



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 August 2025¹
EMA/PRAC/262853/2025
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Nýr texti fyrir lyfjaupplýsingar – Útdráttur úr ráðleggingum PRAC vegna öryggisboða

Samþykkt á fundi PRAC 7.-10. júlí 2025

Textinn í þessu skjali fyrir lyfjaupplýsingar er útdráttur úr skjali sem nefnist 'PRAC ráðleggingar vegna öryggisboða (*PRAC recommendations on signals*)' en í því skjali er heildartexti með ráðleggingum PRAC um uppfærslu á lyfjaupplýsingum ásamt almennum leiðbeiningum um málsmeðferð öryggisboða. Skjalið er hægt að nálgast á vefsíðu fyrir [PRAC ráðleggingar vegna öryggisboða](#) (aðeins á ensku).

Nýr texti sem bæta á við lyfjaupplýsingar er undirstrikaður. Texti sem á að eyða er ~~yfirstrikaður~~.

1. Ciltacabtagen autoleucel; idecabtagen vicleucel; tisagenlecleucel – Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (EPITT nr. 20153)

Kymriah

Samantekt á eiginleikum lyfs

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sermisrannsókn

Engin reynsla liggur fyrir um framleiðslu Kymriah handa sjúklingum með jákvæð próf fyrir lifrabólgu B veiru (HBV), lifrabólgu C veiru (HCV) og HIV.

Framkvæma verður skimun fyrir HBV, HCV og HIV í samræmi við klínískar leiðbeiningar áður en frumum er safnað fyrir framleiðslu. ~~Endurvirkjun HBV getur komið fram hjá sjúklingum sem fá meðferð með lyfjum sem beinast gegn B frumum og getur leitt til svæsinnar lifrabólgu, lifrabilunar og dauða~~

Endurvirkjun veira

Endurvirkjun lifrabólgu B veiru (HBV) getur komið fyrir hjá sjúklingum sem fá meðferð með lyfjum sem beinast gegn B frumum og getur leitt til svæsinnar lifrabólgu, lifrabilunar og dauða.

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



Tilkynnt hefur verið um endurvirkjun JC-veiru, sem leiddi til ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu, hjá sjúklingum í meðferð með Kymriah sem auk þess höfðu áður fengið meðferð með öðrum ónæmisbælandi lyfjum. Tilkynnt hefur verið um dauðsföll.

Abecma

Samantekt á eiginleikum lyfs

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Endurvirkjun veira

[...]

Tilkynnt hefur verið um endurvirkjun JC-veiru, sem leiddi til ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu, hjá sjúklingum í meðferð með Abecma sem auk þess höfðu áður fengið meðferð með öðrum ónæmisbælandi lyfjum.

Carvykti

Samantekt á eiginleikum lyfs

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Endurvirkjun veira

[...]

Tilkynnt hefur verið um endurvirkjun JC-veiru, sem leiddi til ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu, hjá sjúklingum í meðferð með CARVYKTI sem auk þess höfðu áður fengið meðferð með öðrum ónæmisbælandi lyfjum. Tilkynnt hefur verið um dauðsföll.

2. Clozapin – Ný hlið á þekktri hættu á daufkyrningafæð/kyrningaleysi sem hugsanlega hafa áhrif á aðgerðir til að lágmarka áhættu (EPITT nr. 20141)

Samantekt á eiginleikum lyfs

1. HEITI LYFS

[...]

[Lyfjaheiti] getur valdið kyrningaleysi (agranulocytosis). Notkun þess á að takmarkast við sjúklinga:

- með geðklofa sem svara ekki eða þola ekki meðferð með geðrofslyfjum,
- eða með geðrof í Parkinsonsveiki þegar aðrar meðferðarleiðir hafa brugðist (sjá kafla 4.1)
- sem hafa í upphafi eðlilegan gildi hvítkorna (~~fjöldi hvíttra blóðkorna $\geq 3.500/\text{mm}^3$ ($\geq 3,5 \times 10^9/\text{l}$), og heildarfjöldi daufkyrninga [ANC] $\geq 2.000/\text{mm}^3$ ($\geq 2,0 \times 10^9/\text{l}$)~~) **[ANC] og heildarfjöldi daufkyrninga (absolute neutrophil count (ANC))**

$\geq 1.500/\text{mm}^3$ ($\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$)) hjá almennu þýði og $\geq 1.000/\text{mm}^3$ ($\geq 1,0 \times 10^9/\text{l}$)) hjá sjúklingum með staðfesta góðkynja daufkyrningafæð (benign ethnic neutropenia, BEN), og

- þar sem hægt er að framkvæma reglulegar mælingar á fjölda hvítra blóðkorna og heildarfjölda daufkyrninga á eftirfarandi hátt: Vikulega á fyrstu 18 vikum meðferðar og síðan á að minnsta kosti fjögurra vikna fresti það sem eftir er meðferðar, síðan mánaðarlega næstu 34 vikur (þ.e. þar til meðferð fyrsta árið er lokið að fullu). Að loknum 12 mánuðum, ef daufkyrningafæð hefur ekki komið fram á fyrsta ári meðferðar, skal stytta tíma milli mælinga á heildarfjölda daufkyrninga í einu sinni á 12 vikna fresti. Eftir 24 mánuði skal mæla heildarfjölda daufkyrninga einu sinni á ári, hafi ekki komið fram daufkyrningafæð á fyrri tveimur árunum. Ef væg daufkyrningafæð kemur fram meðan á meðferð stendur og hefur í framhaldinu komist í jafnvægi og/eða náð aftur eðlilegum gildum skal mæla heildarfjölda daufkyrninga mánaðarlega alla meðferðina. Mæla skal heildarfjölda daufkyrninga án tafar ef einkenni sýkingar koma fram (t.d. hiti, særindi í hálsi, sár í munni/hálsi). Íhuga skal viðbótar mælingu á heildarfjölda daufkyrninga hjá öldruðum sjúklingum og eftir að valpróínsýru er bætt við í meðferð með clozapíni, sérstaklega í upphafi meðferðar. Halda verður eftirliti áfram meðan á meðferð stendur og í 4 vikur eftir að meðferð með [lyfjaheiti] er hætt. (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Læknar sem ávísa lyfinu skulu fylgja nákvæmlega öryggisráðstöfunum sem krafist er.

Í hverju viðtali skal minna sjúkling sem fær [lyfjaheiti] á að hafa strax samband við lækinn sem sér um meðferðina ef einhvers konar sýking byrjar að gera vart við sig. Gæta skal sérstaklega að inflúensulíkum einkennum svo sem hita og hálsbólgu og öðrum einkennum sýkingar sem geta verið vísbendingar um daufkyrningafæð (sjá kafla 4.4).

[Lyfjaheiti] verður að gefa undir nákvæmu lækni eftirliti í samræmi við opinberar leiðbeiningar.

[...]

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

[...]

Ekki skal hefja meðferð með [lyfjaheiti] nema hjá sjúklingum sem hafa fjölda hvítra blóðkorna $\geq 3.500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) og heildarfjölda daufkyrninga ≥ 2.000 $1.500/\text{mm}^3$ ($1,52 \times 10^9/\text{l}$) innan staðlaðra viðmiðunargilda.

[...]

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Kyrningaleysi

[Lyfjaheiti] getur valdið kyrningaleysi (agranulocytosis). Tíðni kyrningaleysis og dánartíðni þeirra sem fá kyrningaleysi hefur minnkað marktækt síðan farið var að fylgjast með fjölda hvíttra blóðkorna og heildarfjölda daufkyrninga. Því er skylda að fylgja eftirfarandi varúðarráðstöfunum og skal framkvæma þær samkvæmt opinberum ráðleggingum.

Vegna áhættu er tengist [lyfjaheiti] er notkun þess takmörkuð við sjúklinga sem uppfylla skilyrði fyrir notkun þess eins og fram kemur í kafla 4.1 (Ábendingar) og:

- sem hafa í upphafi eðlilegan fjölda hvítkorna [~~fjöldi hvíttra blóðkorna $\geq 3.500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$)~~ og heildarfjölda daufkyrninga $\geq 2.000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$)] heildarfjölda daufkyrninga (absolute neutrophil count (ANC)) $\geq 1.500/\text{mm}^3$ ($\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$) hjá almennu þýði og $\geq 1.000/\text{mm}^3$ ($\geq 1,0 \times 10^9/\text{l}$) hjá sjúklingum með staðfesta góðkynja daufkyrningafæð (benign ethnic neutropenia, BEN), og
- þar sem regluleg talning hvíttra blóðkorna og heildarfjölda daufkyrninga getur farið fram vikulega á fyrstu 18 vikunum og síðan á að minnsta kosti fjögurra vikna fresti meðan á meðferð stendur og 4 vikum eftir að meðferð með [lyfjaheiti] hefur verið hætt síðan mánaðarlega næstu 34 vikurnar. Að loknum 12 mánuðum, ef daufkyrningafæð hefur ekki komið fram á fyrsta ári meðferðar, skal mæla heildarfjölda daufkyrninga á 12 mánaða fresti. Eftir 24 mánuði þarf aðeins að mæla heildarfjölda daufkyrninga einu sinni á ári, hafi ekki komið fram daufkyrningafæð á fyrri tveimur árunum. Ef væg daufkyrningafæð kemur fram meðan á meðferð stendur og hefur í framhaldinu komist í jafnvægi og/eða náð aftur eðlilegum gildum skal mæla heildarfjölda daufkyrninga mánaðarlega alla meðferðina.

Áður en meðferð með clozapíni hefst á að taka blóðsýni hjá sjúklingum (sjá „kyrningaleysi“), taka sjúkrasögu og framkvæma læknisskoðun. [...]

Læknar sem ávísa lyfinu verða að fylgja nákvæmlega öryggisfyrirmælum sem gefin eru.

Áður en meðferð hefst verða læknar að ganga úr skugga um að sjúklingur hafi ekki áður fengið blóðtengda aukaverkun af völdum clozapíns sem leiddi til þess að hætta varð notkun þess. Ekki á að ávísa lyfinu til lengri tíma en þess sem líður á milli tveggja blóðrannsókna.

Hætta verður notkun [lyfjaheiti] strax ef fjöldi hvíttra blóðkorna er minni en $3.000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$) eða heildarfjöldi daufkyrninga er minni en 1.500 $1.000/\text{mm}^3$ ($1,05 \times 10^9/\text{l}$) á hvaða tíma meðferðar sem er.

Þeir sjúklingar sem orðið hafa að hætta meðferð vegna skorts á ~~annað hvort hvítum blóðkornum~~ eða daufkyrningum mega ekki fá [lyfjaheiti] aftur.

Við hverja skoðun verður að minna sjúkling sem fær [lyfjaheiti] á að hafa strax samband við lækinn sem sér um meðferðina ef einhvers konar sýking byrjar að gera vart við sig. Sérstaka athygli skal veita inflúensulíkum einkennum eins og hita og hálsbólgu og öðrum einkennum sýkingar, sem geta verið merki um daufkyrningafæð. Upplýsa verður sjúklinga og umönnunarfólk þeirra um, að ef einhver þessara einkenna koma fram verði tafarlaust að gera blóðrannsókn. Þeir sem ávísa lyfinu eru hvattir til þess að halda skrá yfir allar niðurstöður blóðrannsókna hjá sjúklingum og til þess að gera allar nauðsynlegar ráðstafanir til þess að koma í veg fyrir að þessir sjúklingar fái lyfið aftur í framtíðinni fyrir slysi.

Sjúklinga með sögu um beinmergssjúkdóm má einungis meðhöndla ef ávinningurinn er meiri en áhættan. Þeir skulu gangast undir rannsókn hjá sérfræðingi í blóðmeinafræðum áður en meðferð með [lyfjaheiti] hefst.

Fylgjast skal sérstaklega með sjúklingum með góðkynja daufkyrningafæð (benign ethnic neutropenia, BEN). Þeir mega einungis hefja meðferð með [lyfjaheiti] að fengnu samþykki sérfræðings í blóðmeinafræðum (sjá kafla Sjúklingar með góðkynja daufkyrningafæð (benign ethnic neutropenia, BEN)).

Eftirlit með fjölda hvítra blóðkorna og heildarfjölda daufkyrninga

~~Telja verður hvít blóðkorn og g~~Gera verður deilitalningu hvítkorna innan 10 daga áður en meðferð með [lyfjaheiti] er hafin til þess að tryggja að eingöngu sjúklingar með ~~eðlilegan fjölda hvítra blóðkorna og heildarfjölda daufkyrninga~~ [hvít blóðkorn $\geq 3.500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) og heildarfjöldi daufkyrninga ≥ 2.000 ~~1.500~~ $/\text{mm}^3$ ($2,0$ ~~1,5~~ $\times 10^9/\text{l}$)] fái lyfið. Eftir að meðferð með [lyfjaheiti] hefst skal hafa eftirlit með fjölda hvítra blóðkorna og heildarfjölda daufkyrninga, vikulega fyrstu 18 vikur meðferðarinnar, og síðan á að minnsta kosti fjögurra vikna fresti síðan mánaðarlega næstu 34 vikur. Að loknum 12 mánuðum, ef daufkyrningafæð hefur ekki komið fram á fyrsta ári meðferðar, skal mæla heildarfjölda daufkyrninga á 12 vikna fresti. Eftir 24 mánuði skal mæla heildarfjölda daufkyrninga einu sinni á ári, hafi ekki komið fram daufkyrningafæð á fyrri tveimur árunum. Ef væg daufkyrningafæð kemur fram meðan á meðferð stendur og hefur í framhaldinu komist í jafnvægi og/eða náð aftur eðlilegum gildum skal mæla heildarfjölda daufkyrninga mánaðarlega alla meðferðina.

Eftirlit verður að fara fram meðan á meðferð stendur, eins og lýst hefur verið áður og í 4 vikur eftir að notkun [lyfjaheiti] hefur verið hætt eða þar til blóðhagur hefur náð jafnvægi (sjá „Fá hvít blóðkorn“/Lítil heildarfjöldi daufkyrninga“ hér á eftir). Við hverja skoðun verður að minna sjúklinginn á að hafa samstundis samband við lækinn sem sér um meðferðina ef einhvers konar sýking, hiti, hálsbólga eða önnur influensulík einkenni koma fram.

Framkvæma skal deilitalningu hvítkorna án tafar ef einhver einkenni eða vísbendingar um sýkingu koma fram.

Fá hvít blóðkorn/Lítil heildarfjöldi daufkyrninga

Ef hvítum blóðkornum fækkar í ~~3.000~~ $/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$) til ~~3.500~~ $/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) eða heildarfjöldi daufkyrninga lækkar í ~~2.000~~ $1.500/\text{mm}^3$ ($2,0$ ~~1,5~~ $\times 10^9/\text{l}$) til ~~1.500~~ $1.000/\text{mm}^3$ ($1,5$ ~~1,0~~ $\times 10^9/\text{l}$) meðan á meðferð með [lyfjaheiti] stendur verður að meta blóðhag að minnsta kosti tvisvar sinnum í viku þar til fjöldi hvítra blóðkorna hjá sjúklingnum hefur náð jafnvægi á bilinu ~~3.000–3.500~~ $/\text{mm}^3$ ($3,0$ – $3,5 \times 10^9/\text{l}$) og heildarfjöldi daufkyrninga hefur náð jafnvægi á bilinu 1.500–2.000 ~~1.000–1.500~~ $/\text{mm}^3$ ($1,0$ – $1,5$ – $2,0 \times 10^9/\text{l}$), eða meira. Eftir að jafnvægi kemst á og/eða gildin eru aftur orðin eðlileg skal mæla heildarfjölda daufkyrninga mánaðarlega alla meðferðina.

Tafarlaust skal stöðva meðferð með [lyfjaheiti] ef fjöldi hvítra blóðkorna er innan við ~~3.000~~ $/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$) eða heildarfjöldi daufkyrninga er innan við ~~1.500~~ $/\text{mm}^3$ ($1,5$ ~~1,0~~ $\times 10^9/\text{l}$) meðan á meðferð með [lyfjaheiti] stendur.

~~Talningu hvítra blóðkorna og~~ Þá skal gera deilitalningu hvítfrumna á ~~að gera~~ daglega og fylgjast vel með influensulíkum einkennum eða öðrum einkennum hjá sjúklingum sem benda til sýkingar.

Ráðlagt er að staðfesta blóðgildi með því að gera tvær rannsóknir tvo daga í röð. Þó skal hætta meðferð með [lyfjaheiti] eftir fyrri blóðrannsóknina. Eftir að meðferð með [lyfjaheiti] hefur verið hætt er nauðsynlegt að fylgjast með blóðhag þar til blóðgildi hafa náð aftur fyrra jafnvægi.

Tafla 1 Aðgerðir sem grípa skal til við notkun [lyfjaheiti] miðað við heildarfjölda daufkyrninga hjá almennu þýði

Fjöldi blóðkorna		Nauðsynlegar aðgerðir
Hvít/mm ³ (/l)	Heildarfjöldi daufkyrninga/ mm ³ (/l)	
≥ 3.500 ($\geq 3,5 \times 10^9$)	≥ 2.000 - 1.500 ($\geq 2,0$ $1,5 \times 10^9$)	Haldið áfram meðferð með [lyfjaheiti]
3.000 - 3.500 ($3,0 \times 10^9$ - $3,5 \times 10^9$)	1.500 - 2.000 1.500 ($1,5$ - $2,0$ $1,5 \times 10^9$)	Halda áfram meðferð með [lyfjaheiti] Mæla blóðgildi tvisvar í viku þar til þau ná jafnvægi eða hækka <u>og síðan mánaðarlega eftir að jafnvægi er náð og/eða gildin verða eðlileg aftur.</u>
< 3.000 ($< 3,0 \times 10^9$)	< 1.500 1.000 ($< 1,5$ $1,0 \times 10^9$)	Meðferð með [lyfjaheiti] skal strax hætt. Mæla blóðgildi daglega þar til þau eru orðin eðlileg, hafa eftirlit með einkennum sýkinga. Ekki má gefa sjúklingi aftur lyfið.

Ef meðferð með [lyfjaheiti] hefur verið hætt og fjöldi hvítra blóðkorna fer niður fyrir $2.000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$) eða heildarfjöldi daufkyrninga fer niður fyrir $1.000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$) verður meðhöndlun á þessu ástandi að vera í höndum reynds sérfræðings í blóðmeinafræðum.

Sjúklingar með góðkynja daufkyrningafæð (benign ethnic neutropenia (BEN))

Hjá sjúklingum með staðfesta góðkynja daufkyrningafæð (BEN) eru aðlöguð mörk fyrir heildarfjölda daufkyrninga til að hefja eða viðhalda meðferð með clozapíni, heildarfjöldi daufkyrninga $> 1.000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$). Ef heildarfjöldi daufkyrninga er á bilinu 500 til $999/\text{mm}^3$ ($0,5$ - $0,9 \times 10^9/\text{l}$) verður að gera mælingar tvisvar í viku. Hætta skal notkun clozapíns ef heildarfjöldi daufkyrninga fer niður fyrir $500/\text{mm}^3$ ($0,5 \times 10^9/\text{l}$).

Tafla 2. Aðgerðir sem grípa skal til við notkun [lyfjaheiti] miðað við heildarfjölda daufkyrninga hjá sjúklingum með góðkynja daufkyrningafæð (Benign Ethnic Neutropenia, BEN)

	Nauðsynlegar aðgerðir
≥ 1.000 ($\geq 1,0 \times 10^9$)	Haldið áfram meðferð með [lyfjaheiti]
500 - 999 ($0,5 \times 10^9$ - $0,9 \times 10^9$)	Halda áfram meðferð með [lyfjaheiti]. Mæla blóðgildi tvisvar í viku þar til þau ná jafnvægi eða hækka <u>og síðan mánaðarlega eftir að jafnvægi er náð og/eða gildin verða eðlileg aftur.</u>

<500 (<0,5x10 ⁹)	Meðferð með [lyfjaheiti] skal hætt án tafar. Mæla blóðgildi daglega þar til frábrigði í blóðhag eru orðin eðlileg aftur, hafa eftirlit með einkennum sýkingar. Ekki má gefa sjúklingi aftur lyfið.
------------------------------	--

Meðferð hætt af blóðmeinafræðilegum ástæðum

Sjúklingar sem hafa þurft að hætta meðferð með [lyfjaheiti] vegna ~~fækkunar hvítra blóðkorna eða~~ lækkunar á heildarfjölda daufkyrninga (sjá framar) mega ekki aftur fá [lyfjaheiti].

Þeir sem ávísar lyfinu eru hvattir til þess að halda skrá yfir niðurstöður blóðrannsóknna hjá öllum sjúklingum og til þess að gera viðeigandi ráðstafanir til þess að koma í veg fyrir að sjúklingurinn fái lyfið aftur fyrir slysi. Fylgjast skal með sjúklingum vikulega í fjórar vikur ef meðferð er hætt fyrir fullt og allt.

Meðferð hætt af öðrum ástæðum

Hjá sjúklingum sem hafa fengið [lyfjaheiti] í meira en ~~18 vikur~~ tvö ár án sögu um daufkyrningafæð og meðferð hefur verið rofin af öðrum ástæðum en daufkyrningafæð þarf ekki að hefja vikulegt eftirlit heldur nota það eftirlit sem var áður en hætt var að nota lyfið, óháð því hve meðferðarhlé var langt (þ.e. árlegt eftirlit). Ekki skal hafa eftirlit með þessum sjúklingum vikulega í fjórar vikur ef meðferð er hætt fyrir fullt og allt.

Hjá sjúklingum sem hafa notað [lyfjaheiti] í 18 vikur til 2 ár eða í meira en 2 ár með sögu um væga daufkyrningafæð sem leiddi ekki til meðferðarhlés eða hjá sjúklingum þar sem gert var hlé á meðferð í meira en 3 daga, en minna en 4 vikur, á að fylgjast með fjölda hvítra blóðkorna og heildarfjölda daufkyrninga vikulega í 6 vikur til viðbótar. Ef engin frábrigði í blóðhag koma fram má hefja aftur eftirlit með millibili sem ekki er meira en 4 vikur. Ef meðferð með [lyfjaheiti] hefur verið rofin í 4 vikur eða lengur er vikulegt eftirlit nauðsynlegt næstu 18 vikur meðferðar og aðlaga á skammtinn að nýju (sjá kafla 4.2 Skammtar og lyfjagjöf). Fylgjast skal með þessum sjúklingum vikulega í fjórar vikur ef meðferð er hætt fyrir fullt og allt.

Í töflu 3 eru teknar saman upplýsingar um eftirlit með heildarfjölda daufkyrninga eftir að hlé er gert á notkun [lyfjaheiti].

Tafla 3. Eftirlit með heildarfjölda daufkyrninga eftir að notkun clozapíns er hafin aftur eftir meðferðarhlé af öðrum ástæðum (ekki blóðtengdum)

<u>Lengd meðferðar fyrir meðferðarhlé</u>	<u>Daufkyrningafæð fyrir meðferðarhlé</u>	<u>Lengd meðferðarhlés</u>	<u>Ráðlagt eftirlit með heildarfjölda daufkyrninga</u>
<u>≥ tvö ár</u>	<u>Nei</u>	<u>Á ekki við</u>	<u>Áætlun sem notuð var fyrir meðferðarhlé (þ.e. árlegt eftirlit).</u>
<u>≥ tvö ár</u>	<u>Já</u>	<u>3 dagar til < 4 vikur</u>	<u>Vikulega í sex vikur. Ef engin frábrigði í blóðhag koma fram á þeim tíma, þá skal hafa</u>
<u>> 18 vikur – tvö ár</u>	<u>Já/Nei</u>	<u>3 dagar til < 4 vikur</u>	

			<u>eftirlit með að hámarki 4 vikna millibili.</u>
<u>≥ tvö ár</u>	<u>Já</u>	<u>≥4 vikur</u>	<u>Vikulega í næstu 18 vikur meðferðar, síðan mánaðarlega og aðlaga skal skammta upp á nýtt.</u>
<u>> 18 vikur – tvö ár</u>	<u>Já/nei</u>	<u>≥4 vikur</u>	

Aðrar varúðarráðstafanir

[...]

Hiti

Meðan á meðferð með clozapini stendur getur líkamshiti hækkað tímabundið yfir 38°C og hámarkstíðni þessa kemur fram innan fyrstu 3 vikna meðferðar. Þessi hiti er almennt góðkynja. Stöku sinnum getur þetta tengst fjölgun eða fækkun hvítra blóðkorna heildarfjölda daufkyrninga. Sjúklinga sem hafa hita á að meta nákvæmlega til þess að útiloka hugsanlega sýkingu eða kyrningaleysi. Við háan hita verður að íhuga möguleikann á illkynja sefunarheilkenni. Ef illkynja sefunarheilkenni greinist skal tafarlaust hætta meðferð með klózapíni og veita viðeigandi læknismeðferð.

[...]

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

[...]

Annað

[...]

Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum en alvarlegum tilvikum flogakasta, einnig upphafi flogakasta hjá sjúklingum sem ekki eru flogaveikir, og einstökum tilvikum um óráð þar sem [lyfjaheiti] var gefið ásamt valpróinsýru. Þessi áhrif eru hugsanlega af völdum lyfhrifamilliverkana þar sem verkunarháttur hefur ekki verið skilgreindur.

Meðferð með clozapini samhliða valpróinsýru getur aukið hættuna á daufkyrningafæð. Ef notkun clozapíns samhliða valpróinsýru er nauðsynleg er náð eftirlit nauðsynlegt.

[...]

4.8 Aukaverkanir

[...]

Blóð og eitlar

Kyrningafæð (granulocytopenia) og kyrningaleysi (agranulocytosis) er áhætta sem fylgir meðferð með [lyfjaheiti]. Jafnvel þótt kyrningaleysi sé almennt afturkræft þegar meðferð er hætt getur það leitt til blóðsýkingar sýklasóttar og valdið dauða. Þar sem þörf er á að stöðva meðferð tafarlaust til þess að koma í veg fyrir þróun lífshættulegs kyrningaleysis, er eftirlit með ~~fjölda hvítra blóðkorna~~ heildarfjölda daufkyrninga nauðsynlegt (sjá kafla 4.4).

[...]

Fylgiseðill

2. Áður en byrjað er að nota [lyfjaheiti]

[...]

Læknisheimsóknir og blóðprufur

Áður en þú byrjar að nota [lyfjaheiti] spyr læknirinn þig út í heilsufar þitt og tekur blóðprufu til að tryggja að fjöldi hvítu blóðkornanna sé eðlilegur. Mikilvægt er að rannsaka þetta því líkaminn þarf á hvítu blóðkornunum að halda til að verjast sýkingum.

Gættu þess að fara reglulega í blóðprufur áður en meðferð hefst, meðan á meðferð stendur og eftir að meðferð með [lyfjaheiti] er hætt.

- Læknirinn segir þér nákvæmlega hvenær og hvar þú ferð í blóðprufurnar. Einungis má nota [lyfjaheiti] ef blóðkornafjöldi er eðlilegur.
- [lyfjaheiti] getur valdið alvarlegri fækkun hvítra blóðkorna (kyrningaleysi). Einungis reglulegar blóðprufur geta upplýst lækinn um hvort hætta sé á að þú fái kyrningaleysi (sjá kafla 4).
- Fyrstu 18 vikur meðferðarinnar er nauðsynlegt að fara í blóðprufu einu sinni í viku. Síðan þarf að fara í blóðprufu að minnsta kosti einu sinni í mánuði næstu 34 vikurnar.
- Eftir 12 mánaða meðferð, verður að taka blóðprufur á 12 vikna fresti í eitt ár og síðan árlega, ef ekki kemur fram fækkun á hvítum blóðkornum í blóði.
- Ef hvítu blóðkornunum fækkar þarft þú að hætta strax á meðferð með [lyfjaheiti]. Fjöldi hvítra blóðkorna á þá að verða eðlilegur aftur.
- Þú þarft að fara í blóðprufur í 4 vikur til viðbótar eftir að meðferð með [lyfjaheiti] er hætt ef notkun er hætt fyrir fullt og allt vegna blóðtengdra aukaverkana (þ.e. kyrningaleysi) eða ef eftirlit hefur staðið í < 2 ár og/eða þegar fyrir er saga um daufkyrningarfæð sem leiddi ekki til þess að meðferð var hætt.

[...]

3. Bóluefni gegn hlaupabólu (lifandi); bóluefni gegn mislingum, hettusótt, rauðum hundum og hlaupabólu (lifandi) – Ný hlið á þekktri hættu á heilabólgu (EPITT nr. 20180)

1. Varilrix

Samantekt á eiginleikum lyfs

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Heilabólga

Tilkynnt hefur verið um heilabólgu við notkun á lifandi veikluðu bóluefni gegn hlaupabólu eftir markaðssetningu. Í einstaka tilvikum hafa orðið dauðsföll, sérstaklega hjá sjúklingum sem voru ónæmisbældir (sjá kafla 4.3). Leiðbeina skal þeim sem fá bólusetningu/foreldrum um að leita strax lækni-aðstoðar ef þeir/barn þeirra finnur fyrir einkennum eftir bólusetninguna sem benda til heilabólgu svo sem meðvitundarleysi eða minnkuð meðvitund, krampar eða slingur ásamt hita og höfuðverk.

4.8 Aukaverkanir

Upplýsingar eftir markaðssetningu

Taugakerfi: Heilabólga*, heilablóðfall, flog, hnykilbólga, einkenni sem líkjast hnykilbólgu (þar með talið skammvinnur óstöðugleiki við gang og skammvinnar ósamhæfðar hreyfingar)

*sjá lýsingu á völdum aukaverkunum

Lýsing á völdum aukaverkunum

Heilabólga hefur komið fyrir eftir bólusetningu með lifandi veikluðu bóluefni gegn hlaupabólu. Í einstaka tilvikum hafa orðið dauðsföll, sérstaklega hjá ónæmisbældum einstaklingum (sjá kafla 4.4).

Fylgiseðill

4 Hugsanlegar aukaverkanir

Í örfáum tilfellum hefur verið tilkynnt um eftirfarandi aukaverkanir við venjubundna notkun Varilrix:

- Sýking eða bólga í heila (heilabólga) hefur komið fyrir eftir bólusetningu á lifandi veikluðu bóluefni gegn hlaupabólu. Í einstaka tilvikum hefur þetta ástand verið banvænt, sérstaklega hjá einstaklingum með veiklað ónæmiskerfi (eins og kemur fram í kafla 2 má ekki nota Varilrix hjá sjúklingum með veiklað ónæmiskerfi). Leitaðu strax lækni-aðstoðar ef þú eða barn þitt verður meðvitundarlaust eða meðvitund minnkar, fær flog eða missir stjórn á líkamlegum hreyfingum, ásamt hita og höfuðverk, þar sem þetta geta verið merki um sýkingu í heila eða heilabólgu. Segðu læknum eða lyfjafræðingi að þú eða barn þitt hafi verið bólusett með lifandi veikluðu bóluefni gegn hlaupabólu.
- sýking eða bólga í heila, mænu og úttaugum sem veldur tímabundnum erfiðleikum við göngu (óstöðugleika) og/eða tímabundnu tapi á stjórnun líkamshreyfinga, ~~slag (heilaskemmdir af völdum truflunar á blóðflæði).~~
- [„slag“ skal koma fram undir sérstöku áherslumerki]
- slag (heilaskemmdir af völdum truflunar á blóðflæði)
- flog eða krampar.
- [...]

2. Varivax

Samantekt á eiginleikum lyfs

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Heilabólga

Tilkynnt hefur verið um heilabólgu við notkun á lifandi veikluðu bóluefni gegn hlaupabólu eftir markaðssetningu. Í einstaka tilvikum hafa orðið dauðsföll, sérstaklega hjá sjúklingum sem voru ónæmisbældir (sjá kafla 4.3). Leiðbeina skal þeim sem fá bólusetningu/foreldrum um að leita strax lækni-saðstoðar ef þeir/barn þeirra finnur fyrir einkennum eftir bólusetninguna sem benda til heilabólgu svo sem meðvitundarleysi eða minnkuð meðvitund, krampar eða slingur ásamt hita og höfuðverk.

4.8 Aukaverkanir

Upplýsingar eftir markaðssetningu

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra: heilabólga^{*‡}, kokbólga, lungnabólga^{*}, hlaupabóla (bóluefnisstofn), ristill^{*‡}, heilahimnubólga án sýkingar[‡]

*Þessar völdu aukaverkanir sem greint var frá með bóluefni gegn hlaupabólu (lifandi) (Oka/Merck stofn) eru einnig afleiðing hlaupabólu af villigerð. Ekkert bendir til aukinnar hættu á þessum aukaverkunum eftir bólusetningu miðað við sjúkdóma af villigerð úr rannsóknum á virku eftirliti eftir markaðssetningu eða óvirku eftirliti við aukaverkanatilkynningar eftir markaðssetningu (sjá kafla 5.1)

‡ Sjá kafla c.

c. Lýsing á völdum aukaverkunum

Fylgikvillar sem tengjast hlaupabólu

Greint hefur verið frá fylgikvillum hlaupabólu eftir bóluefnisstofninn m.a. ristli og dreifðum sjúkdómum t.d. heilahimnubólgu án sýkingar og heilabólgu hjá einstaklingum með veiklað ónæmiskerfi og heilbriggt ónæmiskerfi. Í einstaka tilvikum hefur komið fyrir heilabólga sem endað hefur með dauðsfalli eftir bólusetningu með lifandi veikluðu bóluefni gegn hlaupabólu, sérstaklega hjá ónæmisbældum einstaklingum (sjá kafla 4.4).

Fylgiseðill

4 Hugsanlegar aukaverkanir

Aukaverkanir sem greint hefur verið frá við notkun VARIVAX eftir markaðssetningu eru m.a.:

- Sýking eða bólga í heila (heilabólga) hefur komið fyrir eftir bólusetningu á lifandi veikluðu bóluefni gegn hlaupabólu. Í einstaka tilvikum hefur ástand þetta verið banvænt, sérstaklega hjá einstaklingum með veiklað ónæmiskerfi (eins og kemur fram í kafla 2 má ekki nota Varivax hjá sjúklingum með veiklað ónæmiskerfi). Leitaðu strax lækni-saðstoðar ef þú eða barn þitt verður meðvitundarlaust eða meðvitund minnkar, fær flog eða missir stjórn á líkamlegum hreyfingum, ásamt hita og höfuðverk, þar sem þetta geta verið merki um sýkingu í heila eða heilabólgu. Segðu læknum eða lyfjafræðingi að þú eða barn þitt hafi verið bólusett með lifandi veikluðu bóluefni gegn hlaupabólu.
- veikindi sem hafa áhrif á taugakerfið (heila og/eða mænu) eins og slappir andlitsvöðvar og lafandi augnlok öðrum megin á andlitinu (Bells palsy lömun), óstöðugur gangur, sundl, náladofi eða dofi í höndum og fótum, ~~bólga í heila (heilabólga);~~ bólga í himnum umhverfis heila og mænu ekki af

völdum bakteríusýkingar (heilahimnubólga án sýkingar), yfirlið

- [...]

3. Priorix Tetra

Samantekt á eiginleikum lyfs

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Heilabólga

Tilkynnt hefur verið um tilfelli heilabólgu við notkun á lifandi veikluðum bóluefnum gegn mislingum, hettusótt, rauðum hundum og hlaupabólu eftir markaðssetningu. Í einstaka tilvikum hafa orðið dauðsföll, sérstaklega hjá sjúklingum sem voru ónæmisbældir (sjá kafla 4.3). Leiðbeina skal þeim sem fá bólusetningu/foreldrum um að leita strax lækni aðstoðar ef þeir/barn þeirra finnur fyrir einkennum eftir bólusetninguna sem benda til heilabólgu svo sem meðvitundarleysi eða minnkuð meðvitund, krampar eða slingur ásamt hita og höfuðverk.

4.8 Aukaverkanir

Upplýsingar eftir markaðssetningu

Taugakerfi: heilakvilli heilabólga*±, hnykilbólga (cerebellitis), heilablóðfall (cerebrovascular accident), Guillain-Barré-heilkenni, þverlæg þverrofsmænubólga (transverse myelitis), útlæg taugabólga, einkenni sem líkjast hnykilbólgu (þ.m.t. skammvinnar truflanir á göngulagi og skammvinn hreyfiglöp)

+ sjá lýsingu á völdum aukaverkunum

Lýsing á völdum aukaverkunum

Heilabólga hefur komið fyrir eftir bólusetningu með lifandi veikluðu bóluefni gegn mislingum, hettusótt, rauðum hundum og hlaupabólu. Í einstaka tilvikum hafa orðið dauðsföll, sérstaklega hjá ónæmisbældum einstaklingum (sjá kafla 4.4).

Fylgiseðill

4 Hugsanlegar aukaverkanir

Eftirfarandi aukaverkanir hafa verið skráðar í einstökum tilvikum við venjulega notkun bóluefna GlaxoSmithKline gegn mislingum, hettusótt, rauðum hundum og hlaupabólu:

- Sýking eða bólga í heila (heilabólga) hefur komið fyrir eftir bólusetningu með lifandi veikluðu bóluefni gegn mislingum, hettusótt, rauðum hundum og hlaupabólu. Í einstaka tilvikum hefur þetta ástand verið banvænt, sérstaklega hjá einstaklingum með veiklað ónæmiskerfi (eins og kemur fram í kafla 2 má ekki nota Priorix Tetra hjá sjúklingum með veiklað ónæmiskerfi). Leitaðu strax lækni aðstoðar ef þú eða barn þitt verður meðvitundarlaust eða meðvitund minnkar, fær flog eða missir stjórn á líkamlegum hreyfingum ásamt hita og höfuðverk, þar sem þetta geta verið merki um sýkingu í heila eða heilabólgu. Segðu læknum eða lyfjafræðingi að þú eða barn þitt hafi fengið Priorix Tetra.
- Sýking eða bólga í heila, mænu og úttaugum sem veldur tímabundnum erfiðleikum við göngu (óstöðugleika) og/eða tímabundnu tapi á stjórnun líkamshreyfinga [heilaslag (stroke) og "Guillain-Barré", skal koma undir sérstöku áherslumerki]

- slag
- bólgu í sumum taugum, hugsanlega ásamt náladofa eða tapi á snertiskyni eða eðlilegri hreyfigetu (Guillain-Barré-heilkenni)
- verkir í liðum og vöðvum
- [...]

4. Proquad

Samantekt á eiginleikum lyfs

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Heilabólga

Tilkynnt hefur verið um tilfelli heilabólgu við notkun á lifandi veikluðum bóluefnum gegn mislingum, hettusótt, rauðum hundum og hlaupabólu eftir markaðssetningu. Í einstaka tilvikum hafa orðið dauðsföll, sérstaklega hjá sjúklingum sem voru ónæmisbældir (sjá kafla 4.3). Leiðbeina skal þeim sem fá bólusetningu/foreldrum um að leita strax lækni aðstoðar ef þeir/barn þeirra finnur fyrir einkennum eftir bólusetninguna sem benda til heilabólgu svo sem meðvitundarleysi eða minnkuð meðvitund, krampar eða slingur ásamt hita og höfuðverk.

4.8 Aukaverkanir

b. Listi yfir aukaverkanir, settur upp í töflu

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra: Heilahimnubólga án sýkingar*, heilabólga*, lyppubólga, ristill*, sýking, mislingar, eistnabólga, vangakirtilsbólga

* Sjá kafla c.

c. Lýsing á völdum aukaverkunum

Fylgikvillar tengdir hlaupabólu

Greint hefur verið frá fylgikvillum hlaupabólu af völdum bóluefnis þ.m.t. ristli og dreifðum sjúkdómum eins og heilahimnubólgu án sýkingar og heilabólgu hjá ónæmisbældum einstaklingum og þeim sem eru með heilbriggt ónæmiskerfi. Í einstaka tilvikum hefur komið fyrir heilabólga sem endað hefur með dauðsfalli eftir bólusetningu með lifandi veikluðu bóluefni gegn hlaupabólu, sérstaklega hjá ónæmisbældum einstaklingum (sjá kafla 4.4).

Fylgiseðill

4 Hugsanlegar aukaverkanir

Greint hefur verið frá öðrum aukaverkunum í tengslum við notkun minnst eins af eftirfarandi: ProQuad, eldri lyfjaform af einþátta og fjölþátta bóluefnum gegn mislingum, hettusótt og rauðum hundum sem Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ 07065, Bandaríkin (hér á eftir MSD) framleiðir eða lifandi bóluefna við hlaupabólu (Oka/Merck). Meðal þessara aukaverkana eru:

- [...]
- Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):
 - Sýking eða bólga í heila (heilabólga) hefur komið fyrir eftir bólusetningu með lifandi

veikluðu bóluefni gegn mislingum, hettusótt, rauðum hundum og hlaupabólu. Í einstaka tilvikum hefur ástand þetta verið banvænt, sérstaklega hjá einstaklingum með veiklað ónæmiskerfi (eins og kemur fram í kafla 2 má ekki nota ProQuad hjá sjúklingum með veiklað ónæmiskerfi). Leitaðu strax læknaðstoðar ef þú eða barn þitt verður meðvitundarlaust eða meðvitund minnkar, fær flog eða missir stjórn á líkamlegum hreyfingum, ásamt hita og höfuðverk, þar sem þetta geta verið merki um sýkingu í heila eða heilabólgu. Segðu læknum eða lyfjafræðingi að þú eða barn þitt hafi fengið ProQuad.

- óvenjuleg blæðing eða marblettir, eistnabólga; náladofi, ristill; ~~heilabólga~~; [...]