



20 August 2025¹
EMA/PRAC/240305/2025
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Text nou în informațiile referitoare la produs – Extrase din recomandările PRAC privind semnalele

Adoptat la reuniunea PRAC din 7-10 iulie 2025

Textul informațiilor referitoare la produs din acest document este extras din documentul intitulat „Recomandările PRAC privind semnalele”, care conține textul integral al recomandărilor PRAC pentru actualizarea informațiilor referitoare la produs, precum și câteva indicații generale privind abordarea semnalelor. Acesta se găsește pe pagina web dedicată [recomandărilor PRAC privind semnalele de siguranță](#) (numai în engleză).

Textul nou de adăugat la informațiile referitoare la produs este subliniat. Textul actual care trebuie eliminat este ~~șăi~~.

1. Ciltacabtagen autoleucel; idecabtagen vicleucel; tisagenlecleucel – Leucoencefalopatie multifocală progresivă (EPITT nr. 20153)

Kymriah

Rezumatul caracteristicilor produsului

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Testare serologică

În prezent, nu există experiență privind fabricarea Kymriah pentru pacienții care au fost testați pozitivi la HBV, HCV și HIV.

Screening-ul pentru HBV, HCV și HIV trebuie efectuat în conformitate cu recomandările clinice înainte de recoltarea celulelor pentru fabricarea medicamentului. ~~Reactivarea virusului hepatitei B (HBV) poate avea loc la pacienții tratați cu medicamentele direcționate împotriva celulelor B și poate duce la hepatită fulminantă, insuficiență hepatică și deces.~~

Reactivare virală

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



Reactivarea virusului hepatitei B (HBV) poate avea loc la pacienții tratați cu medicamentele direcționate împotriva celulelor B și poate duce la hepatită fulminantă, insuficiență hepatică și deces.

Reactivarea virusului John Cunningham (JC), care cauzează leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP), a fost raportată la pacienți tratați cu Kymriah care au utilizat anterior tratament cu alte medicamente imunosupresoare. S-au raportat cazuri cu evoluție letală.

Abecma

Rezumatul caracteristicilor produsului

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reactivare virală

[...]

Reactivarea virusului John Cunningham (JC), care cauzează leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP), a fost raportată la pacienți tratați cu Abecma care au utilizat anterior tratament cu alte medicamente imunosupresoare.

Carvykti

Rezumatul caracteristicilor produsului

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reactivare virală

[...]

Reactivarea virusului John Cunningham (JC), care cauzează leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP), a fost raportată la pacienți tratați cu CARVYKTI care au utilizat anterior tratament cu alte medicamente imunosupresoare. S-au raportat cazuri cu evoluție letală.

2. Clozapină – Aspect nou al riscului cunoscut de neutropenie/agranulocitoză cu impact potențial asupra măsurilor de reducere la minimum a riscurilor (EPITT nr. 20141)

Rezumatul caracteristicilor produsului

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

[...]

[Denumirea medicamentului] poate cauza agranulocitoză. Administrarea sa trebuie limitată la pacienții:

- **cu schizofrenie care nu răspund sau nu tolerează tratamentul cu medicamente antipsihotice,**

- sau cu psihoze în cadrul bolii Parkinson, când alte scheme terapeutice au fost ineficace (vezi pct. 4.1)
- care au inițial un număr normal de leucocite (WBC) (număr de leucocite $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($\geq 3,5 \times 10^9/\text{l}$) și NAN $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($\geq 2,0 \times 10^9/\text{l}$)) și de neutrofile (numărul absolut de neutrofile, NAN) $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) la populația generală și $\geq 1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$) la pacienții cu neutropenie etnică benignă (BEN) confirmată și
- la care determinarea periodică a numărului de leucocite (WBC) și a numărului absolut de neutrofile (NAN) poate fi efectuată astfel: săptămânal în primele 18 săptămâni de tratament, și ulterior la interval de cel puțin 4 săptămâni în cursul întregului ciclu de tratament apoi lunar în următoarele 34 de săptămâni (adică până la finalizarea primului an de tratament). După 12 luni, dacă nu a existat niciun istoric de neutropenie în primul an, monitorizarea NAN trebuie efectuată doar o dată la 12 săptămâni. După 24 de luni, NAN trebuie determinat o dată pe an, cu condiția să nu fi existat antecedente de neutropenie în ultimii doi ani. Dacă în timpul tratamentului a apărut neutropenie ușoară, care a fost ulterior stabilizată și/sau s-a remis, monitorizarea NAN trebuie efectuată lunar pe toată durata tratamentului. NAN trebuie determinat imediat dacă apar semne sau simptome de infecție (de exemplu febră, durere în gât, ulceratii la nivelul gurii/gâtului). Trebuie avută în vedere o determinare mai frecventă a NAN la pacienții mai în vârstă și după adăugarea de acid valproic la terapia cu clozapină, în special în perioada de inițiere a tratamentului. Monitorizarea trebuie continuată pe toată durata tratamentului și timp de 4 săptămâni după întreruperea definitivă a tratamentului cu [denumirea medicamentului] (vezi pct. 4.4 și 4.5)

Medicii care prescriu medicamentul trebuie să respecte în întregime măsurile necesare de precauție. La fiecare consultație, pacientului căruia i se administrează [denumirea medicamentului] trebuie să i se reamintească să se adreseze imediat medicului curant dacă apare orice fel de infecție. Trebuie acordată o atenție deosebită simptomelor asemănătoare gripei, cum sunt febra sau durerile în gât, și altor semne de infecție, care pot indica neutropenia.

[Denumirea medicamentului] trebuie eliberat sub strictă supraveghere medicală, în conformitate cu recomandările oficiale.

[...]

4.2 Doze și mod de administrare

[...]

Inițierea tratamentului cu [denumirea medicamentului] trebuie limitată doar la pacienții cu număr de leucocite (WBC) $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) și număr absolut de neutrofile $\geq 152000/\text{mm}^3$ ($1,52 \times 10^9/\text{l}$), în limitele normale standard.

[...]

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Agranulocitoză

[Denumirea medicamentului] poate cauza agranulocitoză. Incidența agranulocitozei și rata decesului la cei care dezvoltă agranulocitoză au scăzut marcant odată cu instituirea monitorizării numărului de

~~leucocite și a numărului absolut de neutrofile.~~ Prin urmare, următoarele măsuri de precauție sunt obligatorii și trebuie efectuate în concordanță cu recomandările oficiale. Din cauza riscurilor asociate cu [denumirea medicamentului], administrarea lui este limitată la pacienții la care este indicat tratamentul conform descrierii de la pct. 4.1 (Indicații terapeutice) și:

- care au inițial un număr normal de leucocite [~~WBC $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($\geq 3,5 \times 10^9/\text{l}$) și NAN $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($\geq 2,0 \times 10^9/\text{l}$)~~] și neutrofile (numărul absolut de neutrofile, NAN) $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) în cazul populației generale și $\geq 1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$) la pacienții cu neutropenie etnică benignă (BEN) confirmată și
- la care determinarea periodică a numărului de leucocite și a numărului absolut de neutrofile poate fi efectuată săptămânal, în primele 18 săptămâni, și apoi la intervale de cel puțin 4 săptămâni. Monitorizarea trebuie continuată pe toată durata tratamentului și 4 săptămâni după întreruperea completă a [denumirea medicamentului] apoi lunar în următoarele 34 de săptămâni. După 12 luni, dacă nu a existat niciun episod de neutropenie în primul an, NAN trebuie monitorizat o dată la 12 săptămâni. După 24 de luni, dacă în ultimii doi ani nu a existat niciun episod de neutropenie, NAN trebuie determinat o dată pe an. Dacă în timpul tratamentului a apărut neutropenie ușoară, care a fost ulterior stabilizată și/sau s-a remis, monitorizarea NAN trebuie efectuată lunar pe toată durata tratamentului.

Înainte de începerea tratamentului cu clozapină, trebuie efectuată hemoleucograma (vezi „agranulocitoză”), o anamneză și un examen clinic. [...]

Medicii care prescriu medicamentul trebuie să respecte în întregime măsurile necesare de precauție.

Înainte de începerea tratamentului, medicii trebuie să se asigure, atât cât este posibil, că pacientul nu a avut anterior o reacție adversă hematologică la clozapină, care să necesite întreruperea tratamentului. Prescripțiile medicale nu se eliberează pentru perioade mai lungi decât intervalul dintre două hemoleucograme.

Întreruperea imediată a [denumirea medicamentului] este obligatorie dacă fie numărul de leucocite (WBC) este mai mic de $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$), fie dacă numărul absolut de neutrofile (NAN) este mai mic de $10500/\text{mm}^3$ ($1,05 \times 10^9/\text{l}$) în orice moment pe durata tratamentului cu [denumirea medicamentului].

[denumirea medicamentului] nu se readministrează la pacienții la care utilizarea [denumirea medicamentului] a fost întreruptă din cauza scăderii WBC sau din cauza NAN redus.

La fiecare consultație, pacientului căruia i se administrează [denumirea medicamentului] trebuie să i se reamintească să se adreseze imediat medicului curant dacă apare orice fel de infecție. Trebuie acordată atenție specială manifestărilor asemănătoare gripei, cum sunt febra sau durerile în gât, și altor manifestări de infecție, care pot fi semne de neutropenie. Pacienții și aparținătorii care îi îngrijesc trebuie informați că, în eventualitatea apariției vreunui dintre aceste simptome, pacienții trebuie să efectueze imediat o hemoleucogramă. Medicii care prescriu medicamentul sunt încurajați să păstreze o evidență a rezultatelor hemoleucogramelor tuturor pacienților și să ia măsurile necesare pentru a preveni o readministrare accidentală în viitor la acești pacienți.

Pacienții cu antecedente de tulburări primare ale măduvei osoase pot fi tratați numai dacă beneficiul terapeutic depășește riscul. Aceștia trebuie examinați cu atenție de hematolog înainte de începerea tratamentului cu [denumirea medicamentului].

Pacienților cu neutropenie etnică benignă (BEN) trebuie să li se acorde o atenție specială și tratamentul cu [denumirea medicamentului] poate fi început cu acordul hematologului [vezi pct. „Pacienți cu neutropenie etnică benignă (BEN)”].

Monitorizarea numărului de leucocite (WBC) și a numărului absolut de neutrofile (NAN)

Trebuie determinată ~~WBC~~ și formula leucocitară cu 10 zile înainte de inițierea tratamentului cu [denumirea medicamentului], pentru a asigura faptul că numai pacienților cu ~~WBC și NAN normale~~ ~~leucocite $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$)~~ și ~~NAN $> 201500/\text{mm}^3$ ($12,50 \times 10^9/\text{l}$)~~ li se va administra medicamentul. După inițierea tratamentului cu [denumirea medicamentului], ~~WBC și NAN~~ trebuie monitorizat săptămânal în primele 18 săptămâni și apoi cel puțin la intervale de patru săptămâni, apoi lunar în următoarele 34 de săptămâni. După 12 luni, dacă nu a existat niciun episod de neutropenie în primul an, NAN trebuie monitorizat o dată la 12 săptămâni. După 24 de luni, dacă în ultimii doi ani nu a existat niciun episod de neutropenie, NAN trebuie determinat o dată pe an. Dacă în timpul tratamentului a apărut neutropenie ușoară, care a fost ulterior stabilizată și/sau s-a remis, monitorizarea NAN trebuie efectuată lunar pe toată durata tratamentului.

Monitorizarea trebuie continuată pe toată durata tratamentului, așa cum s-a specificat anterior, și timp de 4 săptămâni după întreruperea completă a administrării [denumirea medicamentului] sau până când a apărut recuperarea hematologică (vezi mai jos ~~WBC/NAN~~ redus). La fiecare consultație, pacientului i se va reaminti să ia imediat legătura cu medicul curant când apare orice fel de infecție, febră, durere în gât sau alte simptome asemănătoare gripei.

Trebuie determinate ~~ă~~ imediat ~~WBC~~ și formula leucocitară dacă apar simptome sau semne ale unei posibile infecții.

~~WBC/NAN~~ redus

Dacă, în timpul tratamentului cu [denumirea medicamentului], ~~fie WBC scade între $3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) și $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$), fie NAN scade între $201500/\text{mm}^3$ ($12,50 \times 10^9/\text{l}$) și $151000/\text{mm}^3$ ($1,01,5 \times 10^9/\text{l}$)~~, trebuie efectuate evaluări hematologice de cel puțin două ori pe săptămână, până când ~~WBC și NAN~~ se stabilizează în intervalul ~~$3000-3500/\text{mm}^3$ ($3,0-3,5 \times 10^9/\text{l}$), respectiv $10500-152000/\text{mm}^3$ ($1,05-12,50 \times 10^9/\text{l}$)~~ sau mai mult. După stabilizare și/sau remitere, monitorizarea NAN trebuie efectuată lunar pe toată durata tratamentului.

Întreruperea imediată a tratamentului cu [denumirea medicamentului] este obligatorie dacă ~~WBC~~ este mai mic de ~~$3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$)~~ sau dacă NAN este mai mic de ~~$10500/\text{mm}^3$ ($1,05 \times 10^9/\text{l}$)~~ în timpul tratamentului cu [denumirea medicamentului].

~~Fo~~~~WBC și formula leucocitară~~ Formula leucocitară trebuie determinată zilnic, iar pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru a se depista simptome asemănătoare gripei sau alte simptome sugestive pentru infecție. Se recomandă ca valorile hematologice să fie confirmate prin efectuarea a două

hemoleucograme, în două zile consecutive; totuși, administrarea [denumirea medicamentului] trebuie întreruptă după prima hemoleucogramă.

După întreruperea [denumirea medicamentului] este necesară o evaluare hematologică, până când apare recuperarea hematologică.

Tabelul 1. Acțiuni care trebuie întreprinse cu [denumirea medicamentului] în funcție de valorile NAN în cazul populației generale

Hemoleucograma		Acțiunea necesară
WBC/mm ³ (/l)	NAN/mm ³ (/l)	
≥ 3500 (≥3,5×10 ⁹)	≥ 152000 (≥12,50×10 ⁹)	Se continuă tratamentul cu [denumirea medicamentului]
3000–3500 (3,0×10 ⁹ – 3,5×10 ⁹)	10500–152000 (1,05×10 ⁹ – 12,50×10 ⁹)	Se continuă tratamentul cu [denumirea medicamentului], teste hematologice de două ori pe săptămână, până când valorile sunt stabile sau în creștere, apoi lunar după stabilizare și/sau remitere.
<3000 (<3,0×10 ⁹)	<10500 (<1,05×10 ⁹)	Întreruperea imediată a tratamentului cu [denumirea medicamentului], teste hematologice zilnice până la remiterea tulburărilor hematologice, monitorizarea pentru infecții. Nu se mai administrează medicamentul.

Dacă administrarea [denumirea medicamentului] a fost întreruptă și ~~apare o scădere ulterioară a WBC,~~ ajungând sub 2000/mm³

(2,0×10⁹/l) sau NAN scade sub 1000/mm³ (1,0×10⁹/l), în această situație, tratamentul va fi condus de un specialist hematolog cu experiență.

Pacienți cu neutropenie etnică benignă (BEN)

La pacienții cu BEN confirmată, pragul NAN ajustat pentru inițierea sau continuarea tratamentului cu clozapină este NAN ≥ 1000/mm³ (1,0 × 10⁹/l). Dacă NAN are valori cuprinse între 500 și 999/mm³ (0,5–0,9×10⁹/l), monitorizarea trebuie efectuată de două ori pe săptămână. Tratamentul cu clozapină trebuie întrerupt dacă NAN scade sub 500/mm³ (0,5×10⁹/l).

Tabelul 2. Acțiuni care trebuie întreprinse cu [denumirea medicamentului] în funcție de valorile NAN pentru pacienții cu BEN

NAN/mm ³ (/l)	Acțiunea necesară
≥ 1000 ($\geq 1,0 \times 10^9$)	Se continuă tratamentul cu [denumirea medicamentului]
500-999 ($0,5 \times 10^9$ - $0,9 \times 10^9$)	Se continuă tratamentul cu [denumirea medicamentului], teste hematologice de două ori pe săptămână până când valorile sunt stabile sau în creștere, apoi lunar după stabilizare și/sau remitere.
< 500 ($< 0,5 \times 10^9$)	Întreruperea imediată a tratamentului cu [denumirea medicamentului], teste hematologice zilnice până la remiterea tulburărilor hematologice, monitorizarea pentru infecții. Nu se mai administrează medicamentul.

Întreruperea tratamentului din motive hematologice

[denumirea medicamentului] nu trebuie readministrat la pacienții la care utilizarea [denumirea medicamentului] a fost întreruptă din cauza scăderii WBC sau NAN redus (vezi mai sus).

Medicii care prescriu medicamentul sunt încurajați să păstreze o evidență a rezultatelor hemoleucogramelor tuturor pacienților și să ia măsurile necesare pentru a preveni o readministrare accidentală în viitor la acești pacienți. În cazul întreruperii complete a tratamentului, pacienții trebuie monitorizați săptămânal timp de 4 săptămâni.

Întreruperea tratamentului din alte motive

La pacienții care au utilizat [denumirea medicamentului] mai mult de ~~18 săptămâni~~ doi ani, fără episoade de neutropenie și la care s-a întrerupt tratamentul din cauze diferite de neutropenie, nu este necesar ca monitorizarea să fie efectuată conform programului săptămânal, ci conform programului utilizat înainte de întrerupere, indiferent de durata întreruperii (adică, controale anuale). În cazul întreruperii complete a tratamentului, acești pacienți nu trebuie monitorizați săptămânal timp de 4 săptămâni.

La pacienții care au utilizat [denumirea medicamentului] între 18 săptămâni și 2 ani sau timp de peste 2 ani, cu episoade de neutropenie ușoară, care nu a dus la întreruperea tratamentului sau la pacienții al căror tratament a fost întrerupt mai mult de 3 zile, dar sub 4 săptămâni, NAN trebuie determinat a WBC și-a o dată pe săptămână, timp de încă 6 săptămâni. Dacă nu apar modificări hematologice, monitorizarea se poate rezuma la intervale de maximum 4 săptămâni. Dacă tratamentul cu [denumirea medicamentului] a fost întrerupt timp de 4 săptămâni sau mai mult, este necesară monitorizarea săptămânală pentru următoarele 18 săptămâni de tratament, iar doza trebuie ajustată (vezi pct. 4.2

Doze și mod de administrare). În cazul întreruperii complete, pacienții respectivi trebuie monitorizați săptămânal timp de 4 săptămâni.

Tabelul 3 de mai jos sintetizează monitorizarea NAN după întreruperea tratamentului cu [denumirea medicamentului].

Tabelul 3. Monitorizarea NAN la reluarea administrării clozapinei după întreruperea tratamentului din alte motive (nu hematologice)

<u>Durata tratamentului înainte de întrerupere</u>	<u>Episoade de neutropenie înainte de întrerupere</u>	<u>Durata întreruperii</u>	<u>Monitorizarea NAN recomandată</u>
<u>≥ doi ani</u>	<u>Nu</u>	<u>Irelevantă</u>	<u>Calendarul utilizat înainte de întrerupere (controale anuale).</u>
<u>≥ doi ani</u>	<u>Da</u>	<u>între 3 zile și < 4 săptămâni</u>	<u>Săptămânal, timp de 6 săptămâni. După această perioadă, dacă nu apar modificări hematologice, se monitorizează la intervale de maximum 4 săptămâni.</u>
<u>Între > 18 săptămâni și doi ani</u>	<u>Da/Nu</u>	<u>între 3 zile și < 4 săptămâni</u>	
<u>≥ doi ani</u>	<u>Da</u>	<u>≥ 4 săptămâni</u>	<u>Săptămânal în următoarele 18 săptămâni de tratament, apoi lunar, iar doza trebuie ajustată.</u>
<u>Între > 18 săptămâni și doi ani</u>	<u>Da/Nu</u>	<u>≥ 4 săptămâni</u>	

Alte precauții

[...]

Febră

În timpul tratamentului cu [denumirea medicamentului], pacienții pot avea creșteri tranzitorii ale temperaturii peste 38 °C, cu incidența maximă în primele 3 săptămâni de tratament. Această febră este în general benignă. Ocazional, poate fi asociată cu creșterea sau scăderea ~~WBC~~ NAN. Pacienții cu febră trebuie evaluați cu atenție, pentru a exclude posibilitatea unei infecții sau apariția agranulocitozei. În prezența febrei mari trebuie luată în considerare posibilitatea unui sindrom neuroleptic malign (SNM). Dacă se confirmă diagnosticul SNM, administrarea [denumirea medicamentului] trebuie întreruptă imediat și trebuie instituite măsurile medicale adecvate.

[...]

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

[...]

Alte interacțiuni

[...]

Au fost raportate rar crize epileptice severe, incluzând declanșarea crizelor la pacienți non-epileptici și cazuri izolate de delir atunci când [denumirea medicamentului] a fost administrat concomitent cu acidul valproic. Aceste reacții sunt posibile din cauza unei interacțiuni farmacodinamice, al cărei mecanism nu a fost determinat.

Tratamentul concomitent cu clozapină și acid valproic poate crește riscul de neutropenie. Dacă este necesară utilizarea concomitentă a clozapinei cu acid valproic, este necesară o monitorizare atentă.

[...]

4.8 Reacții adverse

[...]

Tulburări hematologice și limfatice

Dezvoltarea granulocitopeniei și agranulocitozei este un risc asociat tratamentului cu [denumirea medicamentului]. Cu toate că este în general reversibilă la întreruperea tratamentului, agranulocitoza poate determina septicemie, cu potențial letal. Deoarece este necesară întreruperea imediată a tratamentului pentru a preveni apariția agranulocitozei, care pune viața în pericol, este obligatorie monitorizarea numărului ~~de leucocite WBC~~ absolut de neutrofile (NAN) (vezi pct. 4.4).

[...]

Prospectul

1. Ce trebuie să știți înainte să luați <denumirea medicamentului>

[...]

Examinări medicale și analize de sânge

Înainte de a începe tratamentul cu [denumirea medicamentului], medicul dumneavoastră vă va întreba despre antecedentele dumneavoastră medicale și vă va face analize de sânge, pentru a se asigura că aveți un număr normal de leucocite. Este important să se determine acest lucru, pentru că organismul dumneavoastră are nevoie de leucocite pentru a combate infecțiile.

Asigurați-vă că, înainte de a începe tratamentul, în timpul tratamentului și după încetarea tratamentului cu [denumirea medicamentului], faceți periodic analize de sânge.

- Medicul dumneavoastră vă va spune exact când și unde să faceți aceste analize. [Denumirea medicamentului] poate fi administrat numai dacă aveți un număr normal de leucocite în sânge.
- [Denumirea medicamentului] poate determina o reducere gravă a numărului de leucocite din sânge (agranulocitoză). Numai analizele de sânge efectuate periodic pot indica medicului dacă aveți risc de a dezvolta agranulocitoză (vezi pct. 4).
- În primele 18 săptămâni de tratament, analizele de sânge se efectuează o dată pe săptămână. Ulterior, analizele sunt necesare cel puțin o dată pe lună, pe durata următoarelor 34 de săptămâni.
- După 12 luni de tratament, trebuie efectuate analize de sânge o dată la 12 săptămâni timp de un an, iar apoi anual, dacă nu se detectează o scădere a numărului de leucocite din sânge.
- Dacă numărul de leucocite scade, trebuie să întrerupeți imediat tratamentul cu [denumirea medicamentului]. Numărul de leucocite din sânge trebuie apoi să revină la normal.
- Trebuie să vi se efectueze analize de sânge pentru alte 4 săptămâni după terminarea tratamentului cu [denumirea medicamentului] în cazul întreruperii complete din motive hematologice (și anume agranulocitoză) sau dacă durata monitorizării este < 2 ani și/sau în prezența unor episoade de neutropenie care nu au dus la întreruperea tratamentului.

[...]

3. Vaccin varicelic (vii); vaccin rujeolic, urlian, rubeolic și varicelic (cu virusuri vii) – Aspect nou al riscului cunoscut de encefalită (EPITT nr. 20180)

1. Varilrix

Rezumatul caracteristicilor produsului

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Encefalită

Au fost raportate cazuri de encefalită în timpul utilizării ulterioare punerii pe piață a vaccinurilor varicelice vii atenuate. În câteva cazuri a fost observată o evoluție letală, în special la pacienții imunocompromiși (vezi pct. 4.3). Persoanele vaccinate/părinții trebuie instruiți să solicite imediat asistență medicală dacă ei/copilul lor prezintă, după vaccinare, simptome care sugerează encefalită, cum ar fi pierderea conștienței sau scăderea nivelului de conștiență, convulsii sau ataxie, însoțite de febră și cefalee.

4.8 Reacții adverse

Date din experiența după punerea pe piață

*Tulburări ale sistemului nervos: encefalită**, accident vascular cerebral, crize epileptice, cerebelită, simptome asemănătoare cerebelitei (inclusiv tulburări temporare de mers și ataxie tranzitorie)

* vezi „Descrierea reacțiilor adverse selectate”.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Au fost observate cazuri de encefalită în urma vaccinării cu vaccinuri varicelice vii atenuate. În câteva cazuri a fost raportată o evoluție letală, în special la persoanele imunocompromise (vezi pct. 4.4).

Prospectul

4. Reacții adverse posibile

Următoarele reacții adverse au fost raportate în câteva cazuri în timpul utilizării de rutină a Varilrix:

- infecție sau inflamație a creierului (encefalită), care a fost observată în urma vaccinării cu vaccinuri varicelice vii atenuate. În câteva cazuri, această afecțiune a fost letală, în special la persoanele cu sistem imunitar slăbit (asa cum s-a observat la pct. 2, Varilrix este contraindicat la pacienții cu sistem imunitar slăbit). Solicitați imediat asistență medicală dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră prezentați pierdere a conștienței sau scădere a nivelului de conștientă, convulsii sau pierdere a controlului asupra mișcărilor corporale, însoțite de febră și dureri de cap, deoarece acestea ar putea fi un semn de infecție sau inflamație a creierului. Spuneți-i medicului dumneavoastră sau farmacistului că dumneavoastră sau copilului dumneavoastră vi s-a administrat un vaccin varicelic viu atenuat;
- infecție sau inflamație a creierului, măduvei spinării și nervilor periferici, manifestată prin dificultăți temporare de mers (dezechilibru) și/sau pierdere temporară a controlului asupra mișcărilor corporale, ~~accident vascular cerebral (leziune la nivelul creierului cauzată de o~~ întrerupere a alimentării cu sânge a acestuia);
[„accidentul vascular cerebral” trebuie prezentat la un punct separat]
- ~~accident vascular cerebral (leziune la nivelul creierului cauzată de o~~ întrerupere a alimentării cu sânge a acestuia);
- crize sau convulsii;
- [...]

2. Varivax

Rezumatul caracteristicilor produsului

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Encefalită

Au fost raportate cazuri de encefalită în timpul utilizării ulterioare punerii pe piață a vaccinurilor varicelice vii atenuate. În câteva cazuri a fost observată o evoluție letală, în special la pacienții imunocompromiși (vezi pct. 4.3). Persoanele vaccinate/părinții trebuie instruiți să solicite imediat asistență medicală dacă ei/copilul lor prezintă, după vaccinare, simptome care sugerează encefalită, cum ar fi pierdere a conștienței sau scădere a nivelului de conștientă, convulsii sau ataxie, însoțite de febră și cefalee.

4.8 Reacții adverse

Supravegherea după punerea pe piață

Infecții și infestări: Encefalită*[‡], faringită, pneumonie*, varicelă (cu tulpina din vaccin), herpes zoster*[‡], meningită aseptică[‡]

* Evenimentele adverse selectate, care au fost raportate în cazul administrării vaccinului cu virus varicelic (viu) (tulpina Oka/Merck) au survenit și ca urmare a infecției cu virusul varicelei de tip sălbatic. Nu există semnale privind o creștere a riscului de apariție a acestor evenimente după

vaccinare, comparativ cu boala produsă de tulpinile sălbatice, provenite din studiile de supraveghere activă după punerea pe piață sau conform raportărilor pasive din cadrul supravegherii după punerea pe piață (vezi pct. 5.1).

‡ Vezi pct. c.

c. Descrierea reacțiilor adverse selectate

Complicații asociate cu varicela

Au fost raportate complicații ale varicelei cauzate de tulpina din vaccin, inclusiv herpes zoster și boală diseminată, cum sunt meningita și encefalita aseptice, la persoane imunocompromise și la persoane imunocompetente. Au fost observate câteva cazuri de encefalită cu evoluție letală în urma vaccinării cu vaccinuri varicelice vii atenuate, în special la persoanele imunocompromise (vezi pct. 4.4).

Prospectul

4. Reacții adverse posibile

Reacțiile adverse în timpul utilizării după punerea pe piață a VARIVAX includ:

- infecție sau inflamație a creierului (encefalită), care a fost observată în urma vaccinării cu vaccinuri varicelice vii atenuate. În câteva cazuri, această afecțiune a fost letală, în special la persoanele cu sistem imunitar slăbit (așa cum s-a observat la pct. 2, Varivax este contraindicat la pacienții cu sistem imunitar slăbit). Solicitați imediat asistență medicală dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră prezentați pierdere a conștienței sau scădere a nivelului de conștientă, convulsii sau pierdere a controlului asupra mișcărilor corporale, însoțite de febră și dureri de cap, deoarece acestea ar putea fi un semn de infecție sau inflamație a creierului. Spuneți-i medicului dumneavoastră sau farmacistului că dumneavoastră sau copilului dumneavoastră vi s-a administrat un vaccin varicelic viu atenuat;
- boală care afectează sistemul nervos (creierul și/sau măduva spinării), manifestată prin simptome precum lăsarea mușchilor feței și cădere a pleoapei pe o parte a feței (paralizie Bell), mers nesigur, amețeală, furnicături sau amorțeală la nivelul mâinilor și picioarelor, ~~inflamație a creierului (encefalită)~~, inflamație a membranelor care căptușesc creierul și măduva spinării, de altă cauză decât infecția bacteriană (meningită aseptică), leșin;
- [...]

3. Priorix Tetra

Rezumatul caracteristicilor produsului

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Encefalită

Encefalita a fost raportată în cursul utilizării după punerea pe piață a vaccinurilor vii atenuate împotriva rujeolei, oreionului, rubeolei și varicelei. În câteva cazuri a fost observată o evoluție letală, în special la pacienții imunocompromiși (vezi pct. 4.3). Persoanele vaccinate/părinții trebuie instruiți să solicite imediat asistență medicală dacă ei/copilul lor prezintă, după vaccinare, simptome care sugerează encefalită, cum ar fi pierdere a conștienței sau scădere a nivelului de conștientă, convulsii sau ataxie, însoțite de febră și cefalee.

4.8 Reacții adverse

Date raportate după punerea pe piață

Tulburări ale sistemului nervos: encefalită±, cerebelită, accident vascular cerebral, sindrom Guillain Barré, mielită transversă, nevrită periferică, simptome asemănătoare cerebelitei (inclusiv tulburări tranzitorii ale mersului și ataxie tranzitorie)*

* Evenimentele adverse selectate, care au fost raportate în urma vaccinării, au survenit și ca urmare a infecției cu virusul varicelei de tip sălbatic. Nu există semnale privind o creștere a riscului de apariție a acestor evenimente după vaccinare, comparativ cu boala produsă de tulpinile sălbatice.

+ Vezi „Descrierea reacțiilor adverse selectate”.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Encefalita a fost observată după vaccinarea cu vaccinuri vii atenuate împotriva rujeolei, oreionului, rubeolei și varicelei. În câteva cazuri a fost raportată o evoluție letală, în special la persoanele imunocompromise (vezi pct. 4.4).

Prospectul

4 Reacții adverse posibile

De câteva ori, în timpul folosirii de rutină a vaccinurilor împotriva rujeolei, oreionului, rubeolei și varicelei din portofoliul GlaxoSmithKline Biologicals au fost raportate următoarele reacții adverse:

- După vaccinarea cu vaccinuri vii atenuate împotriva rujeolei, oreionului, rubeolei și varicelei s-a observat infecția sau inflamația creierului (encefalită). În câteva cazuri, această afecțiune a fost letală, în special la persoanele cu sistem imunitar slăbit (așa cum s-a observat la pct. 2, Priorix Tetra este contraindicat la pacienții cu sistem imunitar slăbit). Solicitați imediat asistență medicală dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră prezentați pierdere a conștienței sau scădere a nivelului de conștiență, convulsii sau pierdere a controlului asupra mișcărilor corporale, însoțite de febră și dureri de cap, deoarece acestea ar putea fi un semn de infecție sau inflamație a creierului. Spuneți-i medicului dumneavoastră sau farmacistului că dumneavoastră sau copilul dumneavoastră vi s-a administrat Priorix Tetra;
- infecție sau inflamație a creierului, măduvei spinării și a nervilor periferici, având ca rezultat dificultate temporară la mers (instabilitate) și/sau pierdere temporară a controlului asupra mișcărilor corpului;
[„accidentul vascular cerebral” și „sindromul Guillain-Barré” trebuie prezentate la puncte separate]
- accident vascular cerebral;
- inflamarea unor nervi, incluzând posibile senzații de amorțire a extremităților sau pierderea senzațiilor sau a mișcărilor normale (sindrom Guillain-Barré);
- dureri ale mușchilor și articulațiilor;
- [...]

4. ProQuad

Rezumatul caracteristicilor produsului

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Encefalită

Encefalita a fost raportată în cursul utilizării după punerea pe piață a vaccinurilor vii atenuate împotriva rujeolei, oreionului, rubeolei și varicelei. În câteva cazuri a fost observată o evoluție letală, în special la pacienții imunocompromiși (vezi pct. 4.3). Persoanele vaccinate/părinții trebuie instruiți să solicite imediat asistență medicală dacă ei/copilul lor prezintă, după vaccinare, simptome care sugerează encefalită, cum ar fi pierdere a conștienței sau scădere a nivelului de conștiență, convulsii sau ataxie, însoțite de febră și cefalee.

4.8 Reacții adverse

b. Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Infecții și infestări: Meningită aseptică*, encefalită*, epididimită, herpes zoster*, infecție, rujeolă, orhită, parotidită

* Vezi pct. c.

c. Descrierea reacțiilor adverse selectate

Complicații asociate cu varicela

La persoanele imunocompromise și imunocompetente au fost raportate complicații ale varicelei, inclusiv herpes zoster și boli diseminate cum sunt meningita aseptică și encefalita, determinate de tulpina de virus varicelic conținută în vaccin. Au fost observate câteva cazuri de encefalită cu evoluție letală în urma vaccinării cu vaccinuri varicelice vii atenuate, în special la persoanele imunocompromise (vezi pct. 4.4).

Prospectul

4 Reacții adverse posibile

Alte reacții adverse au fost raportate la utilizarea cel puțin a unuia dintre următoarele: ProQuad, formulările anterioare ale vaccinurilor rujeolic, urlian și rubeolic monovalente și combinate, fabricate de Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ 07065, SUA (denumit în continuare MSD), sau vaccinul varicelic cu virus viu (Oka/Merck). Aceste reacții adverse includ:

- [...]
- Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):
 - După vaccinarea cu vaccinuri vii atenuate împotriva rujeolei, oreionului, rubeolei și varicelei s-a observat infecția sau inflamația creierului (encefalită). În câteva cazuri, această afecțiune a fost letală, în special la persoanele cu sistem imunitar slăbit (așa cum s-a observat la pct. 2, ProQuad este contraindicat la pacienții cu sistem imunitar slăbit). Solicitați imediat asistență medicală dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră prezentați pierdere a conștienței sau scădere a nivelului de conștiență, convulsii sau pierderea controlului asupra mișcărilor corporale, însoțite de febră și dureri de cap, deoarece acestea ar putea fi un semn de infecție sau inflamație a creierului. Spuneți-i medicului dumneavoastră sau farmacistului că dumneavoastră sau copilului dumneavoastră vi s-a administrat ProQuad.
 - sângerare sau vânătăie neobișnuită sub piele, umflarea a testiculelor; senzație de furnicături, herpes zoster (zona zoster); ~~inflamarea creierului (encefalită)~~; [...]