



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 August 2025¹
EMA/PRAC/240295/2025
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Nouveau texte des informations sur le produit – Extraits des recommandations du PRAC sur les signaux

Adopté les 7-10 juillet 2025 par le PRAC

Le texte des informations sur le produit proposé dans ce document est extrait du document intitulé «Recommandations du PRAC sur les signaux», qui contient le texte intégral des recommandations du PRAC concernant la mise à jour des informations sur le produit, ainsi que certains conseils généraux sur la gestion des signaux. Il est disponible sur la page web consacrée aux [recommandations du PRAC sur les signaux de sécurité](#) (en anglais uniquement).

Le nouveau texte à ajouter aux informations sur le produit est souligné. Le texte actuel à supprimer est ~~barré~~.

1. Ciltacabtagene autoleucel; idécabtagène vicleucel; tisagenlecleucel – Leucoencéphalopathie multifocale progressive (EPITT n° 20153)

Kymriah

Résumé des caractéristiques du produit

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Tests sérologiques

À l'heure actuelle, il n'existe aucune expérience de fabrication de Kymriah pour des patients testés positifs au VHB, au VHC et au VIH.

Un dépistage du VHB, du VHC et du VIH doivent être réalisés conformément aux recommandations cliniques avant le prélèvement des cellules en vue de la fabrication. ~~Une réactivation du VHB, dans certains cas entraînant une hépatite fulminante, une insuffisance hépatique et le décès, peut se produire chez les patients traités par des médicaments dirigés contre les cellules B.~~

Réactivation virale

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



Une réactivation du VHB, dans certains cas entraînant une hépatite fulminante, une insuffisance hépatique et le décès, peut se produire chez les patients traités par des médicaments dirigés contre les cellules B.

Une réactivation du virus John Cunningham (JC), entraînant une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LMP), a été signalée chez des patients traités par Kymriah qui ont également reçu un traitement antérieur par d'autres immunosuppresseurs. Des cas d'issue fatale ont été signalés.

Abecma

Résumé des caractéristiques du produit

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactivation virale

[...]

Une réactivation du virus John Cunningham (JC), entraînant une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LMP), a été signalée chez des patients traités par Abecma qui ont également reçu un traitement antérieur par d'autres immunosuppresseurs.

Carvykti

Résumé des caractéristiques du produit

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactivation virale

[...]

Une réactivation du virus John Cunningham (JC), entraînant une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LMP), a été signalée chez des patients traités par CARVYKTI qui ont également reçu un traitement antérieur par d'autres immunosuppresseurs. Des cas d'issue fatale ont été signalés.

2. Clozapine – Nouvel aspect du risque connu de neutropénie/d'agranulocytose susceptible de se répercuter sur les mesures de minimisation des risques (EPITT n° 20141)

Résumé des caractéristiques du produit

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

[...]

[Nom du produit] peut provoquer une agranulocytose. Son utilisation doit être limitée aux patients:

- atteints de schizophrénie, qui ne répondent pas ou qui sont intolérants aux médicaments antipsychotiques ou qui y sont intolérants,
- aux patients parkinsoniens présentant des troubles psychotiques lorsque d'autres stratégies thérapeutiques ont échoué (voir rubrique 4.1).
- qui, initialement, présentent une numération formule leucocytaire normale [nombre de globules blancs $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) et un nombre absolu de polynucléaires neutrophiles PNN $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$)] et une numération des neutrophiles normale [nombre absolu de polynucléaires neutrophiles PNN $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) pour la population générale et $\geq 1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$) chez les patients présentant une neutropénie bénigne ethnique confirmée (NBE) et
- chez lesquels le nombre de globules blancs (GB) et le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (PNN) pourra être déterminé régulièrement aux intervalles suivants: une fois par semaine pendant les 18 premières semaines de traitement, et, ensuite, au moins toutes les 4 semaines durant toute la durée du traitement puis une fois par mois pendant les 34 semaines suivantes (c'est-à-dire jusqu'à la fin de la première année de traitement). Après 12 mois, en l'absence d'épisodes de neutropénie au cours de la première année, la fréquence de la surveillance des PNN devrait être réduite à une fois toutes les 12 semaines. Après 24 mois, la numération absolue des PNN doit être effectuée une fois par an, à condition qu'il n'y ait pas eu d'épisodes de neutropénie au cours des deux années précédentes. En cas de neutropénie légère en cours de traitement, qui a ensuite été stabilisée et/ou normalisée, la surveillance des PNN doit être assurée une fois par mois tout au long du traitement. Une numération absolue des PNN doit immédiatement être effectuée en cas de signes ou symptômes d'infection (tels que fièvre, mal de gorge, aphtes buccaux ou ulcères de la gorge). Il convient d'envisager une numération absolue des PNN supplémentaire chez les patients plus âgés ainsi qu'après l'ajout d'acide valproïque à la clozapine, en particulier pendant la période d'instauration. Cette surveillance doit être poursuivie tout au long du traitement et pendant les 4 semaines qui suivent l'arrêt complet de [nom du produit]. (voir rubriques 4.4 et 4.5)

Les médecins prescripteurs doivent respecter strictement les mesures de sécurité requises. À chaque consultation, il convient de rappeler aux patients traités par [nom du produit] qu'ils doivent contacter immédiatement leur médecin traitant si une infection quelle qu'elle soit commence à se développer. Une attention particulière doit être accordée aux symptômes pseudo-grippaux, comme une fièvre ou une angine, et aux autres signes d'infection, qui peuvent être révélateurs d'une neutropénie.

[Nom du produit] doit être délivré sous strict contrôle médical selon les recommandations officielles.

[...]

4.2 Posologie et mode d'administration

[...]

L'instauration du traitement par [nom du produit] doit être réservée aux patients ayant une numération leucocytaire $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) et un nombre absolu de PNN $\geq 152000/\text{mm}^3$ ($1,52 \times 10^9/\text{l}$), situés dans des limites normales normalisées.

[...]

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Agranulocytose

Le traitement par [nom du produit] peut entraîner une agranulocytose. L'incidence de l'agranulocytose et le taux de mortalité chez les sujets développant une agranulocytose ont fortement diminué depuis l'institution d'une surveillance régulière ~~de la formule leucocytaire~~ et du nombre absolu de PNN. Les mesures de précaution décrites ci-après sont par conséquent obligatoires et doivent être réalisées conformément aux recommandations officielles. En raison des risques associés à la clozapine, l'emploi de ce médicament est limité aux patients pour lesquels le traitement est indiqué comme mentionné à la rubrique 4.1 (Indications thérapeutiques) et:

- qui ont initialement ~~une numération formule leucocytaire normale [nombre de GB \geq 3500/mm³ (\geq 3,5x10⁹/l) et un nombre absolu de PNN \geq 2000/mm³ (\geq 2,0 x 10⁹/l)]~~ et une numération des neutrophiles normale [nombre absolu de polynucléaires neutrophiles PNN \geq 1500/mm³ (1,5 x 10⁹/l) pour la population générale et \geq 1000 mm³ (1,0 x 10⁹/l) chez les patients présentant une neutropénie bénigne ethnique confirmé (NBE)] et
- chez lesquels les nombres absolus de ~~GB et de~~ PNN pourront être déterminés régulièrement, c'est-à-dire: une fois par semaine pendant les 18 premières semaines, puis au moins toutes les 4 semaines au delà. Cette surveillance doit être poursuivie tout au long du traitement et pendant les 4 semaines qui suivent l'arrêt complet de [nom du produit] tous les mois pendant les 34 semaines suivantes. Après 12 mois, en l'absence d'épisodes de neutropénie au cours de la première année, la fréquence de la surveillance des PNN devrait être réduite à une fois toutes les 12 semaines. Après 24 mois, en l'absence d'épisodes de neutropénie au cours des deux années précédentes, la numération absolue des PNN doit être effectuée uniquement une fois par an. En cas de neutropénie légère en cours de traitement, qui a ensuite été stabilisée et/ou résolue, la surveillance des PNN doit être assurée une fois par mois tout au long du traitement.

Avant d'instaurer le traitement par la clozapine, il convient d'effectuer une numération des neutrophiles (voir « Agranulocytose »), un examen clinique et un recueil des antécédents du patient.

[...]

Les médecins prescripteurs doivent respecter strictement les mesures de sécurité requises.

Avant l'instauration du traitement, les médecins doivent s'assurer, dans la mesure du possible, que le patient n'a pas présenté sous clozapine d'effet indésirable hématologique dans le passé ayant imposé l'arrêt du traitement. La clozapine ne doit pas être prescrite pour une durée supérieure à l'intervalle séparant deux numérations des neutrophiles.

L'arrêt immédiat de [nom du produit] est impératif si ~~le nombre de GB baisse à moins de 3000/mm³ (3,0 x 10⁹/l) ou~~ le nombre absolu de PNN baisse à moins de 10500/mm³ (1,05x 10⁹/l) à quelque moment que ce soit durant un traitement par[nom du produit].

Les patients chez lesquels [nom du produit] a été arrêté suite à une baisse ~~soit en GB soit en PNN~~ ne devront jamais être réexposés à [nom du produit].

À chaque consultation, il convient de rappeler aux patients traités par [nom du produit] qu'ils doivent contacter immédiatement leur médecin traitant si une infection quelle qu'elle soit commence à se développer. Une attention particulière doit être accordée aux symptômes pseudo-grippaux, comme une fièvre ou une angine, et aux autres signes d'infection, qui peuvent être révélateurs d'une neutropénie. Il faut aussi informer les patients et leur entourage qu'en cas de survenue de l'un de ces symptômes, une numération des neutrophiles doit être réalisée immédiatement. Les médecins prescripteurs sont encouragés à conserver tous les résultats sanguins de leurs patients et à prendre toutes les mesures nécessaires pour éviter qu'à l'avenir le sujet ne soit accidentellement réexposé à la clozapine.

Les patients ayant des antécédents d'atteinte primitive de la moelle osseuse ne doivent être traités que si les bénéfices attendus du traitement l'emportent sur les risques. Avant le début du traitement par [nom du produit], ils doivent être soigneusement évalués par un hématologue.

Les patients présentant une neutropénie bénigne ethnique (NBE) doivent faire l'objet d'une attention particulière et ne pourront être mis sous traitement par [nom du produit] qu'avec l'accord d'un hématologue (voir rubrique « Patients présentant une neutropénie bénigne ethnique (NBE) »).

Surveillance des nombres absolus ~~de GV et de PNN~~

Une numération des neutrophiles doit être effectuée dans les 10 jours précédant l'instauration du traitement [nom du produit] pour s'assurer que seuls des patients ayant ~~un nombre normal de GB et de PNN (nombre de GB $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) et un nombre absolu de PNN $> 201500/\text{mm}^3$ ($12,50 \times 10^9/\text{l}$))~~ recevront le médicament. Après le début du traitement par [nom du produit], ~~les nombres de GB et le nombre absolu de PNN~~ doit être contrôlé une fois par semaine pendant les 18 premières semaines ~~au moins toutes les quatre semaines par la suite~~ puis tous les mois pendant les 34 semaines suivantes. Après 12 mois, en l'absence d'épisodes de neutropénie au cours de la première année, la fréquence de la surveillance des PNN devrait être réduite à une fois toutes les 12 semaines. Après 24 mois, en l'absence d'épisodes de neutropénie au cours des deux années précédentes, la numération absolue des PNN doit être effectuée uniquement une fois par an. En cas de neutropénie légère en cours de traitement, qui a ensuite été stabilisée et/ou résolue, la surveillance des PNN doit être assurée une fois par mois tout au long du traitement.

Cette surveillance doit être poursuivie tout au long du traitement, comme indiqué précédemment, et pendant les 4 semaines après l'arrêt complet de [nom du produit] ou jusqu'à une normalisation hématologique (voir ci-dessous « Baisse du nombre absolu de ~~GB et de PNN~~ »). À chaque consultation, il convient de rappeler aux patients qu'ils doivent contacter immédiatement leur médecin traitant dès l'apparition d'une infection quelle qu'elle soit, de fièvre, d'angine ou d'autres symptômes pseudo-grippaux.

Une numération des neutrophiles doit être réalisée immédiatement en cas de survenue de tout signe ou symptôme d'infection.

Baisse des nombres absolus de GB et de PNN

Si, au cours du traitement par [nom du produit], ~~soit le nombre de GB baisse jusqu'à une valeur comprise entre 3500/mm³ (3,5 x 10⁹/l) et 3000/mm³ (3 x 10⁹/l)³ ou le nombre absolu de PNN tombe entre 201500/mm³ (12,50 x 10⁹/l) et 151000/mm³ (1,01,5 x 10⁹/l), des évaluations hématologiques doivent être effectuées au moins deux fois par semaine jusqu'à ce que le nombre de GB se stabilise entre 3000 et 3500/mm³ (3 et 3,5 x 10⁹/l) et le nombre absolu de PNN se stabilise entre 10500 et 152000/mm³ (1,05-12,50 x 10⁹/l), ou plus. Après stabilisation et/ou normalisation, la surveillance des PNN doit être effectuée une fois par mois tout au long du traitement.~~

L'arrêt immédiat du traitement par [nom du produit] est impératif si ~~le nombre de GB baisse à moins de 3000/mm³ (3,0 x 10⁹/l) ou si la~~ le nombre absolu de PNN baisse à moins de 10500/mm³ (1,05 x 10⁹/l) à quelque moment que ce soit durant un traitement par [nom du produit].

Il convient alors d'effectuer des numérations des neutrophiles quotidiennes et de surveiller étroitement le patient à la recherche de symptômes pseudo-grippaux ou d'autres symptômes évocateurs d'infection. Il est conseillé de confirmer les valeurs hématologiques en réalisant deux numérations formules sanguines deux jours consécutifs; cependant, le traitement par [nom du produit] doit être arrêté après la première numération.

Après l'arrêt du traitement par [nom du produit], les analyses de sang doivent être poursuivies jusqu'à la normalisation hématologique.

Tableau 1. Mesures à prendre avec [nom du produit] en fonction des valeurs de la numération absolue des PPN pour la population générale

Numération des neutrophiles		Conduite à tenir
GB/mm ³ (/l)	PNN/mm ³ (/l)	
≥ 3500 (≥ 3,5 x 10 ⁹)	≥ 152000 (≥ 12,50 x 10 ⁹)	Continuer le traitement par [nom du produit]
3000-3500 (3,0 x 10 ⁹ - 3,5 x 10 ⁹)	10500-152000 (1,05 x 10 ⁹ - 12,50 x 10 ⁹)	Continuer le traitement par [nom du produit] et contrôler les valeurs de la numération absolue des PNN deux fois par semaine jusqu'à ce que les numérations se stabilisent ou augmentent <u>puis tous les mois après la stabilisation et/ou la normalisation.</u>
<3000 (<3,0 x 10 ⁹)	<10500 (<1,05 x 10 ⁹)	Arrêter immédiatement le traitement par [nom du produit], contrôler les valeurs de la numération absolue des PNN tous les jours jusqu'à normalisation hématologique et

		surveiller les signes d'infection. Ne pas réexposer le patient à la clozapine.
--	--	--

Si, malgré l'arrêt de [nom du produit], le nombre de GB continue à baisser et atteint moins de 2000/mm³

(~~2,0 × 10⁹/l~~) ou le nombre absolu de PNN atteint moins de 1000/mm³ (1,0 × 10⁹/l), la prise en charge doit être assurée par un hématologue expérimenté.

Patients présentant une neutropénie bénigne ethnique (NBE)

Chez les patients présentant une NBE confirmée, le seuil ajusté du nombre absolu de PNN pour l'instauration ou la poursuite du traitement par clozapine est PNN ≥ 1000/mm³ (1,0 × 10⁹/l). Si le nombre absolu de PNN est compris entre 500 et 999/mm³ (0,5–0,9×10⁹/l), la numération doit être effectuée deux fois par semaine. L'administration de clozapine doit être interrompue si le nombre absolu de PNN tombe en dessous de 500/mm³ (0,5 × 10⁹/l).

Tableau 2. Mesures à prendre avec [nom du produit] en fonction des valeurs de la numération absolue des PNN pour les patients atteints de neutropénie bénigne d'origine ethnique

<u>PNN/mm³ (/l)</u>	<u>Conduite à tenir</u>
<u>≥ 1000 (≥ 1,0×10⁹)</u>	<u>Continuer le traitement par [nom du produit]</u>
<u>500-999 (0,5×10⁹-0,9×10⁹)</u>	<u>Continuer le traitement par [nom du produit] et contrôler les valeurs de la numération absolue des PNN deux fois par semaine jusqu'à ce que les numérations se stabilisent ou augmentent puis tous les mois après la stabilisation et/ou la normalisation.</u>
<u><500 (<0,5×10⁹)</u>	<u>Arrêter immédiatement le traitement par [nom du produit], contrôler les valeurs de la numération absolue des PNN tous les jours jusqu'à normalisation hématologique et surveiller les signes d'infection. Ne pas réexposer le patient à la clozapine.</u>

Arrêt du traitement pour des raisons hématologiques

Les patients chez lesquels [nom du produit] a été arrêté à cause d'une baisse du nombre absolu des ~~GB~~ ou PNN (voir plus haut) ne doivent pas être réexposés à [nom du produit].

Les médecins prescripteurs sont encouragés à conserver tous les résultats sanguins de leurs patients et à prendre toutes les mesures nécessaires pour éviter qu'à l'avenir ils reçoivent accidentellement à nouveau un traitement par clozapine. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance hebdomadaire pendant 4 semaines en cas d'arrêt complet du traitement.

Arrêt du traitement pour d'autres raisons

Chez les patients qui ont été traités par [nom du produit] pendant plus de ~~18 semaines~~ deux ans n'ayant pas présenté une neutropénie et dont le traitement a été interrompu pour des causes autres que la neutropénie, il n'est pas nécessaire de réinstaurer la surveillance hebdomadaire initiale; à la place la fréquence utilisée avant l'interruption doit être reprise (c'est-à-dire les contrôles annuels), quelle que soit la durée de l'interruption. En cas d'arrêt complet du traitement, il n'est pas nécessaire de soumettre ces patients à la surveillance hebdomadaire pendant 4 semaines.

Chez les patients qui ont été traités par [nom du produit] entre 18 semaines et 2 ans ou pendant plus de 2 ans ayant déjà présenté une neutropénie légère n'ayant pas entraîné d'interruption du traitement, ou chez les patients dont le traitement a été interrompu pendant plus de 3 jours mais moins de 4 semaines, les nombres absolus de GB et de PNN doivent être contrôlés une fois par semaine pendant 6 semaines supplémentaires. Si aucune anomalie hématologique n'est observée, les contrôles à intervalles n'excédant pas 4 semaines peuvent être repris. Si le traitement par la clozapine a été interrompu pendant 4 semaines ou plus, un contrôle hebdomadaire est requis pendant les 18 semaines suivant la reprise à posologie progressive du traitement (voir rubrique 4.2, Posologie et mode d'administration). En cas d'arrêt complet du traitement, ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance hebdomadaire pendant 4 semaines.

Le tableau 3 ci-dessous résume la surveillance du nombre absolu de PNN interruption de [nom du produit].

Tableau 3. Surveillance du nombre absolu de PNN après reprise de la clozapine suite à une interruption du traitement pour d'autres raisons (non hématologiques)

<u>Durée du traitement avant interruption</u>	<u>Épisodes de neutropénie avant interruption</u>	<u>Durée de l'interruption</u>	<u>Surveillance du nombre absolu des PNN recommandée</u>
<u>≥ deux ans</u>	<u>Non</u>	<u>Non pertinent</u>	<u>Fréquence avant interruption (c'est-à-dire contrôles annuels).</u>
<u>≥ deux ans</u>	<u>Oui</u>	<u>3 jours à < 4 semaines</u>	<u>Hebdomadaire pendant 6 semaines. Après cette période, en l'absence d'anomalie hématologique, effectuer des contrôles à des intervalles ne dépassant pas 4 semaines.</u>
<u>> 18 semaines – deux ans</u>	<u>Oui/Non</u>	<u>3 jours à < 4 semaines</u>	
<u>≥ deux ans</u>	<u>Oui</u>	<u>≥ 4 semaines</u>	

<u>> 18 semaines – deux ans</u>	<u>Oui/Non</u>	<u>≥ 4 semaines</u>	<u>Une fois par semaine pendant les 18 semaines de traitement suivantes, puis une fois par mois; en outre, la dose doit être rétitrée.</u>
------------------------------------	----------------	---------------------	--

Autres précautions

[...]

Fièvre

Au cours du traitement par [nom du produit], les patients peuvent présenter des élévations transitoires de la température à plus de 38 °C, particulièrement pendant les trois premières semaines de traitement. Cette fièvre est généralement bénigne. Occasionnellement, elle peut être associée à une diminution ou une augmentation du nombre absolu de ~~GB~~ PNN. Les patients fébriles doivent être évalués attentivement pour éliminer la possibilité d'une infection sous-jacente ou le développement d'une agranulocytose. En présence d'une fièvre élevée, l'éventualité d'un syndrome malin des neuroleptiques (SMN) doit être envisagée. Si le diagnostic de SMN est confirmé, il convient d'arrêter immédiatement le traitement par [nom du produit] et assurer une prise en charge médicale adaptée.

[...]

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

[...]

Divers

[...]

Des cas rares, mais graves, de crises comitiales, dont certaines sont apparues chez des patients non épileptiques, et des cas isolés de délire observés après la coadministration de [nom du produit] et d'acide valproïque, ont été signalés. Ces effets sont peut-être imputables à une interaction pharmacodynamique, dont le mécanisme n'a pas encore été déterminé.

Le traitement concomitant par clozapine et acide valproïque peut augmenter le risque de neutropénie. Si l'utilisation concomitante de clozapine et d'acide valproïque est nécessaire, une surveillance minutieuse doit impérativement être instaurée.

[...]

4.8 Effets indésirables

[...]

Systemes sanguin et lymphatique

Le développement d'une granulopénie ou d'une agranulocytose est un risque inhérent au traitement par la clozapine. Bien qu'elle soit généralement réversible à l'arrêt du traitement, l'agranulocytose peut entraîner une septicémie et se révéler fatale. Comme il est indispensable de cesser immédiatement la prise du médicament pour éviter le développement d'une agranulocytose menaçant le pronostic vital, la surveillance de la numération leucocytaire absolue des PNN est obligatoire (voir rubrique 4.4).

[...]

Notice

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

[...]

Bilans médicaux et analyses de sang

Avant que vous commenciez à prendre [nom du produit], votre médecin vous interrogera sur vos antécédents médicaux et demandera une analyse de sang pour vérifier si votre nombre de globules blancs est normal. Il est important de le savoir, car votre organisme a besoin des globules blancs pour lutter contre les infections.

Assurez-vous que des analyses de sang soient effectuées régulièrement avant de débiter le traitement par [nom du produit], pendant le traitement et après l'arrêt de celui-ci.

- Votre médecin vous dira exactement quand et où les analyses doivent être pratiquées. Vous ne pouvez prendre [nom du produit] que si vous avez une numération sanguine normale.
- [Nom du produit] peut provoquer une diminution grave du nombre de globules blancs dans le sang (agranulocytose). Ce n'est qu'en effectuant des analyses de sang régulièrement que votre médecin pourra savoir si vous avez un risque de développer une agranulocytose (voir la rubrique 4).
- Les analyses de sang doivent être pratiquées une fois par semaine pendant les 18 premières semaines de traitement. Par la suite, les analyses doivent être faites au moins une fois par mois pendant les 34 semaines qui suivent.
- Après 12 mois de traitement, des analyses de sang doivent être effectuées toutes les 12 semaines pendant un an, puis une fois par an si aucune diminution du nombre de globules blancs dans votre sang n'est détectée.
- En cas de diminution du nombre de globules blancs, vous devrez arrêter immédiatement le traitement par [nom du produit]. Votre taux de globules blancs devrait ensuite redevenir normal.
- Des analyses de sang devront être effectuées pendant 4 semaines de plus après la fin du traitement par [nom du produit] en cas d'arrêt complet pour des raisons hématologiques (agranulocytose), si la surveillance dure depuis moins de 2 ans et/ou en cas d'épisodes de neutropénie n'ayant pas entraîné d'interruption du traitement.

[...]

3. Vaccin varicelleux (vivant); vaccin contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle (vivant) – Nouvel aspect du risque connu d'encéphalite (EPITT n° 20180)

1. Varilrix

Résumé des caractéristiques du produit

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Encéphalite

Des cas d'encéphalite ont été signalés suite à l'administration post-commercialisation de vaccins varicelleux vivants atténués. Dans quelques cas, des issues fatales ont été observées, en particulier chez les patients immunodéprimés (voir la rubrique 4.3). Il convient d'indiquer aux personnes vaccinées ou à leurs parents de consulter rapidement un médecin en cas de symptômes évocateurs d'une encéphalite après la vaccination, tels qu'une perte ou une diminution du niveau de conscience, des convulsions ou une ataxie accompagnée de fièvre et de maux de tête.

4.8 Effets indésirables

Données post-commercialisation

Affections du système nerveux: encéphalite*, accident vasculaire cérébral, convulsion, cérébellite, symptômes de type cérébelleux (incluant une perturbation transitoire de la marche et une ataxie transitoire)

* Voir la description de certains effets indésirables.

Description de certains effets indésirables

Des cas d'encéphalite ont été observés suite à la vaccination par des vaccins varicelleux vivants atténués. Une issue fatale a été signalée dans quelques cas, notamment chez des personnes immunodéprimées (voir la rubrique 4.4).

Notice

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Les effets indésirables suivants ont été signalés à plusieurs occasions lors de l'utilisation en routine de Varilrix:

- infection ou inflammation du cerveau (encéphalite) observée suite à la vaccination par des vaccins vaccination par des vaccins varicelleux vivants atténués. Cette affection a été d'issue fatale dans plusieurs cas, notamment chez des personnes dont le système immunitaire est affaibli (comme indiqué à la rubrique 2, Varilrix ne doit pas être utilisé chez les patients dont le système immunitaire est affaibli). Consultez immédiatement un médecin si vous ou votre enfant présentez une perte ou une diminution du niveau de conscience, des convulsions ou une perte de contrôle des mouvements corporels, accompagnée de fièvre et de maux de tête, car il peut s'agir des signes d'une infection ou d'une inflammation du cerveau. Informez votre médecin ou votre pharmacien que vous ou votre enfant avez reçu un vaccin varicelleux vivant atténué.
- infection ou inflammation ~~du cerveau~~, de la moelle épinière et des nerfs périphériques entraînant une difficulté temporaire à marcher (instabilité) et/ou une perte temporaire du

contrôle des mouvements corporels, ~~accident vasculaire cérébral (lésions cérébrales causées par une interruption de son apport sanguin).~~

[L'accident vasculaire cérébral doit être présenté dans un point distinct]

- accident vasculaire cérébral (lésions cérébrales causées par une interruption de son apport sanguin).
- convulsions ou crises.
- [...]

2. Varivax

Résumé des caractéristiques du produit

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Encéphalite

Des cas d'encéphalite ont été signalés suite à l'administration post-commercialisation de vaccins varicelleux vivants atténués. Dans quelques cas, des issues fatales ont été observées, en particulier chez les patients immunodéprimés (voir la rubrique 4.3). Il convient d'indiquer aux personnes vaccinées ou à leurs parents de consulter rapidement un médecin en cas de symptômes évocateurs d'une encéphalite après la vaccination, tels qu'une perte ou une diminution du niveau de conscience, des convulsions ou une ataxie accompagnée de fièvre et de maux de tête.

4.8 Effets indésirables

Surveillance après commercialisation

Infections et infestations Encéphalite*[‡], Pharyngite, Pneumonie*, Varicelle (souche vaccinale), Zona*, Méningite aseptique[‡]

*Ces événements indésirables sélectionnés signalés avec le vaccin varicelleux (vivant) (souche Oka/Merck) sont aussi rapportés lors d'une varicelle de type sauvage. Le suivi de pharmacovigilance (actif ou passif) n'indique pas d'augmentation du risque de survenue de ces événements indésirables suite à la vaccination, comparé à ce qui est observé au cours de la maladie de type naturel (voir rubrique 5.1).

[‡] Voir section c.

c. Description des événements indésirables sélectionnés

Complications associées à la varicelle

Des complications de la varicelle provenant de la souche vaccinale telles que le zona et une maladie disséminée comme la méningite aseptique et l'encéphalite ont été signalées chez des sujets immunodéprimés et immunocompétents. Quelques cas d'encéphalite d'issue fatale ont été observés suite à la vaccination avec des vaccins varicelleux vivants atténués, en particulier chez les personnes immunodéprimées (voir rubrique 4.4).

Notice

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Les effets indésirables suivants ont été signalés durant la commercialisation de VARIVAX:

- Infection ou inflammation du cerveau (encéphalite) observée suite à la vaccination par des vaccins vaccination par des vaccins varicelleux vivants atténués. Cette affection a été d'issue

fatale dans plusieurs cas, notamment chez des personnes dont le système immunitaire est affaibli (comme indiqué à la rubrique 2, Varivax ne doit pas être utilisé chez les patients dont le système immunitaire est affaibli). Consultez immédiatement un médecin si vous ou votre enfant présentez une perte ou une diminution du niveau de conscience, des convulsions ou une perte de contrôle des mouvements corporels, accompagnée de fièvre et de maux de tête, car il peut s'agir des signes d'une infection ou d'une inflammation du cerveau. Informez votre médecin ou votre pharmacien que vous ou votre enfant avez reçu un vaccin varicelleux vivant atténué.

- Maladies du système nerveux (cerveau et/ou moelle épinière) telles que relâchement musculaire et paupière tombante d'un côté du visage (paralysie de Bell), déséquilibre lors de la marche, sensation vertigineuse, picotements ou engourdissements des mains et des pieds, ~~inflammation du cerveau (encéphalite)~~, inflammation des membranes qui entourent le cerveau et la moelle épinière non dues à une infection bactérienne (méningite aseptique), évanouissements.
- [...]

3. Priorix Tetra

Résumé des caractéristiques du produit

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Encéphalite

Des cas d'encéphalite ont été signalés suite à l'administration post-commercialisation de vaccins vivants atténués contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle. Dans quelques cas, des issues fatales ont été observées, en particulier chez les patients immunodéprimés (voir la rubrique 4.3). Il convient d'indiquer aux personnes vaccinées ou à leurs parents de consulter rapidement un médecin en cas de symptômes évocateurs d'une encéphalite après la vaccination, tels qu'une perte ou une diminution du niveau de conscience, des convulsions ou une ataxie accompagnée de fièvre et de maux de tête.

4.8 Effets indésirables

Données de surveillance post-commercialisation

Affections du système nerveux: encéphalite*±, cérébellite, accident vasculaire cérébral, syndrome de Guillain Barré, myélite transverse, névrite périphérique, symptôme de type cérébelleux (incluant une perturbation transitoire de la marche et une ataxie transitoire)

* Ces événements indésirables signalés après la vaccination sont aussi observés dans le cadre d'une varicelle naturelle. Rien n'indique qu'il y ait une fréquence plus élevée de survenue de ces événements indésirables après vaccination comparée à ce qui est observé après l'infection naturelle.

+ Voir la description de certains effets indésirables.

Description de certains effets indésirables

Des cas d'encéphalite ont été observés suite à la vaccination par des vaccins vivants atténués contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle. Une issue fatale a été signalée dans quelques cas, notamment chez des personnes immunodéprimées (voir la rubrique 4.4).

Notice

4 Quels sont les effets indésirables éventuels?

Les effets indésirables suivants ont été très rarement signalés lors de l'utilisation en routine des vaccins rougeole, oreillons, rubéole et varicelle de GlaxoSmithKline Biologicals:

- infection ou inflammation du cerveau (encéphalite) observée suite à la vaccination par des vaccins vivants atténués contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle. Cette affection a été d'issue fatale dans plusieurs cas, notamment chez des personnes dont le système immunitaire est affaibli (comme indiqué à la rubrique 2, Priorix Tetra ne doit pas être utilisé chez les patients dont le système immunitaire est affaibli). Consultez immédiatement un médecin si vous ou votre enfant présentez une perte ou une diminution du niveau de conscience, des convulsions ou une perte de contrôle des mouvements corporels, accompagnée de fièvre et de maux de tête, car il peut s'agir des signes d'une infection ou d'une inflammation du cerveau. Informez votre médecin ou votre pharmacien que vous ou votre enfant avez reçu Priorix Tetra.
- infection ou inflammation du ~~cerveau~~, de la moelle épinière et des nerfs périphériques provoquant une difficulté temporaire de la marche (instabilité) et/ou une perte temporaire du contrôle des mouvements corporels
[l'accident vasculaire cérébral et le syndrome de Guillain-Barré doivent être présentés dans des points distincts]
- accident vasculaire cérébral
- inflammation de certains nerfs éventuellement accompagnée de fourmillements, de perte de sensation ou de mouvement normal (syndrome de Guillain-Barré)
- douleur des articulations et des muscles
- [...]

4. ProQuad

Résumé des caractéristiques du produit

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Encéphalite

Des cas d'encéphalite ont été signalés suite à l'administration post-commercialisation de vaccins vivants atténués contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle. Dans quelques cas, des issues fatales ont été observées, en particulier chez les patients immunodéprimés (voir la rubrique 4.3). Il convient d'indiquer aux personnes vaccinées ou à leurs parents de consulter rapidement un médecin en cas de symptômes évocateurs d'une encéphalite après la vaccination, tels qu'une perte ou une diminution du niveau de conscience, des convulsions ou une ataxie accompagnée de fièvre et de maux de tête.

4.8 Effets indésirables

b. Tableau des effets indésirables

Infections et infestations Méningite aseptique*, Encéphalite*, Épididymite, Zona*, Infection, Rougeole, Orchite, Parotidite

* Voir rubrique c.

c. Description d'effets indésirables sélectionnés

Complications associées à la varicelle

Des complications de la varicelle provenant de la souche vaccinale telles que le zona et une maladie disséminée comme la méningite aseptique et l'encéphalite ont été signalées chez des sujets immunodéprimés et immunocompétents. Quelques cas d'encéphalite d'issue fatale ont été observés suite à la vaccination avec des vaccins varicelleux vivants atténués, en particulier chez les personnes immunodéprimées (voir rubrique 4.4).

Notice

4 Effets indésirables éventuels

D'autres effets indésirables ont été signalés suite à l'utilisation d'au moins l'un des produits suivants: ProQuad, de précédentes formulations de vaccins monovalents et de vaccins combinés contre la rougeole, les oreillons et la rubéole fabriqués par Merck & Co., Inc, ou de vaccin vivant contre la varicelle (Oka/Merck). Ces effets indésirables comprennent:

- [...]
- Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles):
 - infection ou inflammation du cerveau (encéphalite) observée suite à la vaccination par des vaccins vivants atténués contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle. Cette affection a été d'issue fatale dans plusieurs cas, notamment chez des personnes dont le système immunitaire était affaibli (comme indiqué à la rubrique 2, ProQuad ne doit pas être utilisé chez les patients dont le système immunitaire est affaibli). Consultez immédiatement un médecin si vous ou votre enfant présentez une perte ou une diminution du niveau de conscience, des convulsions ou une perte de contrôle des mouvements corporels, accompagnée de fièvre et de maux de tête, car il peut s'agir des signes d'une infection ou d'une inflammation du cerveau. Informez votre médecin ou votre pharmacien que vous ou votre enfant avez reçu ProQuad.
 - hémorragie inhabituelle ou ecchymose sous la peau; gonflement des testicules; picotement de la peau; zona; ~~inflammation du cerveau (encéphalite)~~; [...]