

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni
all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per atomoxetina, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Tenuto conto dei dati disponibili sul rischio di sindrome da serotonina, bruxismo e ideazione omicida derivanti dalla letteratura e dalle segnalazioni spontanee che, in alcuni casi, vedono una stretta relazione temporale, una sospensione della somministrazione del farmaco (*de-challenge*) e/o una sua ri-somministrazione (*re-challenge positivo*) e tenendo conto di un meccanismo d'azione plausibile, lo Stato Membro di Riferimento ritiene che una relazione causale tra atomoxetina e **sindrome da serotonina, bruxismo e ideazione omicida**, costituisca, almeno, una ragionevole possibilità. Lo Stato Membro di Riferimento ha concluso che le informazioni sul medicinale dei prodotti contenenti atomoxetina debbano essere, di conseguenza, modificate.

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human*, CMDh) concorda con le relative conclusioni generali e con le motivazioni della raccomandazione.

Motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su atomoxetina, il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti atomoxetina sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni del prodotto.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale dei medicinali autorizzati a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Sindrome da serotonina:

- Paragrafo 4.4

Sindrome da serotonina:

La sindrome da serotonina è stata segnalata a seguito dell'uso concomitante di atomoxetina con altri medicinali serotoninergici (ad es., inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina [SNRI], inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina [SSRI], altri SNRI, triptani, oppioidi e antidepressivi triciclici e tetraciclici). Se l'uso concomitante di atomoxetina con un medicinale serotoninergico è giustificato, è importante un riconoscimento rapido dei sintomi della sindrome da serotonina. Questi sintomi possono includere alterazioni dello stato mentale, instabilità autonoma, anomalie neuromuscolari e/o sintomi gastrointestinali.

Se si sospetta una sindrome da serotonina, in funzione della gravità dei sintomi, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose o l'interruzione della terapia.

- Paragrafo 4.5

Farmaci serotoninergici

Atomoxetina deve essere usata con cautela in associazione con medicinali serotoninergici, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (SNRI), oppioidi quali tramadolo e antidepressivi triciclici o tetraciclici, poiché il rischio di sindrome da serotonina, una condizione potenzialmente rischiosa per la vita, è aumentato (vedere paragrafo 4.4).

- Paragrafo 4.9

In alcuni casi di sovradosaggio con atomoxetina, sono state osservate crisi epilettiche e, molto raramente, QT prolungato **e sindrome da serotonina.**

Comportamento aggressivo, ostilità o labilità emotiva:

- Paragrafo 4.4

Comportamento aggressivo, ostilità o labilità emotiva:

Negli studi clinici è stata osservata ostilità (soprattutto aggressività, comportamento oppositivo e collera), con maggior frequenza in bambini, adolescenti e adulti trattati con atomoxetina, rispetto a quelli trattati con placebo. Negli studi clinici è stata osservata labilità emotiva, con maggior frequenza nei bambini trattati con atomoxetina, rispetto a quelli trattati con placebo. In generale, i pazienti devono essere strettamente monitorati per la comparsa o il peggioramento di comportamenti aggressivi, ostilità o labilità emotiva.

Sono stati segnalati casi gravi riguardanti pazienti pediatrici, tra cui segnalazioni di aggressione fisica o comportamento minaccioso e pensieri lesionisti verso gli altri. Alle famiglie e a chi assiste (*caregiver*) i pazienti pediatrici trattati con atomoxetina deve essere consigliato di avvisare immediatamente un operatore sanitario qualora si notino cambiamenti significativi dell'umore o dei segnali del comportamento, in particolare dopo l'inizio del trattamento o la modifica della dose. Nei pazienti che manifestano cambiamenti comportamentali, i medici devono valutare la necessità di un adattamento della dose o l'interruzione del trattamento.

Bruxismo (solo pazienti pediatrici)

- Paragrafo 4.8

Bruxismo, deve essere incluso per i pazienti pediatrici nella Classificazione per sistemi e organi (SOC) "Disturbi psichiatrici" (frequenza non nota).

Foglio illustrativo

Sindrome da serotonina:

- Paragrafo 2. Avvertenze e precauzioni

Sindrome da serotonina

La sindrome da serotonina è una condizione potenzialmente rischiosa per la vita che può manifestarsi quando si assume [nome del prodotto medicinale] in associazione con altri medicinali (vedere paragrafo 2 "Altri medicinali e [nome del prodotto medicinale]"). I segni e i sintomi della sindrome da serotonina possono includere una combinazione dei seguenti sintomi: confusione, irrequietezza, incoordinazione e rigidità, allucinazioni, coma, battito cardiaco aumentato, temperatura corporea aumentata, rapidi cambiamenti della pressione sanguigna, sudorazione, rossore, tremore, riflessi iperattivi, nausea, vomito e diarrea. Se pensa di avere la sindrome da serotonina, contatti un medico o si rechi immediatamente al pronto soccorso più vicino.

Altri medicinali:

[Nome del prodotto medicinale] può influenzare o essere influenzato da altri medicinali. Questi includono:

- **Alcuni antidepressivi, oppioidi quali il tramadolo e farmaci usati per trattare l'emicrania chiamati triptani. Questi medicinali possono interagire con [nome del prodotto medicinale] e possono portare alla sindrome da serotonina, una condizione potenzialmente rischiosa per la vita. (Vedere paragrafo 2, Avvertenze e precauzioni, Sindrome da serotonina).**

Paragrafo 3.

Se prende più [nome del prodotto medicinale] di quanto deve contatti immediatamente il medico o il pronto soccorso dell'ospedale più vicino.....sono sintomi gastrointestinali, sonnolenza, capogiro, tremore e comportamento anormale. Molto raramente, è stata anche segnalata la sindrome da serotonina, una condizione potenzialmente rischiosa per la vita. (Vedere paragrafo 2, Avvertenze e precauzioni, Sindrome da serotonina)

Comportamento aggressivo, ostilità o labilità emotiva:

- Paragrafo 2. Avvertenze e precauzioni

Il trattamento con [nome del prodotto medicinale] può fare/farla sentire aggressivo, ostile o violento o aggravare questi sintomi se erano già presenti prima del trattamento. Può anche causare insoliti cambiamenti nel comportamento o nell'umore (tra cui aggressione fisica, comportamento minaccioso e pensieri lesionisti verso gli altri). Se lei, la sua famiglia e/o i suoi amici notate una di queste reazioni, parlatene immediatamente con il medico o con il farmacista.

Bruxismo (solo pazienti pediatrici):

- Paragrafo 4.
 - **Digrignamento dei denti, involontario (bruxismo).** (frequenza non nota).

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di luglio 2024
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	8 settembre 2024
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare delle autorizzazioni all'immissione in commercio):	7 novembre 2024