

Anhang I

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der
Genehmigung<en> für das Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Atomoxetin wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

In Anbetracht der verfügbaren Daten zu den Risiken Serotoninsyndrom, Bruxismus und Mordgedanken aus der Literatur und aus Spontanberichten, die in einigen Fällen einen engen zeitlichen Zusammenhang, eine positive De-Challenge und/oder Re-Challenge aufweisen und in Anbetracht eines plausiblen Wirkmechanismus hält der federführende Mitgliedstaat einen kausalen Zusammenhang zwischen Atomoxetin und **Serotoninsyndrom, Bruxismus und Mordgedanken** zumindest für möglich. Der federführende Mitgliedstaat kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Atomoxetin enthaltenden Arzneimitteln entsprechend geändert 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 Genehmigung<en> für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Atomoxetin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel, die Atomoxetin enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung<en> 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

Serotoninsyndrom:

- Abschnitt 4.4

Serotoninsyndrom:

Bei gleichzeitiger Anwendung von Atomoxetin und anderen serotonergen Arzneimitteln (z. B. Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer [SNRIs], selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer [SSRIs], andere SNRIs, Triptane, Opioide sowie trizyklische und tetrazyklische Antidepressiva) wurde von einem Serotoninsyndrom berichtet. Wenn die gleichzeitige Anwendung von Atomoxetin mit einem serotonergen Arzneimittel gerechtfertigt ist, ist es wichtig, die Symptome eines Serotoninsyndroms rechtzeitig zu erkennen. Diese Symptome können Veränderungen des mentalen Zustands, autonome Instabilität, neuromuskuläre Anomalien und/oder gastrointestinale Symptome umfassen. Falls ein Serotoninsyndrom vermutet wird, muss je nach Schwere der Symptome eine Dosisreduktion oder ein Abbruch der Therapie in Erwägung gezogen werden.

- Abschnitt 4.5

Serotonerge Arzneimittel:

Atomoxetin muss in Kombination mit serotonergen Arzneimitteln, selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRIs), Opioiden wie Tramadol und tetrazyklischen oder trizyklischen Antidepressiva mit Vorsicht angewendet werden, da das Risiko eines Serotoninsyndroms, einem potenziell lebensbedrohlichen Zustand, erhöht ist (siehe Abschnitt 4.4).

- Abschnitt 4.9

In einigen Fällen einer Atomoxetin-Überdosierung wurde von Krampfanfällen und in sehr seltenen Fällen von QT-Verlängerungen **sowie von einem Serotoninsyndrom** berichtet.

Aggressive Verhaltensweise, Feindseligkeit oder emotionale Labilität

- Abschnitt 4.4

Aggressive Verhaltensweise, Feindseligkeit oder emotionale Labilität

Feindseligkeit (vorwiegend Aggressivität, oppositionelles Verhalten und Wut) wurde in klinischen Studien häufiger bei mit Atomoxetin behandelten Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen beobachtet als bei denjenigen, die mit Placebo behandelt wurden. In klinischen Studien wurde emotionale Labilität häufiger bei mit Atomoxetin als mit Placebo behandelten Kindern beobachtet. Patienten sind im Hinblick auf das Auftreten oder die Verschlimmerung von aggressiven Verhaltensweisen, Feindseligkeit und emotionaler Labilität engmaschig zu überwachen. **Bei pädiatrischen Patienten wurden schwerwiegende Fälle berichtet, darunter Berichte über körperliche Übergriffe oder bedrohliches Verhalten und Gedanken, anderen Schaden zuzufügen. Familien und Betreuer von pädiatrischen Patienten, die mit Atomoxetin behandelt werden, müssen angewiesen werden, sofort einen Arzt zu benachrichtigen, wenn signifikante Veränderungen der Stimmung oder des**

Verhaltensmusters auftreten, insbesondere nach Beginn der Behandlung oder nach einer Dosisänderung. Bei Patienten, bei denen Verhaltensänderungen auftreten, muss der Arzt abwägen, ob eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich ist.

Bruxismus (nur bei pädiatrischen Patienten):

- Abschnitt 4.8

Bruxismus sollte bei pädiatrischen Patienten in die Systemorganklasse „Psychiatrische Erkrankungen“ aufgenommen werden (Häufigkeit **nicht bekannt**).

Packungsbeilage

Serotoninsyndrom:

- Abschnitt 2 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Serotoninsyndrom

Ein Serotoninsyndrom ist ein potenziell lebensbedrohlicher Zustand, der bei Einnahme von [Arzneimittelname] in Kombination mit bestimmten anderen Arzneimitteln auftreten kann (siehe Abschnitt 2 „<Einnahme> <Anwendung> von [Arzneimittelname] zusammen mit anderen Arzneimitteln“). Zu den Anzeichen und Symptomen eines Serotoninsyndroms kann eine Kombination der folgenden Erscheinungen gehören: Verwirrtheit, Ruhelosigkeit, Koordinationsstörungen und Steifheit, Halluzinationen, Koma, schneller Herzschlag, erhöhte Körpertemperatur, schnelle Blutdruckschwankungen, Schwitzen, Hitzewallungen, Zittern, überaktive Reflexe, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Kontaktieren Sie sofort einen Arzt oder gehen Sie in das nächstgelegene Krankenhaus, wenn Sie glauben, dass bei Ihnen ein Serotoninsyndrom vorliegt.

<Einnahme> <Anwendung> von [Arzneimittelname] zusammen mit anderen Arzneimitteln:

[Arzneimittelname] kann die Wirkung anderer Arzneimittel beeinflussen oder von anderen Arzneimitteln beeinflusst werden. Dazu gehören:

- Einige Antidepressiva, Opioide wie Tramadol und Arzneimittel zur Behandlung von Migräne, sogenannte Triptane. Diese Arzneimittel können mit [Arzneimittelname] interagieren und zu einem Serotoninsyndrom führen, einem potenziell lebensbedrohlichen Zustand. (Siehe Abschnitt 2, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen, Serotoninsyndrom).

Abschnitt 3

Wenn Sie eine größere Menge von [Arzneimittelname] eingenommen haben, als Sie sollten, benachrichtigen Sie unverzüglich Ihren Arzt oder das nächstgelegene Krankenhaus.....sind Magen-Darm-Symptome, Schläfrigkeit, Schwindel, Zittern und Verhaltensauffälligkeiten. Sehr selten wurde auch von einem Serotoninsyndrom berichtet, einem potenziell lebensbedrohlichen Zustand. (Siehe Abschnitt 2, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen, Serotoninsyndrom).

Aggressive Verhaltensweise, Feindseligkeit oder emotionale Labilität:

- Abschnitt 2 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Die Behandlung mit [Arzneimittelname] kann bei Ihnen zu Aggressivität, Feindseligkeit oder Gewaltbereitschaft führen oder diese Symptome verschlimmern, wenn sie vor der Behandlung bereits vorhanden waren. Sie kann auch ungewöhnliche Verhaltens- oder Stimmungsänderungen hervorrufen (einschließlich körperlicher Angriffe, Drohverhalten und Gedanken, anderen zu schaden). Wenn Sie oder Ihre Familie und/oder Freunde eine dieser Reaktionen bemerken, sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Zähneknirschen (nur bei Kindern und Jugendlichen):

- Abschnitt 4.
- **Unwillkürliches Zähneknirschen (Bruxismus).** (Häufigkeit nicht bekannt).

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Juli 2024
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	08. September 2024
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	07. November 2024