

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 clomipramin er de videnskabelige konklusioner følgende:

I lyset af tilgængelige data om 'kardiomyopati' og 'hjerterinsufficiens' fra spontane indberetninger, herunder i fire tilfælde en positiv *de-challenge*, og i lyset af en plausibel virkningsmekanisme anser PRAC et kausalt forhold mellem clomipramin og 'kardiomyopati' og 'hjerterinsufficiens' for at være en i det mindste rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationerne for produkter, der indeholder clomipramin, skal ændres i henhold hertil.

I lyset af tilgængelige data om 'hjerterseptumdefekter' fra litteraturen og spontane indberetninger, herunder i fem tilfælde et tæt tidsmæssigt forhold og i lyset af en plausibel virkningsmekanisme anser PRAC et kausalt forhold mellem clomipramin og 'hjerterseptumdefekter' for at være en i det mindste rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationerne for produkter, der indeholder clomipramin, skal ændres i henhold hertil.

I lyset af tilgængelige data om 'status cataplecticus' fra litteraturen, herunder i fire tilfælde et tæt tidsmæssigt forhold og i to tilfælde en positiv *de-challenge* og i lyset af en plausibel virkningsmekanisme anser PRAC et kausalt forhold mellem clomipramin og 'status cataplecticus' for at være en i det mindste rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationerne for produkter, der indeholder clomipramin, skal ændres i henhold hertil.

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 clomipramin er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidlet/lægemidlerne indeholdende clomipramin 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

- Pkt. 4.4

En advarsel skal ændres på følgende måde:

Behandlingsseponering

Patienter med katapleksi kan opleve forværring af katapleksisymptomer, herunder status cataplecticus ved pludselig seponering.

- Pkt. 4.6

Nye oplysninger om risiko/risici ved produktet ved anvendelse under graviditet skal tilføjes som følger:

Data fra svenske sundhedsregistre med 1.029 kvinder eksponeret for clomipramin i første trimester tyder ikke på en øget risiko for generelle medfødte anomalier hos afkommet. Risikoen for enhver form for hjertefejl var dog øget (risiko på 2/100 sammenlignet med 1/100 i den generelle befolkning). Den stærkeste sammenhæng blev fundet for ventrikel- eller atriaseptumdefekter.

- Pkt. 4.8

Den/de følgende bivirkning(er) skal tilføjes under systemorganklassen 'Hjerte' med en hyppighed på 'ikke kendt':

kardiomyopati, hjertesvigt

Indlægsseddel

2. Det skal du vide, før du begynder at tage <produktnavn>

Graviditet og amning

Tilgængelige data tyder ikke på en øget risiko for generelle fosterskader. Nogle data fra sundhedsregistre tyder dog på en øget risiko for hjertemisdannelser, når clomipramin blev brugt i de første tre måneder af graviditeten (2 tilfælde ud af 100 graviditeter) sammenlignet med den generelle befolkning (1 tilfælde ud af 100 graviditeter).

3. Sådan skal du tage <produktnavn>

Hvis du holder op med at tage <produktnavn>

Hvis du lider af katapleksi, kan dine symptomer blive værre, hvis du pludselig stopper med at tage lægemidlet.

Punkt 4. Bivirkninger:

Ikke kendt: hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data:

- **Skader på hjertemuskulaturen (kardiomyopati)**
- **Hjertesvigt**

Bilag III

Tidsplan for gennemførelsen af denne indstilling

Tidsplan for gennemførelsen af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	13. november 2025
Oversættelserne af bilagene til indstillingen sendes til de nationale kompetente myndigheder:	28. december 2025
Indstillingen gennemføres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indgiver ansøgningen om ændringen):	26. februar 2026