

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zu den PSURs für Tranexamsäure wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Risiko von Medikationsfehlern bei intravenösen Darreichungsformen von Tranexamsäure in Verbindung mit einer falschen Art der Anwendung des Arzneimittels.

In Anbetracht der verfügbaren Daten über Nebenwirkungen, einschließlich tödlicher Nebenwirkungen, nach falscher Anwendung des Arzneimittels über den intrathekalen Verabreichungsweg kommt der PRAC zum Schluss, dass die Produktinformation intravenöser Darreichungsformen von Tranexamsäure überarbeitet werden sollte, um medizinisches Fachpersonal über dieses Risiko aufzuklären und auf diese Art von Medikationsfehlern, die nach dem Inverkehrbringen bei Anwendung von Tranexamsäure aufgetreten sind, sowie auf die daraus folgenden Schäden aufmerksam zu machen, insbesondere bei intrathekaler Verabreichung. Außerdem sollen dem medizinischen Fachpersonal Empfehlungen für Maßnahmen zur Minimierung des Risikos einer falschen Art der Anwendung des Arzneimittels gegeben werden. Des Weiteren gibt es in begrenzterem Umfang Berichte über eine versehentliche epidurale Verabreichung. Aufgrund der Gefahr einer schwerwiegenden Morbidität und Mortalität, wenn Arzneimittel, die nicht für die epidurale Anwendung bestimmt sind, über diesen Verabreichungsweg angewendet werden, wird auch empfohlen, die bestehenden Gegenanzeigen in der Produktinformation um eine Gegenanzeige bezüglich der epiduralen Verabreichung zu ergänzen. Darüber hinaus wird angesichts der Bedeutung der Arzneimittelverpackung für die Mitteilung wesentlicher Sicherheitsinformationen eine Aktualisierung der Angaben auf der äußeren Umhüllung empfohlen, um die Angaben über die richtige Art der Anwendung deutlicher hervorzuheben.

Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Arzneimitteln, die intravenöse Darreichungsformen von Tranexamsäure enthalten, entsprechend geändert werden sollte.

Akute Nierenrindennekrose

In Anbetracht der verfügbaren Daten über eine akute Nierenrindennekrose aus der Literatur und Spontanberichten, einschließlich eines engen zeitlichen Zusammenhangs in einigen Fällen, und angesichts eines plausiblen Wirkungsmechanismus stellt der PRAC fest, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Tranexamsäure und akuter Nierenrindennekrose zumindest eine begründete Möglichkeit darstellt. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Arzneimitteln, die Tranexamsäure enthalten, entsprechend geändert werden sollte.

Fixes Arzneiexanthem

In Anbetracht der verfügbaren Daten über ein fixes Arzneiexanthem aus der Literatur und Spontanberichten, einschließlich eines engen zeitlichen Zusammenhangs in einigen Fällen, einer positiven Dechallenge und Rechallenge und angesichts eines plausiblen Wirkungsmechanismus stellt der PRAC fest, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Tranexamsäure und fixem Arzneiexanthem zumindest eine begründete Möglichkeit darstellt. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Arzneimitteln, die Tranexamsäure enthalten, entsprechend geändert werden sollte.

Nach Prüfung der Empfehlung des PRAC stimmt die CMDh den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung der Empfehlung des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Tranexamsäure der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel, die Tranexamsäure enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist. Die CMDh empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation der national zugelassenen Arzneimittel

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Nur intravenöse Darreichungsformen von Tranexamsäure

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.2

Die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen sollten wie folgt ergänzt werden:

Art der Anwendung

[...]

TRANEXAMSÄURE DARF NUR INTRAVENÖS VERABREICHT WERDEN und darf nicht intrathekal oder epidural angewendet werden* (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

UM DAS RISIKO TÖDLICHER MEDIKATIONSFEHLER AUFGRUND EINER FALSCHEN ART DER ANWENDUNG VON TRANEXAMSÄURE ZU VERRINGERN, WIRD DRINGEND EMPFOHLEN, DIE SPRITZEN, DIE TRANEXAMSÄURE ENTHALTEN, ZU KENNZEICHNEN (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 6.6).

*Dieser Satz sollte fettgedruckt werden

- Abschnitt 4.3

Die Gegenanzeigen sollten wie folgt überarbeitet werden:

[...]

Intrathekale, **epidurale**, ~~und~~ intraventrikuläre Injektion, **und** intrazerebrale Applikation (Gefahr von zerebralen Ödemen und Krampfanfällen **sowie Tod**)

- Abschnitt 4.4

Ein Warnhinweis sollte wie folgt ergänzt werden:

[...]

Risiko von Medikationsfehlern aufgrund einer falschen Art der Anwendung

<Bezeichnung des Arzneimittels> ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt. Die intrathekale, epidurale, intraventrikuläre und intrazerebrale Anwendung von <Bezeichnung des Arzneimittels> ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Es wurde über schwerwiegende Nebenwirkungen, einschließlich tödlicher Ereignisse, berichtet, wenn Tranexamsäure versehentlich intrathekal verabreicht wurde. Zu diesen Ereignissen gehörten schwere Rücken- und Glutealschmerzen, Schmerzen in den unteren Gliedmaßen, Myoklonien und generalisierte Krampfanfälle sowie Herzrhythmusstörungen.

Es sollte sehr sorgfältig darauf geachtet werden, dass <Bezeichnung des Arzneimittels> richtig angewendet wird. Medizinisches Fachpersonal sollte sich der Verwechslungsgefahr von <Bezeichnung des Arzneimittels> mit anderen zur Injektion bestimmten Arzneimitteln bewusst sein, die zu einer versehentlichen intrathekalen Verabreichung von <Bezeichnung des Arzneimittels> führen könnte. Dazu gehören insbesondere intrathekal injizierte Arzneimittel, die während desselben Verfahrens wie Tranexamsäure verwendet werden könnten.

Spritzen, die <Bezeichnung des Arzneimittels> enthalten, sollten deutlich mit dem Hinweis auf die intravenöse Art der Anwendung gekennzeichnet sein.

- Abschnitt 6.6

Eine Vorsichtsmaßnahme sollte wie folgt ergänzt werden:

Medizinischem Fachpersonal wird dringend empfohlen, die Spritzen mit <Bezeichnung des Arzneimittels> beim Entnehmen des Arzneimittels aus <X> zu kennzeichnen, um eine eindeutige Identifizierung und eine ordnungsgemäße Art der Anwendung zu gewährleisten. Dies dient der Vermeidung unbeabsichtigter Medikationsfehler während der Verabreichung an den Patienten.

Packungsbeilage

- Abschnitt 2

Der aktuelle Wortlaut sollte wie folgt überarbeitet werden:

<Bezeichnung des Arzneimittels> darf nicht angewendet werden,

[...]

Wegen der Gefahr von Hirnschwellungen (zerebralen Ödemen) und Krampfanfällen werden Injektionen in den Raum unterhalb der harten Hirnhaut (intrathekale Injektion) und in die Hirnkammer (intraventrikuläre Injektion) und die Anwendung im Hirngewebe (intrazerebral) nicht empfohlen. **Krampfanfällen und Hirnschwellung darf <Bezeichnung des Arzneimittels> nicht in die Wirbelsäule, epidural (um das Rückenmark herum) oder in das Gehirn verabreicht werden.**

[...]

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Dieses Arzneimittel darf Ihnen NUR direkt in eine Vene gegeben werden, entweder als intravenöse Infusion (i.v.) oder als intravenöse Injektion (i.v. Bolusgabe). Dieses Arzneimittel darf nicht in die Wirbelsäule, epidural (um das Rückenmark herum) oder in das Gehirn verabreicht werden. Es wurde über schwerwiegende Schäden berichtet, wenn dieses Arzneimittel in die Wirbelsäule verabreicht wurde (intrathekale Anwendung). Wenn Sie während oder kurz nach der Verabreichung dieses Arzneimittels Schmerzen im Rücken oder in den Beinen bemerken, informieren Sie sofort Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

[...]

- Abschnitt 3

Der aktuelle Wortlaut sollte wie folgt überarbeitet werden:

[...]

Art der Anwendung

[...]

<Bezeichnung des Arzneimittels> darf nicht in einen Muskel, in die Wirbelsäule, epidural (um das Rückenmark herum) oder in das Gehirn verabreicht werden.

[...]

Angaben auf der äußeren Umhüllung

Der folgende Wortlaut sollte hinzugefügt werden, falls eine solche oder gleichwertige Angabe derzeit nicht vorhanden ist (Position, Layout und Textfarbe sind mit den zuständigen nationalen Behörden abzustimmen):

[...]

Nur zur intravenösen Anwendung. NICHT zur intrathekalen/epiduralen Anwendung.

[...]

Alle Darreichungsformen von Tranexamsäure

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.8

Ist die UAW „Akute Nierenrindennekrose“ bereits in Abschnitt 4.8 mit einer anderen Häufigkeit angegeben, sollte die genannte Häufigkeit nicht geändert werden.

Die folgende Nebenwirkung sollte unter der Systemorganklasse „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ mit der Häufigkeit „Nicht bekannt“ hinzugefügt werden, falls eine solche oder gleichwertige Angabe derzeit nicht vorhanden ist

Akute Nierenrindennekrose

Packungsbeilage

- Abschnitt 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Plötzlich auftretende Nierenprobleme durch das Absterben des Gewebes in der äußeren Schicht der Nieren (akute Nierenrindennekrose)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.8

Ist die UAW „Fixes Arzneiexanthem“ bereits in Abschnitt 4.8 mit einer anderen Häufigkeit angegeben, sollte die genannte Häufigkeit nicht geändert werden.

Die folgende Nebenwirkung sollte unter der Systemorganklasse „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ mit der Häufigkeit „Nicht bekannt“ hinzugefügt werden:

Fixes Arzneiexanthem

Packungsbeilage

- Abschnitt 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Eine allergische Reaktion, die bei erneuter Exposition gegenüber dem Arzneimittel in der Regel an der-/denselben Stelle(n) erneut auftritt und sich in Form von runden oder ovalen roten Flecken und Schwellung der Haut, Blasenbildung und Juckreiz äußern kann (fixes Arzneiexanthem). Ebenso kann eine Verdunkelung der Haut in den betroffenen Bereichen auftreten, die nach dem Abklingen anhalten kann.

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im November 2025
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	28. Dezember 2025
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	26. Februar 2026