

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini della(e) autorizzazione(i)
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(i) Rapporto(i) periodico(i) di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per clomipramina, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Alla luce dei dati disponibili sulla cardiomiopatia e sull'insufficienza cardiaca ricavati da segnalazioni spontanee, inclusi quattro casi con risposta positiva all'interruzione della somministrazione (*de-challenge*), e alla luce di un meccanismo d'azione plausibile, il PRAC ritiene che una relazione causale tra clomipramina e cardiomiopatia e insufficienza cardiaca costituisca quantomeno una possibilità ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti clomipramina debbano essere modificate di conseguenza.

Alla luce dei dati disponibili sui difetti del setto cardiaco ricavati dalla letteratura e da segnalazioni spontanee, inclusi cinque casi con stretta correlazione temporale, e alla luce di un meccanismo d'azione plausibile, il PRAC ritiene che una relazione causale tra clomipramina e difetti del setto cardiaco costituisca quantomeno una possibilità ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti clomipramina debbano essere modificate di conseguenza.

Alla luce dei dati disponibili sullo stato cataplettico ricavati dalla letteratura, inclusi quattro casi con stretta correlazione temporale e due casi con risposta positiva all'interruzione della somministrazione (*de-challenge*), e alla luce di un meccanismo d'azione plausibile, il PRAC ritiene che una relazione causale tra clomipramina e stato cataplettico costituisca quantomeno una possibilità ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti clomipramina debbano essere modificate di conseguenza.

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 della(e) autorizzazione(i) all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su clomipramina il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del(i) medicinale(i) contenente(i) clomipramina sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul prodotto.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini della(e) autorizzazione(i) all'immissione in commercio.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale del(i) medicinale(i) autorizzato(i) 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

- Paragrafo 4.4

Deve essere modificata un'avvertenza, come indicato di seguito:

Interruzione del trattamento

I pazienti con cataplessia possono manifestare un peggioramento dei sintomi della cataplessia, incluso stato cataplettico, in caso di interruzione improvvisa.

- Paragrafo 4.6

Devono essere aggiunte nuove informazioni relative al(i) rischio(i) del medicinale usato in gravidanza, come indicato di seguito:

I dati dei registri sanitari svedesi, relativi a 1 029 donne esposte a clomipramina nel corso del primo trimestre non suggeriscono un aumento del rischio di anomalie congenite complessive nella prole. È risultato però aumentato il rischio di difetti cardiaci (rischio di 2/100 rispetto a 1/100 nella popolazione generale). L'associazione più forte è stata osservata con i difetti del setto interventricolare o interatriale.

- Paragrafo 4.8

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte alla SOC “Patologie cardiache” con frequenza “non nota”:

cardiomiopatia, insufficienza cardiaca

Foglio illustrativo

2. Cosa deve sapere prima di prendere <nome del medicinale>

Gravidanza e allattamento

I dati disponibili non suggeriscono un aumento del rischio di difetti alla nascita complessivi. Tuttavia, alcuni dati ricavati dai registri sanitari suggeriscono un aumento del rischio di malformazioni cardiache con l'uso di clomipramina durante i primi tre mesi di gravidanza (2 casi su 100 gravidanze) rispetto alla popolazione generale (1 caso su 100 gravidanze).

3. Come prendere <nome del medicinale>

Se interrompe il trattamento con <nome del medicinale>

Se soffre di cataplessia, i sintomi possono peggiorare se smette improvvisamente di prendere il medicinale.

Paragrafo 4. Possibili effetti indesiderati:

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- **Danno al muscolo cardiaco (cardiomiopatia)**
- **Insufficienza cardiaca**

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	13 novembre 2025
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	28 dicembre 2025
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	26 febbraio 2026