenden.

Die Anwendung von Carbimazol oder Thiamazol während der Schwangerschaft sollte Situationen vorbehalten sein, in denen eine definitive Therapie (Thyreoidektomie oder Radioiodtherapie) der zugrundeliegenden Erkrankung vor einer Schwangerschaft nicht anwendbar war oder es zum erstmaligen oder rezidierten Auftreten während der Schwangerschaft kam.

Carbimazol und Thiamazol dürfen während der Schwangerschaft nur nach einer strengen individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung und nur mit der niedrigsten wirksamen Dosis ohne zusätzliche Verabreichung von Schilddrüsenhormonen angewendet werden.

Es wird ein engmaschiges Monitoring von Mutter, Fetus und Neugeborenem empfohlen, falls Carbimazol oder Thiamazol während der Schwangerschaft angewendet werden

Der PRAC empfiehlt zum einen die Aussendung eines DHPC und zum anderen eine Überarbeitung der Fach- und Patienteninformation mit folgendem Wortlaut für (1) & (2):

(1) Risiko einer akuten Pankreatitis

Fachinformation

Kapitel 4.3 Gegenanzeigen (entspricht CH FI Kapitel Kontraindikationen)

Patienten mit Vergangenheit einer akuten Pankreatitis nach der Anwendung von Carbimazol oder seinem aktiven Metaboliten Thiamazol.

Kapitel 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen für die Anwendung (entspricht CH FI Kapitel Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen)

Es gab post-marketing Berichte einer akuten Pankreatitis in Patienten, die Carbimazol oder den aktiven Metaboliten Thiamazol erhalten hatten. Wenn eine akute Pankreatitis auftritt soll die Gabe von Carbimazol unverzüglich gestoppt werden. Carbimazol darf nicht bei Patienten angewendet werden, die in der Vergangenheit eine akute Pankreatitis hatten nach der Gabe von Carbimazol oder seinem aktiven Metaboliten Thiamazol. Eine erneute Exposition kann zu einem Wiederauftreten der akuten Pankreatitis führen innerhalb kürzerer Zeit als beim ersten Auftreten.

Kapitel 4.8 Nebenwirkungen (entspricht CH FI Kapitel unerwünschte Wirkungen)

Unter SOC „gastrointestinale Störungen“ mit Häufigkeit unbekannt: Akute Pankreatitis

Patienteninformation

Kapitel 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von „Arzneimittelname“ beachten? „Arzneimittelname“ darf nicht eingenommen werden, (entspricht CH PI Kapitel Wann darf Néo-Mercazole nicht angewendet werden?)

„Arzneimittelname“ darf nicht eingenommen werden,

wenn Sie eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse hatten (akute Pankreatitis) nach der Einnahme von Carbimazol oder Thiamazol in der Vergangenheit.

Kapitel 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von „Arzneimittelname“ beachten? Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen, (entspricht CH PI Kapitel Wann ist bei der Einnahme/Anwendung von Néo-Mercazole Vorsicht geboten?)

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt, wenn Sie Fieber und Bauchschmerzen bekommen. Dies könnten Anzeichen einer beginnenden Entzündung der Bauchspeicheldrüse (akute Pankreatitis) sein und „Arzneimittelname“ muss abgesetzt werden.

Kapitel 4 Welche Nebenwirkungen sind möglich? (entspricht CH PI Kapitel Welche Nebenwirkungen kann Néo-Mercazole haben?)

Unbekannt (Häufigkeit aus den verfügbaren Informationen nicht bestimmbar)
Entzündung der Bauchspeicheldrüse (akute Pankreatitis)

(2) Verstärkung der Empfehlung zur Kontrazeption

Fachinformation

Kapitel 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen für die Anwendung (entspricht CH FI Kapitel Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen)

Frauen im gebärfähigen Alter und Schwangerschaft

Frauen im gebärfähigen Alter haben effektive Kontrazeptiva zu benützen während der Behandlung. Eine Anwendung von Carbimazol in schwangeren Frauen sollte nur nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Wird Carbimazol während der Schwangerschaft angewendet sollte stets die niedrigste wirksame Dosis von ohne Zugabe von weiteren Thyroidhormonen verwendet werden. Eine enge mütterliche, fötale und neonatale Überwachung ist erforderlich.

Kapitel 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (entspricht CH FI Kapitel Schwangerschaft, Stillzeit)

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter haben effektive Kontrazeptiva zu benützen während der Behandlung.

Schwangerschaft

Eine Hyperthyreose während der Schwangerschaft muss adäquat behandelt werden um schwerwiegende Komplikationen seitens der Mutter oder des Fötus zu verhindern.

Carbimazol, passiert die Plazentaschranke.

Basierend auf Erfahrungen beim Menschen aus epidemiologischen Studien und durch Spontanmeldungen, wird Carbimazol verdächtig, kongenitale Fehlbildungen zu verursachen vor allem während der Anwendung von hohen Dosen im ersten Trimenons der Schwangerschaft.

Gemeldete Missbildungen umfassen Aplasia cutis, craniofaziale Missbildungen (z.B. Choanalatresie, Gesichtsanomalien), Omphalozele, Oesophagusatresie, Anomalien des Ductus omphaloentericus und Ventrikelseptumsdefekte.

Carbimazol darf nur nach einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen und nur unter der niedrigsten wirksamen Dosis ohne Zugabe von weiteren Schilddrüsenhormonen. Wird Carbimazol während der Schwangerschaft angewendet ist eine enge mütterliche, fötale und neonatale Überwachung empfohlen.

Patienteninformation

Kapitel 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von "Arzneimittelname" beachten?
Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen (entspricht CH PI Kapitel Wann ist bei der Einnahme/Anwendung von Néo-Mercazole Vorsicht geboten?)

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

«Arzneimittelname» kann Schäden am ungeborenen Kind verursachen. Wenn Sie im gebärfähigen Alter sind müssen Sie zuverlässige Kontrazeptiva verwenden von dem Zeitpunkt wo Sie mit der Behandlung beginnen und während der gesamten Behandlungsdauer.

Kapitel 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von "Arzneimittelname" beachten?
Schwangerschaft (entspricht CH PI Kapitel Darf Néo-Mercazole während einer Schwangerschaft oder in der Stillzeit eingenommen/angewendet werden?)

Schwangerschaft

«Arzneimittelname» kann Schäden am ungeborenen Kind verursachen. Wenn Sie im gebärfähigen Alter sind müssen Sie zuverlässige Kontrazeptiva verwenden von dem Zeitpunkt wo Sie mit der Behandlung beginnen und während der gesamten Behandlungsdauer.

Wenn Sie schwanger sind, glauben schwanger zu sein oder es werden möchten, wenden Sie sich unbedingt an Ihren Arzt resp. Ärztin. Die Behandlung mit «Arzneimittelname» kann fortgesetzt werden während der Schwangerschaft, wenn der potentielle Nutzen das Risiko für Sie und Ihr ungeborenes Kind überwiegt.

Beurteilung für die Schweiz

Ein Review der ADR Reports von Néo-Mercazole in der Schweiz in den letzten 10 Jahren (2008 – 2018) ergab keinen einzigen Fall, in dem Pankreatitis oder eine kongenitale Missbildung als ADR gemeldet wurde (Siehe unterstehende Tabelle und separat als Anhang).

Number	Tracking No	Product	API	Day 0	Reporter	Serious	Listed	Relatedness	ADR
1	PV 2008-01-01	Néo-Mercazole	Carbimazole	25.01.2008	Swissmedic	no	no	probable	Oedema
2	PV 2008-02-02	Néo-Mercazole	Carbimazole	19.02.2008	Swissmedic	no	no	unlikely	Agitation, Sleep disorder
3	PV 2009-02-01	Néo-Mercazole	Carbimazole	06.02.2009	Swissmedic	yes	yes	possible	international normalised ratio increased
4	PV 2009-06-02	Néo-Mercazole	Carbimazole	29.06.2009	Swissmedic	yes	no	unlikely	Cyanosis neonatal, Hypotonia neonatal, respiratory distress syndrome neonatal, drug exposure n pregnancy, drug exposure before pregnancy
5	PV 2010-07-01	Néo-Mercazole	Carbimazole	23.07.2010	Swissmedic	yes	yes	likely	Salivary gland enlargement
6	PV 2010-07-02	Néo-Mercazole	Carbimazole	03.08.2010	Swissmedic	yes	yes	likely	Agranulocytosis, Pneumonitis, Sepsis, Respiratory Distress Syndrome, Myopathy, Polyneuropathy
7	PV 2010-10-01	Néo-Mercazole	Carbimazole	21.10.2010	Swissmedic	yes	yes	possible	Sialoadentitis
8	PV 2011-01-01	Néo-Mercazole	Carbimazole	19.01.2011	Swissmedic	yes	yes	possible	Pancytopenia, GI haemorrhage, Myocardial infarction
9	PV 2011-07-02	Néo-Mercazole	Carbimazole	28.07.2011	Swissmedic	yes	no	possible	Hyposmia
10	PV 2012-03-01	Néo-Mercazole	Carbimazole	16.03.2012	Swissmedic	yes	yes	probable	Agranulocytosis, Fever, Furunculosis, Throat Infection
11	PV 2012-12-03	Néo-Mercazole	Carbimazole	19.12.2012	Swissmedic	yes	yes	possible	Thyrotoxicosis (hyperthyroidism), Drug exposure in pregnancy
12	PV 2013-02-01	Néo-Mercazole	Carbimazole	21.02.2013	Swissmedic	yes	yes	probable	Agranulocytose
13	PV 2013-04-02	Néo-Mercazole	Carbimazole	26.04.2013	Swissmedic	yes	yes	probable	Neutropenic sepsis
14	PV 2014-02-01	Néo-Mercazole	Carbimazole	21.02.2014	Swissmedic	yes	yes	unlikely, unlikely, probable/likely, probable/likely, probable/likely	Hyperthyroidism, Thyrotoxicosis, Agranulocytosis, Enterobacter septicemi, Catheter related septi
15	PV 2014-04-02	Néo-Mercazole	Carbimazole	07.04.2014	HCP	no	yes	likely	Headaches
16	PV-2014-12-05	Néo-Mercazole	Carbimazole	10.12.2014	Swissmedic	yes	yes	possible	Musculoskeletal pain, Osteoarticular pain
17	PV 2015-03-01	Néo-Mercazole	Carbimazole	06.03.2015	Literature	yes	yes	possible	Antithyroid arthritis syndrome
18	PV 2015-04-03	Néo-Mercazole	Carbimazole	20.04.2015	HCP	no	yes	possible	Urticaria
19	PV-2015-05-04	Néo-Mercazole	Carbimazole	13.05.2015	Swissmedic	no	yes	possible	Thyroid function test
20	PV-2015-12-06	Néo-Mercazole	Carbimazole	07.12.2015	Swissmedic	yes	yes	probable/likely	Neutropenic Fever
21	PV-2016-01-01	Néo-Mercazole	Carbimazole	22.01.2016	Swissmedic	yes	yes	probable/likely, possible, possible	Agranulocytosis, Elevated liver enzymes, Pharyngitis nos
22	PV-2016-04-02	Néo-Mercazole	Carbimazole	25.04.2016	Swissmedic	yes	yes	possible	Pulmonary alveolar hem
23	PV-2016-05-03	Néo-Mercazole	Carbimazole	10.05.2016	Swissmedic	yes	yes	probable/likely	Fever, Agranulocytosis, Leukopenia, Anaemia, Lymphopenia
24	PV-2016-06-04	Néo-Mercazole	Carbimazole	27.05.2016	Swissmedic	yes	yes	possible	Neutropenia, Agranulocytosis
25	PV-2016-07-05	Néo-Mercazole	Carbimazole	21.07.2016	Swissmedic	yes	yes	possible	Hepatic insufficiency
26	PV-2016-12-06	Néo-Mercazole	Carbimazole	05.12.2016	Physician	yes	no	possible	Disorder sperm, Spermatozoa abnormal
27	PV-2018-0005	Néo-Mercazole	Carbimazole	27.04.2018	License Holder	yes	yes	possible	glomerulonephritis, metabolic acidosis
28	PV-2018-0016	Néo-Mercazole	Carbimazole	27.08.2018	Patient	no	no	possible	lid edema, eye pain
29	PV-2018-0020	Néo-Mercazole	Carbimazole	18.09.2018	Swissmedic	yes	yes	probably/likely	Agranulocytosis, Gastrointestinal infection
30	PV-2018-0036	Néo-Mercazole	Carbimazole	12.12.2018	Swissmedic	yes	yes	possible	Hepatitis

Die Schweizer Fachinformation enthält bisher keinen Hinweis auf das Risiko einer akuten Pankreatitis, hingegen wird im Kapitel Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen sowie unter Schwangerschaft und Stillzeit darauf hingewiesen, dass die Anwendung von Carbimazol bei Frauen im gebärfähigen Alter nur nach einer Beurteilung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses erfolgen soll. Zudem wird auch auf die nötige Massnahme einer Kontrazeption aufmerksam gemacht sowie des Risikos von schwerwiegenden Komplikationen während der Schwangerschaft und gleichzeitiger Einnahme von Néo-Mercazole.

Die Patienteninformation enthält den Hinweis, dass Néo-Mercazole bei Schwangerschaft nur nach ausdrücklicher Rücksprache mit dem Arzt eingenommen werden darf. Der Hinweis auf die Gefahr einer akuten Pankreatitis fehlt.

Obwohl in der Schweiz in den letzten 10 Jahren kein einziger Fall weder einer akuten Pankreatitis noch einer kongenitalen Missbildung eines Neugeborenen aufgrund der Einnahme von Néo-Mercazole gemeldet wurde, erachten wir die vorgeschlagenen Massnahmen des PRAC aufgrund der Erfahrung in der EU als sinnvoll, und befürworten sowohl die Aussendung einer wichtigen sicherheitsrelevanten Mitteilung zu Néo-Mercazole als auch die Überarbeitung der Fach- und Patienteninformation analog des Wortlautes des PRAC.

CH Fachinformation: Stand der Information März 2016**(1) Risiko einer akuten Pankreatitis***Kapitel Kontraindikationen**Aufnahme des Textes:*

Patienten mit Vergangenheit einer akuten Pankreatitis nach der Anwendung von Carbimazol oder seinem aktiven Metaboliten Thiamazol

*Kapitel Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen**Aufnahme des Textes:*

Es gab post-marketing Berichte einer akuten Pankreatitis in Patienten, die Carbimazol oder den aktiven Metaboliten Thiamazol erhalten hatten. Wenn eine akute Pankreatitis auftritt soll die Gabe von Carbimazol unverzüglich gestoppt werden. Carbimazol darf nicht bei Patienten angewendet werden, die in der Vergangenheit eine akute Pankreatitis hatten nach der Gabe von Carbimazol oder seinem aktiven Metaboliten Thiamazol. Eine erneute Exposition kann zu einem Wiederauftreten der akuten Pankreatitis führen innerhalb kürzerer Zeit als beim ersten Auftreten.

*Kapitel unerwünschte Wirkungen**Unter SOC „gastrointestinale Störungen“*

Häufigkeit unbekannt: Akute Pankreatitis

(2) Verstärkung der Empfehlung zur Kontrazeption*Kapitel Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen**Weitere Vorsichtsmassnahmen*

Änderung des bisherigen Textes: «Die Anwendung von Carbimazol bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte nur nach sorgfältiger Beurteilung des individuellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses erfolgen (siehe «Schwangerschaft/Stillzeit»)), in.

Frauen im gebärfähigen Alter haben effektive Kontrazeptiva zu benutzen während der Behandlung. Eine Anwendung von Carbimazol in schwangeren Frauen sollte nur nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Wird Carbimazol während der Schwangerschaft angewendet sollte stets die niedrigste wirksame Dosis von ohne Zugabe von weiteren Thyroidhormonen verwendet werden. Eine enge mütterliche, fötale und neonatale Überwachung ist erforderlich.

*Kapitel Schwangerschaft, Stillzeit**Schwangerschaft*

Néo-Mercazole sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen die Risiken überwiegt. Tritt unter der Behandlung mit Néo-Mercazole eine Schwangerschaft ein oder wird eine solche vermutet, sollte umgehend der Arzt/die Aerztin konsultiert werden. Während des ersten Trimenons sollte auf die Anwendung von Néo-Mercazole möglichst vollständig verzichtet werden (siehe unten).

- **Abschnitt soll so beibehalten werden.**

Eine unbehandelte Hyperthyreose während der Schwangerschaft kann zu schwerwiegenden Komplikationen (wie Frühgeburten oder Missbildungen) führen. Gegebenenfalls (d.h. falls nicht vor Eintritt der Schwangerschaft eine definitive Therapie der Hyperthyreose z.B. mittels Schilddrüsenresektion möglich ist) muss daher eine thyreostatische Therapie auch während der Schwangerschaft fortgeführt werden.

- **Abschnitt soll so beibehalten werden.**

Thiamazol, der aktive Hauptmetabolit von Carbimazol, passiert die Plazentaschranke und erreicht im fetalen Blut vergleichbare Konzentrationen wie im mütterlichen Serum. Bei nicht angemessener Dosierung kann dies zu Struma und Hypothyreose (Kretinismus) beim ungeborenen Kind sowie zu einem erniedrigten Geburtsgewicht führen.

- **Abschnitt soll so beibehalten werden.**

Darüber hinaus wurden unter Behandlung mit Thyreostatika kongenitale Anomalien beobachtet. Neben einer partiellen Aplasia cutis im Kopfbereich, welche meist nach wenigen Wochen spontan abheilt, wurde dabei - unter hochdosierter Therapie während den ersten Schwangerschaftswochen - über ein spezifisches Missbildungsmuster berichtet. Dieses umfasst z.B. Choanalatresie, Gesichtsanomalien, Oesophagusatresie und hypoplastische Brustwarzen sowie eine verzögerte geistige und motorische Entwicklung. Andere Studien fanden hingegen nach der Anwendung von Thyreostatika während der Schwangerschaft weder kongenitale Anomalien noch eine Beeinflussung der Schilddrüsenentwicklung oder der physischen und intellektuellen Entwicklung der Kinder.

Abschnitt soll wie folgt geändert werden:

Basierend auf Erfahrungen beim Menschen aus epidemiologischen Studien und durch Spontanmeldungen, wird Carbimazol verdächtig, kongenitale Fehlbildungen zu verursachen vor allem während der Anwendung von hohen Dosen im ersten Trimenon der Schwangerschaft. Gemeldete Missbildungen umfassen Aplasia cutis, craniofaziale Missbildungen (z.B. Choanalatresie, Gesichtsanomalien), Omphalozele, Oesophagusatresie, Anomalien des Ductus omphaloentericus, Ventrikelseptumsdefekte, hypoplastische Brustwarzen sowie eine verzögerte geistige und motorische Entwicklung. ~~Andere Studien fanden hingegen nach der Anwendung von Thyreostatika während der Schwangerschaft weder kongenitale Anomalien noch eine Beeinflussung der Schilddrüsenentwicklung oder der physischen und intellektuellen Entwicklung der Kinder~~

Da die vorliegenden Daten einen Kausalzusammenhang mit den beobachteten Veränderungen nicht ausschliessen lassen, darf Néo-Merczole während der Schwangerschaft nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und unter engmaschiger Kontrolle der Schilddrüsenfunktion angewendet werden. Dabei sollte stets die niedrigst mögliche Dosierung angewendet werden, welche zur Normalisierung der Stoffwechsellage bei der Mutter notwendig ist (d.h. das TSH sollte noch geringfügig supprimiert und T3 und T4 leichtgradig erhöht sein). Aufgrund seines geringeren Risikos für kongenitale Anomalien sollte die Therapie während des ersten Schwangerschaftstrimenons möglichst mit Propylthiouracil durchgeführt werden. Nach Abschluss der Organogenese sollte Propylthiouracil jedoch wegen seiner potentiellen Hepatotoxizität abgesetzt und durch Carbimazol ersetzt werden.

Abschnitt soll wie folgt geändert werden:

~~Da die vorliegenden Daten einen Kausalzusammenhang mit den beobachteten Veränderungen nicht ausschliessen lassen, darf~~ Néo-Mercazole darf während der Schwangerschaft nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und unter engmaschiger Kontrolle der Schilddrüsenfunktion angewendet werden. Dabei sollte stets die niedrigst mögliche Dosierung angewendet werden, welche zur Normalisierung der Stoffwechsellage bei der Mutter notwendig ist (d.h. das TSH sollte noch geringfügig supprimiert und T3 und T4 leichtgradig erhöht sein). Aufgrund seines geringeren Risikos für kongenitale Anomalien sollte die Therapie während des ersten Schwangerschaftstrimenons möglichst mit Propylthiouracil durchgeführt werden. Nach Abschluss der Organogenese sollte Propylthiouracil jedoch wegen seiner potentiellen Hepatotoxizität abgesetzt und durch Carbimazol ersetzt werden.

Wird Carbimazol während der Schwangerschaft angewendet ist eine enge mütterliche, fötale und neonatale Überwachung empfohlen.

Die Kombinationsbehandlung mit Carbimazol und Schilddrüsenhormonen ist während der Schwangerschaft (aufgrund der benötigten höheren Carbimazol-Dosis) kontraindiziert.

Bei Frauen im gebärfähigen Alter, welche keine wirksamen Kontrazeptionsmethoden anwenden, sollte eine Anwendung von Néo-Mercazole ebenfalls nur nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Falls eine Patientin während der Einnahme von Néo-Mercazole schwanger wird, muss sie auf die Gefahren für das ungeborene Kind aufmerksam gemacht werden.

- **Abschnitte sollen so beibehalten werden.**

CH Patienteninformation: Stand der Information März 2016

(1) Risiko einer akuten Pankreatitis

Kapitel Wann darf Néo-Mercazole nicht angewendet werden?

Ergänzung des Kapitels mit:

wenn Sie eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse hatten (akute Pankreatitis) nach der Einnahme von Carbimazol oder Thiamazol in der Vergangenheit.

Kapitel Wann ist bei der Einnahme/Anwendung von Néo-Mercazole Vorsicht geboten?

Ergänzung des Abschnittes «Konsultieren Sie Ihren Arzt bzw. Ihre Ärztin unverzüglich, wenn eines der folgenden Symptome auftritt: »

Fieber und Bauchschmerzen. Dies könnten Anzeichen einer beginnenden Entzündung der Bauchspeicheldrüse (akute Pankreatitis) sein und Néo-Mercazole müsste abgesetzt werden

Kapitel Welche Nebenwirkungen kann Néo-Mercazole haben?

Aufnahme von:

Unbekannt (Häufigkeit aus den verfügbaren Informationen nicht bestimmbar)
Entzündung der Bauchspeicheldrüse (akute Pankreatitis)



(2) Verstärkung der Empfehlung zur Kontrazeption

Kapitel Wann ist bei der Einnahme/Anwendung von Néo-Mercazole Vorsicht geboten?

Ergänzung des Kapitels mit:

Néo-Mercazole kann Schäden am ungeborenen Kind verursachen. Wenn Sie im gebärfähigen Alter sind müssen Sie zuverlässige Kontrazeptiva verwenden von dem Zeitpunkt wo Sie mit der Behandlung beginnen und während der gesamten Behandlungsdauer.

Kapitel Darf Néo-Mercazole während einer Schwangerschaft oder in der Stillzeit eingenommen/angewendet werden?

Änderung des bisherigen Textes: «Dieses Arzneimittel darf während der Schwangerschaft nur nach ausdrücklicher Rücksprache mit dem Arzt resp. der Ärztin eingenommen werden, denn es besteht in seltenen Fällen das Risiko schwerer Entwicklungsstörungen für das ungeborene Kind. Wenden Sie sich unbedingt an Ihren Arzt resp. Ärztin, wenn Sie schwanger sind, glauben schwanger zu sein oder es werden möchten. » in:

Néo-Mercazole kann Schäden am ungeborenen Kind verursachen. Wenn Sie im gebärfähigen Alter sind müssen Sie zuverlässige Kontrazeptiva verwenden von dem Zeitpunkt wo Sie mit der Behandlung beginnen und während der gesamten Behandlungsdauer.
Wenn Sie schwanger sind, glauben schwanger zu sein oder es werden möchten, wenden Sie sich unbedingt an Ihren Arzt resp. Ihre Ärztin. Die Behandlung mit Néo-Mercazole kann nach ausdrücklicher Rücksprache mit Ihrem Arzt resp. Ihrer Ärztin fortgesetzt werden während der Schwangerschaft, wenn der potentielle Nutzen das Risiko für Sie und Ihr ungeborenes Kind überwiegt.

Im Weiteren erachten wir die Publikation einer Healthcare Professional Communication als sinnvoll mit folgendem Inhalt:



Baar im Februar 2019

Wichtige sicherheitsrelevante Informationen zu Néo-Mercazole, Tabletten: (1) Risiko einer akuten Pankreatitis und (2) Verstärkung der Empfehlung zur Kontrazeption

Sehr geehrte Damen und Herren

In Abstimmung mit Swissmedic setzt die Recordati AG Sie über neue sicherheitsrelevante Informationen für Néo-Mercazole (Carbimazol) in Kenntnis.

Zusammenfassung:

(1) Risiko einer akuten Pankreatitis

Das Auftreten einer akuten Pankreatitis wurde nach einer Behandlung mit Carbimazol oder Thiamazol berichtet.

Die Behandlung mit Carbimazol oder Thiamazol soll sofort beendet werden, wenn eine akute Pankreatitis auftritt.

Carbimazol oder Thiamazol darf bei Patienten mit einer anamnestisch bekannten akuten Pankreatitis in Folge der Behandlung mit Carbimazol oder Thiamazol nicht verabreicht werden, weil die erneute Anwendung zum Wiederauftreten einer akuten Pankreatitis mit einer verkürzten Zeit bis zum Krankheitsbeginn führen könnte.

(2) Verstärkung der Empfehlung zur Kontrazeption

Eine neue Bewertung aus epidemiologischen Studien und Fallberichten stärkt die Evidenz, dass Carbimazol oder Thiamazol im Verdacht stehen, angeborene Fehlbildungen zu verursachen, wenn sie während der Schwangerschaft und insbesondere im ersten Trimester der Schwangerschaft und in hoher Dosierung verabreicht wurden.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen wirksame Methoden der Kontrazeption während einer Behandlung mit Carbimazol oder Thiamazol anwenden.

Ein Hyperthyreoidismus bei schwangeren Frauen sollte adäquat behandelt werden, um dem Auftreten schwerwiegender mütterlicher und fetaler Komplikationen vorzubeugen.

Carbimazol oder Thiamazol dürfen während einer Schwangerschaft nur nach der Durchführung einer strengen individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung und nur mit der niedrigsten wirksamen Dosis ohne zusätzliche Verabreichung von Schilddrüsenhormonen angewendet werden.

Es wird ein engmaschiges Monitoring von Mutter, Fetus und Neugeborenem empfohlen, falls Carbimazol oder Thiamazol während der Schwangerschaft angewendet werden.

Hintergrundinformationen

Carbimazol-wird angewendet zur:

- Behandlung der Hyperthyreose:
 - Basedow-Krankheit, vor allem in Fällen, in denen Radiojod und Thyreoidektomie kontraindiziert sind;
 - präoperative Vorbereitung zur Thyreoidektomie;

- präoperative Behandlung eines toxischen Knotens oder einer mehrknotigen toxischen Struma;
- Rezidive der Basedow-Krankheit nach subtotaler Thyreoidektomie;
- Adjuvans oder Vorbehandlung zur Radiojodtherapie

Carbimazol ist ein Prodrug, das einer schnellen Verstoffwechslung zum aktiven Metaboliten Thiamazol unterliegt. Thiamazol ist der antithyreoidale Wirkstoff, der durch eine Blockierung der Bildung von Schilddrüsenhormonen wirksam ist.

Massnahmen

Die Fach- und Patienteninformation von Néo-Mercazole® wird dementsprechend in den Abschnitten Kontraindikationen, Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen sowie Schwangerschaft, Stillzeit angepasst.

Die aktuelle Arzneimittelinformation wird auf der Website von Swissmedic aufgeschaltet unter www.swissmedicinfo.ch.

Meldung unerwünschter Wirkungen

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

Haben Sie Fragen oder benötigen Sie weitere Informationen, melden Sie sich bitte telefonisch unter 041 769 10 00 oder per E-Mail an pharmakovigilanz@recordati.com an die Zulassungsinhaberin Recordati AG.

Freundliche Grüsse

Recordati AG



Michèle Sidler
Pharmakovigilanz-verantwortliche Person



RECORDATI AG

GROUP

Bitte lassen Sie uns wissen ob Sie mit dem oben beschriebenen Vorgehen einverstanden sind. Wenn dem so ist würden wir umgehend das Gesuch um Aktualisierung der Fach- und Patienteninformation einreichen, sowie mit Absprache mit Swissmedic die Healthcare Professional Communication finalisieren.

Für Ihre Prüfung und Rückmeldung danken wir Ihnen bestens.

Sollten Sie Rückfragen haben sind wir telefonisch unter 041 769 10 09 zu Bürozeiten oder via Email: sidler.m@recordati.com jederzeit für Sie erreichbar.

Freundliche Grüsse

Michèle Sidler

Pharmakovigilanz-verantwortliche Person
Recordati AG

Anhang:

- Übersichtsliste der gemeldeten Nebenwirkungsfälle zu Néo-Mercazole von 2008 – 2018
- PRAC Recommendations on Signals vom 04.01.2019
- Rote Hand Brief vom 06.02.2019

Übersichtsliste der gemeldeten Nebenwirkungsfälle von Néo-Mercazole im Zeitrahmen von 2008 - 2018

Number	Tracking No	Product	API	Day 0	Reporter	Serious	Listed	Relatedness	ADR
1	PV 2008-01-01	Néo-Mercazole	Carbimazole	25.01.2008	Swissmedic	no	no	probable	Oedema
2	PV 2008-02-02	Néo-Mercazole	Carbimazole	19.02.2008	Swissmedic	no	no	unlikely	Agitation, Sleep disorder
3	PV 2009-02-01	Néo-Mercazole	Carbimazole	06.02.2009	Swissmedic	yes	yes	possible	international normalised ratio increased
4	PV 2009-06-02	Néo-Mercazole	Carbimazole	29.06.2009	Swissmedic	yes	no	unlikely	Cyanosis neonatal, Hypotonia neonatal, respiratory distress syndrome neonatal, drug exposure n pregnancy, drug exposure before pregnancy
5	PV 2010- 07-01	Néo-Mercazole	Carbimazole	23.07.2010	Swissmedic	yes	yes	likely	Salivary gland enlargement
6	PV 2010-07-02	Néo-Mercazole	Carbimazole	03.08.2010	Swissmedic	yes	yes	likely	Agranulocytosis, Pneumonitis, Sepsis, Respiratory Distress Syndrome, Myopathy, Polyneuropathy
7	PV 2010-10-01	Néo-Mercazole	Carbimazole	21.10.2010	Swissmedic	yes	yes	possible	Sialoadentitis
8	PV 2011-01-01	Néo-Mercazole	Carbimazole	19.01.2011	Swissmedic	yes	yes	possible	Pancytopenia, GI haemorrhage, Myocardial infarction
9	PV 2011-07-02	Néo-Mercazole	Carbimazole	28.07.2011	Swissmedic	yes	no	possible	Hyposmia
10	PV 2012-03-01	Néo-Mercazole	Carbimazole	16.03.2012	Swissmedic	yes	yes	probable	Agranulocytosis, Fever, Furunculosis, Throat Infection
11	PV 2012-12-03	Néo-Mercazole	Carbimazole	19.12.2012	Swissmedic	yes	yes	possible	Thyrotoxicosis (hyperthyroidism), Drug exposure in pregnancy
12	PV 2013-02-01	Néo-Mercazole	Carbimazole	21.02.2013	Swissmedic	yes	yes	probable	Agranulocytose
13	PV 2013-04-02	Néo-Mercazole	Carbimazole	26.04.2013	Swissmedic	yes	yes	probable	Neutropenic sepsis
14	PV 2014-02-01	Néo-Mercazole	Carbimazole	21.02.2014	Swissmedic	yes	yes	unlikely, unlikely, probable/likely, probable/likely, probable/likely	Hyperthyroidism, Thyrotoxicosis, Agranulocytosis, Enterobacter septicemi, Catheter related septi
15	PV 2014-04-02	Néo-Mercazole	Carbimazole	07.04.2014	HCP	no	yes	likely	Headaches
16	PV-2014-12-05	Néo-Mercazole	Carbimazole	10.12.2014	Swissmedic	yes	yes	possible	Musculoskeletal pain, Osteoarticular pain
17	PV 2015-03-01	Néo-Mercazole	Carbimazole	06.03.2015	Literature	yes	yes	possible	Antithyroid arthritis syndrome
18	PV 2015-04-03	Néo-Mercazole	Carbimazole	20.04.2015	HCP	no	yes	possible	Urticaria
19	PV-2015-05-04	Néo-Mercazole	Carbimazole	13.05.2015	Swissmedic	no	yes	possible	Thyroid function test
20	PV-2015-12-06	Néo-Mercazole	Carbimazole	07.12.2015	Swissmedic	yes	yes	probable/likely	Neutropenic Fever
21	PV-2016-01-01	Néo-Mercazole	Carbimazole	22.01.2016	Swissmedic	yes	yes	probable/likely, possible, possible	Agranulocytosis, Elevated liver enzymes, Pharyngitis nos
22	PV-2016-04-02	Néo-Mercazole	Carbimazole	25.04.2016	Swissmedic	yes	yes	possible	Pulmonary alveolar hem
23	PV-2016-05-03	Néo-Mercazole	Carbimazole	10.05.2016	Swissmedic	yes	yes	probable/likely	Fever, Agranulocytosis, Leukopenia, Anaemia, Lymphopenia
24	PV-2016-06-04	Néo-Mercazole	Carbimazole	27.05.2016	Swissmedic	yes	yes	possible	Neutropenia, Agranulocytosis
25	PV-2016-07-05	Néo-Mercazole	Carbimazole	21.07.2016	Swissmedic	yes	yes	possible	Hepatic insufficiency
26	PV-2016-12-06	Néo-Mercazole	Carbimazole	05.12.2016	Physician	yes	no	possible	Disorder sperm, Spermatozoa abnormal
27	PV-2018-0005	Néo-Mercazole	Carbimazole	27.04.2018	License Holder	yes	yes	possible	glomerulonephritis, metabolic acidosis
28	PV-2018-0016	Néo-Mercazole	Carbimazole	27.08.2018	Patient	no	no	possible	lid edema, eye pain
29	PV-2018-0020	Néo-Mercazole	Carbimazole	18.09.2018	Swissmedic	yes	yes	probably/likely	Agranulocytosis, Gastrointestinal infection
30	PV-2018-0036	Néo-Mercazole	Carbimazole	12.12.2018	Swissmedic	yes	yes	possible	Hepatitis



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

4 January 2019¹
EMA/PRAC/826440/2018
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

PRAC recommendations on signals

Adopted at the 26-29 November 2018 PRAC meeting

This document provides an overview of the recommendations adopted by the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) on the signals discussed during the meeting of 26-29 November 2018 (including the signal European Pharmacovigilance Issues Tracking Tool [EPITT]² reference numbers).

PRAC recommendations to provide supplementary information are directly actionable by the concerned marketing authorisation holders (MAHs). PRAC recommendations for regulatory action (e.g. amendment of the product information) are submitted to the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) for endorsement when the signal concerns Centrally Authorised Products (CAPs), and to the Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human (CMDh) for information in the case of Nationally Authorised Products (NAPs). Thereafter, MAHs are expected to take action according to the PRAC recommendations.

When appropriate, the PRAC may also recommend the conduct of additional analyses by the Agency or Member States.

MAHs are reminded that in line with Article 16(3) of Regulation No (EU) 726/2004 and Article 23(3) of Directive 2001/83/EC, they shall ensure that their product information is kept up to date with the current scientific knowledge including the conclusions of the assessment and recommendations published on the European Medicines Agency (EMA) website (currently acting as the EU medicines webportal).

For CAPs, at the time of publication, PRAC recommendations for update of product information have been agreed by the CHMP at their plenary meeting (10-13 December 2018) and corresponding variations will be assessed by the CHMP.

For nationally authorised medicinal products, it is the responsibility of the National Competent Authorities (NCAs) of the Member States to oversee that PRAC recommendations on signals are adhered to.

Variations for CAPs are handled according to established EMA procedures. MAHs are referred to the available [guidance](#). Variations for NAPs (including via mutual recognition and decentralised procedures) are handled at national level in accordance with the provisions of the Member States.

¹ Intended publication date. The actual publication date can be checked on the webpage dedicated to [PRAC recommendations on safety signals](#).

² The relevant EPITT reference number should be used in any communication related to a signal.



The timeline recommended by PRAC for submission of variations following signal assessment is applicable to both innovator and generic medicinal products, unless otherwise specified.

For procedural aspects related to the handling of PRAC recommendations on signals (e.g. submission requirements, contact points, etc.) please refer to the [Questions and Answers on signal management](#).

1. Recommendations for update of the product information³

1.1. Canagliflozin; dapagliflozin; empagliflozin; ertugliflozin – Fournier’s gangrene

Authorisation procedure	Centralised
EPITT No	19308
PRAC rapporteur(s)	Martin Huber (DE)
Date of adoption	29 November 2018

Recommendation [see also section 3]

Based on the assessment of the available data sources, the PRAC considered that the most recent data demonstrates a possible causal association between Fournier’s gangrene and SGLT-2 inhibitors. Therefore, the PRAC has agreed that the MAHs for the SGLT-2 inhibitors products are to submit a variation within 2 months, to amend the product information as described below (new text underlined):

Summary of product characteristics

4.4. Special warnings and precautions for use

Necrotising fasciitis of the perineum (Fournier’s gangrene)

Post-marketing cases of necrotising fasciitis of the perineum, (also known as Fournier’s gangrene), have been reported in female and male patients taking SGLT2 inhibitors. This is a rare but serious and potentially life-threatening event that requires urgent surgical intervention and antibiotic treatment.

Patients should be advised to seek medical attention if they experience a combination of symptoms of pain, tenderness, erythema, or swelling in the genital or perineal area, with fever or malaise. Be aware that either uro-genital infection or perineal abscess may precede necrotizing fasciitis. If Fournier’s gangrene is suspected, X should be discontinued and prompt treatment (including antibiotics and surgical debridement) should be instituted.

4.8. Undesirable effects

Infections and infestations

Necrotising fasciitis of the perineum (Fournier’s Gangrene)¹

Frequency: not known

¹ see section 4.4

Package leaflet

2. What you need to know before you take X

Talk to your doctor immediately if you develop a combination of symptoms of pain, tenderness, redness, or swelling of the genitals or the area between the genitals and the anus with fever or feeling

³ Translations in all official EU languages of the new product information adopted by PRAC are also available to MAHs on the EMA website.

generally unwell. These symptoms could be a sign of a rare but serious or even life-threatening infection, called necrotizing fasciitis of the perineum or Fournier's gangrene which destroys the tissue under the skin. Fournier's gangrene has to be treated immediately.

4. Possible side effects

Necrotising fasciitis of the perineum or Fournier's gangrene, a serious soft tissue infection of the genitals or the area between the genitals and the anus.

1.2. Carbimazole; thiamazole – New information on the known risk of birth defects and neonatal disorders in case of exposure during pregnancy

Authorisation procedure	Non-centralised
EPITT No	19238
PRAC rapporteur(s)	Martin Huber (DE)
Date of adoption	29 November 2018

Recommendation [see also section 3]

Based on the assessment of the available data sources, the PRAC considered that data from epidemiological studies and case reports strengthens the evidence that carbimazole/thiamazole can cause congenital malformations when administered during pregnancy. Therefore, the PRAC has agreed that the MAHs for the carbimazole and thiamazole containing products are to submit a variation within 2 months, to amend the product information as described below (new text underlined):

Carbimazole

Summary of product characteristics

4.4. Special warnings and precautions for use

Women of childbearing potential and pregnancy

Women of childbearing potential have to use effective contraceptive measures during treatment. The use of carbimazole in pregnant women must be based on the individual benefit/risk assessment. If carbimazole is used during pregnancy, the lowest effective dose without additional administration of thyroid hormones should be administered. Close maternal, foetal and neonatal monitoring is warranted (see section 4.6).

4.6. Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential

Women of childbearing potential have to use effective contraceptive measures during treatment (see section 4.4).

Pregnancy

Hyperthyroidism in pregnant women should be adequately treated to prevent serious maternal and foetal complications.

Carbimazole is able to cross the human placenta.

Based on human experience from epidemiological studies and spontaneous reporting, carbimazole is suspected to cause congenital malformations when administered during pregnancy, particularly in the first trimester of pregnancy and at high doses.

Reported malformations include aplasia cutis congenita, craniofacial malformations (choanal atresia; facial dysmorphism), exomphalos, oesophageal atresia, omphalo-mesenteric duct anomaly, and ventricular septal defect.

Carbimazole must only be administered during pregnancy after a strict individual benefit/risk assessment and only at the lowest effective dose without additional administration of thyroid hormones. If carbimazole is used during pregnancy, close maternal, foetal and neonatal monitoring is recommended (see section 4.4).

Package leaflet

2. What you need to know before you take <medicinal product>

Warnings and precautions

<Medicinal product> can cause harm to an unborn baby. If you could get pregnant, use reliable contraception from the time you start treatment and during treatment.

Pregnancy

<Medicinal product> can cause harm to an unborn baby.

If you could get pregnant, use reliable contraception from the time you start treatment and during treatment.

If you are pregnant, think you may be pregnant or are planning to have a baby, tell your doctor straight away. Your treatment with <medicinal product> may need to be continued during pregnancy if the potential benefit outweighs the potential risk to you and your unborn baby.

Thiamazole (synonym: methimazole)

Summary of product characteristics

4.4. Special warnings and precautions for use

Women of childbearing potential and pregnancy

Women of childbearing potential have to use effective contraceptive measures during treatment. The use of thiamazole in pregnant women must be based on the individual benefit/risk assessment. If thiamazole is used during pregnancy, the lowest effective dose without additional administration of thyroid hormones should be administered. Close maternal, foetal, and neonatal monitoring is warranted (see section 4.6).

4.6. Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential

Women of childbearing potential have to use effective contraceptive measures during treatment (see section 4.4).

Pregnancy

Hyperthyroidism in pregnant women should be adequately treated to prevent serious maternal and foetal complications.

Thiamazole is able to cross the human placenta.

Based on human experience from epidemiological studies and spontaneous reporting, thiamazole is suspected to cause congenital malformations when administered during pregnancy, particularly in the first trimester of pregnancy and at high doses.

Reported malformations include aplasia cutis congenita, craniofacial malformations (choanal atresia; facial dysmorphism), exomphalos, oesophageal atresia, omphalo-mesenteric duct anomaly, and ventricular septal defect.

Thiamazole must only be administered during pregnancy after a strict individual benefit/risk assessment and only at the lowest effective dose without additional administration of thyroid hormones. If thiamazole is used during pregnancy, close maternal, foetal and neonatal monitoring is recommended (see section 4.4).

Package leaflet

2. What you need to know before you take <medicinal product>

Warnings and precautions

<Medicinal product> can cause harm to an unborn baby. If you could get pregnant, use reliable contraception from the time you start treatment and during treatment.

Pregnancy

<Medicinal product> can cause harm to an unborn baby.

If you could get pregnant, use reliable contraception from the time you start treatment and during treatment.

If you are pregnant, think you may be pregnant or are planning to have a baby, tell your doctor straight away. Your treatment with <medicinal product> may need to be continued during pregnancy if the potential benefit outweighs the potential risk to you and your unborn baby.

1.3. Carbimazole; thiamazole – Pancreatitis

Authorisation procedure	Non-centralised
EPITT No	19274
PRAC rapporteur(s)	Martin Huber (DE)
Date of adoption	29 November 2018

Recommendation [see also section 3]

Based on the assessment of the available data sources (i.e. literature, EudraVigilance), the PRAC considered that the most recent data demonstrates an association between thiamazole/carbimazole and pancreatitis. Therefore, the PRAC has agreed that the MAHs for the carbimazole or thiamazole (synonym: methimazole) containing products are to submit a variation within 2 months, to amend the product information as described below (new text underlined):

Carbimazole

Summary of product characteristics

4.3. Contraindications

Patients with a history of acute pancreatitis after administration of carbimazole or its active metabolite thiamazole.

4.4. Special warnings and precautions for use

There have been post-marketing reports of acute pancreatitis in patients receiving carbimazole or its active metabolite thiamazole. In case of acute pancreatitis, carbimazole should be discontinued immediately. Carbimazole must not be given to patients with a history of acute pancreatitis after administration of carbimazole or its active metabolite thiamazole. Re-exposure may result in recurrence of acute pancreatitis, with decreased time to onset.

4.8. Undesirable effects

The following adverse reaction should be added under the SOC Gastrointestinal disorders with a frequency 'not known':

Acute pancreatitis.

Package leaflet

2. What you need to know before you take <medicinal product>

Do not take <medicinal product>

...if you had inflammation of the pancreas (acute pancreatitis) after administration of carbimazole or thiamazole in the past.

Warnings and precautions

...Tell your doctor straight away if you develop fever or abdominal pain, which may be signs of inflammation of the pancreas (acute pancreatitis). <Product name> may need to be discontinued.

4. Possible side effects

Not known (frequency cannot be estimated from the available data)

...inflammation of the pancreas (acute pancreatitis).

Thiamazole (synonym: methimazole)

Summary of product characteristics

4.3. Contraindications

Patients with a history of acute pancreatitis after administration of thiamazole or its prodrug carbimazole.

4.4. Special warnings and precautions for use

There have been post-marketing reports of acute pancreatitis in patients receiving thiamazole or its prodrug carbimazole. In case of acute pancreatitis, thiamazole should be discontinued immediately. Thiamazole must not be given to patients with a history of acute pancreatitis after administration of thiamazole or its prodrug carbimazole. Re-exposure may result in recurrence of acute pancreatitis, with decreased time to onset.

4.8. Undesirable effects

The following adverse reaction should be added under the SOC Gastrointestinal disorders with a frequency 'not known':

Acute pancreatitis.

Package leaflet

2. What you need to know before you take <medicinal product>

Do not take <medicinal product>

...if you had inflammation of the pancreas (acute pancreatitis) after administration of thiamazole or carbimazole in the past...

Warnings and precautions

...Tell your doctor straight away if you develop fever or abdominal pain, which may be signs of inflammation of the pancreas (acute pancreatitis). <Product name> may need to be discontinued.

4. Possible side effects

Not known (frequency cannot be estimated from the available data)

...inflammation of the pancreas (acute pancreatitis).

1.4. Certolizumab pegol; etanercept; golimumab; infliximab – Lichenoid skin reactions

Authorisation procedure	Centralised
EPITT No	19128
PRAC rapporteur(s)	Ulla Wändel Liminga (SE)
Date of adoption	29 November 2018

Recommendation

Having considered the available evidence from the cumulative review provided by the MAHs and the known association of TNF inhibitors with skin reactions, the PRAC has agreed that the MAH(s) of certolizumab pegol, etanercept, golimumab and infliximab -containing medicinal products should submit a variation within 2 months, to amend the product information as described below (new text underlined):

Summary of product characteristics

4.8. Undesirable effects

Tabulated list of adverse reactions

Skin and subcutaneous tissue disorders

Frequency 'rare': Lichenoid reactions

Package leaflet

4. Possible side effects

Lichenoid reactions (itchy reddish-purple skin rash and/or threadlike white-grey lines on mucous membranes) with frequency 'rare'

1.5. Dulaglutide; exenatide; liraglutide – Diabetic ketoacidosis

Authorisation procedure	Centralised
EPITT No	19237
PRAC rapporteur(s)	Amelia Cupelli (IT)
Date of adoption	29 November 2018

Recommendation

Having considered the available evidence from spontaneous cases reported for dulaglutide, exenatide and liraglutide, the PRAC has agreed that the occurrence of diabetic ketoacidosis in a consistent number of cases could be attributed to the abrupt dose reduction or discontinuation from insulin while initiating the GLP-1 receptor agonist resulting in a poor glycaemic control. To provide further guidance for prescribers and patients in adopting a stepwise dose-reduction of insulin and/or close monitoring of blood glucose levels, the PRAC has agreed that the MAH(s) of Trulicity, Byetta, Bydureon, Victoza and Saxenda should submit a variation within 2 months, to amend the product information in Sections 4.2 and 4.4 (and in respective Package leaflet sections) as described below (new text underlined, deleted text ~~strike-through~~):

TRULICITY

Summary of product characteristics

4.2. Posology and method of administration

Add-on therapy

[...]

When Trulicity is added to existing metformin and/or pioglitazone therapy, the current dose of metformin and/or pioglitazone can be continued. When Trulicity is added to existing metformin and/or sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor (SGLT2i) therapy, the current dose of metformin and/or SGLT2i can be continued. When it is added to existing therapy of a sulphonylurea or insulin, a reduction in the dose of sulphonylurea or insulin may be considered to reduce the risk of hypoglycaemia (see sections 4.4 and 4.8).

The use of Trulicity does not require blood glucose self-monitoring. ~~Self-monitoring may be necessary to adjust the dose of sulphonylurea or insulin.~~ Blood glucose self-monitoring is necessary to adjust the dose of sulphonylurea or insulin, particularly when Trulicity therapy is started and insulin is reduced. A stepwise approach to insulin dose reduction is recommended.

4.4. Special warnings and precautions for use

Dulaglutide should not be used in patients with type 1 diabetes mellitus or for the treatment of diabetic ketoacidosis.

Dulaglutide is not a substitute for insulin. Diabetic ketoacidosis has been reported in insulin-dependent patients after rapid discontinuation or dose reduction of insulin (see section 4.2).

Package leaflet

2. What you need to know before you use Trulicity

Warnings and precautions

Talk to your doctor, pharmacist or nurse before using Trulicity if:

[...]

Trulicity is not an insulin and should therefore not be used as a substitute for insulin.

Other medicines and Trulicity

Tell your doctor, pharmacist or nurse if you are using, have recently used or might use any other medicine. Especially tell your doctor:

- if you are using other medicines that lower the amount of sugar in your blood, such as insulin or a medicine containing sulphonylurea. Your doctor may want to lower the dose of these other medicines to prevent you from getting low blood sugar levels (hypoglycaemia). Ask your doctor, pharmacist or nurse if you are not sure what your other medicines contain.

- if you are using insulin, your doctor will tell you how to reduce the dose of insulin and will recommend you to monitor your blood sugar more frequently, in order to avoid hyperglycaemia (high blood sugar) and diabetic ketoacidosis (a complication of diabetes that occurs when the body is unable to break down glucose because there is not enough insulin).

BYETTA

Summary of product characteristics

4.2. Posology and method of administration

[...]

When immediate-release exenatide is added to sulphonylurea therapy, a reduction in the dose of sulphonylurea should be considered to reduce the risk of hypoglycaemia (see section 4.4.). When immediate-release exenatide is used in combination with basal insulin, the dose of basal insulin should be evaluated. In patients at increased risk of hypoglycaemia reducing the dose of basal insulin should be considered (see section 4.8).

The dose of immediate-release exenatide does not need to be adjusted on a day-by-day basis depending on self-monitored glycaemia. ~~However, blood glucose self-monitoring may become necessary to adjust the dose of sulphonylureas or the dose of basal insulin.~~ Blood glucose self-monitoring is necessary to adjust the dose of sulphonylurea or insulin, particularly when Byetta therapy is started and insulin is reduced. A stepwise approach to insulin dose reduction is recommended.

4.4. Special warnings and precautions for use

Exenatide should not be used in patients with type 1 diabetes mellitus or for the treatment of diabetic ketoacidosis.

Exenatide is not a substitute for insulin. Diabetic ketoacidosis has been reported in insulin-dependent patients after rapid discontinuation or dose reduction of insulin (see section 4.2).

Package leaflet

2. What you need to know before you use Byetta

Warnings and precautions

Talk to your doctor, pharmacist, or diabetes nurse before using Byetta about the following:

[...]

Byetta is not an insulin and should therefore not be used as a substitute for insulin.

3. How to use Byetta

[...]

You will **not** need to test your sugar levels on a day-by-day basis to set the dose of Byetta. However, if you are also using a sulphonylurea or an insulin your doctor may tell you to check your blood sugar levels to adjust the dose of sulphonylurea or insulin. If you are using insulin, your doctor will tell you how to reduce the dose of insulin and will recommend you to monitor your blood sugar more frequently, in order to avoid hyperglycaemia (high blood sugar) and diabetic ketoacidosis (a complication of diabetes that occurs when the body is unable to break down glucose because there is not enough insulin).

BYDUREON

Summary of product characteristics

4.2. Posology and method of administration

[...]

The use of prolonged-release exenatide does not require additional self-monitoring. ~~Blood glucose self-monitoring may be necessary to adjust the dose of sulphonylurea.~~ Blood glucose self-monitoring is necessary to adjust the dose of sulphonylurea and of insulin particularly when prolonged-release exenatide therapy is started and insulin is reduced. A stepwise approach to insulin dose reduction is recommended.

4.4. Special warnings and precautions for use

Prolonged-release exenatide should not be used in patients with type 1 diabetes mellitus or for the treatment of diabetic ketoacidosis.

Prolonged-release exenatide is not a substitute for insulin. Diabetic ketoacidosis has been reported in insulin-dependent patients after rapid discontinuation or dose reduction of insulin (see section 4.2).

Package leaflet

2. What you need to know before you use Bydureon

Warnings and precautions

Talk to your doctor, pharmacist, or diabetes nurse before using Byetta about the following:

[...]

Bydureon is not an insulin and should therefore not be used as a substitute for insulin.

Other medicines and Bydureon

Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken, or might take any other medicines, particularly:

[...]

- if you are using insulin, your doctor will tell you how to reduce the dose of insulin and will recommend you to monitor your blood sugar more frequently, in order to avoid hyperglycaemia (high blood sugar) and diabetic ketoacidosis (a complication of diabetes that occurs when the body is unable to break down glucose because there is not enough insulin).

VICTOZA

Summary of product characteristics

4.2. Posology and method of administration

Victoza can be added to existing sulphonylurea or to a combination of metformin and sulphonylurea therapy or insulin. When Victoza is added to sulphonylurea therapy or insulin, a reduction in the dose of sulphonylurea or insulin should be considered to reduce the risk of hypoglycaemia (see section 4.4).

Self-monitoring of blood glucose is not needed in order to adjust the dose of Victoza. ~~However, when initiating treatment with Victoza in combination with a sulphonylurea or insulin, blood glucose self-monitoring may become necessary to adjust the dose of the sulphonylurea or the insulin.~~ Blood glucose self-monitoring is necessary to adjust the dose of sulphonylurea and insulin, particularly when Victoza therapy is started and insulin is reduced. A stepwise approach to insulin dose reduction is recommended.

4.4. Special warnings and precautions for use

Liraglutide should not be used in patients with type 1 diabetes mellitus or for the treatment of diabetic ketoacidosis.

Liraglutide is not a substitute for insulin. Diabetic ketoacidosis has been reported in insulin-dependent patients after rapid discontinuation or dose reduction of insulin (see section 4.2).

Package leaflet

2. What you need to know before you use Victoza

In particular, tell your doctor, pharmacist or nurse if you are using medicines containing any of the following active substances:

- Sulfonylurea (such as glimepiride or glibenclamide) or insulin. You may get hypoglycaemia (low blood sugar) when using Victoza together with a sulfonylurea or insulin, as sulfonylureas and insulin increase the risk of hypoglycaemia. When you first start using these medicines together, your doctor may tell you to lower the dose of the sulfonylurea or insulin. Please see section 4 for the warning signs of low blood sugar. If you are also taking a sulfonylurea (such as glimepiride or glibenclamide) or insulin, your doctor may tell you to test your blood sugar levels. This will help your doctor to decide if the dose of the sulfonylurea or insulin needs to be changed.

- if you are using insulin, your doctor will tell you how to reduce the dose of insulin and will recommend you to monitor your blood sugar more frequently, in order to avoid hyperglycaemia (high blood sugar) and diabetic ketoacidosis (a complication of diabetes that occurs when the body is unable to break down glucose because there is not enough insulin).

SAXENDA

Summary of product characteristics

4.2. Posology and method of administration

Saxenda should not be used in combination with another GLP-1 receptor agonist.

When initiating Saxenda, consider reducing the dose of concomitantly administered insulin or insulin secretagogues (such as sulfonylureas) to reduce the risk of hypoglycaemia. Blood glucose self-monitoring is necessary to adjust the dose of insulin or insulin-secretagogues.

4.4. Special warnings and precautions for use

In patients with diabetes mellitus Saxenda must not be used as a substitute for insulin. Diabetic ketoacidosis has been reported in insulin-dependent patients after rapid discontinuation or dose reduction of insulin (see section 4.2).

1.6. Perindopril – Raynaud's phenomenon

Authorisation procedure	Non-centralised
EPITT No	19248
PRAC rapporteur(s)	Doris Irene Stenver (DK)
Date of adoption	29 November 2018

Recommendation

Having considered the available evidence on Raynaud's Phenomenon as well as the data submitted by Les Laboratoires Servier (MAH innovator), the PRAC has agreed that the MAHs of perindopril containing medical products and perindopril containing combination products should submit a variation within 3 months, to amend the product information as described below:

Summary of product characteristics

4.8. Undesirable effects

Tabulated list of adverse reactions

Vascular disorders

Frequency 'not known': Raynaud's phenomenon

Package leaflet

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

[...]

Frequency not known (cannot be estimated from available data): Discoloration, numbness and pain in fingers or toes (Raynaud's phenomenon).

2. Recommendations for submission of supplementary information

INN	Signal (EPITT No)	PRAC Rapporteur	Action for MAH	MAH
Alectinib	Erythema multiforme (19321)	Patrick Batty (UK)	Assess in the ongoing PSUR procedure (PSUSA/00010581/201807) (submission of the cumulative review by 19 December 2018)	Roche Registration GmbH
Benralizumab	Anaphylactic reaction (19319)	David Benée Olsen (NO)	Assess in the next PSUR (submission by 22 January 2019)	AstraZeneca AB
Clopidogrel; clopidogrel, acetylsalicylic acid	Interaction with boosted antiviral human immunodeficiency virus (HIV) therapy leading to insufficient inhibition of platelet aggregation (19325)	Márcia Silva (PT)	Supplementary information requested (submission by 6 February 2019)	Sanofi Clir SNC
Idelalisib	Arthritis and arthralgia (19312)	Patrick Batty (UK)	Supplementary information requested (submission by 6 February 2019)	Gilead Sciences Ireland UC
Inactivated poliomyelitis vaccine, including combination vaccines	Case reports from outside the EU of immune thrombocytopenic purpura (19336)	Doris Irene Stenver (DK)	Supplementary information requested (submission by 6 February 2019)	Sanofi Pasteur
Ivacaftor; ivacaftor, tezacaftor	Increased blood creatine phosphokinase (CPK) (19316)	Rhea Fitzgerald (IE)	Supplementary information requested (submission by 6 February 2019)	Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.
Natalizumab	Human papillomavirus (HPV) infection and complications (19329)	Brigitte Keller Stanislawski (DE)	Assess in the ongoing PSUR procedure (submission by 16 January 2019)	Biogen Netherlands B.V.

INN	Signal (EPITT No)	PRAC Rapporteur	Action for MAH	MAH
Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI): citalopram; escitalopram	Drug interaction with fluconazole (19327)	Ulla Wändel Liminga (SE)	Supplementary information requested (submission by 6 February 2019)	H. Lundbeck A/S
Sorafenib	Acute generalised exanthematous pustulosis (AGEP) (18109)	Annika Folin (SE)	Supplementary information requested (submission by 6 February 2019)	Bayer AG
Trastuzumab emtansine	Sepsis (19326)	Doris Irene Stenver (DK)	Assess in the next PSUR (submission by 2 May 2019)	Roche Registration GmbH

3. Other recommendations

INN	Signal (EPITT No)	PRAC Rapporteur	Action for MAH	MAH
Canagliflozin; dapagliflozin; empagliflozin; ertugliflozin	Fournier's gangrene (19308)	Martin Huber (DE)	· See section 1.1 · Circulate a Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) · Routine pharmacovigilance	Janssen-Cilag International NV; AstraZeneca AB; Boehringer Ingelheim International GmbH; Merck Sharp & Dohme B.V.
Carbimazole; thiamazole	New information on the known risk of birth defects and neonatal disorders in case of exposure during pregnancy (19238)	Martin Huber (DE)	· See section 1.2 · Circulate a Direct Healthcare Professional Communication (DHPC)	MAHs of carbimazole or thiamazole (synonym: methimazole) containing products
Carbimazole; thiamazole	Pancreatitis (19274)	Martin Huber (DE)	· See section 1.3 · Circulate a Direct Healthcare Professional Communication (DHPC)	MAHs of carbimazole or thiamazole (synonym: methimazole) containing products

INN	Signal (EPITT No)	PRAC Rapporteur	Action for MAH	MAH
Dasabuvir; ombitasvir, paritaprevir, ritonavir	Interstitial lung disease (19257)	Maria del Pilar Rayón (ES)	Routine pharmacovigilance	AbbVie Limited
Olmesartan	Autoimmune hepatitis (19258)	Martin Huber (DE)	Routine pharmacovigilance	MAHs of olmesartan containing products
Propranolol	Increased risk of Parkinson's disease (19223)	Karen Pernille Harg (NO)	PSUR submission frequency amended to 3-yearly PSURs (next DLP set to 30/06/2021)	MAHs of propranolol containing products
Ranibizumab	Angioedema (19245)	Ulla Wändel Liminga (SE)	Routine pharmacovigilance	Novartis Europharm Ltd
Vemurafenib	Cardiac failure (19268)	Annika Folin (SE)	Routine pharmacovigilance	Roche Registration GmbH
Vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors ⁴	Artery dissections and aneurysms (19330)	Annika Folin (SE)	No action at this stage	Not applicable

⁴ Aflibercept; axitinib; bevacizumab; cabozantinib; lenvatinib; nintedanib; pazopanib; pegaptanib; ponatinib; ramucirumab; ranibizumab; sorafenib; sunitinib; tivozanib; vandetanib



06. Februar 2019

Carbimazol- oder Thiamazol (Synonym: Methimazol)- haltige Arzneimittel – (1) Risiko einer akuten Pankreatitis und (2) Verstärkung der Empfehlung zur Kontrazeption

Sehr geehrte Damen und Herren,

In Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) möchten Sie die Zulassungsinhaber von Arzneimitteln, die den Wirkstoff Carbimazol oder Thiamazol (Synonym: Methimazol) enthalten, über Folgendes informieren:

Zusammenfassung

(1) Risiko einer akuten Pankreatitis

- Das Auftreten einer akuten Pankreatitis wurde nach einer Behandlung mit Carbimazol oder Thiamazol berichtet.
- Die Behandlung mit Carbimazol oder Thiamazol sollte sofort beendet werden, wenn eine akute Pankreatitis auftritt.
- Carbimazol oder Thiamazol dürfen bei Patienten mit einer anamnestisch bekannten akuten Pankreatitis in Folge der Behandlung mit Carbimazol oder Thiamazol nicht verabreicht werden, weil die erneute Anwendung zum Wiederauftreten einer akuten Pankreatitis mit einer verkürzten Zeit bis zum Krankheitsbeginn führen könnte.

(2) Verstärkung der Empfehlung zur Kontrazeption

- Eine neue Bewertung der verfügbaren Evidenz aus epidemiologischen Studien und Fallberichten stärkt die Evidenz, dass Carbimazol und Thiamazol im Verdacht stehen, angeborene Fehlbildungen zu verursachen, wenn sie während der Schwangerschaft und insbesondere im ersten Trimester der Schwangerschaft und in hoher Dosierung verabreicht wurden.
- Frauen im gebärfähigen Alter müssen wirksame Methoden der Kontrazeption während einer Behandlung mit Carbimazol oder Thiamazol anwenden.
- Ein Hyperthyreoidismus bei schwangeren Frauen sollte adäquat behandelt werden, um dem Auftreten schwerwiegender mütterlicher und fetaler Komplikationen vorzubeugen.
- Carbimazol oder Thiamazol dürfen während einer Schwangerschaft nur nach der Durchführung einer strengen individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung und nur mit der niedrigsten wirksamen Dosis ohne zusätzliche Verabreichung von Schilddrüsenhormonen angewendet werden.

- Es wird ein engmaschiges Monitoring von Mutter, Fetus und Neugeborenem empfohlen, falls Carbimazol oder Thiamazol während der Schwangerschaft angewendet werden.

Hintergrund der Sicherheitsinformationen

Allgemeine Informationen

Carbimazol- oder Thiamazol-haltige Arzneimittel werden angewendet

- zur konservativen Behandlung der Hyperthyreose, insbesondere bei kleiner oder fehlender Struma sowie bei jüngeren Patienten mit dem Therapieziel eine euthyreote Stoffwechsellaage herzustellen und nach einer begrenzten Therapiedauer eine Dauerremission zu erzielen,
- zur Operationsvorbereitung bei allen Formen der Hyperthyreose,
- zur Vorbereitung zu einer geplanten Radioiodtherapie besonders bei schweren Hyperthyreoseformen,
- zur Intervalltherapie nach einer Radioiodbehandlung,
- in Ausnahmefällen zur Dauerbehandlung der Hyperthyreose, wenn definitive Therapiemaßnahmen wegen des Allgemeinzustandes oder aus persönlichen Gründen nicht durchführbar sind oder abgelehnt werden oder
- zur prophylaktischen Behandlung bei latenter Hyperthyreose, autonomen Adenomen und anamnestisch bekannter Hyperthyreose, wenn eine Iodexposition (z. B. eine Untersuchung mit iodhaltigen Röntgenkontrastmitteln) unumgänglich ist,
- zur Behandlung der thyreotoxischen Krise (als Injektionslösung).

Carbimazol ist ein Prodrug, das einer schnellen Verstoffwechslung zum aktiven Metaboliten Thiamazol unterliegt. Thiamazol ist der antithyreotische Wirkstoff, der durch eine Blockierung der Bildung von Schilddrüsenhormonen wirksam ist.

Risiko einer akuten Pankreatitis

Es gibt Berichte aus der Routineanwendung von Carbimazol- oder Thiamazol-haltigen Arzneimitteln über das Auftreten einer akuten Pankreatitis.

Das Vorliegen von Fallberichten über das wiederkehrende Auftreten einer akuten Pankreatitis mit einer verkürzten Zeit bis zum Krankheitsbeginn bei einer erneuten Anwendung von Carbimazol oder Thiamazol legt einen immunologischen Mechanismus nahe, wobei der Pathomechanismus schlecht verstanden ist.

Das sofortige Absetzen von Carbimazol- oder Thiamazol-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten notwendig, die eine akute Pankreatitis nach Anwendung von Carbimazol oder Thiamazol entwickeln. Carbimazol oder Thiamazol dürfen nicht erneut eingenommen werden und die betreffenden Patienten sollten eine andere Therapie auf Basis einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung erhalten.

Jegliche zukünftige erneute Exposition gegenüber Carbimazol oder Thiamazol muss bei Patienten vermieden werden, die in der Vergangenheit eine akute Pankreatitis während der Anwendung von Carbimazol oder Thiamazol erlitten haben, weil dies zum Wiederauftreten einer potentiell lebensbedrohlichen akuten Pankreatitis mit verkürzter Zeit bis zum Krankheitsbeginn führen könnte.

Die Fach- und Gebrauchsinformationen von Carbimazol- oder Thiamazol-haltigen Arzneimitteln werden entsprechend aktualisiert.

Bei Fragen zum Versand dieses Rote-Hand-Briefes oder Adressänderungen wenden Sie sich bitte direkt an den Schwarzeck-Verlag unter: Schwarzeck-Verlag GmbH, Einsteinring 24, 85609 Aschheim – www.schwarzeck.de

Verstärkung der Empfehlung zur Kontrazeption

Eine neue Bewertung der verfügbaren Evidenz aus epidemiologischen Studien und Fallberichten stärkt die Evidenz, dass Carbimazol und Thiamazol mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von angeborenen Fehlbildungen verbunden sein können, insbesondere, wenn sie im ersten Trimester der Schwangerschaft und in hoher Dosierung verabreicht wurden.

Die berichteten Fehlbildungen beinhalten Aplasia cutis congenita (Fehlen eines Teils der Haut; oftmals lokal begrenzt auf dem Kopf), kraniofaziale Fehlbildungen (Choanalatresie, faziale Dysmorphie), Defekte der Bauchdecke und des Gastrointestinaltrakts (Exomphalos/Omphalozele, Ösophagusatresie, Anomalie des omphalo-mesenterischen Ganges (Dottergang) und Ventrikelseptumdefekt.

Empfehlungen

Es wird deshalb empfohlen, dass Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit Carbimazol oder Thiamazol wirksame Methoden der Kontrazeption anwenden.

Die Anwendung von Carbimazol oder Thiamazol während der Schwangerschaft sollte Situationen vorbehalten sein, in denen eine definitive Therapie (Thyreoidektomie oder Radioiodtherapie) der zugrundeliegenden Erkrankung vor einer Schwangerschaft nicht anwendbar war oder es zum erstmaligen oder rezidierten Auftreten während der Schwangerschaft kam.

Carbimazol und Thiamazol dürfen während der Schwangerschaft nur nach einer strengen individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung und nur mit der niedrigsten wirksamen Dosis ohne zusätzliche Verabreichung von Schilddrüsenhormonen angewendet werden.

Es wird ein engmaschiges Monitoring von Mutter, Fetus und Neugeborenem empfohlen, falls Carbimazol oder Thiamazol während der Schwangerschaft angewendet werden.

Die Fach- und Gebrauchsinformationen von Carbimazol- oder Thiamazol-haltigen Arzneimitteln werden entsprechend aktualisiert.

Aufforderung zur Meldung

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung des Arzneimittels ist wichtig. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung den Zulassungsinhabern zu melden.

Alternativ können Verdachtsfälle von Nebenwirkungen auch dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) gemeldet werden: elektronisch über das Internet (www.bfarm.de – Arzneimittel – Pharmakovigilanz – Risiken), schriftlich an die Postadresse Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, 53175 Bonn oder per Fax an 0228/207 5207.

Dieser Rote-Hand-Brief betrifft alle Carbimazol- oder Thiamazol-haltigen Arzneimittel und ist von den unten aufgeführten Firmen erstellt worden.

Kontaktinformationen der Unternehmen

1 A Pharma GmbH, Keltenring 1 + 3, 82041 Oberhaching, www.1apharma.de

Carbimazol - 1 A Pharma 5 mg Tabletten, Carbimazol - 1 A Pharma 10 mg Tabletten

Aristo Pharma GmbH, Wallenroder Straße 8 – 10, 13435 Berlin, www.aristo-pharma.de

Carbimazol Aristo® 5 mg Tabletten, Carbimazol Aristo® 10 mg Tabletten,

Thiamazol Aristo® 5 mg Tabletten, Thiamazol Aristo® 10 mg Tabletten,

Thiamazol Aristo® 20 mg Tabletten

Hexal AG, Industriestraße 25, 83607 Holzkirchen, www.hexal.de

Thiamazol 5 mg Hexal, Thiamazol 10 mg Hexal, Thiamazol 20 mg Hexal

Merck Serono GmbH, Alsfelder Straße 17, 64289 Darmstadt, www.merck.de/healthcare

Thyrozol 5 mg Filmtabletten, Thyrozol 10 mg Filmtabletten, Thyrozol 20 mg Filmtabletten

Mibe GmbH Arzneimittel, Münchener Str.15, 06796 Brehna, www.mibe.de

Methizol SD 20 mg, Methizol SD 5 mg

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Postfach 800860, 65908 Frankfurt am Main,

www.mein.sanofi.de

Carbimazol 5 mg Henning, Carbimazol 10 mg Henning, Thiamazol 5 mg Henning, Thiamazol 20 mg

Henning, Thiamazol 40 mg inject. Henning

Temmler Pharma GmbH, Temmlerstr. 2, 35039 Marburg, www.aenova-group.com

Favistan® Tabletten 20 mg