



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 August 2025¹
EMA/PRAC/240298/2025
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Nuovo testo delle informazioni sul prodotto – Estratti dalle raccomandazioni del PRAC in merito ai segnali

Adottato nella riunione del PRAC del 7-10 luglio 2025

Il testo relativo alle informazioni sul prodotto qui presentato è estratto dal documento "Raccomandazioni del PRAC in merito ai segnali", che contiene l'intero testo delle raccomandazioni del PRAC per l'aggiornamento delle informazioni sul prodotto, oltre ad alcuni orientamenti generali sulla gestione dei segnali. Tale testo è disponibile sulla pagina web dedicata alle [raccomandazioni del PRAC in merito ai segnali di sicurezza](#) (solo in inglese).

Il nuovo testo da aggiungere alle informazioni sul prodotto è sottolineato. Il testo attuale da cancellare è ~~barrato~~.

1. Ciltacabtagene autoleucel; idecabtagene vicleucel; tisagenlecleucel – Leucoencefalopatia multifocale progressiva (EPITT n. 20153)

Kymriah

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Test sierologico

Attualmente non vi è esperienza in merito alla produzione di Kymriah per pazienti risultati positivi al test per l'HBV, l'HCV e l'HIV.

Lo screening per HBV, HCV e HIV deve essere eseguito in accordo con le linee guida cliniche prima della raccolta delle cellule per la produzione. ~~La riattivazione del virus dell'epatite B (HBV) può verificarsi in pazienti trattati con medicinali diretti contro le cellule B e può provocare epatite fulminante, insufficienza epatica e morte.~~

Riattivazione virale

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



Può verificarsi una riattivazione del virus dell'epatite B (HBV) in pazienti trattati con medicinali diretti contro le cellule B, che può provocare epatite fulminante, insufficienza epatica e morte.

È stata segnalata una riattivazione del virus di John Cunningham (JC), con conseguente leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML), nei pazienti trattati con Kymriah che hanno ricevuto anche un precedente trattamento con altri medicinali immunosoppressori. Sono stati segnalati casi con esito fatale.

Abecma

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Riattivazione virale

[...]

È stata segnalata una riattivazione del virus di John Cunningham (JC), con conseguente leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML), nei pazienti trattati con Abecma che hanno ricevuto anche un precedente trattamento con altri medicinali immunosoppressori.

Carvykti

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Riattivazione virale

[...]

È stata segnalata una riattivazione del virus di John Cunningham (JC), con conseguente leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML), nei pazienti trattati con CARVYKTI che hanno ricevuto anche un precedente trattamento con altri medicinali immunosoppressori. Sono stati segnalati casi con esito fatale.

2. Clozapina – Nuovo aspetto del rischio noto di neutropenia/agranulocitosi con potenziale impatto sulle misure di minimizzazione del rischio (EPITT n. 20141)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

[...]

[Denominazione del medicinale] può causare agranulocitosi. Il suo uso deve essere limitato ai pazienti:

- **affetti da schizofrenia che non rispondono o sono intolleranti al trattamento a base di medicinali antipsicotici;**

- o affetti da psicosi in corso di malattia di Parkinson quando altre strategie di trattamento non hanno avuto esito positivo (vedere punto 4.1)
- che all'inizio presentano risultati relativi ai leucociti (conta dei globuli bianchi) normali $\geq 3\ 500/\text{mm}^3$ ($\geq 3,5 \times 10^9/\text{L}$) e ANC $\geq 2\ 000/\text{mm}^3$ ($\geq 2,0 \times 10^9/\text{L}$), e risultati relativi ai neutrofili normali (conta assoluta dei neutrofili, ANC) $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{L}$) nella popolazione generale e $\geq 1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{L}$) in pazienti con neutropenia etnica benigna (BEN) confermata, e
- in cui la ~~conta regolare dei globuli bianchi (WBC)~~ e la conta assoluta dei neutrofili (ANC) può essere eseguita come segue: settimanalmente durante le prime 18 settimane di terapia, e ~~in seguito almeno ogni 4 settimane durante tutto il trattamento poi mensilmente per le successive 34 settimane (ovvero fino al completamento del primo anno di trattamento).~~ Dopo 12 mesi, se non si è verificata neutropenia durante il primo anno, il monitoraggio dell'ANC deve essere ridotto a una volta ogni 12 settimane. Dopo 24 mesi, il monitoraggio dell'ANC deve essere eseguito una volta l'anno, a condizione che non si sia verificata neutropenia nei due anni precedenti. Se durante il trattamento si è verificata una neutropenia lieve che si è successivamente stabilizzata e/o risolta, il monitoraggio dell'ANC deve essere effettuato mensilmente per tutta la durata del trattamento. L'ANC deve essere eseguita immediatamente se si manifestano segni o sintomi di infezione (ad es. febbre, mal di gola, ulcere della bocca/gola). Nei pazienti anziani e dopo l'aggiunta di acido valproico a clozapina, in particolare durante il periodo iniziale del trattamento, si dovrebbe prendere in considerazione di effettuare una ANC aggiuntiva. ~~Il monitoraggio deve continuare per tutta la durata del trattamento e per 4 settimane dopo l'interruzione completa di [denominazione del medicinale].~~ (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

I medici che prescrivono il medicinale devono rispettare in toto le misure di sicurezza previste. A ogni consultazione occorre ricordare al paziente che assume [denominazione del medicinale] di contattare immediatamente il medico curante se inizia a sviluppare un qualsiasi tipo di infezione. Occorre prestare particolare attenzione ai disturbi simil-influenzali quali febbre o mal di gola e ad altre evidenze di infezione, che possono essere indicative di neutropenia.

[Denominazione del medicinale] deve essere dispensato sotto stretta supervisione medica conformemente alle raccomandazioni ufficiali.

[...]

4.2 Posologia e modo di somministrazione

[...]

L'inizio del trattamento con [denominazione del medicinale] deve essere limitato ai pazienti con ~~conta leucocitaria $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{L}$)~~ e una ANC $\geq 1\ 52000/\text{mm}^3$ ($1,52,0 \times 10^9/\text{L}$) entro limiti normali standardizzati.

[...]

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Agranulocitosi

[Denominazione del medicinale] può causare agranulocitosi. L'incidenza di agranulocitosi e il tasso di mortalità nei pazienti che sviluppano agranulocitosi sono diminuiti in modo significativo dall'introduzione della conta leucocitaria e del monitoraggio dell'ANC. Le seguenti misure precauzionali sono pertanto obbligatorie e devono essere attuate conformemente alle raccomandazioni ufficiali. A causa dei rischi associati a [denominazione del medicinale], il suo uso è limitato ai pazienti in cui la terapia è indicata, come specificato al paragrafo 4.1 (Indicazioni terapeutiche) e:

- che presentano inizialmente ~~normali risultati relativi ai leucociti (conta dei globuli bianchi $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($\geq 3,5 \times 10^9/\text{L}$) e ANC $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($\geq 2,0 \times 10^9/\text{L}$))~~, e valori normali relativi ai neutrofili (conta assoluta dei neutrofili, ANC) $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{L}$) nella popolazione generale e $\geq 1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{L}$) in pazienti con neutropenia etnica benigna (BEN) confermata, e
- nei quali ~~la conta regolare de leucociti~~ l'ANC può essere eseguita settimanalmente per le prime 18 settimane ~~e e successivamente ad intervalli di almeno 4 settimane. Il monitoraggio deve continuare per tutta la durata del trattamento e per 4 settimane dopo l'interruzione completa di [denominazione del medicinale]~~ poi mensilmente per le successive 34 settimane. Dopo 12 mesi, se non si è verificata neutropenia durante il primo anno, il monitoraggio dell'ANC deve essere effettuato ogni 12 settimane. Dopo 24 mesi, se non si è verificata neutropenia durante i due anni precedenti, l'ANC deve essere effettuata solo una volta l'anno. Se durante il trattamento si è verificata una neutropenia lieve che si è successivamente stabilizzata e/o risolta, il monitoraggio dell'ANC deve essere effettuato mensilmente per tutta la durata del trattamento.

Prima di iniziare la terapia con clozapina i pazienti devono sottoporsi a un esame del sangue (vedere "Agranulocitosi"), a una revisione dell'anamnesi e a un esame obiettivo. [...]

I medici che prescrivono il medicinale devono rispettare in toto le misure di sicurezza previste.

Prima dell'inizio del trattamento i medici devono assicurarsi che il paziente, per quanto a loro conoscenza, non abbia presentato in precedenza una reazione ematologica avversa alla clozapina che ne abbia reso necessaria la sospensione. Le prescrizioni non dovrebbero essere rilasciate per periodi superiori all'intervallo tra due conte ematiche.

L'interruzione immediata di [denominazione del medicinale] è obbligatoria se ~~la conta leucocitaria è inferiore a $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{L}$) o~~ l'ANC è inferiore a $10500/\text{mm}^3$ ($1,05 \times 10^9/\text{L}$) in qualsiasi momento durante il trattamento con [denominazione del medicinale].

I pazienti in cui [denominazione del medicinale] è stato interrotto a seguito di carenze della ~~WBC o~~ ANC non devono essere nuovamente esposti a [denominazione del medicinale].

A ogni consultazione occorre ricordare al paziente che assume [denominazione del medicinale] di contattare immediatamente il medico curante se inizia a sviluppare un qualsiasi tipo di infezione. Occorre prestare particolare attenzione ai disturbi simil-influenzali quali febbre o mal di gola e ad altre evidenze di infezione, che possono essere indicative di neutropenia. I pazienti e chi li assiste devono essere informati del fatto che, in caso di comparsa di uno qualsiasi di questi sintomi, deve essere effettuata immediatamente una conta delle cellule ematiche. I medici prescrittori sono

incoraggiati a tenere un registro dei risultati degli esami del sangue di tutti i pazienti e ad adottare tutte le misure necessarie per evitare che questi pazienti siano accidentalmente riesposti al farmaco in futuro.

I pazienti con precedenti di disturbi primari del midollo osseo possono essere trattati solo se il beneficio è superiore al rischio. Devono essere attentamente esaminati da un ematologo prima di iniziare il trattamento con [denominazione del medicinale].

I pazienti affetti da neutropenia etnica benigna (BEN) devono ricevere un'attenzione particolare e possono essere trattati con [denominazione del medicinale] con l'accordo di un ematologo (vedere paragrafo "Pazienti affetti da neutropenia etnica benigna (BEN)").

Conta leucocitaria e Monitoraggio dell'ANC

~~La conta leucocitaria e la~~ La conta differenziale del sangue deve essere eseguita nei 10 giorni precedenti l'inizio del trattamento con [denominazione del medicinale] per garantire che solo i pazienti con ~~conta leucocitaria e ANC normali (conta leucocitaria $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{L}$) e ANC $> 201\ 500/\text{mm}^3$ ($12,50 \times 10^9/\text{L}$))~~ assumano il farmaco. Dopo l'inizio del trattamento con [denominazione del medicinale], ~~la~~ la conta leucocitaria e l'ANC deve essere monitorata settimanalmente per le prime 18 settimane, ~~e successivamente a intervalli di quattro settimane poi mensilmente per le successive 34 settimane.~~ Dopo 12 mesi, se non si è verificata neutropenia durante il primo anno, il monitoraggio dell'ANC deve essere effettuato ogni 12 settimane. Dopo 24 mesi, se non si è verificata neutropenia durante i due anni precedenti, l'ANC deve essere effettuata solo una volta l'anno. Se durante il trattamento si è verificata una neutropenia lieve che si è successivamente stabilizzata e/o risolta, il monitoraggio dell'ANC deve essere effettuato mensilmente per tutta la durata del trattamento.

Il monitoraggio deve proseguire per tutta la durata del trattamento, come indicato in precedenza, e per 4 settimane dopo l'interruzione completa di [denominazione del medicinale] o fino a quando non si sia verificato un recupero ematologico (vedere sotto ~~Conta leucocitaria/ANC~~ bassa). A ogni consultazione il paziente deve essere invitato a contattare immediatamente il medico curante in caso di insorgenza di qualsiasi tipo di infezione, febbre, mal di gola o altri sintomi simil-influenzali.

~~La~~ La conta leucocitaria e la ~~la~~ la conta differenziale del sangue deve essere eseguita immediatamente se si manifestano sintomi o segni di infezione.

Conta leucocitaria/ANC bassa

Se, durante la terapia con [denominazione del medicinale], ~~la~~ la conta leucocitaria è compresa tra ~~3 500/ mm^3 ($3,5 \times 10^9/\text{L}$) e 3 000/ mm^3 ($3,0 \times 10^9/\text{L}$)~~ o l'ANC è compresa tra ~~201 500/ mm^3 ($12,50 \times 10^9/\text{L}$) e 151 000/ mm^3 ($1,01,5 \times 10^9/\text{L}$),~~ le valutazioni ematologiche devono essere eseguite almeno due volte a settimana fino a quando ~~la~~ la conta leucocitaria e l'ANC del paziente si sia stabilizzata nell'intervallo ~~3000-3500/ mm^3 ($3,0-3,5 \times 10^9/\text{L}$) e 1 0500-1 52000/ mm^3 ($1,05-12,50 \times 10^9/\text{L}$)~~ o a valori superiori. Dopo la stabilizzazione e/o la risoluzione, il monitoraggio dell'ANC deve essere effettuato mensilmente per tutta la durata del trattamento.

L'interruzione immediata del trattamento con [denominazione del medicinale] è obbligatoria se ~~la conta leucocitaria è inferiore a 3 000/mm³ (3,0x10⁹/L) o l'ANC è inferiore a 1 0500/mm³ (1,05x10⁹/L)~~ durante il trattamento con [denominazione del medicinale].

~~La conta leucocitaria e la~~ La conta differenziale deve quindi essere eseguita quotidianamente e i pazienti devono essere attentamente monitorati per individuare sintomi simil-influenzali o altri sintomi indicativi di infezione. Si raccomanda di controllare i valori ematologici effettuando due conteggi ematici per due giorni consecutivi; tuttavia, [denominazione del medicinale] deve essere interrotto dopo la prima conta ematica.

In seguito all'interruzione di [denominazione del medicinale] è necessaria una valutazione ematologica fino a quando non si verifichi un recupero ematologico.

Tabella 1. Misure da adottare con [denominazione del medicinale] a seconda dei valori di ANC per la popolazione generale

Conta delle cellule ematiche		Misure da adottare
WBC/mm ³ (/L)	ANC/mm ³ (/L)	
≥ 3500 (≥ 3,5x10 ⁹)	≥ 1 52000 (≥ 12,50x10 ⁹)	Proseguire il trattamento con [denominazione del medicinale]
3000-3500 (3,0x10 ⁹ - 3,5x10 ⁹)	1 0500-1 52000 (1,05x10 ⁹ - 12,50x10 ⁹)	Proseguire il trattamento con [denominazione del medicinale], prelevare un campione di sangue due volte a settimana fino alla stabilizzazione o all'aumento della conta <u>e poi mensilmente dopo la stabilizzazione e/o la risoluzione.</u>
<3 000 (<3,0x10 ⁹)	<1 0500 (<1,05x10 ⁹)	Interrompere immediatamente il trattamento con [denominazione del medicinale], prelevare un campione di sangue al giorno fino a quando l'anomalia ematologica non sia risolta, monitorare l'infezione. Non esporre nuovamente il paziente.

Se [denominazione del medicinale] è stato interrotto e ~~si verifica un ulteriore calo della conta leucocitaria al di sotto di 2000/mm³~~

~~(2,0x10⁹/L) o l'ANC scende al di sotto di 1 000/mm³ (1,0x10⁹/L), questa condizione deve essere gestita sotto la guida di un ematologo esperto.~~

Pazienti affetti da neutropenia etnica benigna (BEN)

Nei pazienti con BEN confermata la soglia dell'ANC per l'inizio o la prosecuzione del trattamento con clozapina è $\geq 1\ 000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{L}$). Se l'ANC è compresa tra 500 e $999/\text{mm}^3$ ($0,5-0,9 \times 10^9/\text{L}$), il monitoraggio deve essere effettuato due volte a settimana. Clozapina deve essere interrotta se l'ANC scende al di sotto di $500/\text{mm}^3$ ($0,5 \times 10^9/\text{L}$).

Tabella 2. Misure da adottare con [denominazione del medicinale] a seconda dei valori di ANC per i pazienti affetti da BEN

ANC/mm ³ (/L)	Misure da adottare
<u>$\geq 1\ 000$ ($\geq 1,0 \times 10^9$)</u>	<u>Proseguire il trattamento con [denominazione del medicinale]</u>
<u>$500-999$ ($0,5 \times 10^9-0,9 \times 10^9$)</u>	<u>Proseguire il trattamento con [denominazione del medicinale], prelevare un campione di sangue due volte a settimana fino alla stabilizzazione o all'aumento della conta e poi mensilmente dopo la stabilizzazione e/o la risoluzione.</u>
<u><500 ($<0,5 \times 10^9$)</u>	<u>Interrompere immediatamente il trattamento con [denominazione del medicinale], prelevare un campione di sangue al giorno fino a quando l'anomalia ematologica non sia risolta, monitorare l'infezione. Non esporre nuovamente il paziente.</u>

Interruzione della terapia per motivi ematologici

I pazienti in cui [denominazione del medicinale] è stato interrotto a seguito di carenze della ~~conta leucocitaria~~ ANC (vedere sopra) non devono essere riesposti a [denominazione del medicinale].

I medici prescrittori sono incoraggiati a tenere un registro dei risultati degli esami del sangue di tutti i pazienti e ad adottare tutte le misure necessarie per evitare che questi pazienti siano accidentalmente riesposti al farmaco ~~in futuro~~. I pazienti devono essere monitorati settimanalmente per 4 settimane in caso di interruzione completa.

Interruzione della terapia per altri motivi

I pazienti trattati con [denominazione del medicinale] per più di ~~18 settimane~~ due anni senza episodi di neutropenia e il cui trattamento è stato interrotto per cause diverse dalla neutropenia, non necessitano di riprendere il programma di monitoraggio settimanale, ma quello usato prima dell'interruzione, indipendentemente dalla durata dell'interruzione (ovvero controlli annuali). In caso di interruzione completa, questi pazienti non devono essere monitorati settimanalmente per 4 settimane.

I pazienti che hanno assunto [denominazione del medicinale] per un periodo compreso tra 18 settimane e 2 anni o per più di 2 anni con episodi di neutropenia lieve che non ha portato all'interruzione del trattamento, o i pazienti il cui trattamento è stato interrotto per più di 3 giorni ma meno di 4 settimane, devono essere sottoposti a ~~conta leucocitaria~~ e monitoraggio settimanale

dell'ANC per ulteriori 6 settimane. Se non si verifica alcuna anomalia ematologica, il monitoraggio può essere ripreso a intervalli non superiori a 4 settimane. Se il trattamento con [denominazione del medicinale] è stato interrotto per 4 settimane o più, è necessario un monitoraggio settimanale per le 18 settimane di trattamento successive e la dose deve essere rititolata (vedere paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione). In caso di interruzione completa, tali pazienti devono essere monitorati settimanalmente per 4 settimane.

La seguente tabella 3 riassume il monitoraggio dell'ANC dopo l'interruzione di [denominazione del medicinale].

Tabella 3. Monitoraggio dell'ANC dopo la ripresa di clozapina a seguito dell'interruzione del trattamento per altri motivi (non ematologici)

<u>Durata del trattamento prima dell'interruzione</u>	<u>Episodi di neutropenia prima dell'interruzione</u>	<u>Durata dell'interruzione</u>	<u>Monitoraggio raccomandato dell'ANC</u>
<u>≥ 2 anni</u>	<u>No</u>	<u>Irrelevante</u>	<u>Frequenza utilizzata prima dell'interruzione (ossia controlli annuali).</u>
<u>≥ 2 anni</u>	<u>Sì</u>	<u>≥ 3 giorni - 4 settimane</u>	<u>Settimanalmente per 6 settimane. Dopo tale periodo, se non si verifica alcuna anomalia ematologica, monitorare a intervalli non superiori a 4 settimane.</u>
<u>> 18 settimane - 2 anni</u>	<u>Sì/No</u>	<u>≥ 3 giorni - 4 settimane</u>	
<u>≥ 2 anni</u>	<u>Sì</u>	<u>≥4 settimane</u>	<u>Settimanalmente per le successive 18 settimane di trattamento, poi mensilmente; la dose deve essere rititolata.</u>
<u>> 18 settimane - 2 anni</u>	<u>Sì/No</u>	<u>≥4 settimane</u>	

Altre precauzioni

[...]

Febbre

Durante la terapia con [denominazione del medicinale] i pazienti possono presentare innalzamenti transitori della temperatura superiori a 38 °C, con un'incidenza massima entro le prime 3 settimane di trattamento. Questa febbre è generalmente benigna. Occasionalmente può essere associata a un aumento o una diminuzione della ~~conta leucocitaria~~ ANC. I pazienti con febbre devono essere valutati

attentamente per escludere la possibilità di un'infezione sottostante o lo sviluppo di agranulocitosi. In presenza di febbre alta deve essere presa in considerazione la possibilità di sindrome neurolettica maligna (NMS). Se la diagnosi di NMS è confermata, [denominazione del medicinale] deve essere interrotto immediatamente e devono essere somministrate misure farmacologiche appropriate.

[...]

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme d'interazione

[...]

Altro

[...]

Sono stati segnalati casi rari ma gravi di convulsioni, compresa insorgenza di convulsioni in pazienti non epilettici, e casi isolati di delirium quando [denominazione del medicinale] è stato somministrato in concomitanza con acido valproico. Questi effetti sono probabilmente dovuti a un'interazione farmacodinamica il cui meccanismo non è stato determinato.

Il trattamento concomitante con clozapina e acido valproico può aumentare il rischio di neutropenia. E' richiesto un attento monitoraggio, qualora sia necessario l'uso concomitante di clozapina e acido valproico.

[...]

4.8 Effetti indesiderati

[...]

Patologie del sistema emolinfopoietico

Lo sviluppo di granulocitopenia e agranulocitosi è un rischio intrinseco al trattamento con [denominazione del medicinale]. Sebbene generalmente reversibile alla sospensione del trattamento, l'agranulocitosi può provocare sepsi e può rivelarsi letale. Poiché è necessario sospendere immediatamente il trattamento per prevenire lo sviluppo di agranulocitosi potenzialmente letale, è obbligatorio il monitoraggio dell' ~~conta leucocitaria~~ ANC (vedere paragrafo 4.4).

[...]

Foglio illustrativo

1. Cosa deve sapere prima di prendere <denominazione del medicinale>

[...]

Controlli medici e analisi del sangue

Prima di iniziare il trattamento con [denominazione del medicinale], il medico le chiederà informazioni sulla sua anamnesi medica ed effettuerà un esame del sangue per assicurarsi che la conta dei globuli

bianchi sia normale. È importante accertarlo poiché il suo organismo ha bisogno di globuli bianchi per combattere le infezioni.

Si assicuri di sottoporsi regolarmente a esami del sangue prima di iniziare il trattamento, durante il trattamento e dopo la cessazione del trattamento con [denominazione del medicinale].

- Il medico le indicherà esattamente quando e dove effettuare gli esami. [Denominazione del medicinale] può essere assunto solo la sua conta ematica è normale.

- [Denominazione del medicinale] può causare una grave diminuzione del numero di globuli bianchi nel sangue (agranulocitosi). Solo mediante esami del sangue periodici il medico può stabilire se lei è a rischio di sviluppare agranulocitosi (vedere paragrafo 4).

- Durante le prime 18 settimane di trattamento sono necessari esami del sangue una volta la settimana. Successivamente, gli esami sono necessari almeno una volta al mese per le successive 34 settimane.

- Dopo 12 mesi di trattamento gli esami del sangue devono essere eseguiti ogni 12 settimane per un anno e poi annualmente, se non si verifica una diminuzione del numero di globuli bianchi nel sangue.

- In caso di diminuzione del numero di globuli bianchi, dovrà interrompere immediatamente il trattamento con [denominazione del medicinale]. I suoi globuli bianchi dovrebbero quindi tornare alla normalità.

- Dovrà sottoporsi a esami del sangue per altre 4 settimane dopo il termine del trattamento con [denominazione del medicinale] in caso di interruzione completa causata da motivi ematologici (ovvero agranulocitosi) o in caso di monitoraggio della durata < 2 anni e/o in presenza di una storia di neutropenia che non ha portato all'interruzione del trattamento.

[...]

3. Vaccino contro la varicella (vivo); vaccino contro il morbillo, la parotite, la rosolia e la varicella (vivo) – Nuovo aspetto del rischio noto di encefalite (EPITT n. 20180)

1. Varilrix

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Encefalite

Casi di encefalite sono stati segnalati durante l'uso post-marketing di vaccini vivi attenuati contro la varicella. In alcuni casi sono stati osservati esiti fatali, in particolare in pazienti immunocompromessi (vedere paragrafo 4.3). Ai soggetti vaccinati e ai genitori deve essere raccomandato di rivolgersi immediatamente a un medico qualora, dopo la vaccinazione, loro stessi o i loro figli manifestano, sintomi indicativi di encefalite, quali perdita o riduzione dei livelli di coscienza, convulsioni o atassia, accompagnati da febbre e cefalea.

4.8 Effetti indesiderati

Dati post-marketing

Patologie del sistema nervoso: encefalite*, accidente cerebrovascolare, convulsioni, cerebellite, sintomi simili a cerebellite (compresi alterazione transitoria dell'andatura e atassia transitoria)

* vedere Descrizione di reazioni avverse particolari.

Descrizione di reazioni avverse particolari

È stata osservata encefalite in seguito alla vaccinazione con vaccini vivi attenuati contro la varicella. In alcuni casi sono stati segnalati esiti fatali, in particolare in persone immunocompromesse (vedere paragrafo 4.4).

Foglio illustrativo

4 Possibili effetti indesiderati

Durante l'uso di routine di Varilrix sono stati segnalati in alcune occasioni i seguenti effetti indesiderati:

- infezione o infiammazione del cervello (encefalite) è stata osservata dopo la vaccinazione con vaccini vivi attenuati contro la varicella. In alcuni casi, questa condizione è risultata fatale, in particolare in persone con un sistema immunitario indebolito (come osservato al paragrafo 2, Varilrix non deve essere usato in pazienti con un sistema immunitario indebolito). Si rivolga immediatamente a un medico se lei o il suo bambino manifesta perdita o riduzione dei livelli di coscienza, convulsioni o perdita del controllo dei movimenti corporei, accompagnati da febbre e mal di testa, in quanto potrebbero essere un segno di infezione o infiammazione del cervello. Informi il medico o il farmacista che lei o il suo bambino ha ricevuto un vaccino vivo attenuato contro la varicella.
- ~~infezione o infiammazione del cervello~~, del midollo spinale e dei nervi periferici, con conseguenti difficoltà temporanee durante la deambulazione (instabilità) e/o perdita temporanea di controllo dei movimenti corporei, ~~ictus (danno al cervello causato da un'interruzione dell'afflusso di sangue).~~
[“ictus” deve essere presentato in un punto distinto]
- ictus (danno al cervello causato da un'interruzione dell'afflusso di sangue).
- convulsioni o crisi convulsive.
- [...]

2. Varivax

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Encefalite

Casi di encefalite sono stati segnalati durante l'uso post-marketing di vaccini vivi attenuati contro la varicella. In alcuni casi sono stati osservati esiti fatali, in particolare in pazienti immunocompromessi (vedere paragrafo 4.3). Ai soggetti vaccinati e ai genitori deve essere raccomandato di rivolgersi immediatamente a un medico qualora, dopo la vaccinazione, loro stessi o i loro figli manifestano sintomi indicativi di encefalite, quali perdita o riduzione dei livelli di coscienza, convulsioni o atassia, accompagnati da febbre e cefalea.

4.8 Effetti indesiderati

Sorveglianza post-marketing

Infezioni ed infestazioni: Encefalite*[‡], faringite, polmonite*, varicella (ceppo vaccinale), herpes zoster*[‡], meningite asettica[‡]

* Questi eventi avversi particolari segnalati con il vaccino contro la varicella (vivo) (ceppo Oka/Merck) sono anche una conseguenza dell'infezione da varicella *wild-type*. Da studi di sorveglianza attiva post-marketing o da segnalazioni di sorveglianza passiva post-marketing non è emersa alcuna indicazione di un aumento del rischio di questi eventi avversi dopo la vaccinazione rispetto alla malattia *wild-type* (vedere paragrafo 5.1).

[‡] Vedere il paragrafo c.

c. Descrizione di reazioni avverse particolari

Complicazioni associate a varicella

In individui immunocompromessi e immunocompetenti sono state riferite complicazioni della varicella dal ceppo vaccinale, incluse herpes zoster e malattie diffuse come meningite asettica ed encefalite. Dopo la vaccinazione con vaccini vivi attenuati contro la varicella sono stati osservati alcuni casi di encefalite con esito fatale, in particolare in persone immunocompromesse (vedere paragrafo 4.4).

Foglio illustrativo

4 Possibili effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati che sono stati segnalati durante la commercializzazione di VARIVAX includono:

- infezione o infiammazione del cervello (encefalite) è stata osservata dopo la vaccinazione con vaccini vivi attenuati contro la varicella. In alcuni casi, questa condizione è risultata fatale, in particolare in persone con un sistema immunitario indebolito (come osservato al paragrafo 2, Varivax non deve essere usato in pazienti con un sistema immunitario indebolito). Si rivolga immediatamente a un medico se lei o il suo bambino manifesta perdita o riduzione dei livelli di coscienza, convulsioni o perdita del controllo dei movimenti corporei, accompagnati da febbre e mal di testa, in quanto potrebbero essere un segno di infezione o infiammazione del cervello. Informi il medico o il farmacista che lei o il suo bambino ha ricevuto un vaccino vivo attenuato contro la varicella.
- malattie a carico del sistema nervoso (cervello e/o midollo spinale) quali cedimento dei muscoli facciali e abbassamento della palpebra su un lato del viso (paralisi di Bell), deambulazione instabile, capogiro, formicolio o intorpidimento delle mani e dei piedi, ~~infiammazione del cervello (encefalite)~~, infiammazione del rivestimento del cervello e del midollo spinale non causata da infezione batterica (meningite asettica), svenimento
- [...]

3. Priorix Tetra

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Encefalite

Sono stati segnalati casi di encefalite durante l'uso post-marketing di vaccini vivi attenuati contro

morbillo, parotite, rosolia e varicella. In alcuni casi sono stati osservati esiti fatali, in particolare in pazienti immunocompromessi (vedere paragrafo 4.3). Ai soggetti vaccinati e ai genitori deve essere raccomandato di rivolgersi immediatamente a un medico qualora, dopo la vaccinazione, loro stessi o i loro figli manifestano, sintomi indicativi di encefalite, quali perdita o riduzione dei livelli di coscienza, convulsioni o atassia, accompagnati da febbre e cefalea.

4.8 Effetti indesiderati

Dati di sorveglianza post-marketing

Patologie del sistema nervoso: encefalite*±, cerebellite, accidente cerebrovascolare, sindrome di Guillain Barré, mielite trasversale, neurite periferica, sintomi simili a cerebellite (compresi alterazione transitoria dell'andatura e atassia transitoria)

* Questi eventi avversi particolari segnalati dopo la vaccinazione sono anche una conseguenza dell'infezione da varicella *wild-type*. Non vi è alcuna indicazione di un aumento del rischio di questi eventi avversi dopo la vaccinazione rispetto alla malattia *wild-type*.

+ vedere Descrizione di reazioni avverse particolari.

Descrizione di reazioni avverse particolari

Sono stati osservati casi di encefalite in seguito alla somministrazione di vaccini vivi attenuati contro morbillo, parotite, rosolia e varicella. In alcuni casi sono stati segnalati esiti fatali, in particolare in persone immunocompromesse (vedere paragrafo 4.4).

Foglio illustrativo

4 Possibili effetti indesiderati

Durante l'uso di routine di vaccini contro il morbillo, la parotite, la rosolia o la varicella di GlaxoSmithKline Biologicals sono stati segnalati in alcune occasioni i seguenti effetti indesiderati:

- È stata osservata infezione o infiammazione del cervello (encefalite) in seguito alla vaccinazione con vaccini vivi attenuati contro morbillo, parotite, rosolia e varicella. In alcuni casi questa condizione è stata fatale, in particolare in persone con un sistema immunitario indebolito (come osservato al paragrafo 2, Priorix Tetra non deve essere usato in pazienti con un sistema immunitario indebolito). Si rivolga immediatamente a un medico se lei o il suo bambino manifesta perdita o riduzione dei livelli di coscienza, convulsioni o perdita del controllo dei movimenti corporei, accompagnati da febbre e mal di testa, in quanto potrebbero essere un segno di infezione o infiammazione del cervello. Informi il medico o il farmacista che lei o il suo bambino ha ricevuto Priorix Tetra;
- infezione o infiammazione ~~del cervello,~~ del midollo spinale e dei nervi periferici, con conseguenti difficoltà temporanee durante la deambulazione (instabilità) e/o perdita temporanea di controllo dei movimenti corporei
["ictus" e "sindrome di Guillain-Barré" devono essere presentati in punti distinti]
- ictus
- infiammazione di taluni nervi, eventualmente con formicolio o perdita di sensazione o movimento normale (sindrome di Guillain-Barré)
- dolore articolare e muscolare
- [...]

4. ProQuad

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Encefalite

Sono stati segnalati casi di encefalite durante l'uso post-marketing di vaccini vivi attenuati contro morbillo, parotite, rosolia e varicella. In alcuni casi sono stati osservati esiti fatali, in particolare in pazienti immunocompromessi (vedere paragrafo 4.3). Ai soggetti vaccinati e ai genitori deve essere raccomandato di rivolgersi immediatamente a un medico qualora, dopo la vaccinazione, loro stessi o i loro figli manifestano sintomi indicativi di encefalite, quali perdita o riduzione dei livelli di coscienza, convulsioni o atassia, accompagnati da febbre e cefalea.

4.8 Effetti indesiderati

b. Tabella delle reazioni avverse

*Infezioni ed infestazioni*** meningite asettica*, encefalite*, epididimite, herpes zoster*, infezione, morbillo, orchite, parotite*

* Vedere il paragrafo c.

c. Descrizione di reazioni avverse particolari

Complicazioni associate a varicella

In individui immunocompromessi e immunocompetenti sono state riferite complicazioni della varicella dal ceppo vaccinico, inclusi herpes zoster e malattie diffuse come meningite asettica ed encefalite. Dopo la vaccinazione con vaccini vivi attenuati contro la varicella sono stati osservati alcuni casi di encefalite con esito fatale, in particolare in persone immunocompromesse (vedere paragrafo 4.4).

Foglio illustrativo

4 Possibili effetti indesiderati

Altri effetti indesiderati sono stati segnalati con l'uso di almeno uno dei seguenti prodotti: ProQuad, precedenti formulazioni di vaccini monovalenti e dei vaccini combinati morbillo, parotite e rosolia prodotti da Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ 07065, USA (di seguito MSD), o vaccino vivo contro la varicella (Oka/Merck). Questi eventi avversi includono:

- [...]
- Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):
 - È stata osservata infezione o infiammazione del cervello (encefalite) in seguito alla vaccinazione con vaccini vivi attenuati contro morbillo, parotite, rosolia e varicella. In alcuni casi questa condizione è stata fatale, in particolare in persone con un sistema immunitario indebolito (come osservato al paragrafo 2, ProQuad non deve essere usato in pazienti con un sistema immunitario indebolito). Si rivolga immediatamente a un medico se lei o il suo bambino manifesta perdita o riduzione dei livelli di coscienza, convulsioni o perdita del controllo dei movimenti corporei, accompagnati da febbre e mal di testa, in quanto potrebbero essere un segno di infezione o infiammazione del cervello. Informi il medico o il farmacista che lei o il suo bambino ha ricevuto ProQuad;
 - sanguinamenti o lividi inusuali sotto la pelle, gonfiore dei testicoli; formicolio della pelle, herpes zoster (fuoco di Sant'Antonio); ~~infiammazione del cervello (encefalite);~~ [...]