

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændring af
betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for atomoxetin er de videnskabelige konklusioner følgende:

På baggrund af tilgængelige data om risici for serotonergt syndrom, bruxisme og drabstanker fra litteratur og spontane rapporter, som i nogle tilfælde inkluderer en tæt tidsmæssig sammenhæng, en positiv de-challenge og/eller re-challenge, og i betragtning af en sandsynlig virkningsmekanisme mener den ledende medlemsstat, at der i det mindste er en rimelig mulighed for en årsagssammenhæng mellem atomoxetin og **serotonergt syndrom, bruxisme og drabstanker**. Den ledende medlemsstat konkluderede, at produktinformationen for produkter, der indeholder atomoxetin, bør ændres i overensstemmelse hermed.

CMDh har gennemgået PRAC's anbefaling og er enig i PRAC's overordnede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

Begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for atomoxetin er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidlet/lægemidlerne indeholdende atomoxetin forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.

Bilag II

**Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte
lægemiddel/lægemidler**

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktinformationen (ny tekst med understregning og fed skrift, slettet tekst med gennemstregning)

Produktresumé

Serotonin syndrom:

- Punkt 4.4

Serotonin syndrom:

Serotonin syndrom er rapporteret efter samtidig anvendelse af atomoxetin og andre serotonerge lægemidler (f.eks. serotonin-noradrenalingenoptagelseshæmmere [SNRI'er], selektive serotoningenoptagelseshæmmere [SSRI'er], andre SNRI'er, triptaner, opioider og tricykliske og tetracykliske antidepressiva). Hvis samtidig brug af atomoxetin og et serotonergt lægemiddel er berettiget, er det vigtigt, at symptomerne på serotonin syndrom opdages hurtigt. Disse symptomer kan omfatte ændringer i mental status, autonom ustabilitet, neuromuskulære abnormaliteter og/eller gastrointestinale symptomer. Hvis der er mistanke om serotonin syndrom, bør en dosisreduktion eller seponering af behandlingen overvejes afhængigt af sværhedsgraden af symptomerne.

- Punkt 4.5

Serotonerge lægemidler:

Atomoxetin bør anvendes med forsigtighed i kombination med serotonerge lægemidler, selektive serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI'er), serotonin-noradrenalingenoptagelseshæmmere (SNRI'er), opioider som tramadol og tetracykliske eller tricykliske antidepressiva, da risikoen for serotonin syndrom, en potentielt livstruende tilstand, er øget (se pkt. 4.4).

- Punkt 4.9

I nogle tilfælde af overdosering med atomoxetin er der rapporteret om krampeanfald og meget sjældent om forlængelse af QT-interval **og serotonin syndrom**.

Aggressiv adfærd, fjendtlighed eller følelsesmæssig labilitet:

- Punkt 4.4

Aggressiv adfærd, fjendtlighed eller emotionel labilitet

Fjendtlighed (fortrinsvis aggression, oppositionel adfærd og vrede) blev observeret hyppigere i kliniske forsøg blandt børn, unge og voksne behandlet med atomoxetin sammenholdt med gruppen behandlet med placebo. I kliniske studier blev emotionel labilitet hyppigere observeret hos børn behandlet med atomoxetin sammenlignet med de placebobehandlede. Patienterne bør følges nøje for forekomst eller forværring af aggressiv adfærd, fjendtlighed eller emotionel labilitet.

Alvorlige tilfælde er rapporteret hos pædiatriske patienter, inklusiv indberetninger om fysiske overgreb eller truende adfærd og tanker om at skade andre. Familier og omsorgspersoner til pædiatriske patienter, som behandles med atomoxetin, bør rådes til straks at advare sundhedspersonalet, hvis betydelige ændringer i humør eller adfærdsmønstre observeres, især efter påbegyndelse af behandling eller ændring af dosis. Læger bør evaluere behovet for dosisjustering eller seponering af behandling hos patienter, der oplever adfærdsændringer.

Bruxisme (kun for pædiatriske patienter):

- Punkt 4.8

Bruxisme bør inkluderes for pædiatriske patienter under systemorganklassen "Psykkiske forstyrrelser" (frekvensen ikke kendt).

Indlægsseddel

Serotonin syndrom:

- Afsnit 2. Advarsler og forsigtighedsregler

Serotonin syndrom

Serotonin syndrom er en potentielt livstruende tilstand, som kan opstå, når man tager [produktnavn] i kombination med visse andre lægemidler (se afsnit 2 "Brug af andre lægemidler sammen med [produktnavn]"). Tegn og symptomer på serotonin syndrom kan omfatte en kombination af følgende: forvirring, rastløshed, manglende koordination og stivhed, hallucinationer, koma, hurtig hjerterytme, øget kropstemperatur, hurtige ændringer i blodtrykket, svedtendens, rødme, rysten, overaktive reflekser, kvalme, opkastning og diarré. Kontakt en læge eller tag straks til din nærmeste akutmodtagelse, hvis du tror, at du oplever serotonin syndrom.

Brug af andre lægemidler sammen med [produktnavn]:

[Produktnavn] kan påvirke eller blive påvirket af andre lægemidler. Disse omfatter:

- **Nogle antidepressiva, opioider som tramadol og medicin, som bruges til at behandle migræne, kaldet triptaner. Disse lægemidler kan interagere med [produktnavn] og kan føre til serotonin syndrom, en potentielt livstruende tilstand. (Se afsnit 2, Advarsler og forsigtighedsregler, serotonin syndrom).**

Afsnit 3.

Hvis du har taget for meget [produktnavn] kontakt øjeblikkeligt lægen eller skadestuen..... er symptomer fra mave-tarmkanalen, søvnighed, svimmelhed, rysten og unormal opførsel. I meget sjældne tilfælde er serotonin syndrom, en potentielt livstruende tilstand, også rapporteret. (Se afsnit 2, Advarsler og forsigtighedsregler, serotonin syndrom).

Aggressiv adfærd, fjendtlighed eller følelsesmæssig labilitet:

- Afsnit 2. Advarsler og forsigtighedsregler

Behandling med [produktnavn] kan få dig til at føle dig aggressiv, fjendtlig eller voldelig; eller forværre disse symptomer, hvis de var til stede før behandling. Det kan også medføre, at du får usædvanlige ændringer i adfærd eller humør (herunder fysisk overfald, truende adfærd og tanker om at skade andre). Hvis du eller din familie og/eller venner bemærker nogen af disse reaktioner, skal du straks tale med din læge eller apotekspersonalet.

Bruxisme (kun for pædiatriske patienter):

- Afsnit 4.
 - **Ufrivillig tænderskæren (bruxisme).** (frekvensen ikke kendt).

Bilag III

Tidsplan for gennemførelsen af denne indstilling

Tidsplan for gennemførelsen af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-mødet i juli 2024
Oversættelserne af bilagene til indstillingen sendes til de nationale kompetente myndigheder:	08.09.2024
Indstillingen gennemføres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indgiver ansøgningen om ændringen):	07.11.2024