

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant le méropénème, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Au vu des données disponibles sur les risques issues des essais cliniques, de la littérature, des notifications spontanées et au vu d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC estime qu'il existe un lien de causalité possiblement raisonnable entre le méropénème et l'hypokaliémie et la lésion hépatique d'origine médicamenteuse. Le PRAC a conclu que les informations sur le produit des médicaments contenant du méropénème doivent être modifiées en conséquence.

Après examen de la recommandation du PRAC, le CMDh approuve les conclusions générales du PRAC et les motifs de sa recommandation.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au méropénème, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant du méropénème demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.

Annexe II

Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s) autorisé(s) au niveau national

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte est **souligné et en gras**, le texte supprimé est ~~barré~~)

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.4

La mise en garde doit être modifiée comme suit :

[...]

~~Surveillance de la fonction hépatique~~ **Lésion hépatique d'origine médicamenteuse (DILI, Drug Induced Liver Injury)**

Une attention particulière doit être portée à la surveillance de la fonction hépatique lors du traitement par le méropénème en raison du risque de ~~toxicité hépatique (dysfonctionnement hépatique avec cholestase et cytolyse)~~ **DILI** (voir rubrique 4.8). **En cas de survenue d'une DILI sévère, l'arrêt du traitement doit être envisagé selon ce qui est cliniquement approprié. Le méropénème doit être réintroduit uniquement s'il est estimé essentiel au traitement.**

Utilisation chez les patients présentant une pathologie hépatique : chez les patients ayant des troubles hépatiques préexistants, il convient de surveiller leur fonction hépatique pendant le traitement par le méropénème. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubrique 4.2).

[...]

- Rubrique 4.8

L'effet indésirable suivant doit être ajouté à la classe de systèmes d'organes Troubles du métabolisme et de la nutrition avec une fréquence correspondant à « peu fréquent » : **Hypokaliémie**

L'effet indésirable suivant doit être ajouté à la classe de systèmes d'organes Affections hépatobiliaires avec une fréquence correspondant à « peu fréquent » : **Lésion hépatique d'origine médicamenteuse (DILI, Drug Induced Liver Injury)** avec la note de pied de page suivante **DILI y compris hépatite et insuffisance hépatique.**

Notice

- Rubrique 2

L'avertissement ci-dessous doit être ajouté à la rubrique « Avertissements et précautions » :

Problèmes hépatiques

Informez votre médecin si vous remarquez un jaunissement de la peau et des yeux, des démangeaisons de la peau, des urines foncées ou des selles pâles. Il peut s'agir de signes de problèmes hépatiques qui doivent être contrôlés par votre médecin.

- Rubrique 4

Les effets indésirables suivants doivent être ajoutés à la rubrique « Peu fréquents » :

- **Diminution de la quantité de potassium dans le sang (qui peut provoquer une faiblesse, des crampes musculaires, des picotements et des troubles du rythme cardiaque).**

- **Problèmes hépatiques. Jaunissement de la peau et des yeux, démangeaisons de la peau, urines foncées ou selles pâles. Consultez immédiatement un médecin si vous remarquez ces signes ou symptômes.**

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh:	Réunion du CMDh du 25 avril 2025
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	9 juin 2025
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	8 août 2025