הודעה על החמרה (מידע בטיחות) בעלון לרופא

תאריך _____08/03/2016_____

שם תכשיר באנגלית ומספר הרישום :

Keppra 250 mg film coated tablets- 1326431181

Keppra 500 mg film coated tablets- 1326531182

Keppra 1000 mg film coated tablets- 1326631183

Keppra Oral Solution- 1395031500

שם בעל הרישום _____כצט בע"מ_____

טופס זה מיועד לפרוט ההחמרות בלבד !

ההחמרות המבוקשות		
טקסט חדש	טקסט נוכחי	פרק בעלון
		Indication
		contraindications
• Discontinuation If levetiracetam has to be discontinued it is recommended to withdraw it gradually (e.g. in adults and adolescents weighing more than 50 kg: 500 mg decreases twice daily every two to four weeks; in infants older than 6 months, children and adolescents weighting less than 50 kg: dose decrease should not exceed 10 mg/kg twice daily every two weeks; in infants (less than 6 months): dose decrease should not exceed 7 mg/kg twice daily every two weeks).		Posology, dosage & administration
		Special Warnings and Special Precautions for Use
Methotrexate Concomitant administration of levetiracetam and methotrexate has been reported to decrease methotrexate clearance, resulting in increased/prolonged blood methotrexate concentration to potentially toxic levels. Blood methotrexate and levetiracetam levels should be carefully monitored in patients treated concomitantly with the two drugs.		**Interaction with Other Medicaments and Other Forms of Interaction**
Postmarketing data from several prospective pregnancy registries have documented outcomes in over 1,000 women exposed to	There are no adequate data from the use of	**Fertility, pregnancy and Lactation**

levetiracetam monotherapy during the first trimester of pregnancy. Overall, these data do not suggest a substantial increase in the risk for major congenital malformations, although a teratogenic risk cannot be completely excluded. Therapy with multiple antiepileptic medicinal products is associated with a higher risk of congenital malformations than monotherapy and, therefore, monotherapy should be considered. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Keppra is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception unless clearly necessary. Physiological changes during pregnancy may affect levetiracetam concentration. Decrease in levetiracetam plasma concentration have been observed during pregnancy. This decrease is more pronounced during the third trimester (up to 60% of baseline concentration before pregnancy). Appropriate clinical management of pregnant women treated with levetiracetam should be ensured. Discontinuation of antiepileptic treatments may result in exacerbation of the disease which could be harmful to the mother and the foetus. <u>Breastfeeding:</u> Levetiracetam is excreted in human breast milk. Therefore, breast-feeding is not recommended. However, if levetiracetam treatment is needed during breastfeeding, the benefit/risk ration of the treatment should be weighed considering the importance of breastfeeding. <u>Fertility:</u> No impact on fertility was detected in animal studies (see section 5.3). No clinical data are available, potential risk for human is unknown.	Keppra in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). The potential risk for human is unknown. Keppra should not be used during pregnancy unless clearly necessary. As with other antiepileptic drugs, physiological changes during pregnancy may affect levetiracetam concentration. Decrease in levetiracetam plasma concentration have been observed during pregnancy. This decrease is more pronounced during the third trimester (up to 60% of baseline concentration before pregnancy). Appropriate clinical management of pregnant women treated with levetiracetam should be ensured. Discontinuation of antiepileptic treatments may result in exacerbation of the disease which could be harmful to the mother and the foetus. Levetiracetam is excreted in human breast milk. Therefore, breast-feeding is not recommended. However, if levetiracetam treatment is needed during breastfeeding, the benefit/risk ration of the treatment should be weighed considering the importance of breastfeeding.	
Levetiracetam has minor or moderate influence on the ability to drive and use machines.	No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed.	**Effects on ability to drive and use machines**
- General disorders and administration site conditions common: asthenia/fatigue	- General disorders and administration site conditions Very common:	**Adverse events**

- Nervous system disorders Very common: somnolence, headache Common: convulsion, dizziness, tremor, balance disorder, lethargy. Uncommon: amnesia, memory impairment, coordination abnormal/ataxia, paraesthesia, disturbance in attention. Rare: choreoathetosis, dyskinesia, hyperkinesia. - Psychiatric disorders Common: depression, hostility/aggression, anxiety, insomnia, nervousness/irritability, Uncommon: suicide attempt, suicidal ideation, psychotic disorder, abnormal behaviour, hallucination, anger, confusional state, panic attack, affect lability/mood swings, agitation. Rare: completed suicide, personality disorder, thinking abnormal. - Gastrointestinal disorders Common: abdominal pain, diarrhoea, dyspepsia, nausea, vomiting Rare: pancreatitis - Hepatobiliary disorders: Uncommon: liver function test abnormal Rare: hepatic failure, hepatitis - Metabolism and nutrition disorders Common: anorexia Uncommon: weight increase, weight decrease Rare: hyponatraemia. The risk of anorexia is higher when topiramate is coadministered with levetiracetam. - Ear and labyrinth disorders Common: vertigo - Eye disorders Uncommon: diplopia, vision blurred - Musculoskeletal and connective tissue disorders Uncommon: muscular weakness, myalgia - Injury, poisoning and procedural complications Uncommon: injury - Infections and infestations Very common: nasopharyngitis Rare: infection	asthenia/fatigue - Nervous system disorders Very common: somnolence Common: amnesia, ataxia, convulsion, dizziness, headache, hyperkinesia, tremor, balance disorder, disturbance in attention, memory impairment. Post-marketing experience: paraesthesia - Psychiatric disorders Common: agitation, depression, emotional lability/mood swings, hostility/aggression, insomnia, nervousness/irritability, personality disorders, thinking abnormal Post-marketing experience: abnormal behaviour, anger, anxiety, confusion, hallucination, psychotic disorder, suicide, suicide attempt and suicidal ideation - Gastrointestinal disorders Common: abdominal pain, diarrhoea, dyspepsia, nausea, vomiting Post-marketing experience: pancreatitis - Hepatobiliary disorders: Post-marketing experience: hepatic failure, hepatitis, liver function test abnormal - Metabolism and nutrition disorders Common: anorexia, weight increase. The risk of anorexia is higher when topiramate is coadministered with levetiracetam. Post-marketing experience: weight loss - Ear and labyrinth disorders Common: vertigo	

- Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Common: cough - Skin and subcutaneous tissue disorders Common: rash, Uncommon: alopecia: in several cases, recovery was observed when Keppra was discontinued; eczema, pruritus Rare: toxic epidermal necrolysis, Stevens-Jonson syndrome, erythema multiforme - Blood and lymphatic system disorders Uncommon: thrombocytopenia, leukopenia Rare: neutropenia, pancytopenia (with bone marrow suppression identified in some of the cases), agranulocytosis. Immune system disorders: Rare: drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), Hypersensitivity (including angioedema and anaphylaxis	- Eye disorders Common: diplopia, vision blurred - Musculoskeletal and connective tissue disorders Common: myalgia - Injury, poisoning and procedural complications Common: accidental injury - Infections and infestations Common: infection, nasopharyngitis - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Common: cough increased - Skin and subcutaneous tissue disorders Common: rash, eczema, pruritus Post-marketing experience: alopecia: in several cases, recovery was observed when Keppra was discontinued. - Blood and lymphatic system disorders Common: thrombocytopenia Post-marketing experience: leukopenia, neutropenia, pancytopenia (with bone marrow suppression identified in some of the cases)	

מצ"ב העלון, שבו מסומנות ההחמרות המבוקשות על רקע צהוב.
שינויים שאינם בגדר החמרות סומנו (בעלון) בצבע שונה. יש לסמן רק תוכן מהותי ולא שינויים במיקום הטקסט.

הועבר בדואר אלקטרוני בתאריך.....08/03/2016.....

- ✓ כל השינויים עולים בקנה אחד עם תנאי הרישום (תעודת הרישום, תעודת האיכות וטופס פרטי התכשיר העדכני).
- ✓ כל הכתוב בהצעת העלון, תואם את תנאי הרישום.

- ✓ קיים עלון לצרכן והוא מעודכן בהתאם.
- ✓ אסמכתא לבקשה : העלון לרופא לתכשיר Keppra המאושר ב -UK **האסמכתא מצ"ב**.
- ✓ השינוי הנ"ל אושר על ידי רשויות הבריאות ב_ אנגליה בתאריך 09-2015
- ✓ אני, הרוקח הממונה של חברת _____כצט בע"מ_____ מצהיר בזה כי אין שינויים נוספים , מלבד אלה שסומנו בהצעת העלון.
- ✓ אני מצהיר כי השינויים אינם יוצרים סתירה פנימית במידע בעלון.

עלון זה לא מטופל במקביל במסגרת אחרת (כגון : עדכון עלון במסגרת בקשה לתוספת התוויה, החמרה וכו') . במידה וקיים טיפול מקביל במסגרת אחרת- יש לציין זאת.

חתימת הרוקח הממונה (שם וחתימה)_____אודיה צור_____

הודעה על החמרה (מידע בטיחות) בעלון לצרכן

תאריך _____08/03/2016_____

שם תכשיר באנגלית ומספר הרישום :

Keppra 250 mg film coated tablets- 1326431181

Keppra 500 mg film coated tablets- 1326531182

Keppra 1000 mg film coated tablets- 1326631183

שם בעל הרישום _____**כצט בע"מ**_____

טופס זה מיועד לפרוט ההחמרות בלבד !

ההחמרות המבוקשות		
פרק בעלון	**טקסט נוכחי**	**טקסט חדש**
למה מיועדת התרופה?		
אין להשתמש בתרופה אם:		
אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה		• בתקופת הטיפול בתרופה זו מומלץ לבקר אצל הרופא באופן סדיר, בעיקר בחודשי הטיפול הראשונים. • יש להודיע לכל רופא (כולל רופא שיניים) ורוקח המטפל בך על השימוש בתכשיר. • אם אתה רגיש למזון כלשהו או לתרופה כלשהי, עליך להודיע על כך לרופא לפני נטילת התרופה. • קפרה אינו מיועד כטיפול יחיד לילדים ומתבגרים מתחת לגיל 16.
אנטרקציות	• תרופות נוגדות עוויתות אחרות • פרוביניציד • גלולות למניעת הריון •	• תרופות נוגדות עוויתות אחרות • פרוביניציד • גלולות למניעת הריון • משלשלים המכילים מקרוגול. אין ליטול משלשלים המכילים מקרוגול במשך שעה לפני או שעה אחרי נטילת קפרה.
כיצד תשתמש בתרופה?	**אם נטלת מנת יתר או אם בטעות בלע ילד מן התרופה,** פנה לרופא או לחדר מיון של בית חולים והבא אריזת התרופה איתך.	**אם נטלת מנת יתר או אם בטעות בלע ילד מן התרופה,** פנה לרופא או לחדר מיון של בית חולים והבא אריזת התרופה איתך. תופעות הלוואי האפשריות במקרה של מינון יתר הן: ישנוניות, עצבנות, תוקפנות, ירידה בערנות, דיכוי נשימה ותרדמת.
מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה		
תופעות לוואי	בנוסף לפעילות הרצויה של התרופה, בזמן השימוש בה עלולות להופיע השפעות לוואי כגון:	**תופעות לוואי שכיחות מאוד (משפיעות על יותר ממטופל 1 מתוך 10):** • דלקת באף ובלוע

	השכיחות ביותר הן: חולשה, עייפות וישנוניות. תופעות לוואי נוספות כמפורט להלן: הפרעות במערכת העצבים המרכזית: סחרחורת (תחושה של חוסר יציבות), עוויתות, כאב ראש, היפרקינסיה (תנועתיות יתר של השרירים), אטקסיה (חוסר שליטה בתנועות השרירים), רעד (רעידות בלתי רצוניות), שכחה (אובדן זיכרון), תחושת נימול (עיקצוצים), חוסר שיווי משקל, הפרעות קשב (איבוד ריכוז), הפרעות זכרון. הפרעות נפשיות: אי שקט, התנהגות חריגה, אגרסיביות, כעס, חרדה, בלבול, דכאון (נטיה לפגיעה עצמית מכוונת), אי יציבות נפשית, חוסר יציבות במצבי רוח, הזיות, הפרעות פסיכוטיות, עוינות או רוגז, נדוני שינה, עצבנות, הפרעות באישיות (הפרעות התנהגותיות), הפרעות בחשיבה (חשיבה איטית, חוסר יכולת להתרכז), מחשבות אובדניות, נסיונות להתאבדות. הפרעות בעור: פריחה, אקזמה, אדמומיות וגרד בעור, נשירת שיער. הפרעות בעיכול: שלשול, דלקת בלבלב (פנקראטיטיס), כשל כבדי, הפטיטיס (הצהבת העיניים והעור, שתן כהה), הפרעות בתפקודי כבד, כאב בטן, הפרעות בעיכול, בחילה, הקאה, ישנוניות וחולשה. הפרעות אכילה: אנורקסיה (איבוד תאבון), עליה במשקל, ירידה במשקל הפרעות באוזניים: ורטיגו הפרעות בעיניים : כפילות ראיה, טשטוש ראיה הפרעות במערכת הדם : שינויים בספירת הדם (כגון: ירידה ברמות טסיות הדם תאי הדם האדומים ותאי הדם הלבנים) הפרעות במערכת הנשימה: שיעול (החמרת שיעול קיים) הפרעות במערכת השרירים: כאבי שרירים (מיאלגיה) זיהומים: זיהומים, דלקת באף ובלוע, חום פציעות: נטיה לפציעות מקריות התופעות של ישנוניות, עייפות וסחרחורת שכיחות יותר בתחילת הטיפול ועלולות להופיע שוב עם העלאת המינון. בכל מקרה שבו הנך מרגיש/ה תופעות לוואי שלא צוינו בעלון זה, או אם חל שינוי בהרגשתך הכללית עליך להתייעץ עם הרופא מיד.	• ישנוניות, כאב ראש **תופעות לוואי שכיחות (משפיעות על 1 עד 10 מטופלים מתוך 100):** • חוסר תאבון (אנורקסיה) במיוחד בשילוב עם התרופה טופיראמט. • דכאון, עוינות או תוקפנות, חרדה, נדוני שינה, עצבנות או אי שקט • הפרעות בשיווי משקל, עוויתות, רעד, סחרחורת, רדמת (לתרגיה- מצב של חוסר פעילות וחוסר תגובה) • שיעול • כאב בטן, הפרעות בעיכול, בחילה, הקאה, שלשול • חולשה • תחושת סחרור (ורטיגו) • פריחה (בעור) **תופעות לוואי שאינן שכיחות (משפיעות על 1 עד 10 מטופלים מתוך 1000):** • ירידה במספר הטסיות בדם, ירידה במספר כדוריות הדם הלבנות • שינויים במשקל הגוף (עלייה או ירידה) • מחשבות אובדניות, נסיונות להתאבדות, הפרעות פסיכוטיות, הפרעה נפשית, הזיות, התנהגות חריגה, כעס, בלבול,התקף בהלה, חוסר יציבות נפשית/שינויים במצב רוח, התנהגות תזזיתית • אובדן זיכרון, ליקוי בזיכרון (שכחה), אי שליטה בשרירים (אטקסיה), תחושת נימול, חוסר ריכוז • ראיה כפולה, טשטוש ראיה • בדיקת תפקודי כבד לא תקינה • נשירת שיער, אקזמה, גרד בעור • כאבי שרירים, חולשת שרירים • נטיה לפציעות מקריות **תופעות לוואי נדירות (משפיעות על 1 עד 10 מטופלים מתוך 10000):** • זיהום, ירידה במספר כדוריות הדם מכל הסוגים (כגון: אגרנולוציטוזיס) • תגובות אלרגיות חמורות (DRESS, תגובה אנפילקטית [תגובה אלרגית חמורה], בצקת [נפיחות של הפנים, השפתיים, הלשון והגרון]) • התאבדות, הפרעות באישיות, הפרעות בחשיבה (חשיבה איטית, קשיי ריכוז) • התכווצויות שרירים בלתי נשלטות המשפיעות על הראש, הגו (טורסו) והגפיים, קושי בשליטה על התנועתיות, כוריאה אטטוזיס (סוג של הפרעות תנועה), תנועות בלתי רצוניות (דיסקינזיה), תנועתיות יתר (היפרקינזיה) • דלקת בלבלב (פנקראטיטיס) • כשל כבדי, דלקת בכבד (הפטיטיס- הצהבת העיניים והעור,כאב בטן, הקאה, חום, שתן כהה ואיבוד תאבון) • פריחה עורית (אריתמה מולטיפורם) העלולה להתבטא כשלפוחיות הנראות כמו מטרה קטנה (נקודות כהות במרכז המוקפות באזור חיוור) ,פריחה נרחבת המלווה בשלפוחיות וקילוף העור, בייחוד סביב הפה, האף, העיניים ואברי המין (תסמונת סטיבנס- ג'ונסון), או צורה חמורה יותר הגורמת לקילוף של למעלה מ 30% משטח העור (נמק אפידרמי רעלני).

		• ירידה בריכוז הנתרן בדם. אם הופיעה תופעת לוואי, אם אחת מתופעות הלוואי מחמירה, או כאשר אתה סובל מתופעת לוואי שלא הוזכרה בעלון, עליך להתייעץ עם הרופא.

מצ"ב העלון, שבו מסומנות ההחמרות המבוקשות על רקע צהוב.
שינויים שאינם בגדר החמרות סומנו (בעלון) בצבע שונה. יש לסמן רק תוכן מהותי ולא שינויים במיקום הטקסט.

הודעה על החמרה (מידע בטיחות) בעלון לצרכן

תאריך _____08/03/2016_____

שם תכשיר באנגלית ומספר הרישום :

Keppra Oral Solution- 1395031500

שם בעל הרישום _____**כצט בע"מ**_____

טופס זה מיועד לפרוט ההחמרות בלבד !

ההחמרות המבוקשות		
פרק בעלון	**טקסט נוכחי**	**טקסט חדש**
למה מיועדת התרופה?		
אין להשתמש בתרופה אם:		

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה	• אין להשתמש בתרופה מבלי להיוועץ ברופא לפני התחלת הטיפול אם הינך סובל או סבלת בעבר מליקוי בתפקוד: הכליה	• אין להשתמש בתרופה מבלי להיוועץ ברופא לפני התחלת הטיפול אם הינך סובל או סבלת בעבר מליקוי בתפקוד: הכליה/מערכת השתן, הכבד. • בתקופת הטיפול בתרופה זו מומלץ לבקר אצל הרופא באופן סדיר, בעיקר בחודשי הטיפול הראשונים. • יש להודיע לכל רופא (כולל רופא שיניים) ורוקח המטפל בך על השימוש בתכשיר. • אם אתה רגיש למזון כלשהו או לתרופה כלשהי, עליך להודיע על כך לרופא לפני נטילת התרופה. • קפרה אינו מיועד כטיפול יחיד לילדים ומתבגרים מתחת לגיל 16.
אנטרקציות	• תרופות נוגדות עוויתות אחרות • פרוביניציד • גלולות למניעת הריון •	• תרופות נוגדות עוויתות אחרות • פרוביניציד • גלולות למניעת הריון • משלשלים המכילים מקרוגול. אין ליטול משלשלים המכילים מקרוגול במשך שעה לפני או שעה אחרי נטילת קפרה.
כיצד תשתמש בתרופה?		
מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה		
תופעות לוואי	תופעות לוואי שכיחות מאוד: דלקת באף ובלוע, ישנוניות, כאב ראש. תופעות לוואי שכיחות: אנורקסיה בוד תאבון), דכאון עוינות או רוגז, דה, נדוני שינה, עצבנות,חוסר שקט רעות בשיווי משקל, עוויתות, רעד עידות בלתי רצוניות), סחרחורת חושה של חוסר יציבות), שיעול ,כאב ן, הפרעות בעיכול, בחילה, הקאה, שול, עייפות, חולשה, תחושת סחרור טיגו) תופעות לוואי לא שכיחות: שינויים פירת הדם (כגון: ירידה ברמות טסיות ם תאי הדם האדומים ותאי הדם בנים), עליה במשקל, ירידה במשקל שבות אובדניות, נסיונות להתאבדות, ות, התנהגות חריגה, כעס, בלבול, סר יציבות במצבי רוח, אי יציבות שית, הפרעות קשב (איבוד ריכוז), רעות זכרון, כפילות ראיה, טשטוש יה, הפרעות בתפקודי כבד, נשירת ער, אקזמה, אדמומיות וגרד בעור, בי שרירים, חולשת שרירים, נטיה ציעות מקריות, שכחה (אובדן זיכרון), ושת נימול (עיקצוצים), אי שקט, נקפי חרדה, בעיות בשיווי המשקל סר שליטה בתנועות השרירים טקסיה) תופעות לוואי נדירות: זיהומים,	התופעות של ישנוניות, עייפות וסחרחורת שכיחות יותר בתחילת הטיפול ועלולות להופיע שוב עם העלאת המינון. תופעות אלו בדרך כלל פוחתות עם התקדמות הטיפול. תופעות לוואי שכיחות מאוד**(משפיעות על יותר ממטופל 1 מתוך 10)**:: דלקת באף ובלוע, ישנוניות, כאב ראש. תופעות לוואי שכיחות **(משפיעות על 1 עד 10 ופלים מתוך 100)**: חוסר תאבון (אנורקסיה), דכאון נות או תוקפנות, חרדה, נדוני שינה, עצבנות, אי שקט רעות בשיווי משקל, עוויתות, רעד, סחרחורת, רדמת נרגיה- מצב של חוסר פעילות וחוסר תגובה) , שיעול גב בטן, הפרעות בעיכול, בחילה, הקאה, שלשול שה, תחושת סחרור (ורטיגו), פריחה בעור. תופעות לוואי לא שכיחות**(משפיעות על 1 עד 10 ופלים מתוך 1000)**: ירידה במספר הטסיות בדם דה במספר כדוריות הדם הלבנות שינויים במשקל ף (עלייה או ירידה), מחשבות אובדניות, נסיונות תאבדות, הפרעות פסיכוטיות, הפרעה נפשית, הזיות, נהגות חריגה, כעס, בלבול ,התקף בהלה, חוסר בות נפשית/שינויים במצבי רוח ,התנהגות תזזיתית, אובדן זיכרון, ,ליקוי בזכרון (שכחה), אי שליטה רירים (אטקסיה), תחושת נימול, חוסר ריכוז, ראיה לה, טשטוש ראיה, בדיקת תפקודי כבד לא תקינה , רת שיער, אקזמה, גרד בעור, כאבי שרירים, חולשת רירים, נטיה לפציעות מקריות, תופעות לוואי נדירות**(משפיעות על 1 עד 10 מטופלים מתוך 10000)**:: זיהום, ירידה במספר כדוריות הדם מכל הסוגים (כגון: אגרנולוציטוזיס),

	;אבדות, הפרעות באישיות (הפרעות נהגותיות), הפרעות בחשיבה (חשיבה ית, חוסר יכולת להתרכז), דלקת בלב (פנקראטיטיס), כשל כבדי, דלקת בד (הצהבת העיניים והעור, שתן ה), פריחה העלולה לגרום לשלפוחיות ויות מטרה על העור (אריתמה ליפורם), פריחה נרחבת עם פוחיות והתקלפות העור, במיוחד יב הפה, האף, העיניים ואברי המין סמונת סטיבן ג'ונסון), וצורה חריפה ר של הפריחה הגורמת לקילוף נרחב העור (TNE) ירידה בכל סוגי תאי ם, עוויתות שרירים בלתי נשלטות שפיעות על הראש, מרכז הגוף גפיים, היפרקינזיה (היפראקטיביות) התופעות של ישנוניות, עייפות חרחורת שכיחות יותר בתחילת הטיפול ולות להופיע שוב עם העלאת המינון.	תגובות אלרגיות חמורות (DRESS, תגובה אנפילקטית [תגובה אלרגית חמורה], בצקת [נפיחות של הפנים, השפתיים, הלשון והגרון])), התאבדות, הפרעות באישיות הפרעות בחשיבה שיבה איטית, קשיי ריכוז), התכווצויות שרירים בלתי לטות המשפיעות על הראש, הגו (טורסו) והגפיים, שי בשליטה על התנועתיות, כוריאה אטטוזיס (סוג של רעות תנועה), תנועות בלתי רצוניות (דיסקינזיה), עתיות יתר (היפרקינזיה), דלקת בלבלב קראטיטיס), כשל כבדי, דלקת בכבד (הפטיטיס- הבת העיניים והעור, כאב בטן, הקאה,חום, שתן כהה בוד תאבון), פריחה עורית (אריתמה מולטיפורם) לולה להתבטא כשלפוחיות הנראות כמו מטרה קטנה ודות כהות במרכז המוקפות באזור חיוור) ,פריחה חבת המלווה בשלפוחיות וקילוף העור, בייחוד סביב ה, האף, העיניים ואברי המין (תסמונת סטיבנס- סון), או צורה חמורה יותר הגורמת לקילוף של עלה מ 30% משטח העור (נמק אפידרמי רעלני). דה בריכוז הנתרן בדם.

מצ"ב העלון, שבו מסומנות ההחמרות המבוקשות על רקע צהוב.
שינויים שאינם בגדר החמרות סומנו (בעלון) בצבע שונה. יש לסמן רק תוכן מהותי ולא שינויים במיקום הטקסט.