

אפריל 2020

רופא /ה, רוקח/ת נכבד/ה

חברת טבע מודיעה על העדכונים הבאים בעלון לצרכן ובעלון לרופא של התכשיר:

טבעגרסטים[®], תמיסה להזרקה או לעירוי**TEVAGRASTIM[®], Solution for injection or infusion****Contains:** Filgrastim, 30 MIU/0.5 ml, 48 MIU/0.8 ml

עדכונים בעלון לצרכן ובעלון לרופא

התוויה כפי שאושרה בתעודת הרישום:

Tevagrastim is indicated for the reduction in the duration of neutropenia and the incidence of febrile neutropenia in patients treated with established cytotoxic chemotherapy for malignancy (with the exception of chronic myeloid leukaemia and myelodysplastic syndromes) and for the reduction in the duration of neutropenia in patients undergoing myeloablative therapy followed by bone marrow transplantation considered to be at increased risk of prolonged severe neutropenia.

The safety and efficacy of Tevagrastim are similar in adults and children receiving cytotoxic chemotherapy.

Tevagrastim is indicated for the mobilisation of peripheral blood progenitor cells in normal donors (allogeneic PBPC). In patients children or adults with severe congenital neutropenia cyclic or idiopathic neutropenia with an absolute neutrophil count (ANC) less than or equal to $0.5 \times 1000000000/l$ and a history of severe or recurrent infections long term administration of Tevagrastim is indicated to increase neutrophil count and to reduce the incidence and duration of infection-related events.

Tevagrastim is indicated for the treatment of persistent neutropenia (ANC less than or equal to $1.0 \times 1000000000/l$) in patients with advanced HIV infection in order to reduce the risk of bacterial infections when other options to manage neutropenia are inappropriate.

ברצוננו להודיע שהעלון לצרכן עודכן, בפירוט שלהלן כלולים העדכונים העיקריים בלבד (תוספות מסומנות באדום והסרות מידע בטקסט מחוק):

1. למה מיועדת התרופה?

לטיפול בירידה בספירת תאי דם לבנים (נויטרופניה) הנגרמת עקב טיפול כימותרפי, לאחר השתלת מח עצם, בחולים הסובלים מנויטרופניה ממושכת חמורה (Severe Chronic Neutropenia), בחולי איידס (HIV), ועבור נידול של תאי גזע לדם הפריפרי במקרה של השתלת תאים.

טבעגרסטים הינו גורם גדילה של תאי דם לבנים (granulocyte-colony stimulating factor) והוא שייך לקבוצה של חלבונים הנקראים ציטוקינים. גורמי גדילה הם חלבונים המיוצרים באופן טבעי בגוף אך ניתן גם לייצר אותם באמצעות ביוטכנולוגיה לשימוש כתרופה. טבעגרסטים פועל על-ידי עידוד מח העצם לייצר יותר תאי דם לבנים.

**אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה
לפני הטיפול בטבעגרסטים ספר לרופא אם יש לך:**

- אנמיה חרמשית, כיוון שהתרופה עלולה לגרום למשבר אנמיה חרמשית (sickle cell crisis).
- אוסטיאופורוזיס (מחלת עצמות).

במהלך הטיפול בטבעגרסטים ספר לרופא מיד אם:

- יש לך סימנים פתאומיים של אלרגיה כמו פריחה, גירוד או סרפדת בעור, נפיחות בפנים, בשפתיים, בלשון או בחלקים אחרים של הגוף, קוצר נשימה, צפצופים או קשיי נשימה כיוון שאלו עלולים להיות סימנים לתגובה אלרגית חמורה (רגישות יתר).
- אתה חווה נפיחות בפנים או בקרסוליים, דם בשתן או שתן בצבע חום או אם אתה מבחין שאתה נותן פחות שתן מהרגיל (דלקת פקעית הכליה - glomerulonephritis).
- אתה חש כאב בטן בחלק העליון השמאלי, כאב מתחת לצלעות בצד שמאל או בקצה הכתף השמאלי. (אלו עלולים להיות תסמינים של טחול מוגדל או אולי של קרע בטחול).
- אתה שם לב לדימום או לחבלות לא רגילות (אלה עשויים להיות תסמינים לירידה בטסיות הדם (תרומבוציטופניה), עם ירידה ביכולת קרישת הדם).
- דלקת של אבי העורקים (כלי הדם הגדול המוביל דם מהלב לגוף) דווחה לעיתים נדירות במטופלים עם סרטן ובתורמים בריאים. התסמינים עלולים לכלול חום, כאב בטן, תחושת חולי כללית, כאב גב ועלייה בסמני דלקת. ספר לרופא שלך אם אתה חש תסמינים אלו.

ילדים ומתבגרים

התרופה טבעגרסטים משמשת לטיפול בילדים אשר מקבלים טיפול כימותרפי או אשר סובלים מספירה נמוכה חמורה של תאי דם לבנים (נויטרופניה). המינון בילדים המקבלים כימותרפיה זהה לזה של מבוגרים.

הפסקת התגובה לפילגרסטים

אם אתה חווה אובדן תגובה או אינך מצליח לשמר את התגובה לטיפול בפילגרסטים, הרופא יבדוק את הסיבות לכך, כולל האם פיתחת נוגדנים אשר מנטרלים את הפעילות של פילגרסטים.

יתכן והרופא שלך ישגיח עליך מקרוב, ראה סעיף 4 בעלון.

אם אתה חולה עם נויטרופניה כרונית קשה, אתה עלול להיות בסיכון לחלות בסרטן הדם (לוקמיה, תסמונת מיאלודיספלסטית - MDS) עליך לשוחח עם הרופא שלך על הסיכונים להתפתחות סרטן הדם ועל איזה בדיקה יש לבצע. אם אתה מפתח או סביר שתפתח סרטן בדם, אסור להשתמש בטבעגרסטים, אלא אם כן הורה הרופא שלך.

אם אתה תורם תאי גזע, אתה חייב להיות בן 16 עד 60 שנה.

כיצד ניתן טבעגרסטים וכמה עלי ליטול?

התרופה טבעגרסטים בדרך כלל ניתנת כזריקה יומית לתוך הרקמה אשר נמצאת מתחת לעור (ידועה כזריקה תת-עורית). היא גם יכולה להינתן בהזרקה יומית איטית לתוך הווריד (ידועה כעירוי תוך-וריד). המינון המקובל משתנה בהתאם למחלתך ולמשקל גופך.

מטופלים העוברים השתלת מח עצם לאחר כימותרפיה:

בדרך כלל תקבל את המנה הראשונה של טבעגרסטים לפחות 24 שעות לאחר הכימותרפיה ולפחות 24 שעות לאחר השתלת מח העצם.

אתה, או האנשים המטופלים בך, תוכלו ללמוד כיצד להזריק זריקות תת-עוריות, כך שתוכל להמשיך את הטיפול שלך בבית. אולם, אל תנסה לעשות זאת אלא אם קיבלת תחילה הדרכה נאותה מאיש צוות רפואי.

אין לעבור על המנה המומלצת

במשך כמה זמן עלי ליטול טבעגרסטים?

תצטרך ליטול טבעגרסטים עד אשר ספירת תאי הדם הלבנים שלך תהיה תקינה. בדיקות דם סדירות יילקחו כדי לעקוב אחר מספר תאי הדם הלבנים בגופך. הרופא שלך יגיד לך במשך כמה זמן תצטרך ליטול טבעגרסטים.

תופעות לוואי חשובות:

יש לפנות לרופא מיד אם:

- אתה חש בתגובה אלרגית כולל חולשה, ירידה בלחץ הדם, קושי בנשימה, נפיחות של הפנים (אנפילקסיס), פריחה, פריחה מגרדת (אורטיקריה) נפיחות בפנים, השפתיים, הפה, הלשון או הגרון (אנגיואדמה) וקוצר נשימה (דיספניאה).
- אם הנך חש כאב בחלק העליון שמאלי של הבטן או בכתף השמאלית. דווחו מקרים של הגדלת הטחול ושל קרע בטחול. מקרים מסוימים של קרע בטחול גרמו למוות.
- אתה חש שיעול, חום וקושי בנשימה (דיספניאה) - אלה עלולים להיות סימנים של תסמונת מצוקה נשימתית חדה (acute respiratory distress syndrome).
- אם אתה חווה פגיעה בכליות (דלקת פקעית הכליה). פגיעה בכליות נצפתה בחולים שקיבלו פילגרסטים. צור קשר מייד עם הרופא אם אתה חש נפיחות בפנים או בקרסול, דם בשתן או אם השתן שלך בצבע חום או אם אתה מבחין שאתה נותן פחות שתן מהרגיל.
- אם אתה חווה אחת מתופעות הלוואי הבאות או שילוב של כמה מהן: נפיחות העשויה להיות מלווה בירידה בתדירות מתן שתן, קשיי נשימה, נפיחות בבטן ותחושת בטן מלאה והרגשת עייפות כללית. תסמינים אלה בדרך כלל מתפתחים במהירות. אלו עלולים להיות תסמינים של מצב הנקרא Capillary Leak Syndrome – הגורם לדליפה של דם אל מחוץ לנימים – מצב זה מחייב טיפול רפואי דחוף.
- אם אתה חש בשילוב כלשהו של התסמינים הבאים:
 - חום או צמרמורת, או קור קיצוני, קצב לב מהיר, בלבול או חוסר התמצאות, קוצר נשימה, כאב או אי נוחות חמורים ועור לח ודביק או מזיע.
 - אלה יכולים להיות תסמינים של מצב המכונה ספסיס (אלח דם), זיהום חמור עם תגובה דלקתית בכל הגוף, שעלול להיות מסכן חיים ודורש טיפול רפואי דחוף.
 - אם אתה סובל מכאבי בטן עליונה, כאבים מתחת לצלעות בצד שמאל או כאבים בקצה הכתף, כיוון שיתכן שיש לך בעיה בטחול (טחול מוגדל או קרע בטחול).
 - אם את מטופל בשל נויטרופניה ממושכת חמורה ויש לך דם בשתן. יתכן שהרופא יבדוק באופן קבוע את השתן שלך אם אתה חווה בתופעת לוואי זו או אם נמצא חלבון בשתן שלך.

תופעת לוואי נפוצה של שימוש בטבעגרסטים היא כאב בעצמות ובשרירים, ניתן להקל עליו על-ידי נטילת תרופות רגילות להקלה בכאב (משככי כאבים).

בחולים העוברים השתלת תאי גזע או מח עצם, עלולה להופיע "מחלת השתל כנגד המאכסן" (GvHD) - זוהי תגובה של תאי התורם כנגד החולה שקיבל את ההשתלה; הסימנים והתסמינים כוללים פריחה בכפות הידיים או בכפות הרגליים, כיב וכאבים בפה, במעי, בכבד, בעור או בעיניים, בריאות, בנרתיק ובמפרקים.

בתורמים של תאי גזע נורמליים תיתכן עלייה בתאי הדם הלבנים (לויקוציטוזיס) וירידה בטסיות, דבר שמפחית את יכולת קרישת הדם (תרומבוציטופניה), הרופא יעקוב אחרי מדדים אלו.

תופעות לוואי שכיחות (משפיעות על עד ל- 1 מתוך 10 מטופלים):

- דלקת ריאות (ברונכיטי)
- דלקת בדרכי הנשימה העליונות

- דלקת בדרכי שתן
- איבוד בתיאבון
- בעיות שינה (נדודי שינה)
- סחרחורת
- ירידה ברגישות התחושה, בעיקר בעור (היפוסתזיה)
- עקצוצים או חוסר תחושה בידיים או ברגליים (פרסתזיה)
- לחץ דם נמוך (תת-לחץ דם)
- לחץ דם גבוה (יתר לחץ דם)
- שיעול
- שיעול דמי
- כאב בפה ובגרונ
- דימומים מהאף
- עצירות
- כאבים בפה
- כבד מוגדל (הפטומגליה)
- פריחה
- אדמומיות העור (אריתמה)
- התכווצות שרירים
- כאב בהשתנה
- כאב בחזה
- כאב
- חולשה כללית (אסתניה)
- תחושת חולי כללית
- נפיחות בידיים וברגליים (בצקת היקפית)
- עלייה של אנזימים מסוימים בדם
- שינויים בבדיקת כימיה של הדם
- תגובת עירו'

תופעות לוואי שאינן שכיחות (משפיעות על עד ל- 1 מתוך 100 מטופלים):

- עלייה בתאי הדם הלבנים (לויקוציטוזיס)
- תגובה אלרגית (רגישות יתר)
- דחיית מח העצם המושתל ("מחלת השתל כנגד המאכסן")
- רמות גבוהות של חומצת שתן בדם, העלולות לגרום לשיגדון (היפראוריצמיה)
- נזק לכבד הנגרם כתוצאה מחסימת הוורידים הקטנים בתוך הכבד
- תפקוד לא תקין של הריאות שגורם לקוצר נשימה (כשל נשימה)
- נפיחות ו/או נוזלים בריאות (בצקת ריאות)
- דלקת ריאות (מחלה בין-רקמתית של הריאה)
- צילומי רנטגן לא תקינים של הריאות (הסתגות ריאתית)
- דימום מהריאה
- חוסר ספיגת חמצן בריאה (מיעוט חמצן)
- פריחה גבשושית בעור (פריחה מקולו-פפולרית)
- מחלה הגורמת לעצמות להיות פחות צפופות, מה שהופך אותן חלשות ושברות יותר (אוסטיאופורוזיס)

• תגובות במקום ההזרקה

•

תופעות לוואי נדירות (משפיעות על עד ל- 1 מתוך 1,000 מטופלים):

- כאבים חמורים בעצמות, בחזה, במעי או במפרקים (משבר אנמיה חרמשית עם משבר)
- תגובה אלרגית פתאומית מסכנת חיים (תגובה אנפילקטית)
- כאבים ונפיחות במפרקים, בדומה לשיגדון (שיגדון מדומה)
- שינוי באופן וויסות הנוזלים בגוף שעלול לגרום לנפיחות (הפרעות בנפח הנוזלים)
- דלקת בכלי הדם בעור
- פצעים סגולים, בולטים וכואבים בגפיים ולעיתים בפנים ובצוואר בליווי חום (Sweet's syndrome)
- החמרת דלקת מפרקים שגרנית
- שינוי יוצא דופן בשתן
- ירידה בצפיפות העצם
- דלקת של אבי העורקים (כלי הדם הגדול המוביל דם מהלב לגוף), ראה סעיף 2.

ברצוננו להודיע שהעלון לרופא עודכן, בפירוט שלהלן כלולים העדכונים העיקריים בלבד (תוספות מסומנות באדום והסרות מידע בטקסט מחוק):

4.4 Special warnings and precautions for use

Special warnings

Aortitis has been reported after G-CSF administration in healthy subjects and in cancer patients. The symptoms experienced included fever, abdominal pain, malaise, back pain and increased inflammatory markers (e.g. C-reactive protein and white blood cell count). In most cases aortitis was diagnosed by CT scan and generally resolved after withdrawal of G-CSF. See also section 4.8.

[...]

4.8 Undesirable effects

In cancer patients

[...]

System organ class	Frequency	Undesirable effect
Vascular disorders	Rare	Vascular disorder, aortitis
	Uncommon	Capillary leak syndrome *

In peripheral blood progenitor cell mobilisation in normal donors

[...]

System organ class	Frequency	Undesirable effect
Vascular disorders	Uncommon	Capillary leak syndrome *
	-Rare	Aortitis

In SCN patients

[...]

System organ class	Frequency	Undesirable effect
Vascular disorders	Rare	Aortitis

In patients with HIV

[...]

System organ class	Frequency	Undesirable effect
Vascular disorders	Rare	Aortitis

Established cytotoxic chemotherapy

Posology

The recommended dose of filgrastim is 0.5 MIU (5 µg)/kg/day. The first dose of filgrastim should be administered at least 24 hours after cytotoxic chemotherapy. In randomised clinical trials, a subcutaneous dose of 23 MIU (230 µg)/m²/day (4.0 to 8.4 µg/kg/day) was used.

Daily dosing with filgrastim should continue until the expected neutrophil nadir is passed and the neutrophil count has recovered to the normal range. Following established chemotherapy for solid tumours, lymphomas and lymphoid leukaemias, it is expected that the duration of treatment required to fulfil these criteria will be up to 14 days. Following induction and consolidation treatment for acute myeloid leukaemia the duration of treatment may be substantially longer (up to 38 days) depending on the type, dose and schedule of cytotoxic chemotherapy used.

In patients receiving cytotoxic chemotherapy, a transient increase in neutrophil counts is typically seen 1 to 2 days after initiation of filgrastim therapy. However, for a sustained therapeutic response, filgrastim therapy should not be discontinued before the expected nadir has passed and the neutrophil count has recovered to the normal range. Premature discontinuation of filgrastim therapy prior to the time of the expected neutrophil nadir is not recommended.

Method of administration

Filgrastim may be given as a daily subcutaneous injection or as a daily intravenous infusion diluted in 5% glucose solution for infusion given over 30 minutes (see section 6.6). The subcutaneous route is preferred in most cases. There is some evidence from a study of single dose administration that intravenous dosing may shorten the duration of effect. The clinical relevance of this finding to multiple dose administration is not clear. The choice of route should depend on the individual clinical circumstance.

In patients treated with myeloablative therapy followed by bone marrow transplantation

Posology

The recommended starting dose of filgrastim is 1.0 MIU (10 µg)/kg/day

The first dose of filgrastim should be administered at least 24 hours after cytotoxic chemotherapy and at least 24 hours after bone marrow infusion.

Once the neutrophil nadir has been passed the daily dose of filgrastim should be titrated against the neutrophil response as follows:

<u>Neutrophil count</u>	<u>Filgrastim dose adjustment</u>
<u>> 1.0 x 10⁹/L for 3 consecutive days</u>	<u>Reduce to 0.5 MIU (5 µg)/kg/day</u>
<u>Then, if ANC remains > 1.0 x 10⁹/L for 3 more consecutive days</u>	<u>Discontinue filgrastim</u>
<u>If the ANC decreases to < 1.0 x 10⁹/L during the treatment period the dose of filgrastim should be re-escalated according to the above steps</u>	

ANC = absolute neutrophil count

Method of administration

Filgrastim may be given as a 30 minute or 24 hour intravenous infusion or given by continuous 24 hour subcutaneous infusion. Filgrastim should be diluted in 20 mL of 5% glucose solution for infusion (see section 6.6).

For the mobilisation of PBPC in patients undergoing myelosuppressive or myeloablative therapy followed by autologous PBPC transplantation

Posology

The recommended dose of filgrastim for PBPC mobilisation when used alone is 1.0 MIU (10 µg)/kg/day for 5 to 7 consecutive days. Timing of leukapheresis: 1 or 2 leukapheresis on days 5 and 6 are often

sufficient. In other circumstances, additional leukaphereses may be necessary. Filgrastim dosing should be maintained until the last leukapheresis.

The recommended dose of filgrastim for PBPC mobilisation after myelosuppressive chemotherapy is 0.5 MIU (5 µg)/kg/day from the first day after completion of chemotherapy until the expected neutrophil nadir is passed and the neutrophil count has recovered to the normal range. Leukapheresis should be performed during the period when the ANC rises from $< 0.5 \times 10^9/L$ to $> 5.0 \times 10^9/L$. For patients who have not had extensive chemotherapy, one leukapheresis is often sufficient. In other circumstances, additional leukapheresis are recommended.

Method of administration

Filgrastim for PBPC mobilisation when used alone:

Filgrastim may be given as a 24 hour subcutaneous continuous infusion or subcutaneous injection. For infusions, filgrastim should be diluted in 20 mL of 5% glucose solution for infusion (see section 6.6).

Filgrastim for PBPC mobilisation after myelosuppressive chemotherapy:

Filgrastim should be given by subcutaneous injection.

For the mobilisation of PBPCs in normal donors prior to allogeneic PBPC transplantation

Posology

For PBPC mobilisation in normal donors, filgrastim should be administered at 1.0 MIU (10 µg)/kg/day for 4 to 5 consecutive days. Leukapheresis should be started at day 5 and continued until day 6 if needed in order to collect 4×10^6 CD34⁺ cells/kg recipient bodyweight.

Method of administration

Filgrastim should be given by subcutaneous injection.

In patients with severe chronic neutropenia (SCN)

Posology

Congenital neutropenia

The recommended starting dose is 1.2 MIU (12 µg)/kg/day as a single dose or in divided doses.

Idiopathic or cyclic neutropenia

The recommended starting dose is 0.5 MIU (5 µg)/kg/day as a single dose or in divided doses.

Dose adjustment

Filgrastim should be administered daily by subcutaneous injection until the neutrophil count has reached and can be maintained at more than $1.5 \times 10^9/L$. When the response has been obtained, the minimal

effective dose to maintain this level should be established. Long-term daily administration is required to maintain an adequate neutrophil count. After one to two weeks of therapy, the initial dose may be doubled or halved depending upon the patient's response. Subsequently the dose may be individually adjusted every 1 to 2 weeks to maintain the average neutrophil count between $1.5 \times 10^9/L$ and $10 \times 10^9/L$. A faster schedule of dose escalation may be considered in patients presenting with severe infections. In clinical trials, 97 % of patients who responded had a complete response at doses of ≤ 2.4 MIU ($24 \mu g$)/kg/day. The long-term safety of filgrastim administration above 2.4 MIU ($24 \mu g$)/kg/day in patients with SCN has not been established.

Method of administration

Congenital, idiopathic or cyclic neutropenia:

Filgrastim should be given by subcutaneous injection.

In patients with HIV infection

Posology

For reversal of neutropenia

The recommended starting dose of filgrastim is 0.1 MIU ($1 \mu g$)/kg/day with titration up to a maximum of 0.4 MIU ($4 \mu g$)/kg/day until a normal neutrophil count is reached and can be maintained ($ANC > 2.0 \times 10^9/L$). In clinical studies, > 90 % of patients responded at these doses, achieving reversal of neutropenia in a median of 2 days.

In a small number of patients (< 10 %), doses up to 1.0 MIU ($10 \mu g$)/kg/day were required to achieve reversal of neutropenia.

For maintaining normal neutrophil counts

When reversal of neutropenia has been achieved, the minimal effective dose to maintain a normal neutrophil count should be established. Initial dose adjustment to alternate day dosing with 30 MIU ($300 \mu g$)/day is recommended. Further dose adjustment may be necessary, as determined by the patient's ANC, to maintain the neutrophil count at $> 2.0 \times 10^9/L$. In clinical studies, dosing with 30 MIU ($300 \mu g$)/day on 1 to 7 days per week was required to maintain the $ANC > 2.0 \times 10^9/L$, with the median dose frequency being 3 days per week. Long-term administration may be required to maintain the $ANC > 2.0 \times 10^9/L$.

Method of administration

Reversal of neutropenia or maintaining normal neutrophil counts: Filgrastim should be given by subcutaneous injection.

Special populations

Elderly

Clinical trials with filgrastim have included a small number of elderly patients but special studies have not been performed in this group and therefore specific dosage recommendations cannot be made.

Patients with renal or hepatic impairment

Studies of filgrastim in patients with severe impairment of renal or hepatic function demonstrate that it exhibits a similar pharmacokinetic and pharmacodynamic profile to that seen in normal individuals. Dose adjustment is not required in these circumstances.

Paediatric use in the SCN and cancer settings

Sixty-five percent of the patients studied in the SCN trial programme were under 18 years of age. The efficacy of treatment was clear for this age group, which included most patients with congenital neutropenia. There were no differences in the safety profiles for paediatric patients treated for SCN.

Data from clinical studies in paediatric patients indicate that the safety and efficacy of filgrastim are similar in both adults and children receiving cytotoxic chemotherapy.

The dosage recommendations in paediatric patients are the same as those in adults receiving myelosuppressive cytotoxic chemotherapy.

4.4 Special warnings and precautions for use

Special warning and precautions across indications

....

Hypersensitivity, including anaphylactic reactions, occurring on initial or subsequent treatment have been reported in patients treated with filgrastim. Permanently discontinue Tevagrastim in patients with clinically significant hypersensitivity. Do not administer filgrastim to patients with a history of hypersensitivity to filgrastim or pegfilgrastim.

.....

Glomerulonephritis

Glomerulonephritis has been reported in patients receiving filgrastim and pegfilgrastim. Generally, events of glomerulonephritis resolved after dose reduction or withdrawal of filgrastim and pegfilgrastim. Urinalysis monitoring is recommended.

Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

<u>MedDRA system organ class</u>	<u>Very common</u> ($\geq 1/10$)	<u>Common</u> ($> 1/100$ to $< 1/10$)	<u>Uncommon</u> ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)	<u>Rare</u> ($> 1/10,000$ to $< 1/1,000$)	<u>Very rare</u> ($< 1/10,000$)
<u>Infections and Infestations</u>		Sepsis Bronchitis Upper respiratory tract infection Urinary tract infection			
<u>Blood and lymphatic system disorders</u>	Thrombocytopenia Anaemiae	Splenomegaly ^a Haemoglobin decreased ^c	Leukocytosis ^a	Splenic rupture ^a Sickle cell anaemia with crisis ^a	
<u>Immune system disorders</u>			Hyper-sensitivity Drug Hyper-sensitivity ^a Graft versus Host Disease ^b	Anaphylactic reaction	
<u>Metabolism and nutrition disorders</u>		Decreased appetite ^c Blood lactate dehydrogenase increased	Hyperuricaemia Blood uric acid increased	Blood glucose decreased Pseudogout ^a (Chondrocalcinosis Pyrophosphate) Fluid volume disturbance	
<u>Psychiatric disorders</u>		Insomnia			
<u>Nervous system disorders</u>	Headache ^a	Dizziness Hypoesthesia Paraesthesia			

<u>Vascular disorders</u>		<u>Hypertension</u> <u>Hypotension</u>	<u>Veno-occlusive disease^d</u>	<u>Capillary leak syndrome^a</u> <u>Aortitis</u>	
<u>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</u>		<u>Haemoptysis</u> <u>Dyspnoea</u> <u>Cough^a</u> <u>Oropharyngeal Pain^{a,e}</u> <u>Epistaxis</u>	<u>Acute respiratory distress syndrome^a</u> <u>Respiratory failure^a</u> <u>Pulmonary oedema^a</u> <u>Pulmonary haemorrhage</u> <u>Interstitial lung disease^a</u> <u>Lung infiltration^a</u> <u>Hypoxia</u>		
<u>Gastro-intestinal disorders</u>	<u>Diarrhoea^{a,e}</u> <u>Vomiting^{a,e}</u> <u>Nausea^a</u>	<u>Oral Pain</u> <u>Constipation^e</u>			
<u>Hepato-biliary disorders</u>		<u>Hepatomegaly</u> <u>Blood alkaline phosphatase increased</u>	<u>Aspartate Amino-transferase increased</u> <u>Gamma-glutamyl transferase increased</u>		
<u>Skin and sub-cutaneous tissue disorders</u>	<u>Alopecia^a</u>	<u>Rash^a</u> <u>Erythema</u>	<u>Rash maculo-papular</u>	<u>Cutaneous vasculitis^a</u> <u>Sweets syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis)</u>	

<u>Musculo-skeletal and connective tissue disorders</u>	<u>Musculo-skeletal pain^c</u>	<u>Muscle spasms</u>	<u>Osteoporosis</u>	<u>Bone density decreased</u> <u>Exacerbation of rheumatoid arthritis</u>	
<u>Renal and urinary disorders</u>		<u>Dysuria</u> <u>Haematuria</u>	<u>Proteinuria</u>	<u>Glomerulonephritis</u> <u>Urine abnormality</u>	
<u>General disorders and administration site conditions</u>	<u>Fatigue^a</u> <u>Mucosal inflammation^a</u> <u>Pyrexia</u>	<u>Chest pain^a</u> <u>Pain^a</u> <u>Asthenia^a</u> <u>Malaise^c</u> <u>Oedema peripheral^c</u>	<u>Injection site reaction</u>		
<u>Injury, poisoning and procedural complications</u>		<u>Transfusion reaction^c</u>			

העלון לצרכן והעלון לרופא נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר האינטרנט של משרד הבריאות

וניתן לקבלו מודפס ע"י פניה לחברת טבע. <http://www.health.gov.il>