

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor tranexaminezuur, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Risico op medicatiefouten met intraveneuze formuleringen van tranexaminezuur die verband houden met een onjuiste toedieningsweg van het product.

Gezien de beschikbare gegevens over bijwerkingen, waaronder fatale bijwerkingen, na een onjuiste toedieningsweg voor de toediening van het product via de intrathecale route, is het PRAC van mening dat de productinformatie van intraveneuze formuleringen van tranexaminezuur beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg op de hoogte moet brengen en bewust moet maken van de aard van medicatiefouten met tranexaminezuur die zijn opgetreden na het in de handel brengen van tranexaminezuur en de daaruit voortvloeiende schade, vooral in verband met intrathecale toediening. Men is ook van mening dat beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg aanbevelingen moeten krijgen over maatregelen om het risico op een onjuiste toedieningsweg voor de toediening van het product te minimaliseren. Bovendien is er ook beperkt bewijs van onbedoelde epidurale toediening. Gezien de kans op ernstige morbiditeit en mortaliteit wanneer niet-epidurale geneesmiddelen via deze weg worden toegediend, is men ook van mening dat er een contra-indicatie dient te worden toegevoegd aan de bestaande contra-indicaties in de productinformatie over epidurale toediening. Daarnaast worden, gezien de functie van de productverpakking met betrekking tot het communiceren van essentiële veiligheidsinformatie, updates aan de gegevens van de buitenverpakking aanbevolen om de informatie over de juiste toedieningsweg te benadrukken.

Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die intraveneuze formuleringen van tranexaminezuur bevatten dienovereenkomstig dient te worden gewijzigd.

Acute nierschorsnecrose

Gezien de beschikbare gegevens over acute nierschorsnecrose uit de literatuur en spontane meldingen, waaronder in sommige gevallen een nauw temporeel verband, en gezien een plausibel werkingsmechanisme, is het PRAC van mening dat een oorzakelijk verband tussen tranexaminezuur en acute nierschorsnecrose ten minste een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die tranexaminezuur bevatten dienovereenkomstig dient te worden gewijzigd.

Fixed-drug eruption

Gezien de beschikbare gegevens over fixed-drug eruption uit de literatuur en spontane meldingen, waaronder in sommige gevallen een nauw temporeel verband, een positieve deprovocatie en herprovocatie, en gezien een plausibel werkingsmechanisme, is het PRAC van mening dat een oorzakelijk verband tussen tranexaminezuur en fixed-drug eruption ten minste een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die tranexaminezuur bevatten dienovereenkomstig dient te worden gewijzigd.

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC, stemt de CMD(h) in met de algemene conclusies van het PRAC en de redenen voor die aanbeveling.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor tranexaminezuur is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) tranexaminezuur bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) beveelt aan de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, geschrapte tekst doorgehaald)

Alleen intraveneuze formuleringen van tranexaminezuur

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.2

Een waarschuwing en voorzorg dienen te worden toegevoegd als volgt:

Wijze van toediening

[...]

TRANEXAMINEZUUR MAG UITSLUITEND INTRAVENEUS WORDEN TOEGEDIEND en mag niet intrathecaal of epiduraal* worden toegediend (zie rubriek 4.3 en 4.4).

OM DE KANS OP FATALE MEDICATIEFOUTEN ALS GEVOLG VAN EEN ONJUISTE TOEDIENINGSWEG VAN TRANEXAMINEZUUR TE BEPERKEN, WORDT HET STERK AANBEVOLEN OM DE INJECTIESPUITEN DIE TRANEXAMINEZUUR BEVATTEN TE VOORZIEN VAN EEN ETIKET (zie rubriek 4.3, 4.4 en 6.6).

*Deze zin moet vetgedrukt worden weergegeven

- Rubriek 4.3

De contra-indicaties dienen te worden gewijzigd als volgt:

[...]

Intrathecale, **epidurale**, ~~en~~ intraventriculaire injectie, **en** intracerebrale toediening (risico op hersenoedeem en stuipen **en overlijden**)

- Rubriek 4.4

Een waarschuwing dient te worden toegevoegd als volgt:

[...]

Risico op medicatiefouten als gevolg van onjuiste toedieningsweg

<Productnaam> is uitsluitend bestemd voor intraveneus gebruik. Intrathecaal, epiduraal, intraventriculair en intracerebraal gebruik van <Productnaam> is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Ernstige bijwerkingen, waaronder voorvallen met fatale afloop, zijn gemeld bij onbedoelde intrathecale toediening van tranexaminezuur. Deze voorvallen omvatten hevige pijn in de rug, billen en benen, myoclonus en gegeneraliseerde insulten, en hartritmestoornissen.

Zorg ervoor dat de juiste toedieningsweg van <Productnaam> wordt gebruikt. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg dienen zich bewust te zijn van de kans op verwarring van <Productnaam> met andere injecteerbare middelen, hetgeen zou kunnen leiden tot onbedoelde intrathecale toediening van <Productnaam>. Dit omvat in het bijzonder intrathecaal toegediende injecteerbare middelen die kunnen worden gebruikt tijdens dezelfde procedure als tranexaminezuur.

Injectiespuiten die <Productnaam> bevatten, moeten worden voorzien van een etiket dat duidelijk de intraveneuze toedieningsweg vermeldt.

- Rubriek 6.6

Een waarschuwing dient te worden toegevoegd als volgt:

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt sterk aangeraden om de injectiespuiten met <Productnaam> van een etiket te voorzien tijdens het optrekken van het product uit de <X> voor een duidelijke identificatie en de juiste toedieningsweg, zodat onbedoelde medicatiefouten tijdens de toediening aan de patiënt worden vermeden.

Bijsluiter

- Rubriek 2

De bestaande tekst dient te worden gewijzigd als volgt:

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

[...]

Vanwege het risico op hersenzwelling en epileptische aanvallen (insulten) worden injectie in de wervelkolom en de hartkamer en toediening in de hersenen niet aanbevolen. **epileptische aanvallen (insulten) en hersenzwelling, mag <Productnaam> niet worden toegediend in de wervelkolom, epiduraal (rond het ruggenmerg) of in de hersenen.**

[...]

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Dit geneesmiddel mag UITSLUITEND aan u worden toegediend via een ader door middel van ofwel infusie in een ader (intraveneuze [IV] infusie) of injectie in een ader (intraveneuze [IV] ‘push’). Dit geneesmiddel mag niet worden toegediend in de wervelkolom, rond het ruggenmerg (epiduraal) of in de hersenen. Er is ernstige schade gemeld na toediening van dit geneesmiddel in de wervelkolom (intrathecaal gebruik). Als u pijn in uw rug of benen opmerkt tijdens of kort nadat dit geneesmiddel aan u is toegediend, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of verpleegkundige.

[...]

- Rubriek 3

De bestaande tekst dient te worden gewijzigd als volgt:

[...]

Wijze van toediening

[...]

<Productnaam> mag niet worden geïnjecteerd in een spier, **in de wervelkolom, rond het ruggenmerg (epiduraal) of in de hersenen.**

[...]

Gegevens die op de buitenverpakking moeten worden vermeld

De volgende tekst dient te worden toegevoegd, als er momenteel geen dergelijke tekst of iets gelijkwaardigs bestaat (plaats, lay-out en tekstkleur overeen te komen met de nationale bevoegde instanties):

[...]

Uitsluitend voor intraveneus gebruik. NIET voor intrathecaal/epiduraal gebruik.

[...]

Alle formuleringen van tranexaminezuur

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.8

Als de bijwerking ‘acute nierschorsnecrose’ al is opgenomen in rubriek 4.8 met een andere frequentie, dient de bestaande frequentie te worden gehandhaafd.

De volgende bijwerking dient te worden toegevoegd onder de SOC ‘Nier- en urinewegaandoeningen’ met de frequentie ‘Niet bekend’, als een dergelijke tekst of iets gelijkwaardigs niet bestaat.

Acute nierschorsnecrose

Bijsluiter

- Rubriek 4. Mogelijke bijwerkingen

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Plotseling ontstaan van nierproblemen als gevolg van afsterven van het weefsel in het buitenste gedeelte van de nier (acute nierschorsnecrose).

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.8

Als de bijwerking ‘fixed-drug eruption’ al is opgenomen in rubriek 4.8 met een andere frequentie, dient de bestaande frequentie te worden gehandhaafd.

De volgende bijwerking dient te worden toegevoegd onder de SOC ‘Huid- en onderhuidaandoeningen’ met de frequentie ‘Niet bekend’:

Fixed-drug eruption

Bijsluiter

- Rubriek 4. Mogelijke bijwerkingen

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Een allergische reactie die gewoonlijk op dezelfde plaats(en) optreedt als u dit middel opnieuw toegediend krijgt. Er kunnen ronde of ovale rode, gezwollen vlekken op de huid, blaarvorming en jeuk optreden (fixed-drug eruption). Op de aangedane plekken kan ook een donkere verkleuring van de huid optreden, die na genezing niet meer weggaat.

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	November 2025, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	28 december 2025
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	26 februari 2026