



ספטמבר 2018

רופא/ה, רוקח/ת נכבד/ה,

**Azenil Capsules** ברצוננו להודיעך על עדכון בעלון לרופא ובעלון לצרכן של התכשירים הבאים:

**Azenil 200mg/5ml suspension**

המרכיב הפעיל:

Azenil Capsules: Azithromycin (as dihydrate) 250mg

Azenil 200mg/5ml suspension : Azithromycin (as dihydrate) 200mg/5ml

**Indicated for:**

Infections caused by susceptible organisms in lower respiratory tract including bronchitis and pneumonia, skin and soft tissue infections, otitis media, upper respiratory tract infections including sinusitis and pharyngitis, tonsillitis, also in the treatment of uncomplicated genital infections due to chlamydia trachomatis.

**להלן העדכונים העיקריים בעלון לרופא:**

**1 INDICATIONS AND USAGE**

**1.1 Limitations of Use**

Azithromycin should not be used in patients with pneumonia who are judged to be inappropriate for oral therapy because of moderate to severe illness or risk factors such as any of the following:

- patients with cystic fibrosis,
- patients with nosocomial infections,
- patients with known or suspected bacteremia,
- patients requiring hospitalization,
- elderly or debilitated patients, or
- patients with significant underlying health problems that may compromise their ability to respond to their illness (including immunodeficiency or functional asplenia).

**1.2 Usage**

To reduce the development of drug-resistant bacteria and maintain the effectiveness of Azenil (azithromycin) and other antibacterial drugs, Azenil (azithromycin) should be used only to treat infections that are proven or strongly suspected to be caused by susceptible bacteria. When culture and susceptibility information are available, they should be considered in selecting or modifying antibacterial therapy. In the absence of such data, local epidemiology and susceptibility patterns may contribute to the empiric selection of therapy.

**4 CONTRAINDICATIONS**

.....

**4.2 Hepatic Dysfunction**

AZENIL is contraindicated in patients with a history of cholestatic jaundice/hepatic dysfunction associated with prior use of azithromycin.

## 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

### 5.1 Hypersensitivity

Serious allergic reactions, including angioedema, anaphylaxis, and dermatologic reactions including [Acute Generalized Exanthematous Pustulosis \(AGEP\)](#), Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis have been reported in patients on azithromycin therapy. [see *Contraindications (4.1)*]

Fatalities have been reported. Cases of Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) have also been reported. Despite initially successful symptomatic treatment of the allergic symptoms, when symptomatic therapy was discontinued, the allergic symptoms recurred soon thereafter in some patients without further azithromycin exposure. These patients required prolonged periods of observation and symptomatic treatment. The relationship of these episodes to the long tissue half-life of azithromycin and subsequent prolonged exposure to antigen is presently unknown.

.....

### 5.3 Infantile Hypertrophic Pyloric Stenosis (IHPS)

Following the use of azithromycin in neonates (treatment up to 42 days of life), IHPS has been reported. Direct parents and caregivers to contact their physician if vomiting or irritability with feeding occurs.

### 5.4 QT Prolongation

Prolonged cardiac repolarization and QT interval, imparting a risk of developing cardiac arrhythmia and torsades de pointes, have been seen with treatment with macrolides, including azithromycin. Cases of torsades de pointes have been spontaneously reported during postmarketing surveillance in patients receiving azithromycin. Providers should consider the risk of QT prolongation which can be fatal when weighing the risks and benefits of azithromycin for at-risk groups including:

- patients with known prolongation of the QT interval, a history of torsades de pointes, congenital long QT syndrome, bradyarrhythmias or uncompensated heart failure
- patients on drugs known to prolong the QT interval
- patients with ongoing proarrhythmic conditions such as uncorrected hypokalemia or hypomagnesemia, clinically significant bradycardia, and in patients receiving Class IA (quinidine, procainamide) or Class III (dofetilide, amiodarone, sotalol) antiarrhythmic agents.

Elderly patients may be more susceptible to drug-associated effects on the QT interval.

### 5.5 *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea (CDAD)

*Clostridium difficile*-associated diarrhea has been reported with use of nearly all antibacterial agents, including Azenil, and may range in severity from mild diarrhea to fatal colitis. Treatment with antibacterial agents alters the normal flora of the colon, leading to overgrowth of *C. difficile*.

*C. difficile* produces toxins A and B which contribute to the development of CDAD. Hypertoxin producing strains of *C. difficile* cause increased morbidity and mortality, as these infections can be refractory to antibacterial therapy and may require colectomy. CDAD must be considered in all patients who present with diarrhea following antibiotic use. Careful medical history is necessary since CDAD has been reported to occur over two months after the administration of antibacterial agents.

If CDAD is suspected or confirmed, ongoing antibiotic use not directed against *C. difficile* may need to be discontinued. Appropriate fluid and electrolyte management, protein supplementation, antibiotic treatment of *C. difficile*, and surgical evaluation should be instituted as clinically indicated.

## 5.6 Exacerbation of Myasthenia Gravis

Exacerbation of symptoms of myasthenia gravis and new onset of myasthenic syndrome have been reported in patients receiving azithromycin therapy.

## 5.7 Use in Sexually Transmitted Infections

Azenil, at the recommended dose, should not be relied upon to treat syphilis. Antibacterial agents used to treat non-gonococcal urethritis may mask or delay the symptoms of incubating syphilis. All patients with sexually transmitted urethritis or cervicitis should have a serologic test for syphilis and appropriate testing for gonorrhea performed at the time of diagnosis. Appropriate antibacterial therapy and follow-up tests for these diseases should be initiated if infection is confirmed.

## 5.8 Development of Drug-Resistant Bacteria

Prescribing AZENIL in the absence of a proven or strongly suspected bacterial infection is unlikely to provide benefit to the patient and increases the risk of the development of drug-resistant bacteria.

# 6 ADVERSE REACTIONS

## 6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

In clinical trials, most of the reported side effects were mild to moderate in severity and were reversible upon discontinuation of the drug. Potentially serious adverse reactions of angioedema and cholestatic jaundice were reported. Approximately 0.7% of the patients (adults and pediatric patients) from the 5-day multiple-dose clinical trials discontinued AZENIL (azithromycin) therapy because of treatment-related adverse reactions. In adults given 500 mg/day for 3 days, the discontinuation rate due to treatment-related adverse reactions was 0.6%. In clinical trials in pediatric patients given 30 mg/kg, either as a single dose or over 3 days, discontinuation from the trials due to treatment-related adverse reactions was approximately 1%. Most of the adverse reactions leading to discontinuation were related to the gastrointestinal tract, e.g., nausea, vomiting, diarrhea, or abdominal pain. [see *Clinical Studies (14.2)*]

### Adults

Multiple-dose regimens: Overall, the most common treatment-related adverse reactions in adult patients receiving multiple-dose regimens of AZENIL were related to the gastrointestinal system with diarrhea/loose stools (4 to 5%), nausea (3%), and abdominal pain (2 to 3%) being the most frequently reported.

No other adverse reactions occurred in patients on the multiple-dose regimens of AZENIL with a frequency greater than 1%. Adverse reactions that occurred with a frequency of 1% or less included the following:

*Cardiovascular:* Palpitations, chest pain.

*Gastrointestinal:* Dyspepsia, flatulence, vomiting, melena, and cholestatic jaundice.

*Genitourinary:* Monilia, vaginitis, and nephritis.

*Nervous System:* Dizziness, headache, vertigo, and somnolence.

*General:* Fatigue.

*Allergic:* Rash, pruritus, photosensitivity, and angioedema.

### Single 1-gram dose regimen:

Overall, the most common adverse reactions in patients receiving a single-dose regimen of 1 gram of AZENIL were related to the gastrointestinal system and were more frequently reported than in patients receiving the multiple-dose regimen.

Adverse reactions that occurred in patients on the single 1-gram dosing regimen of AZENIL with a frequency of 1% or greater included diarrhea/loose stools (7%), nausea (5%), abdominal pain (5%), vomiting (2%), dyspepsia (1%), and vaginitis (1%).

#### **Pediatric Patients**

Single and Multiple-dose regimens: The types of adverse reactions in pediatric patients were comparable to those seen in adults, with different incidence rates for the dosage regimens recommended in pediatric patients.

*Acute Otitis Media:* For the recommended total dosage regimen of 30 mg/kg, the most frequent adverse reactions ( $\geq 1\%$ ) attributed to treatment were diarrhea, abdominal pain, vomiting, nausea, and rash. [see *Dosage and Administration (2)* and *Clinical Studies (14.2)*]

The incidence, based on dosing regimen, is described in the table below:

<b>Dosage Regimen</b>	<b>Diarrhea %</b>	<b>Abdominal Pain %</b>	<b>Vomiting %</b>	<b>Nausea %</b>	<b>Rash %</b>
1-day	4.3%	1.4%	4.9%	1.0%	1.0%
3-day	2.6%	1.7%	2.3%	0.4%	0.6%
5-day	1.8%	1.2%	1.1%	0.5%	0.4%

*Community-Acquired Pneumonia:* For the recommended dosage regimen of 10 mg/kg on Day 1 followed by 5 mg/kg on Days 2-5, the most frequent adverse reactions attributed to treatment were diarrhea/loose stools, abdominal pain, vomiting, nausea, and rash.

The incidence is described in the table below:

<b>Dosage Regimen</b>	<b>Diarrhea/Loose stools %</b>	<b>Abdominal Pain %</b>	<b>Vomiting %</b>	<b>Nausea %</b>	<b>Rash %</b>
5-day	5.8%	1.9%	1.9%	1.9%	1.6%

*Pharyngitis/Tonsillitis:* the most frequent adverse reactions attributed to treatment were diarrhea, vomiting, abdominal pain, nausea, and headache, when the drug was given at a dosage regimen of 12mg/kg on days 1-5 (this dosage regimen is higher than that approved in Israel).

The incidence is described in the table below:

<b>Dosage Regimen</b>	<b>Diarrhea %</b>	<b>Abdominal Pain %</b>	<b>Vomiting %</b>	<b>Nausea %</b>	<b>Rash %</b>	<b>Headache %</b>
5-day	5.4%	3.4%	5.6%	1.8%	0.7%	1.1%

With any of the treatment regimens, no other adverse reactions occurred in pediatric patients treated with AZENIL with a frequency greater than 1%. Adverse reactions that occurred with a frequency of 1% or less included the following:

*Cardiovascular:* Chest pain.

*Gastrointestinal:* Dyspepsia, constipation, anorexia, enteritis, flatulence, gastritis, jaundice, loose stools, and oral moniliasis.

*Hematologic and Lymphatic:* Anemia and leukopenia.

*Nervous System:* Headache (otitis media dosage), hyperkinesia, dizziness, agitation, nervousness, and insomnia.

*General:* Fever, face edema, fatigue, fungal infection, malaise, and pain.

*Allergic:* Rash and allergic reaction.

*Respiratory:* Cough, pharyngitis, pleural effusion, and rhinitis.

*Skin and Appendages:* Eczema, fungal dermatitis, pruritus, sweating, urticaria, and vesiculobullous rash.

*Special Senses:* Conjunctivitis.

## 6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of azithromycin. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Adverse reactions reported with azithromycin during the postmarketing period in adult and/or pediatric patients for which a causal relationship may not be established include:

*Allergic:* Arthralgia, edema, urticaria, and angioedema.

*Cardiovascular:* Arrhythmias including ventricular tachycardia and hypotension. There have been reports of QT prolongation and torsades de pointes.

*Gastrointestinal:* Anorexia, constipation, dyspepsia, flatulence, vomiting/diarrhea, pseudomembranous colitis, pancreatitis, oral candidiasis, pyloric stenosis, and reports of tongue discoloration.

*General:* Asthenia, paresthesia, fatigue, malaise, and anaphylaxis

*Genitourinary:* Interstitial nephritis and acute renal failure and vaginitis.

*Hematopoietic:* Thrombocytopenia.

*Liver/Biliary:* Abnormal liver function, hepatitis, cholestatic jaundice, hepatic necrosis, and hepatic failure. [see Warnings and Precautions (5.2)]

*Nervous System:* Convulsions, dizziness/vertigo, headache, somnolence, hyperactivity, nervousness, agitation, and syncope.

*Psychiatric:* Aggressive reaction and anxiety.

*Skin/Appendages:* Pruritus, serious skin reactions including erythema multiforme, AGEP, Stevens-Johnson Syndrome, toxic epidermal necrolysis, and DRESS.

*Special Senses:* Hearing disturbances including hearing loss, deafness and/or tinnitus, and reports of taste/smell perversion and/or loss.

## 6.3 Laboratory Abnormalities

### Adults:

Clinically significant abnormalities (irrespective of drug relationship) occurring during the clinical trials were reported as follows: with an incidence of greater than 1%: decreased hemoglobin, hematocrit, lymphocytes, neutrophils, and blood glucose; elevated serum creatine phosphokinase, potassium, ALT, GGT, AST, BUN, creatinine, blood glucose, platelet count, lymphocytes, neutrophils, and eosinophils; with an incidence of less than 1%: leukopenia, neutropenia, decreased sodium, potassium, platelet count, elevated monocytes, basophils, bicarbonate, serum alkaline phosphatase, bilirubin, LDH, and phosphate. The majority of subjects with elevated serum creatinine also had abnormal values at baseline. When follow-up was provided, changes in laboratory tests appeared to be reversible.

In multiple-dose clinical trials involving more than 5000 patients, four patients discontinued therapy because of treatment-related liver enzyme abnormalities and one because of a renal function abnormality.

### Pediatric Patients:

#### One, Three, and Five Day Regimens

Laboratory data collected from comparative clinical trials employing two 3-day regimens (30 mg/kg or 60mg/kg in divided doses over 3 days), or two 5-day regimens (30 mg/kg or 60mg/kg in divided doses over 5 days) were similar for regimens of azithromycin and all comparators combined, with most clinically significant laboratory abnormalities occurring at incidences of 1-5%. Laboratory data for patients receiving 30 mg/kg as a single dose were collected in one single center trial. In that trial, an absolute neutrophil count between 500-1500 cells/mm<sup>3</sup> was observed in 10/64 patients receiving 30 mg/kg as a single dose, 9/62 patients receiving 30 mg/kg given over 3 days, and 8/63 comparator patients. No patient had an absolute neutrophil count <500 cells/mm<sup>3</sup>.

In multiple-dose clinical trials involving approximately 4700 pediatric patients, no patients discontinued therapy because of treatment-related laboratory abnormalities.

.....

## 7 DRUG INTERACTIONS

### 7.1 Nelfinavir

Co-administration of nelfinavir at steady-state with a single oral dose of azithromycin resulted in increased azithromycin serum concentrations. Although a dose adjustment of azithromycin is not recommended when administered in combination with nelfinavir, close monitoring for known adverse reactions of azithromycin, such as liver enzyme abnormalities and hearing impairment, is warranted. [see Adverse Reactions (6)]

### 7.2 Warfarin

Spontaneous postmarketing reports suggest that concomitant administration of azithromycin may potentiate the effects of oral anticoagulants such as warfarin, although the prothrombin time was not affected in the dedicated drug interaction study with azithromycin and warfarin. Prothrombin times should be carefully monitored while patients are receiving azithromycin and oral anticoagulants concomitantly.

## 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

.....

### 8.2 Nursing Mothers

Azithromycin has been reported to be excreted in human breast milk in small amounts. Caution should be exercised when azithromycin is administered to a nursing woman.

### 8.3 Pediatric Use

[see Clinical Pharmacology (12.3), and Dosage and Administration (2)]

Safety and effectiveness in the treatment of pediatric patients with acute otitis media, acute bacterial sinusitis and community-acquired pneumonia under 6 months of age have not been established. Use of AZENIL for the treatment of acute bacterial sinusitis and community-acquired pneumonia in pediatric patients (6 months of age or greater) is supported by adequate and well-controlled trials in adults

*Pharyngitis/Tonsillitis:* Safety and effectiveness in the treatment of pediatric patients with pharyngitis/tonsillitis under 2 years of age have not been established.

### להלן העדכונים העיקריים בעלון לצרכן :

.....  
תרופה זו נרשמה לטיפול עבורך אל תעביר אותה לאחרים, היא עלולה להזיק להם גם אם נראה לך כי מצבם הרפואי דומה לשלך. תרופה זו אינה מיועדת בדרך-כלל לילדים ותינוקות מתחת לגיל 6 חודשים. אזניל תרחיף 200 מ"ג/5 מ"ל מיועד לילדים מגיל 6 חודשים. אזניל כמוסות מיועד לילדים השוקלים מעל 45 ק"ג.

### 1. למה מיועדת התרופה?

- אנטיביוטיקה לטיפול בזיהומים הנגרמים על ידי חיידקים הרגישים לתכשיר בדרכי הנשימה (ברונכיטיס, דלקת ריאות, סינוסיטיס, דלקת גרון ודלקת שקדים), עור ורקמות רכות, אוזניים, זיהומים באברי המין הנגרמים ע"י כלמידיה טרכומטיס.

### 2. לפני השימוש בתרופה

אין להשתמש בתרופה אם:

.....

- סבלת בעבר מזהבת כתוצאה מחסימת זרימת המרה בכבד (cholestatic jaundice) או מליקוי בתפקוד הכבד שהופיעו בעקבות שימוש באזיתרומיצין.

### אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה

- אין להשתמש בתרופה מבלי להיוועץ ברופא לפני התחלת הטיפול אם הינך: סובל מדלקת ריאות.

- סובל מסיסטיק פיברוזיס.
- סובל או קיים חשד לזיהום חיידקי בדם.
- סובל ממחלה שגורמת לחולשת שרירים (מיאסטניה גרביס)
- סובל מבעיות רפואיות אחרות

.....

אם אתה לוקח, או לקחת לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח. במיוחד יש ליידע את הרופא או הרוקח אם אתה לוקח:

- פניטואין

.....

### הריון והנקה

אין להשתמש בתרופה מבלי להיוועץ ברופא לפני התחלת הטיפול אם הינך בהריון או מיניקה, מתכננת להיכנס להריון. לא ידוע אם אזניל יזיק לעובר שלך.

אין להשתמש בתרופה מבלי להיוועץ ברופא לפני התחלת הטיפול אם הינך מיניקה או מתכננת להניק. דווח שאזניל עובר לחלב אם. היוועצי ברופא לגבי הדרך הטובה ביותר להאכיל את תינוקך במהלך הטיפול באזניל.

### 3. כיצד תשתמש בתרופה?

.....

אין לדלג על נטילת מנה של אזניל או להפסיק ליטול את התרופה, גם אם אתה מתחיל להרגיש יותר טוב, עד להשלמת הטיפול. למעט מקרים בהם הנך סובל מתגובה אלרגית חמורה או שהרופא הורה לך להפסיק ליטול את התרופה (ראה סעיף 4 "תופעות לוואי"). אם תדלג על נטילת מנות או לא תשלים את כל הטיפול באזניל, הטיפול עלול שלא להשפיע כפי שצריך, ויהיה קשה יותר לטפל בזיהום שלך. השלמת כל הטיפול תקטין את הסיכון שהחיידקים יפחתו עמידות לאזניל. במידה והחיידקים יפחתו עמידות לאזניל, אזניל ותרופות אנטיביוטיות אחרות עלולים לא להיות יעילים בעתיד.

.....

### 4. תופעות לוואי

.....

#### תופעות לוואי חמורות

יש להפסיק את השימוש ולפנות מיד לרופא במקרה של:

- תגובת אלרגית חמורה. תגובות אלרגיות עלולות להתרחש לאחר נטילת אזניל. החומר הפעיל באזניל, אפילו לאחר נטילת מנה אחת בלבד. הפסק את הטיפול ופנה לרופא מיד אם אתה מרגיש אחד או יותר מהתסמינים מהבאים:
  - קשיי נשימה או קשיי בליעה
  - נפיחות בשפתיים, בלשון או בפנים
  - היצרות בגרון, צרדות
  - קצב לב מהיר
  - עילפון
  - פריחה (חרלת)
  - הופעה חדשה של חום ונפיחות בבלוטות לימפה
- יש להפסיק את השימוש באזניל עם הסימן הראשון לפריחה עורית ולפנות מיד לרופא, פריחה עלולה להיות סימן לתגובה חמורה יותר לאזניל.

יש לפנות מיד לרופא במקרה של:

- נזק כבדי (פגיעה כבדית). הפסק את השימוש בתרופה ופנה מיד לרופא מיד במקרה של הצהבה של העור או של לוב העיניים, שתן בצבע כהה, בחילות או הקאות, כאב או רגישות למגע בבטן, חום, חולשה, גירוד, עייפות יתר, תאבון ירוד, שינויים בצבע הצואה. אלו יכולים להיות סימנים לתגובה חמורה לאזניל (פגיעה כבדית).
- שינויים חמורים בקצב הלב (הארכת מקטע QT וטורסד דה פואנט- הפרעת קצב חדרית (טורסה דה פואה) אם יש לך שינוי בקצב הלב (מהיר או לא סדיר), או אם אתה מרגיש חלש ומסוחרר. אזניל עלול לגרום לבעיית לב נדירה הידועה כמארכת מקטע QT. מצב זה עלול לגרום לקצב לב לא תקין ולהיות מסוכן מאוד. הסיכון לכך גבוה יותר בקרב קשישים, במטופלים עם היסטוריה משפחתית של הארכת מקטע QT, במטופלים עם רמת אשלגן נמוכה בדם, במטופלים הנוטלים תרופות מסוימות לשליטה בקצב לב (נוגדי הפרעות קצב).

- חמרת מיאסטניה גרביס (מחלה שגורמת לחולשת שרירים).

אנטיביוטיקות כמו אזניל עלולות להחמיר תסמינים של מיאסטניה גרביס, כולל חולשת שרירים ובעיות נשימה.

- שלשול מימי, שלשול מתמשך או דם בצואה. אתה עלול לחוות התכווצויות וחום. אלה עלולים להופיע לאחר שסיימת את הטיפול באזניל.

## תופעות לוואי נוספות

[תופעות הלוואי השכיחות ביותר של אזניל הן:](#)

- [בחילות](#)
- [כאבי בטן](#)
- [הקאות](#)

.....

השינויים המודגשים ברקע צהוב מהווים החמרה. כמו כן, בוצעו שינויים נוספים הכוללים תוספת מידע, השמטת מידע ועדכוני נוסח שאינם מהווים החמרה. בהודעה זו מצוינים רק העדכונים העיקריים. קיימים עדכונים נוספים.

העלונים המעודכנים נשלחו למשרד הבריאות לצורך פרסומם במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות:

<https://www.old.health.gov.il/units/pharmacy/trufot/index.asp?safa=h>

לחילופין, לקבלת עלונים מלאים מודפסים ניתן לפנות לחברת פייזר פי אף אי פרמצבטיקה ישראל בע"מ  
שנקר 9, ת.ד. 12133  
הרצליה פיתוח, 46725.

בברכה,  
אורטל עבודי  
רוקחת ממונה