

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 l'atomoxétine, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Compte tenu des données disponibles sur les risques de syndrome sérotoninergique, de bruxisme et d'idées d'homicide issues de la littérature et des rapports spontanés, incluant dans certains cas une relation temporelle étroite, un dé-challenge et/ou un re-challenge positifs et compte tenu d'un mécanisme d'action plausible, l'État membre de référence considère qu'une relation de causalité entre l'atomoxétine et **le syndrome sérotoninergique, le bruxisme et les idées d'homicide** est au moins une possibilité raisonnable. L'État membre de référence a conclu que les informations sur le produit des produits contenant de l'atomoxétine devaient 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 à l'atomoxétine, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant de l'atomoxétine 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

Syndrome sérotoninergique :

- Rubrique 4.4

Syndrome sérotoninergique

Des cas de syndrome sérotoninergique ont été rapportés à la suite de l'utilisation concomitante de l'atomoxétine avec d'autres médicaments sérotoninergiques (par exemple, des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline [IRSN], des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine [ISRS], d'autres IRSN, des triptans, des opioïdes et des antidépresseurs tricycliques et tétracycliques). Si l'utilisation concomitante de l'atomoxétine avec un médicament sérotoninergique est justifiée, une détection rapide des symptômes du syndrome sérotoninergique est importante. Ces symptômes peuvent inclure des modifications de l'état mental, une instabilité autonome, des anomalies neuromusculaires et/ou des symptômes gastro-intestinaux.

Si un syndrome sérotoninergique est suspecté, une réduction de la dose ou une interruption du traitement doivent être envisagées en fonction de la sévérité des symptômes.

- Rubrique 4.5

Médicaments sérotoninergiques

L'atomoxétine doit être utilisée avec prudence en association avec des médicaments sérotoninergiques, des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), des opioïdes tels que le tramadol, et des antidépresseurs tétracycliques ou tricycliques, car le risque de syndrome sérotoninergique, une affection potentiellement mortelle, est accru (voir rubrique 4.4).

- Rubrique 4.9

Dans certains cas de surdosage avec l'atomoxétine, des crises d'épilepsie et, très rarement, un allongement de l'intervalle QT **et un syndrome sérotoninergique** ont été rapportés.

Comportement agressif, hostilité ou labilité émotionnelle :

- Rubrique 4.4

Comportement agressif, hostilité ou labilité émotionnelle

L'hostilité (principalement l'agression, le comportement d'opposition et la colère) a été plus fréquemment observée dans les essais cliniques chez les enfants, les adolescents et les adultes traités par atomoxétine que chez ceux traités par le placebo. Une labilité émotionnelle a été plus fréquemment observée dans les essais cliniques chez les enfants traités par atomoxétine que chez ceux traités par le placebo. En général, les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter l'apparition ou l'aggravation d'un comportement agressif, d'une hostilité ou d'une labilité émotionnelle.

Des cas graves ont été rapportés concernant des patients pédiatriques, notamment des

cas d'agression physique, de comportement menaçant et d'idées de faire du mal à autrui. Il convient de conseiller aux familles et aux soignants des patients pédiatriques traités par atomoxétine d'alerter immédiatement un professionnel de santé si des changements importants de l'humeur ou du comportement sont observés, en particulier après l'instauration du traitement ou une modification de la dose. Les médecins doivent évaluer la nécessité d'ajuster la dose ou d'interrompre le traitement chez les patients présentant des changements de comportement.

Bruxisme (patients pédiatriques uniquement) :

- Rubrique 4.8

Le bruxisme doit être inclus pour les patients pédiatriques dans la classe de système d'organes « Affections psychiatriques » (fréquence indéterminée).

Notice

Syndrome sérotoninergique :

- Rubrique 2. Avertissements et précautions

Syndrome sérotoninergique

Le syndrome sérotoninergique est une affection potentiellement mortelle qui peut survenir lors de la prise de [nom du produit] en association avec d'autres médicaments (voir rubrique 2 « Autres médicaments et [nom du produit] »). Les signes et symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent inclure une combinaison des éléments suivants : confusion, agitation, mauvaise coordination et rigidité, hallucinations, coma, accélération du rythme cardiaque, augmentation de la température corporelle, variations rapides de la pression artérielle, transpiration, rougeur de la peau, tremblements, réflexes hyperactifs, nausées, vomissements et diarrhée. Contactez immédiatement un médecin ou rendez-vous immédiatement au service des urgences le plus proche si vous pensez présenter un syndrome sérotoninergique.

Autres médicaments :

[Nom du produit] peut affecter ou être affecté par d'autres médicaments. Il s'agit notamment de :

- **Certains antidépresseurs, des opioïdes tels que le tramadol, et des médicaments utilisés pour traiter la migraine appelés triptans. Ces médicaments peuvent interagir avec [nom du produit] et entraîner un syndrome sérotoninergique, une affection potentiellement mortelle (voir Rubrique 2, Avertissements et précautions, Syndrome sérotoninergique).**

Rubrique 3.

Si vous avez pris plus de [product name] que vous n'auriez dû, contactez votre médecin ou rendez-vous au service des urgences le plus proche..... sont des symptômes gastro-intestinaux, une somnolence, un étourdissement, des tremblements, et un comportement anormal. Dans de très rares cas, un syndrome sérotoninergique, une affection potentiellement mortelle, a également été rapporté (voir rubrique 2, Avertissements et précautions, Syndrome sérotoninergique).

Comportement agressif, hostilité ou labilité émotionnelle :

- Rubrique 2. Avertissements et précautions

Le traitement par [nom du produit] peut vous rendre agressif, hostile ou violent ; ou aggraver ces symptômes s'ils étaient présents avant le traitement. Il peut également entraîner des changements inhabituels de comportement ou d'humeur (y compris agression physique, comportement menaçant et idées de faire du mal aux autres). Si vous ou votre famille et/ou vos amis remarquez l'une de ces réactions, parlez-en immédiatement à votre médecin ou à votre pharmacien.

Bruxisme (patients pédiatriques uniquement) :

- Rubrique 4.
 - **Grincement de dents involontaire (bruxisme).** (fréquence indéterminée).

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 de juillet 2024
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	8 septembre 2024
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) :	7 novembre 2024