

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 la clomipramine, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Au vu des données disponibles issues de notifications spontanées concernant la « cardiomyopathie » et l'« insuffisance cardiaque », avec résolution à l'arrêt du traitement (de-challenge positif) dans quatre cas, et dans la mesure où il existe un mécanisme d'action plausible, le PRAC estime qu'un lien de causalité entre la clomipramine d'une part et la « cardiomyopathie » et l'« insuffisance cardiaque » d'autre part est au moins raisonnablement possible. Le PRAC a conclu que les informations sur le produit des médicaments contenant de la clomipramine devront être modifiées en conséquence.

Au vu des données disponibles issues de la littérature et de notifications spontanées concernant les « malformations cardiaques septales », avec dans cinq cas une relation temporelle étroite, et dans la mesure où il existe un mécanisme d'action plausible, le PRAC estime qu'un lien de causalité entre la clomipramine et les « malformations cardiaques septales » est au moins raisonnablement possible. Le PRAC a conclu que les informations sur le produit des médicaments contenant de la clomipramine devront être modifiées en conséquence.

Au vu des données disponibles issues de la littérature concernant l'« état cataplectique », avec une relation temporelle étroite dans quatre cas et une résolution à l'arrêt du traitement (de-challenge positif) dans deux cas, et dans la mesure où il existe un mécanisme d'action plausible, le PRAC estime qu'un lien de causalité entre la clomipramine et l'« état cataplectique » est au moins raisonnablement possible. Le PRAC a conclu que les informations sur le produit des médicaments contenant de la clomipramine devront 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 la clomipramine, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant la clomipramine 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

- Rubrique 4.4

La mise en garde doit être modifiée comme suit :

Arrêt du traitement

Les patients atteints de cataplexie pourraient connaître une aggravation des symptômes de cataplexie, y compris un état cataplectique, en cas d'arrêt brutal.

- Rubrique 4.6

De nouvelles informations concernant le(s) risque(s) lié(s) au médicament en cas d'utilisation pendant la grossesse doivent être ajoutées comme suit :

Les données issues des registres médicaux suédois, portant sur 1 029 femmes exposées à la clomipramine durant le premier trimestre de la grossesse, ne suggèrent pas d'augmentation du risque d'anomalies congénitales globales chez l'enfant. Cependant, une augmentation du risque de malformation cardiaque a été observée (risque de 2/100 contre 1/100 dans la population générale). La malformation pour laquelle l'association était la plus forte concernait les malformations septales auriculaires ou ventriculaires.

- Rubrique 4.8

Les effets indésirables suivants doivent être ajoutés dans la classe de système d'organes « Affections cardiaques » avec une fréquence « indéterminée » :

cardiomyopathie, insuffisance cardiaque

Notice

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre <nom du produit>

Grossesse et allaitement

Les données disponibles ne suggèrent pas d'augmentation du risque d'anomalies congénitales globales. Toutefois, certaines données issues de registres médicaux semblent indiquer une augmentation du risque de malformations cardiaques lorsque la clomipramine a été utilisée pendant les trois premiers mois de la grossesse (2 cas pour 100 grossesses) par comparaison avec la population générale (1 cas pour 100 grossesses).

3. Comment prendre <nom du produit>

Si vous arrêtez de prendre <nom du produit>

Si vous souffrez de cataplexie, vos symptômes pourraient s'aggraver en cas d'arrêt soudain du médicament.

Rubrique 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- Détérioration du muscle cardiaque (cardiomyopathie)

- Insuffisance cardiaque

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh :	13 novembre 2025
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	28 décembre 2025
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) :	26 février 2026