



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 August 2025¹
EMA/PRAC/240303/2025
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Nowa treść informacji o produkcie — fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń

Przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 7–10 lipca 2025 r.

Informacje o produkcie leczniczym, zawarte w niniejszym dokumencie, pochodzą z dokumentu zatytułowanego „Zalecenia PRAC dotyczące zgłoszeń”, zawierającego pełną treść zaleceń PRAC dotyczących aktualizacji druków informacyjnych produktów leczniczych, a także pewne ogólne wskazówki odnoszące się do zgłoszeń. Można je znaleźć na stronie internetowej poświęconej [zaleceniom PRAC na temat zgłoszeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania](#) (tylko w języku angielskim).

Nowy tekst, który ma być dodany w drukach informacyjnych produktu, został podkreślony. Istniejący tekst, który ma zostać usunięty, został przekreślony.

1. Ciltakabtagen autoleucel; idekabtagen wikleucel; tisagenlecleucel — postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (EPITT nr 20153)

Kymriah

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Badania serologiczne

Obecnie brak doświadczenia z wytwarzaniem produktu Kymriah z materiału pobranego od pacjentów z dodatnim wynikiem badań wykrywających HBV, HCV i HIV.

Przed pobraniem komórek do wytworzenia produktu konieczne jest wykonanie badań przesiewowych w kierunku HBV, HCV i HIV, zgodnie z wytycznymi klinicznymi. ~~U pacjentów leczonych produktami leczniczymi skierowanymi przeciwko limfocytom B może nastąpić reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV) i może ona spowodować piorunujące zapalenie wątroby, niewydolność wątroby i zgon.~~

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



Reaktywacja wirusa

U pacjentów leczonych produktami leczniczymi skierowanymi przeciwko limfocytom B może nastąpić reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV) i może ona spowodować piorunujące zapalenie wątroby, niewydolność wątroby i zgon.

Wśród leczonych produktem Kymriah pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali inne leki o działaniu immunosupresyjnym, występowały przypadki reaktywacji zakażenia wirusem Johna Cunninghama (JC), prowadzącego do postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PWL). Notowano przypadki zakończone zgonem.

Abecma

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reaktywacja wirusa

[...]

Wśród leczonych produktem Abecma pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali inne leki o działaniu immunosupresyjnym, występowały przypadki reaktywacji zakażenia wirusem Johna Cunninghama (JC), prowadzącego do postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PWL).

Carvykti

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reaktywacja wirusa

[...]

Wśród leczonych produktem CARVYKTI pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali inne leki o działaniu immunosupresyjnym, występowały przypadki reaktywacji zakażenia wirusem Johna Cunninghama (JC), prowadzące do postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PWL). Notowano przypadki zakończone zgonem.

2. Kłozapina — nowy aspekt dotyczący znanego ryzyka neutropenii (agranulocytozy) o możliwym wpływie na czynniki minimalizacji ryzyka (EPITT nr 20141)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

[...]

Produkt leczniczy <nazwa własna> może powodować agranulocytozę. Jego zastosowanie należy ograniczyć do pacjentów:
--

- ze schizofrenią, nie reagujących na leczenie lub źle tolerujących stosowanie produktów leczniczych przeciw psychotycznym,
- lub z psychozami w przebiegu choroby Parkinsona, gdy inne metody leczenia okazały się nieskuteczne (patrz punkt 4.1)
- u których ~~liczba leukocytów w momencie rozpoczęcia leczenia jest prawidłowa (liczba białych krwinek $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($\geq 3,5 \times 10^9/\text{l}$) i ANC $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($\geq 2,0 \times 10^9/\text{l}$)) oraz liczba neutrofili w momencie rozpoczęcia leczenia jest prawidłowa (bezwzględna liczba neutrofili, ANC) i wynosi $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) w populacji ogólnej oraz $\geq 1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$) w przypadku pacjentów z potwierdzoną łagodną neutropenią etniczną (BEN) oraz~~
- u których można dokonywać regularnych oznaczeń liczby krwinek białych (WBC) i całkowitej liczby neutrofili (ANC) według następującego schematu: co tydzień w pierwszych 18 tygodniach leczenia, i następnie co najmniej co 4 tygodnie do końca leczenia a następnie co miesiąc w ciągu kolejnych 34 tygodni (do zakończenia pierwszego roku leczenia). Po upływie 12 miesięcy, jeśli w ciągu pierwszego roku w wywiadzie nie występowała neutropenia, częstość kontroli ANC należy zmniejszyć do oznaczania raz na 12 tygodni. Po upływie 24 miesięcy ANC należy oznaczać raz w roku, pod warunkiem że w ciągu ostatnich dwóch lat w wywiadzie nie występowała neutropenia. Jeśli w trakcie leczenia wystąpiła łagodna neutropenia, która następnie ustabilizowała się lub ustąpiła, przez cały okres leczenia należy co miesiąc kontrolować ANC. Jeśli wystąpią przedmiotowe lub podmiotowe objawy zakażenia (np. gorączka, ból gardła, owrzodzenie jamy ustnej lub gardła) należy natychmiast wykonać oznaczenie ANC. U pacjentów w podeszłym wieku oraz po dołączeniu kwasu walproinowego do klozapiny, zwłaszcza w początkowym okresie, należy rozważyć wykonanie dodatkowych oznaczeń ANC Monitorowanie to należy kontynuować przez cały czas leczenia i przez 4 tygodnie po całkowitym zaprzestaniu stosowania produktu leczniczego <nazwa własna>. (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Lekarze przepisujący produkt leczniczy muszą ściśle przestrzegać zaleceń dotyczących bezpieczeństwa jego stosowania. W czasie każdej konsultacji należy przypominać pacjentowi przyjmującemu produkt leczniczy <nazwa własna> o konieczności natychmiastowego skontaktowania się z lekarzem, jeśli wystąpią początkowe objawy jakiegokolwiek zakażenia. Należy zwrócić szczególną uwagę na dolegliwości grypopodobne, takie jak gorączka lub ból gardła, oraz na inne objawy zakażenia, które mogą wskazywać na neutropenię.

Produkt leczniczy <nazwa własna> należy wydawać jedynie pacjentom pozostającym pod ścisłą kontrolą medyczną, zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

[...]

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

[...]

Stosowanie produktu leczniczego <nazwa własna> można rozpoczynać tylko u tych pacjentów, u których ~~liczba WBC wynosi $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$), a wartość ANC wynosi $\geq 152000/\text{mm}^3$ ($1,52,0 \times 10^9/\text{l}$) według standaryzowanych wartości prawidłowych.~~

[...]

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Agranulocytoza

<Nazwa własna> może powodować agranulocytozę. Częstość występowania agranulocytozy oraz śmiertelność wśród pacjentów z agranulocytozą znacznie zmniejszyła się od czasu wprowadzenia monitorowania liczby białych krwinek (WBC) oraz całkowitej liczby neutrofili (ANC). Dlatego konieczne jest zachowanie podanych niżej środków ostrożności, które należy wprowadzać zgodnie z oficjalnymi zaleceniami. Ze względu na ryzyko związane z leczeniem produktem <nazwa własna>, jego stosowanie należy ograniczyć do pacjentów, u których wskazane jest leczenie, jak to zostało opisane w punkcie 4.1 „Wskazania do stosowania”, oraz:

- u pacjentów, u których na początku leczenia ~~liczba leukocytów jest prawidłowa (liczba WBC $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($\geq 3,5 \times 10^9/\text{l}$), a liczba ANC $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($\geq 2,0 \times 10^9/\text{l}$) oraz liczba neutrofili jest prawidłowa (całkowita liczba neutrofili, ANC) i wynosi $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) w populacji ogólnej oraz $\geq 1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$) u pacjentów z potwierdzoną łagodną neutropenią etniczną (BEN), oraz~~
- u pacjentów, u których regularnych pomiarów ~~liczby białych krwinek (WBC) i całkowitej liczby neutrofili (ANC) można dokonywać co tydzień w pierwszych 18 tygodniach, a następnie i co najmniej raz na 4 tygodnie w późniejszym okresie. Monitorowanie należy prowadzić przez cały czas trwania leczenia oraz przez 4 tygodnie po całkowitym zaprzestaniu stosowania produktu [nazwa produktu] co miesiąc przez kolejne 34 tygodnie. Po upływie 12 miesięcy, jeśli w ciągu pierwszego roku w wywiadzie nie występowała neutropenia, ANC należy oznaczać raz na 12 tygodni. Po upływie 24 miesięcy, jeśli w ciągu ostatnich dwóch lat w wywiadzie nie występowała neutropenia, ANC można oznaczać tylko raz w roku. Jeśli w trakcie leczenia wystąpiła łagodna neutropenia, która następnie ustabilizowała się lub ustąpiła, przez cały okres leczenia należy co miesiąc kontrolować ANC.~~

Przed rozpoczęciem leczenia kłozapiną u pacjentów należy wykonać badanie krwi (patrz „Agranulocytoza”) oraz zebrać wywiad i przeprowadzić badanie przedmiotowe. [...]

Lekarze przepisujący produkt leczniczy muszą ściśle przestrzegać zaleceń dotyczących bezpieczeństwa stosowania tego produktu leczniczego.

Przed rozpoczęciem leczenia lekarze powinni upewnić się, jeśli to możliwe, że u pacjenta wcześniej nie występowały po kłozapinie hematologiczne działania niepożądane, które spowodowały konieczność przerwania leczenia. Nie należy wydawać recept na produkt leczniczy na okres dłuższy niż czas między kolejnymi badaniami krwi.

Natychmiastowe przerwanie stosowania produktu leczniczego <nazwa własna> jest konieczne, jeśli ~~wartość WBC będzie mniejsza niż $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$) lub~~ wartość ANC będzie mniejsza niż $1050/\text{mm}^3$ ($1,05 \times 10^9/\text{l}$) w jakimkolwiek momencie leczenia produktem leczniczym <nazwa własna>.

Pacjenci, u których leczenie produktem leczniczym <nazwa własna> przerwano z powodu zmniejszenia wartości ~~WBC lub~~ ANC, nie powinni ponownie przyjmować produktu leczniczego <nazwa własna>.

W czasie każdej konsultacji należy przypominać pacjentowi przyjmującemu produkt leczniczy <nazwa własna> o konieczności natychmiastowego skontaktowania się z lekarzem, jeśli wystąpią początkowe objawy jakiegokolwiek zakażenia. Należy zwrócić szczególną uwagę na dolegliwości grypopodobne, takie jak gorączka lub ból gardła, oraz na inne objawy zakażenia, które mogą wskazywać na neutropenię. Należy poinformować pacjentów i ich opiekunów, że w razie stwierdzenia tych objawów powinni oni natychmiast zgłosić się na badanie krwi. Lekarze przepisujący produkt leczniczy powinni przechowywać wszystkie wyniki morfologii krwi pacjenta i dołożyć wszelkich starań, by w przyszłości zapobiec przypadkowemu podaniu produktu leczniczego temu pacjentowi.

Pacjenci z pierwotnymi zaburzeniami czynności szpiku kostnego w wywiadzie mogą przyjmować produkt leczniczy wyłącznie wtedy, kiedy korzyści z leczenia przewyższają możliwe ryzyko. Przed rozpoczęciem leczenia produktem <nazwa własna> powinni oni zgłosić się na konsultację do hematologa.

Leczenie produktem leczniczym <nazwa własna> należy szczególnie ostrożnie rozpoczynać u pacjentów z łagodną neutropenią uwarunkowaną etnicznie (BEN). Leczenie należy rozpoczynać po uprzedniej konsultacji z hematologiem. Patrz punkt „Pacjenci z łagodną neutropenią etniczną (BEN)”.

Monitorowanie liczby białych krwinek (WBC) i całkowitej liczby neutrofili (ANC)

W okresie 10 dni poprzedzających rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym <nazwa własna> należy określić liczbę i obraz leukocytów, wykonać morfologię krwi z rozmazem, aby upewnić się, że produkt leczniczy będzie podany wyłącznie pacjentowi z prawidłowymi wartościami leukocytów i ANC [WBC $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) i ANC $> 201500/\text{mm}^3$ ($12,50 \times 10^9/\text{l}$)]. Po rozpoczęciu stosowania produktu leczniczego <nazwa własna> liczbę leukocytów oraz całkowitą liczbę neutrofili należy monitorować co tydzień przez pierwsze 18 tygodni, oraz co najmniej raz na cztery tygodnie w późniejszym okresie a następnie co miesiąc przez kolejne 34 tygodnie. Po upływie 12 miesięcy, jeśli w ciągu pierwszego roku w wywiadzie nie występowała neutropenia, ANC należy oznaczać co 12 tygodni. Po upływie 24 miesięcy, jeśli w ciągu ostatnich dwóch lat w wywiadzie nie występowała neutropenia, ANC można oznaczać tylko raz w roku. Jeśli w trakcie leczenia wystąpiła łagodna neutropenia, która następnie ustabilizowała się lub ustąpiła, przez cały okres leczenia należy co miesiąc kontrolować ANC.

Monitorowanie należy prowadzić w opisany sposób przez cały okres leczenia produktem <nazwa własna> oraz przez 4 tygodnie po całkowitym jego zakończeniu lub po przywróceniu hematologicznie prawidłowych wyników (patrz „Małe wartości ~~WBC i~~ ANC” poniżej). Podczas każdej konsultacji lekarskiej należy przypomnieć pacjentowi o konieczności natychmiastowego skontaktowania się z lekarzem prowadzącym w razie stwierdzenia jakichkolwiek objawów zakażenia, gorączki, bólu gardła lub innych objawów grypopodobnych.

W razie wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych zakażenia należy natychmiast oznaczyć liczbę leukocytów i wykonać leukogram wykonać morfologię krwi z rozmazem.

Małe wartości WBC i ANC

Jeśli podczas stosowania produktu leczniczego <nazwa własna> ~~liczba leukocytów zmniejszy się do wartości pomiędzy 3500/mm³ (3,5 × 10⁹/l) a 3000/mm³ (3,0 × 10⁹/l) lub całkowita liczba neutrofilów zmniejszy się do wartości między 201500/mm³ (12,50 × 10⁹/l) a 151000/mm³ (1,01,5 × 10⁹/l),~~ pacjent powinien zgłaszać się na badania hematologiczne co najmniej dwa razy w tygodniu, aż do chwili ustabilizowania się wartości ~~WBC i ANC~~ odpowiednio co najmniej w zakresie ~~3000–3500/mm³ (3,0–3,5 × 10⁹/l) oraz 10500–152000/mm³ (1,05–12,50 × 10⁹/l).~~ Po ustabilizowaniu się wartości ANC lub ustąpieniu zmniejszenia tych wartości, kontrolowanie należy wykonywać co miesiąc przez cały okres leczenia.

Jeśli podczas stosowania produktu leczniczego <nazwa własna> ~~liczba leukocytów (WBC) zmniejszy się poniżej wartości 3000/mm³ (3,0 × 10⁹/l) lub całkowita liczba neutrofilów (ANC) zmniejszy się poniżej 10500/mm³ (1,05 × 10⁹/l),~~ podawanie produktu leczniczego należy natychmiast przerwać.

W takich przypadkach należy codziennie ~~oznaczać liczbę leukocytów i wykonywać leukogram~~ wykonywać morfologię krwi z rozmazem, i uważnie kontrolować, czy u pacjenta nie występują objawy grypopodobne lub inne objawy zakażenia. Zaleca się potwierdzenie parametrów hematologicznych, wykonując badanie krwi przez dwa kolejne dni. Podawanie produktu leczniczego <nazwa własna> należy jednak przerwać natychmiast po uzyskaniu pierwszych wyników.

Po zaprzestaniu podawania produktu leczniczego <nazwa własna> konieczna jest ocena hematologiczna, aż do powrotu prawidłowych wartości w badaniach hematologicznych.

Tabela 1. Działania, które należy podjąć w przypadku produktu <nazwa własna> w zależności od wartości ANC w populacji ogólnej

Morfologia krwi		Konieczne działania
WBC/mm ³ (/l)	ANC/mm ³ (/l)	
≥3500 (≥3,5 × 10 ⁹)	≥152000 (≥12,50 × 10 ⁹)	Kontynuacja leczenia produktem leczniczym <nazwa własna>
3000–3500 (3,0 × 10⁹– 3,5 × 10⁹)	10500–152000 (1,05 × 10 ⁹ – 12,50 × 10 ⁹)	Kontynuacja leczenia produktem leczniczym <nazwa własna>, badanie krwi dwa razy w tygodniu, aż do stabilizacji lub zwiększenia wartości wyników, <u>a następnie co miesiąc po stabilizacji lub powrocie do wartości prawidłowych.</u>
<3000 (<3,0 × 10 ⁹)	<10500 (<1,05 × 10 ⁹)	Natychmiastowe przerwanie terapii produktem leczniczym <nazwa własna>, badanie krwi codziennie, aż

		do przywrócenia prawidłowych wartości hematologicznych, obserwacja w celu wykrycia objawów zakażenia. Nie podawać produktu ponownie.
--	--	--

Jeśli po zaprzestaniu podawania produktu leczniczego <nazwa własna> obserwuje się ~~dalejsze~~ zmniejszanie wartości WBC poniżej 2000/mm³ ($2,0 \times 10^9/l$) lub zmniejszenie wartości ANC poniżej 1000/mm³ ($1,0 \times 10^9/l$), leczenie tego stanu powinien przejąć doświadczony hematolog.

Pacjenci z łagodną neutropenią etniczną (BEN)

U pacjentów z potwierdzoną BEN skorygowany próg ANC konieczny do rozpoczęcia lub kontynuowania leczenia klozapiną wynosi $\geq 1000/mm^3$ ($1,0 \times 10^9/l$). Jeśli wartość ANC wynosi między 500 a 999/mm³ ($0,5-0,9 \times 10^9/l$), kontrole należy przeprowadzać dwa razy w tygodniu. Klozapinę należy odstawić, jeśli wartość ANC zmniejszy się poniżej 500/mm³ ($0,5 \times 10^9/l$).

Tabela 2. Działania, które należy podjąć w przypadku produktu <nazwa własna> w zależności od wartości ANC u pacjentów z BEN

<u>ANC/mm³ (/l)</u>	<u>Konieczne działania</u>
<u>≥ 1000 ($\geq 1,0 \times 10^9$)</u>	<u>Kontynuacja leczenia produktem leczniczym <nazwa własna></u>
<u>500–999 ($0,5 \times 10^9-0,9 \times 10^9$)</u>	<u>Kontynuacja leczenia produktem leczniczym <nazwa własna>, badanie krwi dwa razy w tygodniu, aż do stabilizacji lub zwiększenia wartości wyników, a następnie co miesiąc po stabilizacji lub powrocie do wartości prawidłowych.</u>
<u>< 500 ($< 0,5 \times 10^9$)</u>	<u>Natychmiastowe przerwanie terapii produktem leczniczym <nazwa własna>, badanie krwi codziennie, aż do przywrócenia prawidłowych wartości hematologicznych, obserwacja w celu wykrycia objawów zakażenia. Nie podawać produktu ponownie.</u>

Przerwanie leczenia z przyczyn hematologicznych

Pacjentom, u których leczenie produktem <nazwa własna> przerwano z powodu niedoboru ~~leukocytów (WBC)~~ lub neutrofili (ANC, patrz wyżej), nie należy ponownie podawać produktu <nazwa własna>.

Lekarze przepisujący produkt leczniczy powinni przechowywać wszystkie wyniki morfologii krwi pacjenta i dołożyć wszelkich starań, by w przyszłości zapobiec przypadkowemu podaniu produktu

lecniczego tym pacjentom. Jeśli nastąpi całkowite przerwanie leczenia, pacjentów należy kontrolować co tydzień przez 4 tygodnie.

Przerwanie leczenia z innych przyczyn

U pacjentów, którzy przyjmowali produkt leczniczy <nazwa własna> przez ponad ~~18 tygodni~~ dwa lata, a w wywiadzie nie występowała u nich neutropenia i przerwali leczenie z przyczyn innych niż neutropenia, wznowienie cotygodniowego kontrolowania nie jest konieczne — należy prowadzić kontrole jak przed przerwaniem leczenia, niezależnie od czasu trwania przerwy w leczeniu (tj. kontrolować raz w roku). W razie całkowitego przerwania leczenia, u pacjentów tych nie trzeba wykonywać kontroli co tydzień przez 4 tygodnie.

U pacjentów, którzy przyjmowali produkt leczniczy <nazwa własna> od 18 tygodni do 2 lat lub dłużej niż 2 lata, a w wywiadzie występowała u nich łagodna neutropenia, która nie prowadziła do przerwania leczenia, lub u pacjentów, u których przerwano leczenie na okres dłuższy niż 3 dni, jednak krótszy niż 4 tygodnie, należy co tydzień kontrolować wartości WBC+ ANC przez kolejne 6 tygodni. Jeśli nie wystąpią żadne zaburzenia hematologiczne, można przyjąć schemat monitorowania tych parametrów w odstępach nie dłuższych niż 4 tygodnie. Jeśli leczenie produktem leczniczym <nazwa własna> przerwano na 4 tygodnie lub dłużej, cotygodniowe kontrole są konieczne przez następne 18 tygodni leczenia, a dawkę należy ponownie ustalić metodą stopniowego zwiększania (patrz punkt 4.2 „Dawkowanie i sposób podawania”). W razie całkowitego przerwania leczenia, u pacjentów tych należy wykonywać kontrole co tydzień przez 4 tygodnie.

W poniższej tabeli 3 podsumowano sposób kontrolowania wartości ANC po przerwaniu leczenia produktem <nazwa własna>.

Tabela 3. Kontrolowanie wartości ANC po wznowieniu leczenia kłozapiną po uprzednim przerwaniu leczenia z innych (niehematologicznych) przyczyn

<u>Czas trwania leczenia przed przerwaniem</u>	<u>Epizody neutropenii przed przerwaniem leczenia</u>	<u>Czas trwania przerwy</u>	<u>Zalecany sposób kontrolowania wartości ANC</u>
<u>≥2 lata</u>	<u>Nie</u>	<u>Nieistotny</u>	<u>Harmonogram stosowany przed przerwaniem leczenia (tj. coroczna kontrola).</u>
<u>≥2 lata</u>	<u>Tak</u>	<u>Od 3 dni do <4 tygodni</u>	<u>Co tydzień przez 6 tygodni. Następnie, jeśli nie wystąpią żadne zaburzenia hematologiczne, kontrolować parametry</u>
<u>>18 tygodni – 2 lata</u>	<u>Tak lub nie</u>	<u>Od 3 dni do <4 tygodni</u>	

			<u>nie rzadziej niż co 4 tygodnie.</u>
<u>≥2 lata</u>	<u>Tak</u>	<u>≥4 tygodnie</u>	<u>Co tydzień przez następne 18 tygodni leczenia, następnie co miesiąc i ponownie ustalić dawkę, stopniowo ją zwiększając.</u>
<u>>18 tygodni – 2 lata</u>	<u>Tak lub nie</u>	<u>≥4 tygodnie</u>	

Inne środki ostrożności

[...]

Gorączka

Podczas leczenia produktem leczniczym <nazwa własna> u pacjentów może przez pewien czas występować podwyższona temperatura ciała, powyżej 38°C, najczęściej w ciągu 3 pierwszych tygodni leczenia. Gorączka ta jest zasadniczo łagodna. Czasami może być związana ze zwiększeniem lub zmniejszeniem ~~liczby leukocytów (WBC)~~ wartości ANC. Pacjentów z gorączką należy dokładnie przebadac, aby wykluczyć możliwość wystąpienia zakażenia lub agranulocytozy. W razie wystąpienia wysokiej gorączki należy rozważyć możliwość wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego (NMS). Jeśli rozpoznanie NMS się potwierdzi, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego <nazwa własna> i wdrożyć odpowiednie postępowanie medyczne.

[...]

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

[...]

Inne

[...]

Zgłaszano rzadkie, ale ciężkie przypadki napadów padaczkowych, w tym u pacjentów bez padaczki, oraz pojedyncze przypadki majaczenia, gdy produkt <nazwa własna> podawano z kwasem walproinowym. Działania te są prawdopodobnie wynikiem interakcji farmakodynamicznych, których mechanizm nie został jeszcze ustalony.

Jednoczesne leczenie kłozapiną i kwasem walproinowym może zwiększać ryzyko neutropenii. Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie kłozapiny z kwasem walproinowym, konieczne jest prowadzenie dokładnej obserwacji.

[...]

4.8 Działania niepożądane

[...]

Krew i układ chłonny

Ze stosowaniem produktu leczniczego <nazwa własna> wiąże się ryzyko granulocytopenii i agranulocytozy. Agranulocytoza zasadniczo ustępuje po zaprzestaniu leczenia, jednak może spowodować posocznicę i doprowadzić do zgonu pacjenta. Kontrolowanie liczby leukocytów (WBC) wartości ANC jest niezbędne ze względu na konieczność natychmiastowego przerwania leczenia, aby zapobiec zagrażającej życiu agranulocytozie (patrz punkt 4.4).

[...]

Ulotka dla pacjenta

1. Informacje ważne przed przyjęciem leku <nazwa własna>

[...]

Medyczne badania kontrolne i testy krwi

Przed rozpoczęciem stosowania leku <nazwa własna> lekarz przeprowadzi wywiad i zleci badania krwi w celu potwierdzenia prawidłowej liczby białych krwinek. Jest to ważne, ponieważ organizm pacjenta potrzebuje białych krwinek do zwalczania zakażeń.

Niezbędne jest wykonywanie regularnych badań krwi przed rozpoczęciem leczenia, w czasie leczenia oraz po zakończeniu stosowania leku <nazwa własna>.

- Lekarz poinformuje dokładnie, kiedy i gdzie należy wykonać badania. Lek <nazwa własna> może być stosowany tylko wtedy, gdy wynik morfologii krwi pacjenta jest prawidłowy.

- Lek <nazwa własna> może być przyczyną znacznego zmniejszenia liczby białych krwinek we krwi (agranulocytoza). Tylko regularne badania krwi mogą wykazać, że u pacjenta występuje ryzyko rozwoju agranulocytozy (patrz punkt 4).

- Należy wykonywać badania krwi raz w tygodniu przez pierwszych 18 tygodni leczenia. Następnie przez kolejne 34 tygodnie należy wykonywać badania przynajmniej raz na miesiąc.

- Po 12 miesiącach leczenia należy wykonywać badania krwi co 12 tygodni przez rok, a następnie — jeśli nie wykryto zmniejszenia liczby białych krwinek we krwi — co roku.

- Jeśli nastąpi zmniejszenie liczby białych krwinek we krwi, należy natychmiast przerwać stosowanie leku <nazwa własna>. Liczba białych krwinek powinna powrócić do wartości prawidłowej.

- Należy wykonywać badania krwi jeszcze 4 tygodnie po zakończeniu stosowania leku <nazwa własna> w przypadku całkowitego przerwania leczenia z przyczyn hematologicznych (np. agranulocytoza) lub w przypadku monitorowania przez <2 lata lub neutropenii w wywiadzie, która nie doprowadziła do przerwania leczenia.

[...]

3. Szczepionka przeciw ospie wietrznej (żywa); szczepionka przeciw odrze, śwince, różyczce i ospie wietrznej (żywa) – nowy aspekt dotyczący znanego ryzyka zapalenia mózgu (EPITT nr 20180)

1. Varilrix

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zapalenie mózgu

Po wprowadzeniu do obrotu szczepionek zawierających żywe, atenuowane wirusy ospy wietrznej zgłaszano przypadki zapalenia mózgu. W kilku przypadkach doszło do zgonu, zwłaszcza u pacjentów ze zmniejszoną odpornością (patrz punkt 4.3). Należy instruować osoby szczepione (lub ich rodziców) o konieczności niezwłocznego zwrócenia się o pomoc lekarską, jeśli u osoby szczepionej po szczepieniu wystąpią objawy świadczące o zapaleniu mózgu, takie jak utrata lub osłabienie świadomości, drgawki lub ataksja z jednoczesną gorączką i bólem głowy.

4.8 Działania niepożądane

Dane z okresu po wprowadzeniu do obrotu

Zaburzenia układu nerwowego: zapalenie mózgu*, incydent naczyniowo-mózgowy, napad drgawkowy, zapalenie mózdzku, objawy przypominające zapalenie mózdzku (w tym przemijające zaburzenie chodu i przemijająca ataksja)

* Patrz opis wybranych działań niepożądanych.

Opis wybranych działań niepożądanych

Po szczepieniu szczepionkami zawierającymi żywe, atenuowane wirusy ospy wietrznej obserwowano zapalenie mózgu. W kilku przypadkach wystąpił zgon, zwłaszcza u osób ze zmniejszoną odpornością (patrz punkt 4.4).

Ulotka dla pacjenta

4. Możliwe działania niepożądane

W związku z rutynowym podawaniem szczepionki Varilrix zgłoszono kilka przypadków wystąpienia następujących działań niepożądanych:

- po szczepieniu szczepionkami zawierającymi żywe, atenuowane wirusy ospy wietrznej obserwowano zakażenie lub zapalenie mózgu. W kilku przypadkach stan ten prowadził do zgonu, zwłaszcza u osób z osłabionym układem odpornościowym (jak podano w punkcie 2, szczepionki Varilrix nie należy nigdy stosować u pacjentów z osłabionym układem odpornościowym). Jeśli u zaszczepionego pacjenta nastąpi utrata lub osłabienie świadomości, drgawki lub utrata kontroli nad ruchami ciała, z jednoczesną gorączką i bólem głowy, należy natychmiast zwrócić się o pomoc lekarską, ponieważ mogą to być objawy zakażenia lub zapalenia mózgu. Należy poinformować lekarza lub farmaceutę, że pacjent otrzymał żywą, atenuowaną szczepionkę przeciwko ospie wietrznej;
- zakażenie lub zapalenie mózgu, rdzenia kręgowego i nerwów obwodowych powodujące przemijające trudności w chodzeniu (niestabilność) lub czasową utratę kontroli nad ruchami ciała oraz udar (uszkodzenie mózgu spowodowane przerwaniem dopływu krwi);

[„udar” należy zamieścić w osobnym punkcie]

- udar (uszkodzenie mózgu spowodowane przerwaniem dopływu krwi do niego);
- drgawki i napady padaczkowe;
- [...]

2. Varivax

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zapalenie mózgu

Po wprowadzeniu do obrotu szczepionek zawierających żywe, atenuowane wirusy ospy wietrznej zgłaszano przypadki zapalenia mózgu. W kilku przypadkach doszło do zgonu, zwłaszcza u pacjentów ze zmniejszoną odpornością (patrz punkt 4.3). Należy instruować osoby szczepione (lub ich rodziców) o konieczności niezwłocznego zwrócenia się o pomoc lekarską, jeśli u osoby szczepionej po szczepieniu wystąpią objawy świadczące o zapaleniu mózgu, takie jak utrata lub osłabienie przytomności, drgawki lub ataksja z jednoczesną gorączką i bólem głowy.

4.8 Działania niepożądane

Dane z nadzoru po wprowadzeniu do obrotu

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zapalenie mózgu^{*†}, zapalenie gardła, zapalenie płuc*, ospa wietrzna (wywołana przez szczep szczepionkowy), półpasiec^{*†}, aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych[†]

* Oznaczone działania niepożądane zgłaszane po podaniu (żywej) szczepionki przeciw ospie wietrznej (szczep Oka/Merck) są też skutkiem zakażenia wirusem ospy wietrznej typu dzikiego. Zgodnie z badaniami w ramach czynnego nadzoru po wprowadzeniu do obrotu i zgłoszeniami w ramach biernego nadzoru po wprowadzeniu do obrotu nie ma przesłanek wskazujących na zwiększone ryzyko poszczepiennego wystąpienia tych działań niepożądanych w porównaniu z ryzykiem w przypadku choroby wywołanej szczepem typu dzikiego (patrz punkt 5.1).

† Patrz punkt c.

c. Opis wybranych działań niepożądanych

Powikłania po ospie wietrznej

Zgłaszano występowanie powikłań po ospie wietrznej wywołanej przez szczep szczepionkowy u osób o zmniejszonej odporności i osób z prawidłową odpornością, w tym półpaśca oraz choroby uogólnionej, takiej jak aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i zapalenie mózgu. Po szczepieniu szczepionkami zawierającymi żywe, atenuowane wirusy ospy wietrznej obserwowano kilka przypadków zapalenia mózgu ze skutkiem śmiertelnym, zwłaszcza u osób ze zmniejszoną odpornością (patrz punkt 4.4).

Ulotka dla pacjenta

4. Możliwe działania niepożądane

Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania szczepionki VARIVAX po wprowadzeniu do obrotu obejmują:

- po szczepieniu szczepionkami zawierającymi żywe, atenuowane wirusy ospy wietrznej obserwowano zakażenie lub zapalenie mózgu. W kilku przypadkach stan ten prowadził do zgonu, zwłaszcza u osób z osłabionym układem odpornościowym (jak podano w punkcie 2, szczepionki Varivax nie należy nigdy stosować u pacjentów z osłabionym układem odpornościowym). Jeśli u zaszczepionego pacjenta nastąpi utrata lub osłabienie przytomności, drgawki lub utrata kontroli nad ruchami ciała z jednoczesną gorączką i bólem głowy, należy natychmiast zwrócić się o pomoc lekarską, ponieważ mogą to być objawy zakażenia lub zapalenia mózgu. Należy poinformować lekarza lub farmaceutę, że pacjent otrzymał żywą, atenuowaną szczepionkę przeciwko ospie wietrznej;
- choroby wpływające na układ nerwowy (mózg lub rdzeń kręgowy), takie jak wiotczenie mięśni twarzy i opadanie powiek po jednej stronie twarzy (porażenie Bella), niestabilne chodzenie, zawroty głowy, mrowienie lub drętwienie rąk i stóp, ~~zapalenie mózgu~~, zapalenie błon chroniących mózgu i rdzeń kręgowy niespowodowane zakażeniem bakteryjnym (aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych), omdlenie;
- [...]

3. Priorix Tetra

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zapalenie mózgu

W okresie po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki zapalenia mózgu występującego w związku ze stosowaniem żywych atenuowanych szczepionek przeciwko odrze, śwince, różyczce i ospie wietrznej. W kilku przypadkach doszło do zgonu, zwłaszcza u pacjentów ze zmniejszoną odpornością (patrz punkt 4.3). Należy instruować osoby szczepione (lub ich rodziców) o konieczności niezwłocznego zwrócenia się o pomoc lekarską, jeśli u osoby szczepionej po szczepieniu wystąpią objawy świadczące o zapaleniu mózgu, takie jak utrata lub osłabienie przytomności, drgawki lub ataksja z jednoczesną gorączką i bólem głowy.

4.8 Działania niepożądane

Dane z nadzoru po wprowadzeniu do obrotu

Zaburzenia układu nerwowego: zapalenie mózgu*±, zapalenie mózdzku, incydent naczyniowo-mózgowy, zespół Guillaina-Barrégo, poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, zapalenie nerwów obwodowych, objawy przypominające zapalenie mózdzku (w tym przemijające zaburzenie chodu i przemijająca ataksja)

* Oznaczone działania niepożądane zgłaszane po szczepieniu są też skutkiem zakażenia wirusem ospy wietrznej typu dzikiego. Nie ma przesłanek wskazujących na zwiększone ryzyko poszczepiennego wystąpienia tych działań niepożądanych w porównaniu z ryzykiem w przypadku choroby wywołanej szczepem typu dzikiego.

+ Patrz opis wybranych działań niepożądanych.

Opis wybranych działań niepożądanych

Po zaszczepieniu żywymi atenuowanymi szczepionkami przeciwko odrze, śwince, różyczce i ospie wietrznej obserwowano występowanie zapalenia mózgu. W kilku przypadkach zgłoszono zgon, zwłaszcza u osób ze zmniejszoną odpornością (patrz punkt 4.4).

Ulotka dla pacjenta

4 Możliwe działania niepożądane

W związku z rutynowym podawaniem szczepionek GlaxoSmithKline Biologicals przeciw odrze, śwince, różyczce lub ospie wietrznej zgłoszono kilka przypadków wystąpienia następujących działań niepożądanych:

- Po zaszczepieniu żywymi atenuowanymi szczepionkami przeciwko odrze, śwince, różyczce i ospie wietrznej obserwowano występowanie zakażenia lub zapalenia mózgu (zapalenie mózgu). W kilku przypadkach stan ten prowadził do zgonu, zwłaszcza u osób z osłabionym układem odpornościowym (jak podano w punkcie 2, szczepionki Priorix Tetra nie należy nigdy stosować u pacjentów z osłabionym układem odpornościowym). Jeśli u zaszczepionego pacjenta nastąpi utrata lub osłabienie świadomości, drgawki lub utrata kontroli nad ruchami ciała z jednoczesną gorączką i bólem głowy należy natychmiast zwrócić się o pomoc lekarską, ponieważ mogą to być objawy zakażenia lub zapalenia mózgu. Należy poinformować lekarza lub farmaceutę, że pacjent otrzymał szczepionkę Priorix Tetra;
- zakażenie lub zapalenie ~~mózgu~~, rdzenia kręgowego i nerwów obwodowych powodujące przejściowe trudności w chodzeniu (niestabilność) lub przejściową utratę kontroli nad ruchami ciała;
[„udar” i „zespół Guillaina-Barrégo” należy zamieścić w osobnych punktach]
- udar;
- zapalenie niektórych nerwów, ewentualnie przebiegające z uczuciem cierpienia lub utratą czucia bądź prawidłowej ruchomości (zespół Guillaina-Barrégo);
- ból stawów i mięśni;
- [...]

4. Proquad

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zapalenie mózgu

W okresie po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki zapalenia mózgu występującego w związku ze stosowaniem żywych atenuowanych szczepionek przeciwko odrze, śwince, różyczce i ospie wietrznej. W kilku przypadkach doszło do zgonu, zwłaszcza u pacjentów ze zmniejszoną odpornością (patrz punkt 4.3). Należy instruować osoby szczepione (lub ich rodziców) o konieczności niezwłocznego zwrócenia się o pomoc lekarską, jeśli u osoby szczepionej po szczepieniu wystąpią objawy świadczące o zapaleniu mózgu, takie jak utrata lub osłabienie przytomności, drgawki lub ataksja z jednoczesną gorączką i bólem głowy.

4.8 Działania niepożądane

b. Tabela zestawienia działań niepożądanych

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych*, zapalenie mózgu*, zapalenie najądrza, półpasiec*, zakażenie, odra, zapalenie jąder, zapalenie ślinianki przyusznej

* Patrz punkt c.

c. Opis wybranych działań niepożądanych

Powikłania po ospie wietrznej

Zgłaszano występowanie powikłań po ospie wietrznej wywołanej przez szczep szczepionkowy u osób o zmniejszonej odporności i osób z prawidłową odpornością, w tym półpasiec oraz choroba uogólniona taka jak aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i zapalenie mózgu. Po szczepieniu szczepionkami zawierającymi żywe, atenuowane wirusy ospy wietrznej obserwowano kilka przypadków zapalenia mózgu ze skutkiem śmiertelnym, zwłaszcza u osób ze zmniejszoną odpornością (patrz punkt 4.4).

Ulotka dla pacjenta

4 Możliwe działania niepożądane

Zgłaszano inne działania niepożądane po podaniu co najmniej jednego z następujących produktów: szczepionki ProQuad, wcześniejszych postaci jednoskładnikowych i skojarzonych szczepionek przeciw odrze, śwince i różyczce wytwarzanych przez Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ 07065, USA (dalej MSD), lub żywej szczepionki przeciw ospie wietrznej (Oka/Merck). Do tych zdarzeń niepożądanych należały:

- [...]
- Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych):
 - Po zaszczepieniu żywymi atenuowanymi szczepionkami przeciwko odrze, śwince, różyczce i ospie wietrznej obserwowano występowanie zakażenia lub zapalenia mózgu (zapalenie mózgu). W kilku przypadkach stan ten prowadził do zgonu, zwłaszcza u osób z osłabionym układem odpornościowym (jak podano w punkcie 2, szczepionki ProQuad nie należy nigdy stosować u pacjentów z osłabionym układem odpornościowym). Jeśli u zaszczepionego pacjenta nastąpi utrata lub osłabienie przytomności, drgawki lub utrata kontroli nad ruchami ciała z jednoczesną gorączką i bólem głowy, należy natychmiast zwrócić się o pomoc lekarską, ponieważ mogą to być objawy zakażenia lub zapalenia mózgu. Należy poinformować lekarza lub farmaceutę, że pacjent otrzymał szczepionkę ProQuad;
 - wybroczyny lub zasinienia podskórne, obrzęk jąder; mrowienie skóry, półpasiec; zapalenie mózgu; [...]