

Allegato I

Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) del/i Rapporto/i periodico/i di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per acido tranexamico, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Rischio di errori terapeutici con formulazioni endovenose di acido tranexamico associati a una via errata di somministrazione del prodotto.

Alla luce dei dati disponibili sulle reazioni avverse, incluse quelle fatali, a seguito di via errata di somministrazione del prodotto per via intratecale, il PRAC ritiene che le informazioni del prodotto delle formulazioni endovenose di acido tranexamico debbano informare gli operatori sanitari e aumentare la consapevolezza riguardo alla natura degli errori terapeutici verificatisi nel contesto post-marketing con l'acido tranexamico e ai danni conseguenti, in particolare in relazione alla somministrazione intratecale. Si ritiene inoltre che agli operatori sanitari debbano essere fornite raccomandazioni sulle misure volte a ridurre al minimo il rischio di via errata di somministrazione del prodotto. Inoltre, vi sono anche evidenze più limitate di somministrazione epidurale involontaria. Considerato il potenziale rischio di gravi morbilità e mortalità quando medicinali non destinati alla somministrazione epidurale vengono somministrati per questa via, si ritiene inoltre che debba essere aggiunta una controindicazione alle controindicazioni già presenti nelle informazioni del prodotto riguardo alla somministrazione epidurale. Inoltre, dato il ruolo della confezione del prodotto nel comunicare informazioni essenziali sulla sicurezza, si raccomandano aggiornamenti alle indicazioni riportate sulla confezione esterna per rafforzare le informazioni sulla corretta via di somministrazione.

Il PRAC ha concluso che le informazioni del prodotto dei medicinali contenenti formulazioni endovenose di acido tranexamico debbano essere modificate di conseguenza.

Necrosi corticale renale acuta

Alla luce dei dati disponibili sulla necrosi corticale renale acuta provenienti dalla letteratura e da segnalazioni spontanee, inclusi, in alcuni casi, un rapporto temporale stretto, e considerando un meccanismo d'azione plausibile, il PRAC ritiene che un nesso causale tra acido tranexamico e necrosi corticale renale acuta sia almeno una possibilità ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni del prodotto dei medicinali contenenti acido tranexamico debbano essere modificate di conseguenza.

Eruzione fissa da farmaci

Alla luce dei dati disponibili sull'eruzione fissa da farmaci provenienti dalla letteratura e da segnalazioni spontanee, inclusi, in alcuni casi, un rapporto temporale stretto, un de-challenge e un re-challenge positivi, e considerando un meccanismo d'azione plausibile, il PRAC ritiene che un nesso causale tra acido tranexamico ed eruzione fissa da farmaci sia almeno una possibilità ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni del prodotto dei medicinali contenenti acido tranexamico debbano essere modificate di conseguenza.

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh*) concorda con le relative conclusioni generali e con le motivazioni della raccomandazione.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su acido tranexamico il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del/i medicinale/i contenente/i acido tranexamico sia invariato fatte salve le

modifiche proposte alle informazioni del prodotto.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale del/i medicinale/i autorizzato/i a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Solo formulazioni endovenose di acido tranexamico

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.2

Devono essere aggiunte l'avvertenza e la precauzione seguenti:

Modo di somministrazione

[...]

L'ACIDO TRANEXAMICO DEVE ESSERE SOMMINISTRATO SOLO PER VIA ENDOVENOSA e non deve essere somministrato per via intratecale o epidurale* (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

PER RIDURRE IL RISCHIO DI ERRORI TERAPEUTICI FATALI DOVUTI A UNA VIA ERRATA DI SOMMINISTRAZIONE DELL'ACIDO TRANEXAMICO, SI RACCOMANDA VIVAMENTE DI ETICHETTARE LE SIRINGHE CONTENENTI ACIDO TRANEXAMICO (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 6.6).

*Questa frase deve essere in grassetto

- Paragrafo 4.3

Le controindicazioni devono essere modificate come segue:

[...]

Iniezione intratecale, **epidurale**, e-intraventricolare, e applicazione intracerebrale (rischio di edema cerebrale e convulsioni **e morte**)

- Paragrafo 4.4

Deve essere aggiunta l'avvertenza seguente:

[...]

Rischio di errori terapeutici dovuti a via errata di somministrazione

<Nome del prodotto> è destinato esclusivamente all'uso endovenoso. L'uso per via intratecale, epidurale, intraventricolare e intracerebrale di <Nome del prodotto> è controindicato (vedere paragrafo 4.3). Sono state segnalate gravi reazioni avverse, inclusi eventi fatali, quando l'acido tranexamico è stato somministrato inavvertitamente per via intratecale. Tra queste rientrano forti dolori alla schiena, ai glutei e agli arti inferiori, mioclono e crisi convulsive generalizzate, nonché aritmie cardiache.

È necessario prestare attenzione per garantire la corretta via di somministrazione di <Nome del prodotto>. Gli operatori sanitari devono essere consapevoli del potenziale rischio di confusione tra <Nome del prodotto> e altri farmaci iniettabili, che potrebbe comportare la somministrazione intratecale accidentale di <Nome del prodotto>. Ciò include in particolare i farmaci iniettabili somministrati per via intratecale che possono essere utilizzati durante la stessa procedura in cui viene impiegato l'acido tranexamico.

Le siringhe contenenti <Nome del prodotto> devono essere chiaramente etichettate con l'indicazione della via di somministrazione endovenosa.

- Paragrafo 6.6

Deve essere aggiunta la precauzione seguente:

Si consiglia vivamente agli operatori sanitari di etichettare le siringhe di <Nome del prodotto> durante il prelievo del prodotto da <X> per una chiara identificazione e una corretta via di somministrazione, al fine di prevenire errori terapeutici involontari nella somministrazione al paziente.

Foglio illustrativo

- Paragrafo 2

Il testo esistente deve essere modificato come segue:

Non usi <Nome del prodotto>:

[...]

~~A causa del rischio di edema cerebrale e convulsioni, l'iniezione intratecale e intraventricolare e l'applicazione intracerebrale non sono raccomandate.~~ **crisi convulsive e gonfiore del cervello, <Nome del prodotto> non deve essere somministrato nella colonna vertebrale, per via epidurale (attorno al midollo spinale) o nel cervello.**

[...]

Avvertenze e precauzioni

Questo medicinale deve essere somministrato ESCLUSIVAMENTE per via endovenosa, tramite infusione endovenosa (e.v.) o iniezione endovenosa (bolo endovenoso). Questo medicinale non deve essere somministrato nella colonna vertebrale, per via epidurale (attorno al midollo spinale) o nel cervello. Sono stati segnalati gravi danni quando questo medicinale è stato somministrato nella colonna vertebrale (uso intratecale). Se, durante o subito dopo la somministrazione di questo medicinale, avverte dolore alla schiena o alle gambe, informi immediatamente il medico o l'infermiere.

[...]

- Paragrafo 3

Il testo esistente deve essere modificato come segue:

[...]

Modo di somministrazione

[...]

<Nome del prodotto> non deve essere iniettato in un muscolo, **nella colonna vertebrale, per via epidurale (attorno al midollo spinale) o nel cervello.**

[...]

Informazioni da apporre sul confezionamento secondario

Se non esiste già una formulazione simile o equivalente, aggiungere la seguente dicitura (luogo, impaginazione e colore del testo da concordare con le autorità nazionali competenti):

[...]

Solo per uso endovenoso. NON per uso intratecale/epidurale.

[...]

Tutte le formulazioni di acido tranexamico

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.8

Se l'ADR "Necrosi corticale renale acuta" è già inclusa nel paragrafo 4.8 con un'altra frequenza, la frequenza esistente deve essere mantenuta.

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta sotto la SOC "Patologie renali e urinarie" con una frequenza "Non nota", se attualmente non esiste una tale formulazione o una formulazione equivalente

Necrosi corticale renale acuta

Foglio illustrativo

- Paragrafo 4. Possibili effetti indesiderati

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Problemi renali improvvisi dovuti alla morte del tessuto nella parte esterna del rene (necrosi corticale renale acuta)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.8

Se l'ADR "Eruzione fissa da farmaci" è già inclusa nel paragrafo 4.8 con un'altra frequenza, la frequenza esistente deve essere mantenuta.

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta alla SOC "Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo" con una frequenza "Non nota":

Eruzione fissa da farmaci

Foglio illustrativo

- Paragrafo 4. Possibili effetti indesiderati

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Una reazione allergica che solitamente si ripresenta nello stesso punto/negli stessi punti in caso di ri-esposizione al farmaco e può comprendere chiazze rotonde o ovali di rossore e gonfiore della pelle, vesciche e prurito (eruzione fissa da farmaci). Può verificarsi anche uno scurimento della pelle nelle aree interessate, che può persistere anche dopo la guarigione.

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di novembre 2025
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	28/12/2025
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	26/02/2026