

## **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 Clomipramin wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Angesichts der verfügbaren Daten zu „Kardiomyopathie“ und „Herzinsuffizienz“ aus Spontanmeldungen, darunter vier Fälle mit positiver De-Challenge, und angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus hält der PRAC einen kausalen Zusammenhang zwischen Clomipramin und „Kardiomyopathie“ sowie „Herzinsuffizienz“ zumindest für eine begründete Möglichkeit. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Clomipramin enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

Angesichts der verfügbaren Daten zu „Herzseptumdefekten“ aus der Literatur und Spontanmeldungen, darunter fünf Fälle mit engem zeitlichen Zusammenhang, sowie angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus hält der PRAC einen kausalen Zusammenhang zwischen Clomipramin und „Herzseptumdefekten“ zumindest für eine begründete Möglichkeit. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Clomipramin enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

Angesichts der verfügbaren Daten zu „Status cataplecticus“ aus der Literatur, darunter vier Fälle mit engem zeitlichen Zusammenhang und zwei Fälle mit positiver De-Challenge, sowie angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus hält der PRAC einen kausalen Zusammenhang zwischen Clomipramin und „Status cataplecticus“ zumindest für eine begründete Möglichkeit. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Clomipramin enthalten, 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 Clomipramin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Clomipramin enthält/enhalten, 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 des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)**

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

### **Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels**

- Abschnitt 4.4

Ein Warnhinweis sollte wie folgt geändert werden:

Behandlungsabbruch

**Bei Patienten mit Kataplexie kann es bei abruptem Absetzen zu einer Verschlimmerung der Kataplexie-Symptome einschließlich Status cataplecticus kommen.**

- Abschnitt 4.6

Es sollten folgende neue Informationen zu den Risiken des Arzneimittels bei Anwendung während der Schwangerschaft aufgenommen werden:

**Daten aus schwedischen Gesundheitsregistern zu 1 029 Frauen, die im ersten Trimester mit Clomipramin behandelt wurden, deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko für kongenitale Anomalien insgesamt bei den Kindern hin. Das Risiko für Herzfehlbildungen war jedoch erhöht (Risiko von 2/100 gegenüber 1/100 in der Allgemeinbevölkerung). Die stärkste Assoziation wurde für Ventrikel- oder Vorhofseptumdefekte festgestellt.**

- Abschnitt 4.8

Die folgende(n) Nebenwirkung(en) sollte(n) unter der Systemorganklasse „Herzerkrankungen“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzugefügt werden:

**Kardiomyopathie, Herzinsuffizienz**

### **Packungsbeilage**

2. Was sollten Sie vor der <Einnahme> <Anwendung> von [Arzneimittelname] beachten?

Schwangerschaft und Stillzeit

**Die verfügbaren Daten lassen kein erhöhtes Risiko für Geburtsfehler insgesamt erkennen. Einige Daten aus Gesundheitsregistern deuten jedoch auf ein erhöhtes Risiko für Herzfehlbildungen hin, wenn Clomipramin in den ersten drei Monaten der Schwangerschaft angewendet wurde, (2 Fälle bei 100 Schwangerschaften) im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (1 Fall bei 100 Schwangerschaften).**

3. Wie ist [Arzneimittelname] <einzunehmen> <anzuwenden>?

Wenn Sie die <Einnahme> <Anwendung> von [Arzneimittelname] abbrechen

**Wenn Sie an Kataplexie leiden, können sich Ihre Symptome verschlimmern, wenn Sie das Arzneimittel plötzlich absetzen.**

Abschnitt 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar:

**- Schädigung des Herzmuskels (Kardiomyopathie)**

**- verminderte Herzleistung**

### **Anhang III**

#### **Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme**

### **Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme**

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im November 2025
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	28. Dezember 2025
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	26. Februar 2026