

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 Meropenem wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

In Anbetracht der verfügbaren Daten zu Risiken aus klinischen Studien, der Literatur, sowie aus Spontanberichten und angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus ist der PRAC zu der Auffassung gelangt, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Meropenem und Hypokaliämie sowie einem arzneimittelbedingten Leberschaden zumindest eine begründete Möglichkeit darstellt. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Meropenem-haltigen Arzneimitteln entsprechend angepasst werden sollten.

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 Meropenem der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel, die Meropenem enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist. Die CMDh empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigungen 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~~)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

Ein Warnhinweis sollte wie folgt geändert werden:

[...]

~~Überwachung der Leberfunktion~~ **Arzneimittelbedingter Leberschaden (DILI)**

Die Leberfunktion sollte während der Behandlung mit Meropenem wegen des Risikos ~~einer Lebertoxizität (Leberfunktionsstörung mit Cholestase und Zytolyse eines DILI (siehe Abschnitt 4.8))~~ engmaschig überwacht werden. **Wenn ein schwerer DILI auftritt, sollte ein Abbruch der Behandlung in Betracht gezogen werden, sofern dies klinisch angemessen erscheint. Meropenem sollte nur dann wieder angewendet werden, wenn dies für die Behandlung als unbedingt notwendig erachtet wird.**

Anwendung bei Patienten mit Lebererkrankungen: Bei Patienten mit vorbestehenden Lebererkrankungen sollte die Leberfunktion während der Behandlung mit Meropenem überwacht werden. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

[...]

- Abschnitt 4.8

Die folgende Nebenwirkung sollte unter der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen mit der Häufigkeit „gelegentlich“ hinzugefügt werden: **Hypokaliämie**

Die folgende Nebenwirkung sollte unter der SOC Leber- und Gallenerkrankungen mit der Häufigkeit „gelegentlich“ hinzugefügt werden: Arzneimittelbedingter Leberschaden mit folgender Fußnote: **DILI umfasst Hepatitis und Leberversagen.**

Packungsbeilage

- Abschnitt 2

Unter „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“, sollte ein Warnhinweis wie folgt hinzugefügt werden:

Leberprobleme

Wenn Sie eine Gelbfärbung der Haut und der Augen, juckende Haut, dunkel gefärbten Urin oder hellen Stuhlgang bemerken, informieren Sie Ihren Arzt. Dies kann ein Anzeichen für Leberprobleme sein, was Ihr Arzt überprüfen muss.

- Abschnitt 4

Die folgenden Nebenwirkungen sollten unter „gelegentlich“ hinzugefügt werden:

- **Verminderter Kaliumgehalt im Blut (was zu Schwäche, Muskelkrämpfen, Kribbeln und Herzrhythmusstörungen führen kann).**
- **Leberprobleme. Gelbfärbung der Haut und der Augen, juckende Haut, dunkel gefärbter Urin oder hell gefärbter Stuhl. Wenn Sie diese Anzeichen oder Symptome bemerken, suchen Sie sofort einen Arzt auf.**

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh am 25. April 2025
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	09. Juni 2025
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	08. August 2025