

## **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 meropenem, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens over risico's uit klinische onderzoeken, de literatuur, spontane meldingen en gezien een plausibel werkingsmechanisme, is het PRAC van mening dat een causaal verband tussen meropenem en hypokaliëmie en geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel op zijn minst een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die meropenem 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 meropenem is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) meropenem bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) beveelt aan de voorwaarden van 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~~)

### **Samenvatting van de productkenmerken**

- Rubriek 4.4

Een waarschuwing dient als volgt te worden gewijzigd:

[...]

#### **Controle van de leverfunctie Geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel**

De leverfunctie dient nauwgezet gecontroleerd te worden tijdens behandeling met meropenem vanwege het risico op ~~hepatotoxiciteit (leverfunctiestoornis met cholestase en cytolyse)~~ **geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel (*drug-induced liver injury*, DILI)** (zie rubriek 4.8). **Indien ernstige DILI optreedt, dient stopzetting van de behandeling, indien klinisch aangewezen, te worden overwogen. Meropenem dient alleen te worden hervat als dit noodzakelijk wordt geacht voor de behandeling.**

Gebruik bij patiënten met een leverziekte: bij patiënten met reeds bestaande leveraandoeningen dient de leverfunctie te worden gecontroleerd tijdens de behandeling met meropenem. Er is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 4.2).

[...]

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking dient te worden toegevoegd onder de SOC ‘Voedings- en stofwisselingsstoornissen’ met als frequentie ‘soms’: **hypokaliëmie**

De volgende bijwerking dient te worden toegevoegd onder de SOC ‘Lever- en galaandoeningen’ met als frequentie ‘soms’: **geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel** met de volgende voetnoot **DILI omvat hepatitis en leverfalen.**

### **Bijsluiter**

- Rubriek 2

Een waarschuwing dient als volgt te worden toegevoegd onder “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”:

#### **Leverproblemen**

**Als u gele verkleuring van uw huid en van het witte gedeelte van uw ogen, jeukende huid, donkergekleurde urine of lichtgekleurde ontlasting opmerkt, vertel dit dan aan uw arts. Dit kan een teken zijn van leverproblemen, die uw arts moet controleren.**

- Rubriek 4

De volgende bijwerkingen dienen te worden toegevoegd onder “soms”:

- **Verlaagd kaliumgehalte in uw bloed (wat zwakte, spierkrampen, tintelingen en hartritmestoornissen kan veroorzaken).**

- **Leverproblemen.** Gele verkleuring van de huid en van het witte gedeelte van de ogen, jeukende huid, donkergekleurde urine of lichtgekleurde ontlasting. Als u deze verschijnselen of klachten opmerkt, neem dan onmiddellijk contact op met een arts.

### **Bijlage III**

#### **Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling**

**Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling**

|                                                                                                                                                     |                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:                                                                                                             | 25 april 2025, bijeenkomst van de CMD(h) |
| Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:                                              | 09 juni 2025                             |
| Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen): | 08 augustus 2025                         |