

Bilaga I

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandet (godkännandena)
för försäljning**

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för tranexamsyra dras följande vetenskapliga slutsatser:

Risk för medicineringsfel med intravenösa formuleringar av tranexamsyra associerade med felaktig administreringsväg för läkemedlet.

Mot bakgrund av tillgängliga data om biverkningar, inklusive biverkningar med dödlig utgång, efter felaktig intratekal administreringsväg för läkemedlet anser PRAC att produktinformationen för intravenösa formuleringar av tranexamsyra ska informera hälso- och sjukvårdspersonal och öka medvetenheten om beskaffenheten av medicineringsfel som har inträffat efter att tranexamsyra börjat marknadsföras och resulterande skada, i synnerhet i relation till intratekal administrering. Det anses också att rekommendationer om åtgärder för att minimera risken för felaktig administreringsväg för läkemedlet ska tillhandahållas hälso- och sjukvårdspersonal. Det finns dessutom mer begränsad evidens för oavsiktlig epidural administrering. Med tanke på potentialen för allvarlig morbiditet och mortalitet när icke-epidurala läkemedel ges genom denna administreringsväg, anses det också att en kontraindikation ska läggas till bland de befintliga kontraindikationerna i produktinformationen med avseende på epidural administrering. Därutöver, givet produktförpackningens roll beträffande kommunikering av viktig säkerhetsinformation, rekommenderas dessutom uppdateringar av uppgifter på den yttre förpackningen för att understryka informationen om korrekt administreringsväg.

Akut renal kortikal nekros

Mot bakgrund av tillgängliga data om akut renal kortikal nekros från litteraturen samt spontana rapporter, inklusive ett nära tidssamband i vissa fall, och mot bakgrund av en rimlig verkningsmekanism anser PRAC att ett orsakssamband mellan tranexamsyra och akut renal kortikal nekros åtminstone är en rimlig möjlighet. PRAC drog slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller tranexamsyra bör ändras i enlighet med detta.

Fixerat läkemedelsutslag

Mot bakgrund av tillgängliga data om fixerat läkemedelsutslag från litteraturen och spontana rapporter, inklusive ett nära tidssamband i vissa fall, en positiv ”dechallenge” och ”rechallenge”, och mot bakgrund av en rimlig verkningsmekanism anser PRAC att ett orsakssamband mellan tranexamsyra och fixerat läkemedelsutslag åtminstone är en rimlig möjlighet. PRAC drog slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller tranexamsyra bör ändras i enlighet med detta.

PRAC drog slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller intravenösa formuleringar av tranexamsyra bör ändras i enlighet med detta.

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CMD(h) i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för tranexamsyra anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller tranexamsyra är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ska ändras.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, borttagen text genomstruken)

Intravenösa formuleringar av tranexamsyra

Produktresumé

- Avsnitt 4.2
En varning och försiktighetsåtgärd ska läggas till enligt följande:

Administreringssätt

[...]

TRANEXAMSYRA FÅR ENDAST ADMINISTRERAS INTRAVENÖST och får inte administreras intratekalt eller epiduralt* (se avsnitt 4.3 och 4.4).

FÖR ATT MINSKA RISKEN FÖR DÖDLIGA MEDICINERINGSFEL PÅ GRUND AV FELAKTIG ADMINISTRERINGSVÄG FÖR TRANEXAMSYRA REKOMMENDERAS DET STARKT ATT MÄRKA SPRUTORNA SOM INNEHÅLLER TRANEXAMSYRA (se avsnitt 4.3, 4.4 och 6.6).

*Denna mening ska stå i fetstil

- Avsnitt 4.3
Kontraindikationerna ska ändras enligt följande:
[...]
Intratekal, **epidural**, ~~och~~ intraventrikulär injektion **och** intracerebral applicering (risk för cerebralt ödem, konvulsioner **och dödsfall**)

- Avsnitt 4.4
En varning ska läggas till enligt följande:
[...]

Risk för medicineringsfel på grund av felaktig administreringsväg
<Läkemedlets namn> är endast avsett för intravenöst bruk. Intratekal, epidural, intraventrikulär och intracerebral användning av <Läkemedlets namn> är kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Allvarliga biverkningar inklusive dödliga utfall har rapporterats när tranexamsyra oavsiktligt administrerades intratekalt. Dessa inkluderar svår smärta i rygg, sätesmuskler och nedre extremiteter, myoklonus och generaliserade anfall samt hjärtarytmier.

Försiktighet ska iakttas för att säkerställa korrekt administreringsväg av <Läkemedlets namn>. Hälso- och sjukvårdspersonal ska vara medvetna om risken för att förväxla <Läkemedlets namn> med andra injicerbara läkemedel vilket kan leda till oavsiktlig intratekal administrering av <Läkemedlets namn>. Detta innefattar i synnerhet intratekalt administrerade läkemedel som kan användas under samma procedur som tranexamsyra.

Sprutor som innehåller <Läkemedlets namn> ska tydligt märkas med den intravenösa administreringsvägen.

- Avsnitt 6.6
En försiktighetsåtgärd ska läggas till enligt följande:
Hälso- och sjukvårdspersonal rekommenderas starkt att märka sprutor med <Läkemedlets namn> när läkemedlet dras upp från <X> för tydlig identifiering och säkerställande av korrekt administreringsväg, syftandes till att hjälpa till att förhindra oavsiktliga medicineringsfel under administrering till patienten.

Bipacksedel

- Avsnitt 2

Den befintliga formuleringen ska ändras enligt följande:

Använd inte <Läkemedlets namn >:

[...]

På grund av risken för cerebralt ödem och kramper rekommenderas inte intratekal och intraventrikulär injektion och intracerebral applicering. **anfall och hjärnsvullnad får <Läkemedlets namn> inte ges i ryggraden, epiduralt (runt ryggmärgen) eller i hjärnan.**

[...]

Varningar och försiktighet

Detta läkemedel ska ENDAST ges till dig i en ven, antingen genom intravenös infusion eller intravenös injektion. Detta läkemedel får inte ges i ryggraden, epiduralt (runt ryggmärgen) eller i hjärnan. Allvarlig skada har rapporterats när detta läkemedel gavs i ryggraden (intratekal användning). Om du upplever smärta i ryggen eller benen under, eller kort efter, administreringen av detta läkemedel ska du omedelbart tala om det för läkare eller sjuksköterska.

[...]

- Avsnitt 3

Den befintliga formuleringen ska ändras enligt följande:

[...]

Administreringssätt

[...]

<Läkemedlets namn> får inte injiceras i en muskel, **i ryggraden, epiduralt (runt ryggmärgen) eller i hjärnan.**

[...]

Uppgifter som ska finnas på yttre förpackningen

- Följande formulering ska läggas till, om det inte redan finns en sådan formulering eller motsvarande (placering, layout och textfärg ska fastställas i samråd med nationella behöriga myndigheter):

[...]

Endast för intravenös användning. INTE avsett för intratekal/epidural användning.

[...]

Produktresumé

- Avsnitt 4.8

Om biverkningen "Akut renal kortikal nekros" redan ingår i avsnitt 4.8 med en annan frekvens ska den befintliga frekvensen bibehållas.

Följande biverkning ska läggas till under organsystem "Njurar och urinvägar" med frekvensen "ingen känd frekvens", om det inte redan finns en sådan formulering eller motsvarande.

Akut renal kortikal nekros

Bipacksedel

- Avsnitt 4. Eventuella biverkningar

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Plötsliga njurproblem på grund av vävnad som dör i den yttre delen av njuren (akut renal kortikal nekros)

Produktresumé

- Avsnitt 4.8

Om biverkningen "Fixerat läkemedelsutslag" redan ingår i avsnitt 4.8 med en annan frekvens ska den befintliga frekvensen bibehållas.

Följande biverkning ska läggas till under organsystem "Hud och subkutan vävnad" med frekvensen

”ingen känd frekvens”:

Fixerat läkemedelsutslag

Bipacksedel

- Avsnitt 4. Eventuella biverkningar

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

En allergisk reaktion som oftast uppträder på samma ställe(n) vid exponering på nytt för läkemedlet och kan innefatta runda eller ovala röda fläckar på huden och svullnad av huden, blåsor och klåda (fixerat läkemedelsutslag). Huden kan också bli mörkare i drabbade områden, och detta kan kvarstå efter läkning.

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	November 2025 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	28 december 2025
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	26 februari 2026