



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 August 2025¹
EMA/PRAC/240307/2025
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Novo besedilo informacij o zdravilu – izvlečki iz priporočil odbora PRAC o signalih

Sprejeto na seji odbora PRAC 7.–10. julija 2025

Besedilo informacij o zdravilu v tem dokumentu izvira iz dokumenta z naslovom „Priporočila odbora PRAC o signalih“, ki vsebuje celotno besedilo priporočil odbora PRAC za posodobitev informacij o zdravilu in nekatere splošne napotke za obdelavo signalov. Na voljo je na spletni strani o [priporočilih odbora PRAC o varnostnih signalih](#) (samo v angleščini).

Novo besedilo, ki ga je treba dodati v informacije o zdravilu, je podčrtano. Trenutno besedilo, ki ga je treba izbrisati, je prečrtano.

1. Ciltakabtagen avtolevcel; idekabtagen viklevcel; tisagenleklevcel – progresivna multifokalna levkoencefalopatija (št. EPITT 20153)

Kymriah

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Serološko testiranje

Zaenkrat ni izkušenj z izdelovanjem zdravila Kymriah pri bolnikih, ki so pozitivni na okužbo z virusom hepatitisa B (HBV), virusom hepatitisa C (HCV) ali virusom humane imunske pomanjkljivosti (virusom HIV).

Pred odvzemom celic za izdelavo zdravila je treba pri bolniku opraviti presejalno testiranje na okužbe z virusom hepatitisa B oziroma hepatitisa C in virusom HIV v skladu s kliničnimi smernicami. ~~Pri bolnikih, ki prejemajo zdravila, usmerjena proti limfocitom B, lahko pride do reaktivacije virusa hepatitisa B (HBV), ki lahko povzroči fulminantni hepatitis, odpoved jeter in smrt.~~

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



Reaktivacija virusov

Pri bolnikih, ki prejemajo zdravila, usmerjena proti limfocitom B, lahko pride do reaktivacije virusa hepatitisa B (HBV), kar lahko povzroči fulminantni hepatitis, odpoved jeter in smrt.

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Kymriah, ki so prejeli predhodno zdravljenje z drugimi imunosupresivnimi zdravili, so poročali o reaktivaciji virusa John Cunningham (JC), kar je privedlo do progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML). Poročali so o primerih s smrtnim izidom.

Abecma

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Reaktivacija virusov

[...]

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Abecma, ki so prejeli predhodno zdravljenje z drugimi imunosupresivnimi zdravili, so poročali o reaktivaciji virusa John Cunningham (JC), kar je privedlo do progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML).

Carvykti

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Reaktivacija virusov

[...]

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom CARVYKTI, ki so prejeli predhodno zdravljenje z drugimi imunosupresivnimi zdravili, so poročali o reaktivaciji virusa John Cunningham (JC), kar je privedlo do progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML). Poročali so o primerih s smrtnim izidom.

2. Klopabin – nov vidik znanega tveganja nevtropenije/agranulocitoze z morebitnim vplivom na ukrepe za zmanjšanje tveganja (št. EPITT 20141)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

1. IME ZDRAVILA

[...]

Zdravilo [Ime zdravila] lahko povzroči agranulocitozo. Njegova uporaba naj bo omejena na:

- **bolnike s shizofrenijo, ki se ne odzivajo na zdravljenje z antipsihotičnimi zdravili ali ga ne prenašajo,**

- oziroma bolnike s psihozo pri Parkinsonovi bolezni, kadar drugi načini zdravljenja niso uspešni (glejte točko 4.1).
- bolnike, ki imajo na začetku zdravljenja normalne levkocitne izvide (~~število levkocitov (WBC) $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($\geq 3,5 \times 10^9/\text{l}$) in absolutno število nevtrofilcev (ANC) $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($\geq 2,0 \times 10^9/\text{l}$)~~) in vrednosti nevtrofilcev (absolutno število nevtrofilcev (ANC)) $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) v splošni populaciji in $\geq 1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$) pri bolnikih s potrjeno benigno etnično nevtropenijo (BEN), in
- bolnike, pri katerih je mogoče redno spremljati ~~število levkocitov in absolutno število nevtrofilcev (ANC)~~, in sicer: enkrat na teden v prvih 18 tednih zdravljenja, nato pa vsaj enkrat na 4 tedne ves čas zdravljenja enkrat na mesec naslednjih 34 tednov (tj. do zaključka prvega leta zdravljenja). Če v prvem letu ni prišlo do nevtropenije, je treba po 12 mesecih pogostnost spremljanja ANC zmanjšati na enkrat na 12 tednov. Po 24 mesecih je treba ANC preveriti enkrat na leto, če v preteklih dveh letih ni prišlo do nevtropenije. Če se je med zdravljenjem pojavila blaga nevtropenija, ki je bila pozneje stabilizirana in/ali odpravljena, je treba spremljanje absolutnega števila nevtrofilcev izvajati enkrat na mesec ves čas zdravljenja. Če se pojavijo znaki ali simptomi okužbe (npr. povišana telesna temperatura, vneto grlo oziroma žrelo, razjede v ustih/žrelu), je treba nemudoma preveriti ANC. Pri starejših bolnikih in po dodajanju valprojske kisline klorzapinu, zlasti v začetnem obdobju zdravljenja, je treba razmisliti o dodatnem preverjanju ANC. Tako spremljanje je potrebno ves čas zdravljenja in še 4 tedne po popolni prekinitvi zdravljenja z zdravilom [ime zdravila]. (glejte poglavji 4.4 in 4.5)

Zdravniki, ki zdravilo predpisujejo, morajo dosledno upoštevati obvezne varnostne ukrepe. Ob vsakem kontrolnem pregledu je treba bolnika, ki prejema zdravilo [ime zdravila], opomniti, naj nemudoma obvesti lečečega zdravnika, če bi opazil kakršne koli začetne znake okužbe. Posebna pozornost je potrebna pri bolnikih, ki tožijo o težavah, podobnih gripi, kot sta zvišana telesna temperatura ali vneto žrelo oziroma grlo, in pri drugih znakih okužbe, ki bi lahko nakazovali nevtropenijo (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo [ime zdravila] je dovoljeno izdajati le pod strogim zdravniškim nadzorom v skladu z uradnimi priporočili.

[...]

4.2 Odmerjanje in način uporabe

[...]

Zdravljenje z zdravilom [ime zdravila] je dovoljeno uvesti samo bolnikom s ~~število levkocitov v krvi (WBC) $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) in z absolutnim številom nevtrofilcev (ANC) $\geq 152000/\text{mm}^3$ ($1,52 \times 10^9/\text{l}$)~~ ter znotraj okvira standardiziranih normalnih vrednosti.

[...]

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Agranulocitoza

Zdravilo [Ime zdravila] lahko povzroči agranulocitozo. Odkar je uvedeno spremljanje ~~določanje števila levkocitov (WBC) in absolutnega števila nevtrofilcev (ANC)~~, sta se pri bolnikih z začetkom razvoja agranulocitoze izrazito znižali pogostnost izražene agranulocitoze in umrljivost. Iz tega razloga so naslednji previdnostni ukrepi obvezni, izvajati pa jih je treba v skladu z uradnimi priporočili. Zaradi

tveganja, ki je povezano z zdravilom [ime zdravila], je uporaba tega zdravila omejena na bolnike, pri katerih je zdravljenje indicirano, kot je opisano v poglavju 4.1, poleg tega pa:

- imajo na začetku zdravljenja normalne levkocitne izvide (~~število levkocitov $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) in absolutno število nevtrofilcev $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$)~~) ter vrednosti nevtrofilcev (absolutno število nevtrofilcev (ANC)) $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) v splošni populaciji in $\geq 1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$) pri bolnikih s potrjeno benigno etnično nevtropenijo (BEN);
- in pri katerih je mogoče redno spremljati število levkocitov in absolutno število nevtrofilcev, in sicer: enkrat na teden v prvih 18 tednih zdravljenja, ~~nato pa vsaj enkrat na 4 tedne. Take spremljanje je potrebno ves čas zdravljenja in še 4 tedne po popolni prekinitvi zdravljenja z zdravilom [ime zdravila], nato pa enkrat na mesec v naslednjih 34 tednih. Po 12 mesecih, če v prvem letu ni prišlo do nevtropenije, je treba vrednosti ANC spremljati vsakih 12 tednov. Če v preteklih dveh letih ni prišlo do nevtropenije, je treba vrednosti ANC po 24 mesecih spremljati le enkrat na leto. Če se je med zdravljenjem pojavila blaga nevtropenija, ki je bila pozneje stabilizirana in/ali odpravljena, je treba spremljanje ANC izvajati enkrat na mesec ves čas zdravljenja.~~

Pred začetkom zdravljenja s klopazinom morajo bolniki opraviti preiskavo krvi (glejte pri navedbi "agranulocitoza") in telesni pregled ter zdravniku podati anamnezo. [...]

Zdravnik, ki zdravilo predpisuje, mora dosledno upoštevati obvezne varnostne ukrepe.

Pred začetkom zdravljenja mora zdravnik po svojih najboljših močeh preveriti, ali je pri bolniku že kdaj prišlo do tako hude neželene hematološke reakcije na klopazin, da je bilo treba prekiniti zdravljenje. Zdravnik sme predpisati samo toliko zdravila, kolikor ga bolnik potrebuje v obdobju med dvema preiskavama krvne slike.

Uporabo zdravila [ime zdravila] je treba takoj prekiniti, če se kadar koli v času zdravljenja ~~zniža~~ zniža ~~število levkocitov (WBC) pod $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$) ali pa absolutno število nevtrofilcev (ANC) pod $1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$)~~ zniža pod $1050/\text{mm}^3$ ($1,05 \times 10^9/\text{l}$). Bolniki, pri katerih je bilo treba prekiniti zdravljenje z zdravilom [ime zdravila] zaradi ~~znižanega števila levkocitov ali~~ znižanega absolutnega števila nevtrofilcev, ne smejo več prejemati zdravila [ime zdravila].

Ob vsakem kontrolnem pregledu je treba bolnika, ki prejema zdravilo [ime zdravila], opomniti, naj nemudoma obvesti lečečega zdravnika, če opazi kakršne koli začetne znake okužbe. Posebna pozornost je potrebna pri bolnikih, ki tožijo o težavah, podobnih gripi, kot sta zvišana telesna temperatura ali vneto žrelo oziroma grlo, in pri drugih znakih okužbe, ki bi lahko nakazovali nevtropenijo. Bolnike in njihove negovalce je treba poučiti, da morajo v primeru katerega od navedenih simptomov takoj poskrbeti za pregled krvne slike. Priporočeno je, da zdravniki, ki predpisujejo zdravilo, shranjujejo vse bolnikove izvide krvnih slik in uredijo vse, kar je potrebno, da tak bolnik v prihodnje ne bi pomotoma prejel zdravila [ime zdravila].

Bolnike z anamnezo primarne okvare kostnega mozga je primerno zdraviti samo, če koristi zdravljenja odtehtajo tveganje. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom [ime zdravila] jih mora natančno pregledati hematolog.

Bolnikom, ki imajo nizko število levkocitov zaradi benigne etnične nevtropenije (BEN), je treba posvetiti posebno pozornost. Pri takih bolnikih je dovoljeno začeti zdravljenje z zdravilom [ime zdravila] samo s privolitvijo hematologa (glejte poglavje »Bolniki z benigno etnično nevtropenijo (BEN)«).

Spremljanje Določanje števila levkocitov (WBC) in absolutnega števila nevtrofilcev (ANC)

Bolniku je treba določiti število levkocitov in opraviti diferencialno krvno sliko v 10 dneh pred začetkom zdravljenja z zdravilom [ime zdravila], s čimer je mogoče zagotoviti, da zdravilo [ime zdravila] prejmejo samo bolniki z normalnim številom levkocitov in normalnim absolutnim številom nevtrofilcev (s številom levkocitov $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) in z absolutnim številom nevtrofilcev $\text{ANC} \geq 201500/\text{mm}^3$ ($2,015 \times 10^9/\text{l}$)). V začetku zdravljenja z zdravilom [ime zdravila] je treba v prvih 18 tednih število levkocitov in absolutno število nevtrofilcev določati in ANC spremljati redno vsak teden, nato pa enkrat na mesec naslednjih 34 tednov. Po 12 mesecih, če v prvem letu ni prišlo do nevtropenije, je treba vrednosti ANC spremljati vsakih 12 tednov. Če v preteklih dveh letih ni bilo zgodovine nevtropenije, je treba vrednosti ANC po 24 mesecih spremljati le enkrat na leto. Če se je med zdravljenjem pojavila blaga nevtropenija, ki je bila pozneje stabilizirana in/ali odpravljena, je treba spremljanje absolutnega števila nevtrofilcev izvajati enkrat na mesec ves čas zdravljenja.

Spremljanje krvne slike je potrebno ves čas zdravljenja, kot je opisano zgoraj, in še 4 tedne po popolni preinitvi zdravljenja z zdravilom [ime zdravila] oziroma do normalizacije krvne slike (glejte odstavek "Znižano število levkocitov/znižano absolutno število nevtrofilcev"). Ob vsakem kontrolnem pregledu je treba bolnika opozoriti, da se mora posvetovati s svojim zdravnikom takoj, ko opazi znake kakršne koli okužbe, zvišano telesno temperaturo, vneto grlo oziroma žrelo ali druge gripi podobne simptome.

Če se pojavijo kakršni koli znaki ali simptomi okužbe, je treba nemudoma določiti število levkocitov in opraviti diferencialno krvno sliko.

Znižano število levkocitov/znižano absolutno število nevtrofilcev

Če med zdravljenjem z zdravilom [ime zdravila] zniža bodisi število levkocitov na vrednost med $3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) in $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$) ali absolutno število nevtrofilcev (ANC) pade na vrednost med $201500/\text{mm}^3$ ($2,015 \times 10^9/\text{l}$) in $151000/\text{mm}^3$ ($1,015 \times 10^9/\text{l}$), je treba hematološke preiskave izvajati vsaj dvakrat tedensko, dokler se bolnikovo število levkocitov in absolutno število nevtrofilcev ANC ne ustali na vrednosti v okviru $3000-3500/\text{mm}^3$ ($3,0-3,5 \times 10^9/\text{l}$) oziroma $10500-152000/\text{mm}^3$ ($1,05-12,50 \times 10^9/\text{l}$) ali več. Po stabilizaciji in/ali izboljšanju je treba spremljanje ANC izvajati enkrat na mesec v celotnem obdobju zdravljenja.

Uporabo zdravila [ime zdravila] je treba obvezno takoj preiniti, če se v času zdravljenja zniža bodisi število levkocitov pod $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$) ali pa absolutno število nevtrofilcev ANC zniža pod $10500/\text{mm}^3$ ($1,05 \times 10^9/\text{l}$).

V teh primerih je treba po prekinitvi zdravljenja vsak dan ~~določati število levkocitov in~~ opraviti diferencialno krvno sliko, bolnike pa opazovati glede morebitnih gripi podobnih simptomov ali drugih simptomov, ki bi lahko kazali na prisotnost okužbe. Hematološke izvide je priporočeno potrditi z dvakratnim določanjem krvne slike v dveh zaporednih dneh, vendar je treba zdravljenje z zdravilom [ime zdravila] prekiniti že po prvem izvidu krvne slike.

Po prekinitvi zdravljenja z zdravilom [ime zdravila] je treba spremljati hematološke izvide do hematološkega okrevanja.

Preglednica 1: Ukrepi, ki jih je treba izvajati pri dajanju zdravila [ime zdravila], odvisno od vrednosti ANC, pri splošni populaciji

Število krvnih celic		Potreben ukrep
število levkocitov/mm ³ (/l)	ANCsolutno število nevtrofilcev/mm ³ (/l)	
≥ 3500 ($\geq 3,5 \times 10^9$)	≥ 15200 ($\geq 12,50 \times 10^9$)	nadaljevanje zdravljenja <u>Nadaljujte zdravljenje</u> z zdravilom [ime zdravila].
med ≥ 3000 in < 3500 ($\geq 3,0 \times 10^9$ in $< 3,5 \times 10^9$)	10500–15200 ($1,05 \times 10^9$ – $12,50 \times 10^9$)	Nadaljevanje zdravljenja <u>Nadaljujte zdravljenje</u> z zdravilom [ime zdravila], preiskavo krvi mora zdravnik opraviti dvakrat na teden do stabilizacije ali izboljšanja <u>dvakrat na teden jemljite</u> vzorce krvi, dokler se število krvnih celic ne stabilizira ali poveča, nato pa <u>po stabilizaciji in/ali izboljšanju enkrat na mesec.</u>
< 3000 ($< 3,0 \times 10^9$)	< 10500 ($< 1,05 \times 10^9$)	Takojšnja prekinitev zdravljenja z zdravilom [ime zdravila]; preiskavo krvi mora zdravnik opraviti vsak dan do izboljšanja hematoloških nepravilnosti; prav tako mora bolnika spremljati glede okužb; tak bolnik ne sme več prejemati zdravila [ime zdravila] <u>Takoj prekinite zdravljenje z zdravilom [ime zdravila], dnevno jemljite vzorce krvi, dokler hematološka nepravilnost ni odpravljena, in spremljajte glede morebitnih okužb. Bolnik ne sme več prejeti tega zdravila.</u>

Če se po prekinitvi zdravljenja z zdravilom [ime zdravila] nadalje zniža bodisi število levkocitov pod $2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$) ali absolutno število nevtrofilcev zniža pod $1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$), mora zdravljenje bolnika prevzeti izkušen hematolog.

Bolniki z benigno etnično nevtropenijo (BEN)

Pri bolnikih s potrjeno BEN je prilagojeni prag ANC za začetek ali nadaljevanje zdravljenja s klozapinom $\text{ANC} \geq 1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$). Če je ANC med 500 in $999/\text{mm}^3$ ($0,5\text{--}0,9 \times 10^9/\text{l}$), je treba spremljanje izvajati dvakrat na teden. Če ANC pade pod $500/\text{mm}^3$ ($0,5 \times 10^9/\text{l}$), je treba zdravljenje s klozapinom prekiniti.

Preglednica 2: Ukrepi, ki jih je treba izvajati pri dajanju zdravila [ime zdravila], odvisno od ANC, pri bolnikih z BEN

<u>ANC/mm³ (/l)</u>	<u>Potreben ukrep</u>
<u>$\geq 1\,000$ ($\geq 1,0 \times 10^9$)</u>	<u>Nadaljujte zdravljenje z zdravilom [ime zdravila]</u>
<u>500–999 ($0,5 \times 10^9\text{--}0,9 \times 10^9$)</u>	<u>Nadaljujte z zdravljenjem z [ime zdravila], dvakrat na teden jemljite vzorce krvi, dokler se število krvnih celic ne stabilizira ali poveča, nato pa po stabilizaciji in/ali izboljšanju enkrat na mesec.</u>
<u>< 500 ($< 0,5 \times 10^9$)</u>	<u>Takoj prekinite zdravljenje z zdravilom [ime zdravila], dnevno jemljite vzorce krvi, dokler hematološka nepravilnost ni odpravljena, in spremljajte glede morebitnih okužb. Bolnik ne sme več prejeti tega zdravila.</u>

Prekinitve zdravljenja iz hematoloških razlogov

Bolniki, pri katerih je do prekinitve zdravljenja z zdravilom [ime zdravila] prišlo zaradi ~~znižanega števila levkocitov~~ ali znižanega absolutnega števila nevtrofilcev (glejte zgoraj), ne smejo nikoli več prejemati zdravila [ime zdravila].

Priporočeno je, da zdravniki, ki predpisujejo zdravilo, shranjujejo vse bolnikove izvide krvnih slik in uredijo vse, kar je potrebno, da tak bolnik ~~v prihodnje~~ ne bi pomotoma prejel zdravila. Bolnike je treba v primeru popolne prekinitve zdravljenja 4 tedne spremljati enkrat na teden.

Prekinitve zdravljenja iz drugih razlogov

Bolniki, ki so zdravilo [ime zdravila] jemali več kot ~~18 tednov~~ 2 leti brez anamneze nevtropenije in so zdravljenje prekinili zaradi vzrokov, ki niso nevtropenija, ne potrebujejo tedenskega režima spremljanja, temveč režim, uporabljen pred prekinitvijo zdravljenja, ne glede na trajanje prekinitve (tj. letne kontrole). V primeru popolne prekinitve zdravljenja teh bolnikov v naslednjih štirih tednih ni treba spremljati enkrat na teden.

Pri bolnikih, ki so zdravilo [ime zdravila] jemali od 18 tednov do 2 leti ali več kot 2 leti z anamnezo blage nevtropenije, ki ni povzročila prekinitve zdravljenja, ali bolnikih, pri katerih je bilo zdravljenje prekinjeno za več kot 3 dni, vendar manj kot 4 tedne, je treba ~~število levkocitov in~~ absolutno število nevtrofilcev določati enkrat tedensko še naslednjih 6 tednov. Če ne pride do hematoloških nepravilnosti, je nato spet mogoče spremljati krvno sliko v intervalih, ki niso daljši od 4 tednov. Če je bilo zdravljenje z zdravilom [ime zdravila] prekinjeno za 4 tedne ali dlje, je tedensko spremljanje potrebno še naslednjih 18 tednov zdravljenja, odmerik pa je treba ponovno titrirati (glejte poglavje 4.2 Odmerjanje in način uporabe). V primeru popolne prekinitve zdravljenja je treba te bolnike spremljati tedensko 4 tedne.

V spodnji preglednici 3 je povzeto spremljanje vrednosti ANC po prekinitvi zdravljenja z zdravilom [ime zdravila].

Preglednica 3: Spremljanje ANC ob ponovni uvedbi zdravljenja s klopazinom po prekinitvi zdravljenja iz drugih razlogov (ne hematoloških)

<u>Trajanje zdravljenja pred prekinitvijo</u>	<u>Epizode nevtropenije pred prekinitvijo</u>	<u>Trajanje prekinitve</u>	<u>Priporočeno spremljanje ANC</u>
<u>≥ 2 leti</u>	<u>Ne</u>	<u>Nepomembno</u>	<u>Časovni razpored, uporabljen pred prekinitvijo (tj. letne kontrole).</u>
<u>≥ 2 leti</u>	<u>Da</u>	<u>3 dni do < 4 tedne</u>	<u>Enkrat na teden 6 tednov. Nato, če se ne pojavi hematološka nepravilnost, spremljajte v časovnih presledkih, ki niso daljši od 4 tednov.</u>
<u>> 18 tednov – 2 leti</u>	<u>Da/ne</u>	<u>3 dni do < 4 tedne</u>	
<u>≥ 2 leti</u>	<u>Da</u>	<u>≥ 4 tedne</u>	<u>Enkrat na teden v naslednjih 18 tednih zdravljenja, nato pa enkrat na mesec, in ponovno titriranje odmerka.</u>
<u>> 18 tednov – 2 leti</u>	<u>Da/ne</u>	<u>≥ 4 tedne</u>	

Drugi previdnostni ukrepi

[...]

Zvišana telesna temperatura

Med zdravljenjem z zdravilom [ime zdravila] lahko pri bolnikih pride do prehodnega zvišanja telesne temperature nad 38 °C, najpogosteje v prvih 3 tednih zdravljenja. To zvišanje telesne temperature je

navadno benigno. V nekaterih primerih je lahko povezano z zvišanjem ali znižanjem števila levkocitov ANC. Bolnike z zvišano telesno temperaturo je treba skrbno pregledati in izključiti možnost okužbe ali razvoja agranulocitoze kot možnih vzrokov za zvišano telesno temperaturo. Pri zelo zvišani telesni temperaturi je treba pomisliti na možnost nevroleptičnega malignega sindroma (NMS). V primeru potrjene diagnoze nevroleptičnega malignega sindroma je treba takoj ukiniti zdravilo [ime zdravila] in uvesti ustrezne zdravstvene ukrepe. [...]

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

[...]

Drugo

[...]

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo [ime zdravila] skupaj z valprojsko kislino, obstajajo redka, a resna poročila o epileptičnih napadih, med drugim tudi o začetku epileptičnih napadov pri bolnikih brez epilepsije in o posameznih primerih delirija. Ti učinki so lahko posledica farmakodinamske interakcije, katere mehanizem ni ugotovljen.

Sočasno zdravljenje s klopazinom in valprojsko kislino lahko poveča tveganje za nevtropenijo. Če je potrebna sočasna uporaba klopazina z valprojsko kislino, je potrebno skrbno spremljanje.

[...]

4.8 Neželeni učinki

[...]

Kri in limfatični sistem

Zdravljenje z zdravilom [ime zdravila] je tesno povezano s tveganjem za razvoj granulocitopenije in agranulocitoze. Kljub temu, da po prenehanju zdravljenja agranulocitoza večinoma izzveni, se lahko zgodi tudi, da se razvije v sepso in konča s smrtjo. Ker je za preprečevanje razvoja življenjsko nevarne agranulocitoze potrebna takojšnja prekinitve zdravljenja, je spremljanje števila levkocitov v krvi ANC obvezno (glejte poglavje 4.4).

[...]

Navodilo za uporabo

1. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo <ime zdravila>

[...]

Zdravniški pregledi in preiskave krvi

Preden začnete jemati zdravilo [ime zdravila], vas bo zdravnik povprašal po vaših preteklih boleznih, opravili pa boste tudi preiskavo krvi, s čemer bo zdravnik preveril, ali je število levkocitov v vaši krvi

normalno. Določanje števila levkocitov v krvi je zelo pomembno, saj telo potrebuje levkocite v boju proti okužbam.

Poskrbite, da boste preiskave krvi redno opravljali pred začetkom, med potekom in po zaključku zdravljenja z zdravilom [ime zdravila].

- Zdravnik vam bo natančno razložil, kdaj in kje boste opravili preiskave krvi. Zdravilo [ime zdravila] smete jemati samo v primeru, da imate normalno krvno sliko.

- Zdravilo [ime zdravila] lahko povzroči resno zmanjšanje znižanje števila levkocitov v vaši krvi (agranulocitozo) in samo na podlagi rednih preiskav krvi lahko zdravnik ugotovi, če pri vas obstaja tveganje za razvoj agranulocitoze (glejte poglavje 4).

- V prvih 18 tednih zdravljenja je teba preiskave krvi opravljati enkrat na teden. ~~Kasneje~~ Nato so take preiskave potrebne vsaj enkrat na mesec naslednjih 34 tednov.

- Po 12 mesecih zdravljenja je treba preiskave krvi opravljati vsakih 12 tednov eno leto, nato pa enkrat na leto, če znižanje števila levkocitov v krvi ni bilo zaznano.

- Če se vam število levkocitov v krvi zniža, morate takoj prekiniti zdravljenje z zdravilom [ime zdravila]. Število levkocitov v krvi se mora po prekinitvi zdravljenja spet normalizirati.

- V primeru popolne prekinitve zdravljenja zaradi hematoloških razlogov (npr. agranulocitoze) ali v primeru trajanja spremljanja < 2 leti in/ali v primeru anamneze nevtropenije, ki ni povzročila prekinitve zdravljenja, Po zaključku zdravljenja z zdravilom [ime zdravila] morate opravljati preiskave krvi še ~~naslednje~~ 4 tedne po zaključku zdravljenja z zdravilom [ime zdravila].

[...]

3. Cepivo proti noricam (živo); cepivo proti ošpicam, mumpsu, rdečkam in noricam (živo) – nov vidik znanega tveganja za encefalitis (št. EPITT 20180)

1. Varilrix

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Encefalitis

Med uporabo živih oslavljenih cepiv proti noricam v obdobju trženja so poročali o encefalitisu. V nekaj primerih so bili opaženi smrtni izidi, zlasti pri bolnikih z oslavljenim imunskim sistemom (glejte poglavje 4.3). Cepljene osebe/starše je treba poučiti, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč, če se pri njih/njihovem otroku po cepljenju pojavijo simptomi, ki kažejo na encefalitis, kot so izguba ali zmanjšana stopnja zavesti, konvulzije ali ataksija, ki jih spremljata zvišana telesna temperatura in glavobol.

4.8 Neželeni učinki

Podatki iz obdobja trženja

Bolezni živčevja: encefalitis, cerebrovaskularni dogodek, epileptični napad, cerebelitis, simptomi, podobni cerebelitisu (vključno s prehodnimi motnjami hoje in prehodno ataksijo)*

* Glejte opis izbranih neželenih učinkov.

Opis izbranih neželenih učinkov

Po cepljenju z živimi oslavljenimi cepivi proti noricam je bil opažen encefalitis. V nekaj primerih so poročali o smrtnem izidu, zlasti pri osebah z oslavljenim imunskim sistemom (glejte poglavje 4.4).

Navodilo za uporabo

4 Možni neželeni učinki

Med rutinsko uporabo cepiva Varilrix so v nekaj primerih poročali o naslednjih neželenih učinkih:

- Po cepljenju z živimi oslavljenimi cepivi proti noricam so opazili okužbo ali vnetje možganov (encefalitis). V nekaj primerih je bila ta bolezen smrtna, zlasti pri ljudeh z oslavljenim imunskim sistemom (kot je navedeno v poglavju 2, se cepivo Varilrix ne sme uporabljati pri bolnikih z oslavljenim imunskim sistemom). Takoj poišcite zdravniško pomoč, če se pri vas ali vašem otroku pojavijo izguba zavesti ali zmanjšana raven zavesti, epileptični napadi ali izguba nadzora nad telesnimi gibi, ki jih spremljata zvišana telesna temperatura in glavobol, saj so to lahko znaki okužbe ali vnetja možganov. Obvestite zdravnika ali farmacevta, da ste vi ali vaš otrok prejeli živo oslajljeno cepivo proti noricam.
- okužba ali vnetje ~~možganov~~, hrbtenjače in perifernih živcev, kar povzročičasne težave pri hoji (nestabilnost) in/ali začasno izgubo nadzora nad telesnimi gibi, ~~kap (poškodba možganov, ki jo povzroči prekinitev oskrbe s krvjo).~~
[„možgansko kap“ je treba navesti v ločeni alineji]
- možganska kap (poškodba možganov, ki jo povzroči prekinitev oskrbe s krvjo).
- krči ali epileptični napadi.
- [...]

2. Varivax

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Encefalitis

Med uporabo živih oslavljenih cepiv proti noricam v obdobju trženja so poročali o encefalitisu. V nekaj primerih so bili opaženi smrtni izidi, zlasti pri bolnikih z oslavljenim imunskim sistemom (glejte poglavje 4.3). Cepljene osebe/starše je treba poučiti, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč, če se pri njih/njihovem otroku po cepljenju pojavijo simptomi, ki kažejo na encefalitis, kot so izguba ali zmanjšana stopnja zavesti, konvulzije ali ataksija, ki jih spremljata zvišana telesna temperatura in glavobol.

4.8 Neželeni učinki

Nadzor po dajanju na trg

*Infekcijske in parazitske bolezni: encefalitis**, faringitis, pljučnica*, norice (sev cepiva), herpes zoster**‡, aseptični meningitis‡*

* Ti izbrani neželeni učinki, o katerih so poročali pri cepivu proti noricam (živo) (sev Oka/Merck), so tudi posledica okužbe z divjim tipom noric. V aktivnih študijah nadzora po pridobitvi dovoljenja za promet ali v pasivnem poročanju o nadzoru po dajanju na trg ni znakov povečanega tveganja za te neželene učinke po cepljenju v primerjavi z divjim tipom bolezni (glejte poglavje 5.1).

† Glejte poglavje c.

c. Opis izbranih neželenih učinkov

Zapleti, povezani z noricami

Pri posameznikih z oslabljenim imunskim sistemom in posameznikih z normalnim imunskim odzivom so poročali o zapletih s cepilnim sevom virusa noric, vključno s herpes zostrom (pasovcem), in o širjenju bolezni, kot sta aseptični meningitis in encefalitis. Po cepljenju z živimi oslabljenimi cepivi proti noricam so opazili nekaj primerov encefalitisa s smrtnim izidom, zlasti pri osebah z oslabljenim imunskim sistemom (glejte poglavje 4.4).

Navodilo za uporabo

4 Možni neželeni učinki

Med neželenimi učinki, o katerih so poročali med uporabo cepiva VARIVAX v obdobju trženja, so:

- Po cepljenju z živimi oslabljenimi cepivi proti noricam so opazili okužbo ali vnetje možganov (encefalitis). V nekaj primerih je bila ta bolezen smrtna, zlasti pri ljudeh z oslabljenim imunskim sistemom (kot je navedeno v poglavju 2, se cepivo Varivax ne sme uporabljati pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom). Takoj poišcite zdravniško pomoč, če se pri vas ali vašem otroku pojavijo izguba zavesti ali zmanjšana raven zavesti, epileptični napadi ali izguba nadzora nad telesnimi gibi, ki jih spremljata povišana telesna temperatura in glavobol, saj so to lahko znaki okužbe ali vnetja možganov. Obvestite zdravnika ali farmacevta, da ste vi ali vaš otrok prejeli živo oslabljeno cepivo proti noricam.
- bolezni, ki prizadenejo živčni sistem (možgane in/ali hrbtenjačo), kot so ohlapne obrazne mišice in povešena veka na eni strani obraza (Bellova paraliza), nestabilna hoja, omotica, mravljinčenje ali odrevenelost rok in nog, ~~vnetje možganov (encefalitis)~~, vnetje ovojnic možganov in hrbtenjače, ki ga ne povzroča bakterijska okužba (aseptični meningitis), omedlevica
- [...]

3. Priorix Tetra

povzetek glavnih značilnosti zdravila

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Encefalitis

Med uporabo živih oslabljenih cepiv proti ošpicam, mumpsu, rdečkam in noricam v obdobju trženja so poročali o encefalitisu. V nekaj primerih so bili opaženi smrtni izidi, zlasti pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom (glejte poglavje 4.3). Cepljene osebe/starše je treba poučiti, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč, če se pri njih/njihovem otroku po cepljenju pojavijo simptomi, ki kažejo na encefalitis, kot so izguba ali zmanjšana stopnja zavesti, konvulzije ali ataksija, ki jih spremljata zvišana telesna temperatura in glavobol.

4.8 Neželeni učinki

Podatki iz obdobja po prihodu cepiva na trg

Bolezni živčevja: encefalitis*±, cerebelitis, cerebrovaskularni dogodek, Guillain Barréjev sindrom, transverzni mielititis, periferni nevritis, cerebelitisu podobni simptomi (vključno s prehodnimi motnjami hoje in prehodno ataksijo)

* Ti neželeni učinki, o katerih so poročali po cepljenju, so tudi posledica okužbe z divjim tipom virusa varicella-zoster (noric). Ni dokazov, da bi bilo tveganje za pojav teh neželenih učinkov po cepljenju večje od tveganja za njihov pojav kot posledice okužbe z divjim tipom virusa.

+ glejte opis izbranih neželenih učinkov.

Opis izbranih neželenih učinkov

Po cepljenju z živimi oslavljenimi cepivi proti ošpicam, mumpsu, rdečkam in noricam so opazili encefalitis. V nekaj primerih so poročali o smrtnem izidu, zlasti pri osebah z oslavljenim imunskim sistemom (glejte poglavje 4.4).

Navodilo za uporabo

4 Možni neželeni učinki

Med rutinskim cepljenjem s cepivi proti ošpicam, mumpsu, rdečkam ali noricam podjetja GlaxoSmithKline Biologicals so nekajkrat poročali o naslednjih neželenih učinkih:

- Po cepljenju z živimi oslavljenimi cepivi proti ošpicam, mumpsu, rdečkam in noricam so opazili okužbo ali vnetje možganov (encefalitis). V nekaj primerih je prišlo do smrti, zlasti pri ljudeh z oslavljenim imunskim sistemom (kot je navedeno v poglavju 2, se cepivo Priorix Tetra ne sme uporabljati pri bolnikih z oslavljenim imunskim sistemom). Takoj poiščite zdravniško pomoč, če se pri vas ali vašem otroku pojavijo izguba zavesti ali zmanjšana raven zavesti, epileptični napadi ali izguba nadzora nad telesnimi gibi, ki jih spremljata zvišana telesna temperatura in glavobol, saj so to lahko znaki okužbe ali vnetja možganov. Obvestite zdravnika ali farmacevta, da ste vi ali vaš otrok prejeli cepivo Priorix Tetra.
- okužba ali vnetje ~~možganov~~, hrbtenjače in perifernih živcev, kar povzročičasne težave pri hoji (nestabilnost) in/aličasno izgubo nadzora nad telesnimi gibi;
[„možgansko kap“ in „Guillain-Barréjev sindrom“ je treba navesti v ločenih alinejah]
- možganska kap
- vnetje nekaterih živcev, lahko z mravljinčenjem ali izgubo občutka ali normalnega gibanja (Guillain-Barréjev sindrom)
- bolečine v sklepih in mišicah
- [...]

4. Proquad

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Encefalitis

Med uporabo živih oslavljenih cepiv proti ošpicam, mumpsu, rdečkam in noricam v obdobju trženja so poročali o encefalitisu. V nekaj primerih so bili opaženi smrtni izidi, zlasti pri bolnikih z oslavljenim imunskim sistemom (glejte poglavje 4.3). Cepljene osebe/starše je treba poučiti, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč, če se pri njih/njihovem otroku po cepljenju pojavijo simptomi, ki kažejo na

encefalitis, kot so izguba ali zmanjšana stopnja zavesti, konvulzije ali ataksija, ki jih spremljata zvišana telesna temperatura in glavobol.

4.8 Neželeni učinki

b. Seznam neželenih učinkov v preglednici

Infekcijske in parazitske bolezni: Aseptični meningitis*, encefalitis*, epididimitis, herpes zoster*, okužba, ošpice, orhitis, parotitis

* Glejte poglavje c.

c. Opis izbranih neželenih učinkov

Zapleti, povezani z noricami

Pri posameznikih z oslabljenim imunskim sistemom in posameznikih z normalnim imunskim odzivom so poročali o zapletih s cepilnim sevom virusa noric, vključno s herpes zostrom (pasovcem), in o širjenju bolezni kot sta aseptični meningitis in encefalitis. Po cepljenju z živimi oslabljenimi cepivi proti noricam so opazili nekaj primerov encefalitisa s smrtnim izidom, zlasti pri osebah z oslabljenim imunskim sistemom (glejte poglavje 4.4).

Navodilo za uporabo

4 Možni neželeni učinki

O drugih neželenih učinkih so poročali pri uporabi vsaj enega od naslednjih cepiv: cepiva ProQuad, prejšnjih oblik enovalentnih in kombiniranih cepiv proti ošpicam, mumpsu in rdečkam proizvajalca Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ 07065, ZDA (v nadaljevanju MSD), ali cepiva z živim virusom noric (Oka/Merck). Ti neželeni učinki so:

- [...]
- Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):
 - Po cepljenju z živimi oslabljenimi cepivi proti ošpicam, mumpsu, rdečkam in noricam so opazili okužbo ali vnetje možganov (encefalitis). V nekaj primerih je bila ta bolezen smrtna, zlasti pri ljudeh z oslabljenim imunskim sistemom (kot je navedeno v poglavju 2, se cepivo ProQuad ne sme uporabljati pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom). Takoj poiščite zdravniško pomoč, če se pri vas ali vašem otroku pojavijo izguba zavesti ali zmanjšana raven zavesti, epileptični napadi ali izguba nadzora nad telesnimi gibi, ki jih spremljata zvišana telesna temperatura in glavobol, saj so to lahko znaki okužbe ali vnetja možganov. Obvestite zdravnika ali farmacevta, da ste vi ali vaš otrok prejeli cepivo ProQuad.
 - nenavadna krvavitev ali modrice na koži, oteklina mod; mravljinčenje v koži, herpes zoster (pasovec); ~~vnetje možganov (encefalitis)~~; [...]