

רופא /ה, רוקח/ת נכבד/ה

חברת טבע מודיעה על העדכונים הבאים בעלון לצרכן ולרופא של התכשיר הבא:

Assival 2 mg tablets	אסיול 2 מ"ג
Assival 5 mg tablets	אסיול 5 מ"ג
Assival 10 mg tablets	אסיול 10 מ"ג

Contains: Diazepam 2/5/10 mg

### עדכונים בעלון לרופא

#### התוויה כפי שאושרה בתעודת הרישום:

Tension, anxiety, agitation due to acute alcohol withdrawal, adjunct for the relief of skeletal muscle spasm, convulsive disorders.

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

#### 4.3 Contraindications

- Pregnancy and in breast-feeding (unless there are compelling reasons - see section 4.6).  
Amnesia may occur.  
Disinhibiting effects may be manifested in various ways. Suicide may be precipitated in patients who are depressed and aggressive behaviour towards self and others may be precipitated. Extreme caution should therefore be used in prescribing benzodiazepines in patients with personality disorders.  
Withdrawal from benzodiazepines may be associated with physiological and psychological symptoms of withdrawal including depression. Withdrawal symptoms may occur following normal therapeutic doses given for short periods of time.  
An underlying cause of insomnia should be sought before deciding upon the use of benzodiazepines for symptomatic relief.

#### 4.4 Special warnings and precautions for use

- Amnestic effects may be associated with inappropriate behaviour. Anterograde amnesia may occur using therapeutic dosages, the risk increasing at higher dosages

##### Paediatric population

Caution should be exercised when using diazepam peri-operatively in children, as effects and timing of response may be unreliable and paradoxical effects may occur.

#### 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

##### Take into account

*Centrally acting drugs* enhancement of the central depressive effect or sedative effects of diazepam are likely to be intensified by concomitant administration with centrally-acting drugs such as neuroleptics, antipsychotics, anxiolytics/sedatives *tranquillisers*, antidepressants, hypnotics, anti-convulsants, *analgesics*, narcotic analgesics anaesthetics, *barbiturates* and sedative antihistamines. The elderly may require special supervision

*Antiviral agents (atazanavir, ritonavir, delavirdine, efavirenz, indinavir, nelfinavir, saquinavir)*

Antiviral agents may inhibit the CYP3A4 metabolic pathway for diazepam. Increased risk of sedation and respiratory depression. Therefore, concomitant use should be avoided.

~~Oral~~ *Oestrogen-containing contraceptives*

~~Co-administration of diazepam and combined oral contraceptives has been known to cause breakthrough bleeding. The mechanism of this reaction is unknown. Breakthrough bleeding, but no contraceptive failures have been reported.~~

#### *Clozapine*

~~Mechanism: Pharmacodynamic synergism.~~

~~Effect: Severe hypotension, respiratory depression, unconsciousness and potentially fatal respiratory and/or cardiac arrest. Therefore, concomitant use is not recommended and should be avoided~~

#### *Corticosteroids*

~~Chronic use of corticosteroids may cause increased metabolism of diazepam due to induction of cytochrome P450 isoenzyme CYP3A4, or of enzymes responsible for glucuronidation. Reduced effects of diazepam.~~

#### *Ketamine*

~~Due to similar oxidative processes, diazepam competitively inhibits ketamin metabolism. Pre-medication with diazepam leads to prolonged half-life of ketamine with enhanced effect as a result. Increased sedation.~~

#### **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

~~With newborn infants it must be remembered that the enzyme system involved in the breakdown of the drug is not yet fully developed (especially in premature infants).~~

#### **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

~~Common adverse effects include drowsiness, sedation amnesia and impaired muscular function, unsteadiness and ataxia may adversely effect the ability to drive or use machines, These are dose related and may persist into the following day, even after a single dose.~~

~~Performance and alertness may be impaired during the first week of administration~~

~~Patients should be warned of the possible hazard when driving or operating machinery. These effects may be potentiated by alcohol. The elderly and the debilitated are particularly liable to experience these symptoms together with confusion, especially if organic brain symptoms are present.~~

#### **4.8 Undesirable effects**

~~During the first week of administration or when high doses are used they may have a sedative effect and cause some degree of drowsiness. In such cases there is an advantage in administering half the total daily intake at night, the remainder being given in divided doses during the day.~~

~~The elderly and debilitated are particularly sensitive to the effects of centrally- depressant drugs and may experience confusion, especially if organic brain changes are present; the dosage of diazepam should not exceed one-half that recommended for other adults.~~

~~The most commonly reported undesirable effects are drowsiness, reduced alertness and muscle weakness. These phenomena occur predominantly at the start of therapy and usually disappear with prolonged administration. These phenomena occur predominantly at the start of therapy and usually disappear with prolonged administration.~~

~~Pre-existing depression may be unmasked during benzodiazepine use.~~

~~Chronic use (even at therapeutic doses) may lead to the development of physical and psychological dependence (see 4.4 Special warnings and special precautions for use).~~



#### Skin and subcutaneous tissue disorders

Allergic reactions (skin rash or itching) occur rarely.

#### Central and peripheral nervous disorders

[...] Headache, Impaired motor ability, dizziness, tremor, dysarthria, slurred speech.

#### Psychiatric disorders

Depression, anterograde amnesia, concentration difficulties, excitement, confusion, restlessness, agitation, irritability, aggressiveness, delusions, rages, nightmares, hallucinations, psychoses, inappropriate behaviour, numbed emotions. Other adverse behavioural effects are known to occur when using benzodiazepines.

#### Gastro-intestinal system disorders

Hypersalivation, gastrointestinal disturbances, constipation, nausea, dry mouth.

Gastrointestinal upsets occur rarely.

#### Hepatobiliary disorders

Very rarely elevated transaminases and alkaline phosphatases.

#### Respiratory system disorders

Respiratory depression, apnoea.

#### Urinary system disorders

Urinary retention occurs rarely.

Incontinence

#### General disorders

Fatigue most commonly reported.

Anaphylaxis.

The elderly and patients with impaired hepatic function will be particularly susceptible to the adverse effects listed above. It is advisable to review treatment regularly and to discontinue use as soon as possible.

Discontinuation of therapy may result in withdrawal or rebound phenomena.

#### **Withdrawal effects**

Withdrawal symptoms: Development of dependence is common after regular use, even in therapeutic doses for short periods, particularly in patients with a history of drug or alcohol abuse or marked personality disorders. Discontinuation of the therapy may result in withdrawal or rebound phenomena (see 4.4 Special Warnings and Special Precautions for Use). Symptoms of benzodiazepine withdrawal include anxiety, depression, impaired concentration, insomnia, headache, dizziness, tinnitus, loss of appetite, tremor, perspiration, irritability, perceptual disturbances such as hypersensitivity to physical, visual, and auditory stimuli and abnormal taste, nausea, vomiting, abdominal cramps, palpitations, mild systolic hypertension, tachycardia, and orthostatic hypotension.

Rare and more serious symptoms include muscle twitching, confusional or paranoid psychosis, convulsions, hallucinations, and a state resembling delirium tremens. Broken sleep with vivid dreams and increased REM sleep may persist for some weeks after withdrawal of benzodiazepines.

#### **4.9 Overdose**

Extreme overdosage may lead to ~~areflexia, cardio-~~ and respiratory depression occasionally occur but are seldom serious if these drugs are taken alone. Coma usually lasts only a few hours but in elderly people it may be more protracted and cyclical ~~and apnoea,~~

## Management

[...]

Gastric lavage is unnecessary if these drugs have been taken alone. Patients who are asymptomatic at four hours are unlikely to develop symptoms. Institute supportive measures. If CNS depression is severe consider the use of flumazenil (Anexate), a benzodiazepine antagonist. This should rarely be required. It has a short half-life (about an hour) and should NOT BE USED IN MIXED OVERDOSE OR AS A "DIAGNOSTIC" TEST. It is contraindicated in the presence of drugs that reduce seizure threshold (e.g. tricyclic antidepressants).

## עדכונים בעלון לצרכן

### 2. לפני השימוש בתרופה

אין להשתמש בתרופה אם:

• [...]

- אתה סובל מהיפרקינזיה (מצב של פעילות יתר, אי שקט)
- ילדים מתחת לגיל 6 חודשים

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה

לפני הטיפול באסיוול, ספר לרופא אם:

- יש לך בעיות בכבד
- יש לך בעיות נשימה
- אתה סובל מדיכאון
- יש לך מחשבות אובדניות
- יש לך אפילפסיה או היסטוריה של פרנזוסים

### שיקולים אחרים

- תופעות לוואי נפשיות – **התנהגותיות**
- להפחתת הסיכון לאמנזיה (איבוד מלא או חלקי של אובדן זיכרון), יש לוודא שינה רציפה של 7 שעות לפחות. אתה עלול לחוות אמנזיה במהלך הטיפול בתרופה. אמנזיה יותר סבירה להתרחש כאשר נוטלים מינונים גבוהים של אסיוול.
- ספר לרופא או לרופא השיניים שאתה נוטל אסיוול אם אתה צריך לעבור ניתוח הדורש שימוש בחומרי הרדמה תגובות בין תרופתיות:
- תרופות נגד דיכאון (כגון: אמיתריפטילין, פלובוקסמין, פלואוקסטין). שילוב של תרופות אלה עם אסיוול עלול לגרום לישנוניות
- תרופות אנטי פסיכוטיות כמו כלורפרומאזין, האלופרידול קלזפין (לטיפול בבעיות נפשיות כגון זוטפין). שילוב של תרופות אלה עם אסיוול עלול לגרום לישנוניות
- תרופות להרדמה כללית. שילוב של תרופות אלה עם אסיוול עלול לגרום לישנוניות
- לופקסידין [עוזר להקל על תסמיני גמילה (הסימפטומים כשאתה מפסיק לקחת אופיואידים או הרואין)]. לקחת תרופה זו ביחד עם אסיוול יכולה להפוך אותך לישנוני מאוד ולגרום לאסיוול להתפנות מהגוף לאט יותר מהרגיל.
- נבילון (לטיפול בבחילה והקאה). לקחת תרופה זו ביחד עם אסיוול יכולה להפוך אותך לישנוני מאוד ולגרום לאסיוול להתפנות מהגוף לאט יותר מהרגיל.
- תרופות היפנוטיות כמו: טמאזפאם, זופיקלון (מסייעות להירדם).
- חוסמי אלפא או מוקסונידין (להורדת לחץ דם גבוה). שילוב של תרופות אלה עם אסיוול עלול לגרום לישנוניות.

- **תרופות להרפיית שרירים (כגון: באקלופן, טיזנידין, סקסמטוניום, טובוקוראין) שילוב של תרופות אלה עם אסיוול עלול לגרום לישנוניות**
- תרופות לחרדה/ הרגעה כמו: לוראזפאם, בוספירון. שילוב של תרופות אלה עם אסיוול עלול לגרום לישנוניות (ניתנות להשפעה מרגיעה).
- חלק ממשככי כאבים חזקים (כמו: קודאין או תרופות המכילות דקסטרופרופוקסיפן הידרוכלוריד ופאראצטאמול מורפן-אופיאידים) יכולים להעצים הרגשה כללית טובה כאשר נלקחים בשילוב עם אסיוול, מה שיכול להגביר את הרצון להמשיך להשתמש בתרופות האלה (תלות) או לגרום לך להיות מאוד ישנוני.
- באקלופן, טיזנידין (משמש להקלה בהתכווצות שרירים) לקיחת תרופה זו ביחד עם אסיוול יכולה להפוך אותך לישנוני מאוד ולגרום לאסיוול להתפנות מהגוף לאט יותר מהרגיל.
- גלולות למניעת היריון אמצעי מניעה המכילים אסטרוגן
- דימום בין-וסתי יכול להתרחש במהלך השימוש באסיוול וגלולות למניעת היריון ביחד, אולם זה לא מוריד את יעילות הגלולות.
- אריתרומיצין (אנטיביוטיקה), מפני שזה יכול לגרום לאסיוול להתפנות מהגוף לאט יותר מהרגיל.
- **תרופות להורדת לחץ דם גבוה (כגון: הידרלאזין, מוקסונידין, נתרן ניטרופרוסיד) משתנים, ניטראטים (לבעיות לב), מעכבי האנזים המהפך אנגיוטנסין (משמשים לטיפול בלחץ דם גבוה, כגון: פרינדופריל, קפטופריל), חוסמי אלפא (המשמשים לטיפול בלחץ דם גבוה, כגון: אלפוזוסין, פראזוסין), חוסמי הקולטן לאנגיוטנסין II (המשמשים לטיפול בלחץ דם גבוה, כגון: ואלסארטאן), חוסמי תעלות סידן (המשמשים לטיפול בלחץ דם גבוה, כגון: אמלודיפין), חוסמי נוירונים אדרנרגיים (המשמשים לטיפול בלחץ דם גבוה, כגון: רזרפין), חוסמי בטא (המשמשים לטיפול בלחץ דם גבוה, כגון: ביסופרולול) מפני שאלה יכולים להוריד לחץ דם יתר על המידה.**

### נהיגה ושימוש במכוונות

השימוש באסיוול עלול לגרום לך להרגיש ישנוני, להיות שכחן, בעל קואורדינציה לקויה ביחד עם תופעות לוואי אחרות אשר יכולות להשפיע על פעילויות יומיומיות שלך (ראה פרק 4 - "תופעות לוואי"). תופעות אלה עלולות להיות מוגברות אם לא ישנת מספיק.

### 3. כיצד תשתמש בתרופה?

#### אם נטלת בטעות מינון גבוה יותר

סימנים של מינון יתר כוללים חולשת שרירים או התרגשות, לחץ דם נמוך

#### הפסקת השימוש באסיוול ותופעות גמילה

- כאבי ראש, כאבי שרירים, מתח
  - חרדה חמורה, בלבול, חוסר מנוחה, דופק מהיר ואו לא סדיר, התכווצויות שרירים, רעד, אובדן תיאבון, בחילות או הקאות.
  - במקרים חמורים של תסמיני גמילה אתה עלול לחוות תחושה של דברים שלא קיימים, תחושת ניתוק מהמציאות, חוסר תחושה ועקצוץ בידים וברגליים, צלילים ישמעו לך בעוצמה גבוהה מהרגיל ויכולים לעיתים להכאיב לך אם הצלילים אכן חזקים, רגישות לאור או למגע, הזיות ופרכוסים.
  - אם נטלת מינון גבוה אתה עלול לחוות לעיתים בלבול או התנהגות יוצאת דופן. מטופלים בסיכון לפרכוסים עשויים להיות יותר רגישים לחוות פרכוסים בעת הגמילה.
- הפסקת הטיפול צריכה להיעשות באופן הדרגתי, אחרת הסימפטומים שבגללם נטלת את התרופה עלולים לחזור בצורה חמורה יותר ממקודם (חזרה של נדודי שינה וחרדה). הסיכון שזה יקרה הוא גדול יותר בעת הפסקה פתאומית של התרופה.

אתה גם עלול לסבול שינויים במצב רוח, חרדה, חוסר מנוחה ושינויים בדפוסי שינה. תופעות אלה עלולות להתרחש אפילו אם הפסקת ליטול את התרופה באופן הדרגתי, אתה עשוי לחוות חרדה, דיכאון, חוסר מנוחה וקושי לישון. בנוסף אתה עלול לחוות שלשול והזעה. אם אתה חווה תופעות אלה היוועץ ברופא.

#### 4. תופעות לוואי

יש לפנות לרופא להפסיק את השימוש בתרופה ולפנות לרופא מיידית או לחילופין לפנות למיין אם אתה חווה אחת מהתופעות הבאות: מבחין באחת מתופעות הלוואי הבאות או בכל תופעה אחרת אשר אינה מופיעה כאן:

- תגובה אלרגית (התנפחות של השפתיים, של הפנים, או של הצוואר המובילים לקשיי נשימה חמורים; פריחה בעור או אלרגיה עורית (סרפדת)

תופעה זו היא חמורה אך נדירה. אתה עלול להיות זקוק לטיפול רפואי דחוף או לאשפוז

יש לספר לרופא באופן מיידי אם :

- אתה סובל משינויי התנהגות כמו חוסר מנוחה, עצבנות, אי שקט, תוקפנות, הזיות, זעם, סיוטים, ראייה ושמיעה של דברים שלא קיימים, הפרעות פסיכיאטריות והתנהגות לא הולמת, זאת משום שהרופא עשוי להפסיק לך את הטיפול. ספר לרופא אם אתה מבחין באחת מתופעות הלוואי הבאות או בכל תופעה אחרת אשר אינה מופיעה כאן:
- ישנוניות, הירדמות, עייפות, דיבור לא ברור, סחרחורת, חוסר יציבות או סרבול אובדן קואורדינציה (אתה עשוי להבחין בכך אפילו לאחר מנה בודדת וזה עשוי להימשך יום למחרת)
- בלבול (במיוחד בקשישים), אובדן זיכרון (אשר עשוי להתרחש מספר שעות לאחר נטילת אסילול. אם אפשרי, על מנת להוריד את הסיכון יש לישון שינה רציפה של בין שבע לשמונה שעות לאחר נטילת התרופה), קושי להתרכז, התרגשות, רגשות קהים, ערנות ירודה, דיכאון מלווה בנטיות אובדניות, כאב ראש, תחושת סחרור, קושי לישון, חרדה
- התכווצות/רעד או חולשה של השריר, קושי בלשלוט בתנועות, קשיי נשימה
- אתה מרגיש כי אתה עושה שימוש לרעה בתרופה או מפתח תלות בתרופה
- הפרעות ראייה, ראייה מטושטשת או ראייה כפולה
- בחילות, הקאות, בעיות בקיבה, יובש בפה, שלשול, עצירות, הפרשת רוק מוגברת או מועטה
- תגובות עוריות

העלון לצרכן ולרופא נשלח לפרסום במאגר התרופות שבאתר האינטרנט של משרד הבריאות <https://israeldrugs.health.gov.il>, וניתן לקבלו מודפס ע"י פניה לחברת טבע.