



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 August 2025¹
EMA/PRAC/240292/2025
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Recomendaciones del PRAC sobre señales: nuevo texto de información sobre el producto

Adoptado por el PRAC en su reunión del 7-10 de julio de 2025

El texto de la información sobre el producto de este documento se ha extraído del documento «Recomendaciones del PRAC sobre señales», que contiene el texto completo de las recomendaciones del PRAC para la actualización de la información sobre el producto, así como algunas normas generales sobre la gestión de las señales. Puede encontrarse en la página web de [recomendaciones del PRAC sobre señales de seguridad](#) (solo en inglés).

El texto nuevo que se debe añadir a la información sobre el producto aparece subrayado. El texto actual que debe suprimirse aparece ~~tachado~~.

1. Ciltacabtagén autoleucel; idecabtagén vicleucel; tisagenlecleucel – Leucoencefalopatía multifocal progresiva (EPITT n.º 20153)

Kymriah

Resumen de las características del producto

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Pruebas serológicas

Actualmente no existe experiencia en la fabricación de Kymriah para pacientes que han dado positivo para VHB, VHC e VIH.

Antes de la recogida de células para la fabricación se debe realizar una detección del VHB, VHC y VIH de acuerdo con las guías clínicas. ~~La reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) puede ocurrir en pacientes tratados con medicamentos dirigidos contra las células B y podría resultar en una hepatitis fulminante, en fallo hepático y en muerte.~~

Reactivación viral

¹ Expected publication date. The actual publication date can be checked on the webpage dedicated to [PRAC recommendations on safety signals](#).



La reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) puede ocurrir en pacientes tratados con medicamentos dirigidos contra las células B y podría resultar en una hepatitis fulminante, en fallo hepático y en muerte.

Se ha notificado la reactivación del virus John Cunningham (JC), causante de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), en pacientes tratados con Kymriah que también han recibido tratamiento previo con otros medicamentos inmunosupresores. Se han notificado casos con desenlace mortal.

Abecma

Resumen de las características del producto

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reactivación viral

[...]

Se ha notificado la reactivación del virus John Cunningham (JC), causante de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), en pacientes tratados con Abecma que también han recibido tratamiento previo con otros medicamentos inmunosupresores.

Carvykti

Resumen de las características del producto

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reactivación viral

[...]

Se ha notificado la reactivación del virus John Cunningham (JC), causante de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), en pacientes tratados con CARVYKTI que también han recibido tratamiento previo con otros medicamentos inmunosupresores. Se han notificado casos con desenlace mortal.

2. Clozapina — Nuevo aspecto del riesgo conocido de neutropenia/agranulocitosis con posible impacto en las medidas de minimización del riesgo (EPITT n.º 20141)

Resumen de las características del producto

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

[...]

[Nombre del producto] puede producir agranulocitosis. Su uso debe limitarse a pacientes:

- **con esquizofrenia que no respondan o no toleren el tratamiento con antipsicóticos,**

- o con psicosis en enfermedad de Parkinson cuando hayan fallado otros tratamientos (ver sección 4.1)
- que inicialmente presenten valores normales de leucocitos (~~recuento leucocitario $\geq 3\,500/\text{mm}^3$ ($\geq 3,5 \times 10^9/\text{l}$) y recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $\geq 2\,000/\text{mm}^3$ ($\geq 2,0 \times 10^9/\text{l}$)~~), y de neutrófilos (recuento absoluto de neutrófilos; RAN) $\geq 1\,500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) en la población general y $\geq 1\,000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$) en pacientes con neutropenia étnica benigna (NEB) confirmada, y
- a los que se pueda realizar regularmente ~~recuentos leucocitarios y~~ recuentos absolutos de neutrófilos (RAN) como se indica a continuación: semanalmente durante las primeras 18 semanas de tratamiento, y al menos una vez cada 4 semanas durante el tiempo que continúe el tratamiento a continuación mensualmente durante las 34 semanas siguientes (es decir, hasta la finalización del primer año de tratamiento). Transcurridos 12 meses, si no ha habido ningún antecedente de neutropenia durante el primer año, la frecuencia de los controles del RAN debe reducirse a una vez cada 12 semanas. Transcurridos 24 meses, debe realizarse un RAN una vez al año, siempre que no haya habido ningún antecedente de neutropenia durante los dos años anteriores. Si se ha producido neutropenia leve durante el tratamiento y posteriormente se ha estabilizado o resuelto, los controles del RAN debe realizarse mensualmente durante todo el tratamiento. El recuento de RAN debe realizarse inmediatamente si aparecen signos o síntomas de infección (p. ej., fiebre, dolor de garganta, úlceras en la boca o la garganta). Deberá contemplarse la realización de RAN adicionales en pacientes de edad avanzada y tras la adición de ácido valproico a la clozapina, especialmente durante el período inicial. Los controles deben continuar durante todo el tratamiento y durante 4 semanas tras la interrupción completa de [nombre del producto] (ver secciones 4.4 y 4.5).

Los médicos prescriptores deben cumplir con todas las medidas de seguridad establecidas. En cada visita debe recordarse al paciente objeto de tratamiento con [nombre del producto] que contacte con su médico de inmediato si empieza a desarrollar cualquier tipo de infección. Debe prestarse especial atención a síntomas de tipo gripal como fiebre o dolor de garganta y a cualquier prueba de infección que pueda ser indicativa de neutropenia.

[Nombre del producto] debe dispensarse bajo estricto control médico de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

[...]

4.2 Posología y forma de administración

[...]

El inicio del tratamiento con [nombre del producto] deberá limitarse a aquellos pacientes con ~~recuento leucocitario $\geq 3\,500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) y un RAN $\geq 152\,000/\text{mm}^3$ ($1,52,0 \times 10^9/\text{l}$)~~ dentro de los límites normales estandarizados.

[...]

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Agranulocitosis

[Nombre del producto] puede producir agranulocitosis. La incidencia de agranulocitosis y la tasa de mortalidad en aquellos pacientes que hayan desarrollado agranulocitosis han disminuido de forma clara desde la instauración de los recuentos leucocitarios y de los RAN. Las siguientes medidas de precaución son, por tanto, obligatorias y deberán realizarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales. Debido a los riesgos asociados con [nombre del producto], su uso está limitado a pacientes en los que el tratamiento esté indicado como se especifica en la sección 4.1 (Indicaciones terapéuticas) y:

- que hayan tenido inicialmente un recuento de leucocitos normal (recuento leucocitario $\geq 3\,500/\text{mm}^3 (\geq 3,5 \times 10^9/\text{l})$, y RAN $\geq 2\,000/\text{mm}^3 (\geq 2,0 \times 10^9/\text{l})$), y unos valores normales de neutrófilos (recuento absoluto de neutrófilos; RAN) $\geq 1\,500/\text{mm}^3 (1,5 \times 10^9/\text{l})$ en la población general y $\geq 1\,000/\text{mm}^3 (1,0 \times 10^9/\text{l})$ en pacientes con neutropenia étnica benigna (NEB) confirmada, y
- a los que se pueda realizar regularmente recuentos leucocitarios y RAN semanalmente durante las primeras 18 semanas y como mínimo a intervalos de 4 semanas posteriormente. Los controles han de continuar durante todo el tratamiento y durante 4 semanas tras la interrupción completa del [nombre del producto] y, a continuación, mensualmente durante las 34 semanas siguientes. Transcurridos 12 meses, si no ha habido ningún antecedente de neutropenia durante el primer año, se debe controlar el RAN cada 12 semanas. Transcurridos 24 meses, si no se ha registrado ningún antecedente de neutropenia durante los dos años anteriores, solo debe determinarse el RAN una vez al año. Si se ha producido neutropenia leve durante el tratamiento y posteriormente se ha estabilizado o resuelto, los controles del RAN debe realizarse mensualmente durante todo el tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento con clozapina, debe realizarse un análisis de sangre (ver «agranulocitosis»), una historia clínica completa y un examen médico. [...]

Los médicos prescriptores deben cumplir con todas las medidas de seguridad establecidas.

Antes de iniciar el tratamiento, el médico ha de asegurarse, en la medida de lo posible, de que el paciente no ha experimentado previamente una reacción hematológica adversa a clozapina que necesitara la interrupción del tratamiento. Las prescripciones no deben realizarse para periodos superiores al intervalo entre dos análisis sanguíneos.

La interrupción inmediata del tratamiento con [nombre del producto] es obligada si ~~el recuento leucocitario es menor de $3\,000/\text{mm}^3 (3,0 \times 10^9/\text{l})$ o el RAN es menor de $1\,050/\text{mm}^3 (1,05 \times 10^9/\text{l})$~~ en cualquier momento durante el tratamiento con [nombre del producto].

Los pacientes a los que se les haya interrumpido el tratamiento con [nombre del producto] como resultado de alteraciones ~~en el recuento leucocitario o en el RAN~~ no deberán volver a estar expuestos a [nombre del producto].

En cada visita debe recordarse al paciente en tratamiento con [nombre del producto] que contacte con su médico de inmediato si empieza a desarrollar cualquier tipo de infección. Debe prestarse especial atención a síntomas de tipo gripal como fiebre o dolor de garganta y a cualquier evidencia

de infección que pueda ser indicativa de neutropenia. Los pacientes y sus cuidadores deberán ser informados de que en caso de que se produzcan estos síntomas, debe realizarse un análisis sanguíneo inmediatamente. Los prescriptores deberán mantener un registro de los resultados de los análisis sanguíneos y tomar las medidas necesarias para evitar que estos pacientes vuelvan a estar expuestos accidentalmente en el futuro.

Los pacientes con antecedentes de trastornos primarios de la médula ósea solo deberán ser tratados si los beneficios superan a los riesgos. Estos pacientes deben ser examinados exhaustivamente por un hematólogo antes de iniciar el tratamiento con [nombre del producto].

Se debe prestar especial atención a los pacientes que presenten neutropenia étnica benigna (NEB), y en estos pacientes, el tratamiento con [nombre del producto] debe iniciarse solo si el hematólogo da su consentimiento (ver sección «Pacientes con neutropenia étnica benigna (NEB)»).

Control ~~del recuento leucocitario y del~~ RAN

Antes de iniciar el tratamiento con [nombre del producto] debe obtenerse ~~un recuento leucocitario y~~ una fórmula leucocitaria, en los 10 días previos, para asegurar que solamente reciban [nombre del producto] los pacientes con ~~recuento leucocitario normal y un RAN normal (recuento leucocitario $\geq 3\,500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$)) y un RAN $\geq 2\,01\,500/\text{mm}^3$ ($1,52,0 \times 10^9/\text{l}$)).~~ Después del inicio del tratamiento con [nombre del producto], debe realizarse y monitorizarse semanalmente ~~el recuento leucocitario y el~~ RAN, durante las primeras 18 semanas y a continuación, ~~al menos a intervalos de cuatro semanas~~ mensualmente durante las siguientes 34 semanas. Transcurridos 12 meses, si no ha habido ningún antecedente de neutropenia durante el primer año, se debe controlar el RAN cada 12 semanas. Transcurridos 24 meses, si no se ha registrado ningún antecedente de neutropenia durante los dos años anteriores, solo debe determinarse el RAN una vez al año. Si se ha producido neutropenia leve durante el tratamiento y posteriormente se ha estabilizado o resuelto, los controles del RAN deben realizarse mensualmente durante todo el tratamiento.

El control debe continuar durante todo el tratamiento de acuerdo con lo indicado anteriormente y durante 4 semanas tras la interrupción completa de [nombre del producto] o hasta que se haya producido la recuperación hematológica (ver «~~Recuento leucocitario o~~ RAN bajo»). En cada consulta debe recordarse al paciente que contacte inmediatamente con el médico que le trata si empieza a desarrollar cualquier tipo de infección, fiebre, dolor de garganta u otros síntomas similares a la gripe.

Deberá realizarse inmediatamente ~~un recuento leucocitario y~~ una fórmula leucocitaria si se producen signos o síntomas de infección.

~~Recuento leucocitario o~~ RAN bajo

Si durante el tratamiento con [nombre del producto], ~~el recuento leucocitario disminuye entre $3\,500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) y $3\,000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$) o el RAN disminuye entre $2\,01\,500/\text{mm}^3$ ($1,52,0 \times 10^9/\text{l}$) y $1\,51\,000/\text{mm}^3$ ($1,01,5 \times 10^9/\text{l}$),~~ se realizarán controles hematológicos al menos 2 veces a la semana hasta que ~~el recuento leucocitario y el~~ RAN se normalice al menos dentro del rango de ~~$3\,000\text{--}3\,500/\text{mm}^3$ ($3,0\text{--}3,5 \times 10^9/\text{l}$) y $1\,51\,000\text{--}2\,01\,500/\text{mm}^3$ ($1,05\text{--}1,52,0 \times 10^9/\text{l}$),~~

respectivamente. Después de la estabilización y/o resolución, los controles del RAN deben realizarse mensualmente durante todo el tratamiento.

Es obligada la interrupción inmediata del tratamiento con [nombre del producto] si ~~el recuento leucocitario es inferior a 3 000/mm³ ($3,0 \times 10^9/l$)~~ o el RAN es menor de ~~1 51 000/mm³ ($1,05 \times 10^9/l$)~~ durante el tratamiento con [nombre del producto].

Se deberán realizar entonces diariamente ~~recuentos leucocitarios y~~ fórmulas leucocitarias y los pacientes deberán ser atentamente controlados en lo que se refiere a síntomas gripales u otros síntomas que pudieran ser indicativos de infección. Se recomienda la confirmación de estos valores hematológicos realizando dos recuentos hemáticos dos días consecutivos; sin embargo, se interrumpirá el tratamiento con [nombre del producto] tras el primer recuento.

Tras la interrupción del tratamiento con [nombre del producto], se requiere una evaluación hematológico hasta que se produzca la normalización de los valores hemáticos.

Tabla 1. Medidas que deben adoptarse con [nombre del producto] en función de los valores del RAN en la población general

Recuento hematológico		Acción requerida
Recuento leucocitario/mm ³ (/l)	RAN/mm ³ (/l)	
$\geq 3\,500$ ($\geq 3,5 \times 10^9$)	$\geq 1\,52\,000$ ($\geq 12,50 \times 10^9$)	Continuar el tratamiento con [nombre del producto]
3 000-3 500 ($3,0 \times 10^9$ $3,5 \times 10^9$)	1 0500-1 52000 ($1,05 \times 10^9$- $12,50 \times 10^9$)	Continuar el tratamiento con [nombre del producto], obtener muestras de sangre dos veces por semana hasta que los recuentos se estabilicen o aumenten <u>y después mensualmente a partir de la estabilización o la resolución.</u>
$< 3\,000$ ($< 3,0 \times 10^9$)	$< 1\,0500$ ($< 1,05 \times 10^9$)	Interrumpir inmediatamente el tratamiento con [nombre del producto], obtener muestras de sangre a diario hasta que se resuelva la anormalidad hematológica, controlar una posible infección. No volver a exponer al paciente.

Si se ha suspendido el tratamiento con [nombre del producto] y ~~se produce un descenso posterior del recuento leucocitario por debajo de 2 000/mm³~~

~~(2,0 x 10⁹/l)~~ o el RAN descende por debajo de 1 000/mm³ (1,0 x 10⁹/l), el manejo de esta incidencia debe ser supervisado por un hematólogo experimentado.

Pacientes con neutropenia étnica benigna (NEB)

En pacientes con NEB confirmada, el umbral ajustado del RAN para iniciar o continuar el tratamiento con clozapina es $\geq 1\,000/\text{mm}^3$ (1,0 x 10⁹/l). Si el RAN está entre 500 y 999/mm³ (0,5-0,9x10⁹/l), se deben realizar controles dos veces a la semana. Se debe interrumpir el tratamiento con clozapina si el RAN descende por debajo de 500/mm³ (0,5 x 10⁹/l).

Tabla 2. Medidas que deben adoptarse con [nombre del producto] en función de los valores del RAN en los pacientes con NEB

<u>RAN/mm³ (/l)</u>	<u>Acción requerida</u>
<u>$\geq 1\,000$ ($\geq 1,0 \times 10^9$)</u>	<u>Continuar el tratamiento con [nombre del producto]</u>
<u>500-999 (0,5 x 10⁹-0,9 x 10⁹)</u>	<u>Continuar el tratamiento con [nombre del producto], obtener muestras de sangre dos veces por semana hasta que los recuentos se estabilicen o aumenten y después mensualmente a partir de la estabilización o la resolución.</u>
<u>< 500 ($< 0,5 \times 10^9$)</u>	<u>Interrumpir inmediatamente el tratamiento con [nombre del producto], obtener muestras de sangre a diario hasta que se resuelva la anormalidad hematológica, controlar una posible infección. No volver a exponer al paciente.</u>

Interrupción del tratamiento por razones hematológicas

Los pacientes a los que se les haya interrumpido el tratamiento con [nombre del producto] como resultado de alteraciones ~~en el recuento leucocitario o~~ en el RAN (véase más arriba) no deberán volver a estar expuestos a [nombre del producto].

Los prescriptores deberán mantener un registro de los resultados de los análisis sanguíneos y tomar las medidas necesarias para evitar que el paciente vuelva a estar expuesto accidentalmente ~~en el futuro~~. Los pacientes deben ser controlados semanalmente durante 4 semanas en caso de suspensión completa del tratamiento.

Interrupción del tratamiento por otras razones

Los pacientes que hayan sido tratados con [nombre del producto] durante más de ~~18 semanas~~ dos años sin antecedentes de neutropenia y que hayan interrumpido el tratamiento por razones diferentes de la neutropenia, no necesitan reanudar los controles semanales, sino seguir la pauta utilizada antes de la interrupción, independientemente de la duración de la interrupción (es decir, controles anuales). En caso de suspensión completa del tratamiento, no se deberán realizar controles semanales de estos pacientes durante 4 semanas.

A los pacientes que hayan recibido tratamiento con [nombre del producto] entre 18 semanas y 2 años o durante más de 2 años y que tengan antecedentes de neutropenia leve que no haya motivado la interrupción del tratamiento, o los pacientes en los que se haya interrumpido el tratamiento durante más de 3 días pero menos de 4 semanas, se les debe realizar un ~~recuento leucocitario~~ y un RAN semanalmente durante 6 semanas más. Si no se producen anomalías hematológicas deben reanudarse los controles a intervalos no superiores a 4 semanas. Si el tratamiento con [nombre del producto] se ha interrumpido durante 4 semanas o más, se requiere un control semanal durante las siguientes 18 semanas de tratamiento y debe reajustarse la dosis (ver sección 4.2 Posología y forma de administración). En caso de suspensión completa del tratamiento, se deberán realizar controles semanales de estos pacientes durante 4 semanas.

En la Tabla 3 se resumen los controles del RAN después de la interrupción de [nombre del producto].

Tabla 3. Controles del RAN al reanudar el tratamiento con clozapina tras la interrupción por otros motivos (no hematológicos)

<u>Duración del tratamiento antes de la interrupción</u>	<u>Episodios de neutropenia antes de la interrupción</u>	<u>Duración de la interrupción</u>	<u>Control recomendado del RAN</u>
<u>≥ Dos años</u>	<u>No</u>	<u>Irrelevante</u>	<u>Pauta usada antes de la interrupción (es decir, controles anuales).</u>
<u>≥ Dos años</u>	<u>Sí</u>	<u>De 3 días a < 4 semanas</u>	<u>Semanalmente durante 6 semanas.</u>
<u>> 18 semanas-dos años</u>	<u>Sí/No</u>	<u>De 3 días a < 4 semanas</u>	<u>Transcurrido ese periodo, si no se produce ninguna anomalía hematológica, realizar controles a intervalos no superiores a 4 semanas.</u>
<u>≥ Dos años</u>	<u>Sí</u>	<u>≥ 4 semanas</u>	<u>Semanalmente durante</u>
<u>> 18 semanas-dos años</u>	<u>Sí/No</u>	<u>≥ 4 semanas</u>	<u>las siguientes 18 semanas de tratamiento, después</u>

			<u>mensualmente y volver a ajustar la dosis.</u>
--	--	--	--

Otras precauciones

[...]

Fiebre

Durante el tratamiento con [nombre del producto] los pacientes pueden experimentar elevaciones de temperatura transitorias por encima de los 38 °C con una mayor frecuencia durante las 3 primeras semanas de tratamiento. Esta fiebre es generalmente benigna. En ocasiones, puede ir asociada con un aumento o descenso del ~~recuento leucocitario~~ RAN. Los pacientes con fiebre deben ser evaluados minuciosamente para descartar la posibilidad de una infección subyacente o el desarrollo de agranulocitosis. En presencia de fiebre elevada debe descartarse un síndrome neuroléptico maligno (SNM). Si se confirma el diagnóstico de SNM, debe interrumpirse el tratamiento con [nombre del producto] de forma inmediata y tomar las medidas médicas apropiadas.

[...]

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

[...]

Otros

[...]

Se han descrito casos raros pero graves de crisis epilépticas, incluso en pacientes no epilépticos y casos aislados de delirio cuando se administró clozapina conjuntamente con ácido valproico. Estos efectos son probablemente debidos a una interacción farmacodinámica, cuyo mecanismo no ha sido determinado.

El tratamiento concomitante con clozapina y ácido valproico puede aumentar el riesgo de neutropenia. Si es necesario el uso concomitante de clozapina y ácido valproico, se requieren controles exhaustivos.

[...]

4.8 Reacciones adversas

[...]

Sangre y sistema linfático

El desarrollo de granulocitopenia y agranulocitosis es un riesgo inherente al tratamiento con [nombre del producto]. Aunque resulta generalmente reversible al retirar el fármaco, la agranulocitosis puede llevar a contraer una sepsis y provocar la muerte. Debido a que es necesaria la inmediata retirada del tratamiento para prevenir el desarrollo de agranulocitosis que ponga en peligro la vida, es obligada la monitorización del ~~recuento leucocitario~~ RAN (ver sección 4.4).

[...]

Prospecto

1. Qué necesita saber antes de empezar a tomar <nombre del producto>

[...]

Exámenes médicos y análisis de sangre

Antes de empezar el tratamiento con [nombre del producto], su médico le preguntará acerca de su historial médico y le hará un análisis de sangre para asegurarse que el recuento de sus glóbulos blancos es normal. Es importante conocer esto, ya que su cuerpo necesita disponer de glóbulos blancos para hacer frente a infecciones.

Asegúrese de que le realizan análisis sanguíneos de forma regular antes de empezar el tratamiento, durante el tratamiento y después de finalizar el tratamiento con [nombre del producto].

- Su médico le informará exactamente de cuándo y dónde le realizarán estos análisis. Solo puede tomar [nombre del producto] si tiene un recuento sanguíneo normal.

- [Nombre del producto] puede provocar una disminución grave de glóbulos blancos de su sangre (agranulocitosis). Solo con un análisis de sangre regular su médico puede saber si presenta riesgo de desarrollar agranulocitosis (ver sección 4).

- Los análisis de sangre deben hacerse semanalmente durante las primeras 18 semanas de tratamiento y después, al menos una vez al mes durante las 34 semanas siguientes.

- Al cabo de 12 meses de tratamiento, se deben realizar análisis de sangre cada 12 semanas durante un año, y después anualmente, si no se detecta una disminución del número de glóbulos blancos en la sangre.

- Si hay una disminución del número de glóbulos blancos, deberá suspender el tratamiento con [nombre del producto] inmediatamente. Sus glóbulos blancos deberán volver a los valores normales.

- Deberá realizarse análisis de sangre durante 4 semanas después de finalizar el tratamiento con [nombre del producto] en caso de suspensión completa del tratamiento por motivos hematológicos (es decir, agranulocitosis) o en caso de una duración de los controles < 2 años o en presencia de antecedentes de neutropenia que no hayan motivado la interrupción del tratamiento.

[...]

3. Vacuna contra la varicela (con virus vivos); vacuna contra el sarampión, las paperas, la rubeola y la varicela (con virus vivos) – Nuevo aspecto del riesgo conocido de encefalitis (EPITT n.º 20180)

1. Varilrix

Resumen de las características del producto

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Encefalitis

Se ha notificado encefalitis durante el uso poscomercialización de vacunas de virus vivos atenuados contra la varicela. En algunos casos se han observado desenlaces mortales, especialmente en pacientes inmunodeprimidos (ver sección 4.3). Se debe indicar a los vacunados o a sus padres que busquen atención médica inmediata si ellos o sus hijos experimentan, después de la vacunación, síntomas indicativos de encefalitis, como pérdida o reducción de los niveles de consciencia, convulsiones o ataxia, acompañados de fiebre y cefalea.

4.8 Reacciones adversas

Datos poscomercialización

Trastornos del sistema nervioso: encefalitis, accidente cerebrovascular, convulsiones, cerebelitis, síntomas similares a los de la cerebelitis (incluyendo: alteración transitoria de la marcha y ataxia transitoria)*

*Ver Descripción de algunas reacciones adversas.

Descripción de determinadas reacciones adversas

Se ha observado encefalitis tras la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados contra la varicela. Se han notificado desenlaces mortales en algunos casos, especialmente en personas inmunodeprimidas (ver sección 4.4).

Prospecto

4 Posibles efectos adversos

Se han notificado los siguientes efectos adversos en algunas ocasiones, durante el uso rutinario de Varilrix:

- Se ha observado infección o inflamación del cerebro (encefalitis) después de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados contra la varicela. En algunos casos, esta enfermedad ha sido mortal, especialmente en personas con sistemas inmunitarios debilitados (como se ha señalado en la sección 2, Varilrix no debe utilizarse en pacientes con sistemas inmunitarios debilitados). Solicite atención médica inmediata si usted o su hijo presentan pérdida o disminución del nivel de consciencia, convulsiones o pérdida del control de los movimientos corporales, acompañados de fiebre y dolor de cabeza, ya que podrían ser un signo de infección o inflamación del cerebro. Informe a su médico o farmacéutico de que usted o su hijo han recibido una vacuna de virus vivos atenuados contra la varicela.
- infección o inflamación del ~~cerebro~~, la médula espinal y los nervios periféricos que produce dificultad temporal para caminar (inestabilidad) y/o pérdida temporal del control de los

movimientos corporales, ~~ictus (daño cerebral producido por una interrupción del flujo de sangre).~~

[«ictus» debe presentarse en un punto separado]

- ictus (daño cerebral causado por una interrupción del flujo de sangre).
- ataques o convulsiones.
- [...]

2. Varivax

Resumen de las características del producto

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Encefalitis

Se ha notificado encefalitis durante el uso poscomercialización de vacunas de virus vivos atenuados contra la varicela. En algunos casos se han observado desenlaces mortales, especialmente en pacientes inmunodeprimidos (ver sección 4.3). Se debe indicar a los vacunados o a sus padres que busquen atención médica inmediata si ellos o sus hijos experimentan, después de la vacunación, síntomas indicativos de encefalitis, como pérdida o reducción de los niveles de consciencia, convulsiones o ataxia, acompañados de fiebre y cefalea.

4.8 Reacciones adversas

Vigilancia poscomercialización

Infecciones e infestaciones: encefalitis^{**}, faringitis, neumonía*, varicela (cepa vacunal), herpes zóster^{**}, meningitis aséptica[‡]

* Estos acontecimientos adversos notificados con la vacuna antivariola de virus vivos (cepa Oka/Merck) son también una consecuencia de la infección por el virus salvaje de la varicela. No existe indicio de un riesgo incrementado de estos acontecimientos adversos después de la vacunación en comparación con la enfermedad de tipo salvaje, en base a los estudios de seguimiento activo poscomercialización o informes de seguimiento pasivo poscomercialización (ver sección 5.1).

[‡] Ver sección c.

c. Descripción de algunas reacciones adversas

Complicaciones asociadas a la varicela

En individuos inmunodeprimidos e inmunocompetentes, se han notificado casos de herpes zóster y enfermedad diseminada tales como meningitis aséptica y encefalitis, como complicaciones de la varicela debido a la cepa vacunal. Se han observado algunos casos de encefalitis con desenlace mortal tras la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados contra la varicela, especialmente en personas inmunodeficientes (ver sección 4.4).

Prospecto

4 Posibles efectos adversos

Los efectos adversos que han sido notificados durante la comercialización de VARIVAX incluyen:

- Se ha observado infección o inflamación del cerebro (encefalitis) después de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados contra la varicela. En algunos casos, esta enfermedad ha sido mortal, especialmente en personas con sistemas inmunitarios debilitados (como se ha

señalado en la sección 2, Varivax no debe utilizarse en pacientes con sistemas inmunitarios debilitados). Solicite atención médica inmediata si usted o su hijo presentan pérdida o disminución del nivel de consciencia, convulsiones o pérdida del control de los movimientos corporales, acompañados de fiebre y dolor de cabeza, ya que podrían ser un signo de infección o inflamación del cerebro. Informe a su médico o farmacéutico de que usted o su hijo han recibido una vacuna de virus vivos atenuados contra la varicela.

- enfermedades que afectan al sistema nervioso (cerebro y/o médula espinal) como músculos faciales caídos y párpado caído en un lado de la cara (parálisis de Bell), alteraciones en la marcha, mareos, hormigueo o entumecimiento en manos y pies, ~~inflamación del cerebro (encefalitis)~~, inflamación de las membranas que cubren el cerebro y la médula espinal no provocada por una infección bacteriana (meningitis aséptica), desmayo
- [...]

3. Priorix Tetra

Resumen de las características del producto

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Encefalitis

Se ha notificado encefalitis durante el uso posterior a la comercialización de vacunas vivas atenuadas contra el sarampión, las paperas, la rubéola y la varicela. En algunos casos se han observado desenlaces mortales, especialmente en pacientes inmunodeprimidos (ver sección 4.3). Se debe indicar a los vacunados o a sus padres que busquen atención médica inmediata si ellos o sus hijos experimentan, después de la vacunación, síntomas indicativos de encefalitis, como pérdida o reducción de los niveles de consciencia, convulsiones o ataxia, acompañados de fiebre y cefalea.

4.8 Reacciones adversas

Datos de vigilancia post-comercialización

Trastornos del sistema nervioso: encefalitis*±, cerebelitis, ictus, síndrome de Guillain Barré, mielitis transversa, neuritis periférica, síntomas parecidos a los de la cerebelitis (incluyendo trastorno transitorio de la marcha y ataxia transitoria)

* Esta reacción adversa notificada tras la vacunación también es una consecuencia de la infección natural por el virus de la varicela. No hay indicios de que haya un mayor riesgo de aparición de herpes zóster después de la vacunación en comparación con la enfermedad natural.

+Ver Descripción de reacciones adversas seleccionadas.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se ha observado encefalitis tras la vacunación con vacunas vivas atenuadas contra el sarampión, las paperas, la rubéola y la varicela. Se han notificado desenlaces mortales en algunos casos, especialmente en personas inmunodeprimidas (ver sección 4.4).

Prospecto

4 Posibles efectos adversos

En ocasiones se han notificado los siguientes efectos adversos durante el uso rutinario de las vacunas de GlaxoSmithKline frente al sarampión, la parotiditis, la rubéola o la varicela:

- Se ha observado infección o inflamación del cerebro (encefalitis) después de la vacunación con vacunas vivas atenuadas contra el sarampión, las paperas, la rubéola y la varicela. En algunos casos, esta enfermedad ha sido mortal, especialmente en personas con sistemas inmunitarios debilitados (como se ha señalado en la sección 2, Priorix Tetra no debe utilizarse en pacientes con sistemas inmunitarios debilitados). Solicite atención médica inmediata si usted o su hijo presentan pérdida o disminución del nivel de consciencia, convulsiones o pérdida del control de los movimientos corporales, acompañados de fiebre y dolor de cabeza, ya que podrían ser un signo de infección o inflamación del cerebro. Informe a su médico o farmacéutico de que usted o su hijo han sido vacunados con Priorix Tetra.
- infección o inflamación del ~~cerebro~~, la médula espinal y los nervios periféricos causando una dificultad temporal al caminar (inestabilidad) y/o la pérdida temporal del control de los movimientos del cuerpo
[«ictus» y «síndrome de Guillain-Barré» deben presentarse en puntos separados]
- ictus
- inflamación de algunos nervios, posiblemente con hormigueo o pérdida de sensibilidad o movimiento normal (síndrome de Guillain-Barré)
- dolor de las articulaciones y de los músculos
- [...]

4. ProQuad

Resumen de las características del producto

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Encefalitis

Se ha notificado encefalitis durante el uso posterior a la comercialización de vacunas vivas atenuadas contra el sarampión, las paperas, la rubéola y la varicela. En algunos casos se han observado desenlaces mortales, especialmente en pacientes inmunodeprimidos (ver sección 4.3). Se debe indicar a los vacunados o a sus padres que busquen atención médica inmediata si ellos o sus hijos experimentan, después de la vacunación, síntomas indicativos de encefalitis, como pérdida o reducción de los niveles de consciencia, convulsiones o ataxia, acompañados de fiebre y cefalea.

4.8 Reacciones adversas

b. Tabla de reacciones adversas

Infecciones e infestaciones: meningitis aséptica*, encefalitis*, epididimitis, herpes zóster*, infección, sarampión, orquitis, parotiditis

* Ver sección c.

c. Descripción de determinadas reacciones adversas

Complicaciones asociadas a la varicela

En individuos inmunodeprimidos e inmunocompetentes, se han notificado casos de herpes zóster y enfermedad diseminada tales como meningitis aséptica y encefalitis, como complicaciones de la varicela debido a la cepa vacunal. Se han observado algunos casos de encefalitis con desenlace mortal tras la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados contra la varicela, especialmente en personas inmunodeficientes (ver sección 4.4).

Prospecto

4 Posibles efectos adversos

Se han comunicado otros efectos adversos con la administración de al menos una de las siguientes vacunas: ProQuad, formulaciones anteriores de vacunas monovalentes y de vacunas combinadas de sarampión, parotiditis y rubeola fabricadas por Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ 07065, EE. UU. (en adelante MSD), o Vacuna de Varicela de virus vivos (Oka/Merck). Estos acontecimientos adversos incluyen:

- [...]
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):
 - Se ha observado infección o inflamación del cerebro (encefalitis) después de la vacunación con vacunas vivas atenuadas contra el sarampión, las paperas, la rubéola y la varicela. En algunos casos, esta enfermedad ha sido mortal, especialmente en personas con sistemas inmunitarios debilitados (como se ha señalado en la sección 2, ProQuad no debe utilizarse en pacientes con sistemas inmunitarios debilitados). Solicite atención médica inmediata si usted o su hijo presentan pérdida o disminución del nivel de consciencia, convulsiones o pérdida del control de los movimientos corporales, acompañados de fiebre y dolor de cabeza, ya que podrían ser un signo de infección o inflamación del cerebro. Informe a su médico o farmacéutico de que usted o su hijo han sido vacunados con ProQuad.
 - hemorragia inusual o marca dolorosa bajo la piel; inflamación de los testículos; hormigueo en la piel, herpes zóster (herpes); ~~inflamación del cerebro (encefalitis);~~ [...]