

תאריך: נובמבר 2020

רופא/ה, רוקח/ת נכבד/ה

חברת טבע מודיעה שמשרד הבריאות אישר את העדכונים הבאים בעלון לרופא ובעלון לצרכן של התכשיר

Assival 2mg, 5mg, 10mg Tablets      אסיול 2 מ"ג, 5 מ"ג, 10 מ"ג טבליות

Contains: Diazepam 2mg, 5mg, 10mg

**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 לרופא והעלון לצרכן עודכנו, בפירוט שלהלן כלולים העדכונים העיקריים בלבד (תוספות מסומנות באדום והסרות מידע כטקסט מחוק):**

**עדכונים בעלון לרופא**

(...)

**WARNING: RISKS FROM CONCOMITANT USE WITH OPIOIDS**

- Concomitant use of benzodiazepines and opioids may result in profound sedation, respiratory depression, coma, and death [see section 4.4].
  - Reserve concomitant prescribing of these drugs for use in patients for whom alternative treatment options are inadequate.
  - Limit dosages and durations to the minimum required.
- Follow patients for signs and symptoms of respiratory depression and sedation.**

**4. Clinical particulars**

**4.1. Therapeutic indications**

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

**4.2 Posology and method of administration**

Posology

### Information for Patients

Treatment is usually intended for short periods only. Patients should be instructed to consult their physician after 2-4 weeks of the treatment.

Since benzodiazepines may produce psychologic and physical dependence, patients should be advised to consult their physician before increasing the dose of, or abruptly discontinuing, benzodiazepine therapy.

Patients should be advised to exercise caution if drowsiness, dizziness, lightheadedness, or clumsiness or unsteadiness occurs, especially in the elderly, who are more sensitive to the CNS effects of benzodiazepines.

### Dosage and Administration

(...)

#### Elderly and debilitated patients:

Doses should be half the above recommended doses.

#### Renal and hepatic impairment (see section 4.4):

The use of Assival in hepatic impairment may precipitate coma, therefore the dose should be reduced or an alternative drug considered. In severe renal impairment the dose should be reduced.

### 4.3 Contraindications

Assival is contra-indicated for patients with:

- Hypersensitivity to the active substance, benzodiazepines or to any of the excipients listed in section 6.1.
- Phobic or obsessional states; chronic psychosis, hyperkinesia (paradoxical reactions may occur).
- Acute pulmonary insufficiency; respiratory depression, acute or chronic severe respiratory insufficiency (ventilatory failure may be exacerbated).
- Myasthenia gravis (condition may be exacerbated).
- Sleep apnoea (condition may be exacerbated).
- Severe hepatic insufficiency (elimination half-life of Assival may be prolonged).
- Acute porphyria.
- Assival should not be used as monotherapy in patients with depression or those with anxiety and depression as suicide may be precipitated in such patients.
- Planning a pregnancy (see section 4.6).
- ~~First trimester of pregnancy~~ Pregnancy and in breast-feeding (unless there are compelling reasons - see section 4.6).
- Children under 6 months of age.
- ~~Acute narrow angle glaucoma (benzodiazepines may be used in patients with open angle glaucoma who are receiving appropriate therapy).~~

### 4.4 Special warnings and precautions for use

- The concomitant use of Assival with alcohol and/or CNS depressants should be avoided. Such concomitant use has the potential to increase the clinical effects of Assival possibly including severe sedation, clinically relevant respiratory and/or cardio-vascular depression (see section 4.5).
- *Duration of Treatment* - The duration of treatment should be as short as possible depending on the indication. The patient must be evaluated after a period of no more than 4 weeks and then regularly thereafter in order to assess the need for continued treatment, especially if the patient is free of symptoms. In general, treatment must not last any longer than 8-12 weeks, including the tapering off process. Extension beyond these periods should not take place without reevaluation of the situation. It may be useful to inform the patient when treatment is started that it will be of

limited duration and to explain precisely how the dosage will be progressively decreased. Moreover it is important that the patient should be aware of the possibility of rebound phenomena, thereby minimizing anxiety over such symptoms should they occur while Assival is being discontinued. There are indications that, in the case of benzodiazepines with a short duration of action, withdrawal phenomena can become manifest within the dosage interval, especially when the dosage is high.

- When benzodiazepines with a long duration of action are being used it is important to warn against changing to a benzodiazepine with a short duration of action, as withdrawal symptoms may develop.

- *Dependence and Withdrawal* - Withdrawal symptoms occur with benzodiazepines following normal therapeutic doses given for short periods of time.

Use of Assival may lead to the development of physical and psychic dependence. The risk of dependence increases with the dose and duration of treatment, and in patients with a history of alcoholism and drug abuse or in patients with marked personality disorders. Regular monitoring in such patients is essential, routine repeat prescriptions should be avoided and treatment should be withdrawn gradually.

Once physical dependence has developed, abrupt termination of treatment will be accompanied by withdrawal symptoms (see Section 4.8 Undesirable Effects). These may consist of headaches, muscle pain, extreme anxiety, tension, restlessness, confusion and irritability. In severe cases the following symptoms may occur: derealisation, depersonalisation, hyperacusis, numbness and tingling of the extremities, hypersensitivity to light, noise and physical contact, hallucinations or epileptic seizures.

Rebound insomnia and anxiety: a transient syndrome whereby the symptoms that led to treatment with Assival may recur in an enhanced form on withdrawal of treatment. It may be accompanied by other reactions including mood changes, anxiety or sleep disturbances and restlessness. Since the risk of withdrawal phenomena/rebound phenomena is greater after abrupt discontinuation of treatment, it is recommended that the dosage is decreased gradually.

As sudden discontinuation of benzodiazepines may result in convulsions, particular care should be taken in patients with epilepsy, other patients who have had a history of seizures or in alcohol or drug dependants.

- *Tolerance* - Limits of tolerance in patients with organic cerebral changes (particularly arteriosclerosis) or cardiorespiratory insufficiency may be very wide; care must be taken in adapting the dosage with such patients.

Some loss of efficacy to the hypnotic effects of Assival may develop after repeated use for a few weeks.

- Alcohol should be avoided during treatment with Assival (additive CNS depression).
- *Amnesia* - Assival may induce anterograde amnesia. The condition occurs most often several hours after ingesting the product and therefore to reduce the risk patients should ensure that they will be able to have uninterrupted sleep of 7-8 hours. Anterograde amnesia may occur using therapeutic doses, the risk increases with higher doses.
- In cases of loss of bereavement, psychological adjustment may be inhibited by benzodiazepines.
- Assival should be used with caution in patients with a history of alcohol or drug abuse as these are patients predisposed to habituation and dependence.
- Hypo-albuminaemia may predispose patient to higher incidence of sedative side effects.
- Extreme caution should be used in prescribing Assival to patients with personality disorders.
- Benzodiazepines should not be used in patients with severe hepatic insufficiency as they may precipitate encephalopathy. In patients with chronic hepatic disease dosage may need to be reduced.

- Cerebral sensitivity is increased in severe renal failure; therefore lower doses should be used (see section 4.2).
- Hypnotics should be avoided in the elderly who are at risk of becoming ataxic and confused and so liable to fall and injure themselves. If, based on clinical need, a decision to treat is nevertheless taken, treatment should be initiated a lower dose (see section 4.2).
- Risk from concomitant use of opioids:

Concomitant use of Assival and opioids may result in sedation, respiratory depression, coma and death. Because of these risks, concomitant prescribing of sedative medicines such as benzodiazepines or related drugs such as Assival with opioids should be reserved for patients for whom alternative treatment options are not possible. If a decision is made to prescribe Assival concomitantly with opioids, the lowest effective dose should be used, and the duration of treatment should be as short as possible (see also information for patients in section 4.2). The patients should be followed closely for signs and symptoms of respiratory depression and sedation. In this respect, it is strongly recommended to inform patients and their caregivers (where applicable) to be aware of these symptoms (see section 4.5).

#### Psychiatric and 'paradoxical' reactions

- Paradoxical reactions like restlessness, agitation, irritability, aggressiveness, delusion, rages, nightmares, hallucinations, psychoses, inappropriate behaviour and other adverse behavioural effects are known to occur when using benzodiazepines. Should this occur, use of the drug should be discontinued. They are more likely to occur in children and the elderly.

#### Paediatric population

Benzodiazepines should not be given to children without careful assessment of the need to do so; the duration of treatment must be kept to a minimum. Safety and effectiveness of Assival in paediatric patients below the age of 6 months have not been established.

- Elderly and debilitated patients should be given a reduced dose (see section 4.2). Due to the myorelaxant effect there is a risk of falls and consequently hip fractures in the elderly.
- A lower dose is also recommended for patients with chronic respiratory insufficiency due to the risk of respiratory depression.
- The usual precautions in treating patients with impaired renal function should be observed. In renal failure, the half-life of Assival is not clinically significantly changed, and dose adjustment is usually not necessary.
- Benzodiazepines are not recommended for the primary treatment of psychotic illness.
- Benzodiazepines should not be used alone to treat depression or anxiety associated with depression (suicide may be precipitated in such patients).
- Potentially suicidal individuals should not have access to large amounts of Assival due to the risk of overdosing.

Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, total lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

Assival 5mg tablets contain FD&C Yellow No.6 (E110) which may cause allergic reactions.

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

#### **Not recommended**

##### *Alcohol*

Assival should not be used together with alcohol (CNS inhibition enhanced sedative effects: impaired ability to drive/ operate machinery).

##### *Sodium oxybate*

Avoid concomitant use (enhanced effects of sodium oxybate).

### *HIV-protease inhibitors*

Avoid concomitant use (increased risk of prolonged sedation) - see below for zidovudine.

## **Take into account**

### *Pharmacodynamic interactions*

If diazepam is used with other centrally acting agents, careful consideration has to be given to the pharmacology of the agents employed, particularly with compounds that may potentiate or be potentiated by the action of diazepam, such as neuroleptics, anxiolytics/sedatives, hypnotics, antidepressants, anticonvulsants, **sedating antihistamines, antipsychotics**, anaesthetics for general anaesthesia and **narcotic analgesics**. **Such concomitant use may increase sedative effects and cause depression of respiratory and cardiovascular functions. Concomitant use of narcotic analgesics may promote psychic dependency due to enhancement of euphorogenic effects.**

### *Anti-epileptic drugs*

Pharmacokinetic studies on potential interactions between diazepam and antiepileptic drugs have produced conflicting results. Both depression and elevation of drug levels, as well as no change, have been reported.

Phenobarbital taken concomitantly may result in an additive CNS effect. Increased risk of sedation and respiratory depression. Phenobarbital is a known inducer of CYP3A4 and increases hepatic metabolism of diazepam. Reduced effect of diazepam.

Special care should be taken in adjusting the dose in the initial stages of treatment.

Side effects may be more evident with hydantoins or barbiturates.

Diazepam has been reported to be displaced from protein-binding sites by sodium valproate (increased serum levels: increased risk of drowsiness).

### *Narcotic analgesics*

Enhancement of the euphoria may lead to increased psychological dependence.

### *Other drugs enhancing the sedative effect of diazepam*

Cisapride, lofexidine, nabilone, disulfiram and the muscle-relaxants - baclofen, Tizanidine, suxamethonium and tubocurarin.

### *Opioids:*

The concomitant use of sedative medicines such as benzodiazepines or related drugs such as Diazepam with opioids increases the risk of sedation, respiratory depression, coma and death because of additive CNS depressant effect. The dosage and duration of concomitant use should be limited (see section 4.4).

### *Compounds that affect hepatic enzymes (particularly cytochrome P450):*

- Inhibitors (eg cimetidine: isoniazid: erythromycin: **omeprazole: esomeprazole**) reduce clearance and may potentiate the action of benzodiazepines.

**Itraconazole, ketoconazole, and to a lesser extent fluconazole and voriconazole are potent inhibitors of the cytochrome P450 isoenzyme CYP3A4 and may increase plasma levels of**



benzodiazepines. The effects of benzodiazepines may be increased and prolonged by concomitant use. A dose reduction of the benzodiazepine may be required.

#### *Rifamycins (rifampicin)*

Rifampicin is a potent inducer of CYP3A4 and substantially increases the hepatic metabolism and clearance of diazepam. In a study with healthy subjects administered 600 mg or 1.2 g rifampicin daily for 7 days, the clearance of diazepam was increased by about fourfold. Co-administration with rifampicin gives rise to substantially decreased concentrations of diazepam. Reduced effect of diazepam. The concomitant use of rifampicin and diazepam should be avoided.

#### *Antihypertensives, vasodilators & diuretics:*

Enhanced hypotensive effect with ACE inhibitors, alpha-blockers, angiotensin-II receptor antagonists, calcium channel blockers, adrenergic neurone blockers, beta-blockers, moxonidine, nitrates, hydralazine, minoxidil, sodium nitroprusside and diuretics. Enhanced sedative effect with alpha-blockers or moxonidine.

#### *Dopaminergics*

Possible antagonism of the effect of levodopa.

#### *Antacids*

Concurrent use may delay absorption of diazepam.

#### *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.

#### *Zidovudine*

Increased zidovudine clearance by diazepam.

#### *Oral contraceptives*

Inhibition of oxidative metabolism of diazepam. Increased effects of diazepam.

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.

#### *Theophylline*

A proposed mechanism is competitive binding of theophylline to adenosine receptors in the brain. Counteraction of the pharmacodynamic effects of diazepam, e.g. reduction of sedation and psychomotor effects.

#### *Caffeine*

Concurrent use may result in reduced sedative and anxiolytic effects of diazepam.

#### *Grapefruit juice*

Inhibition of CYP3A4 may increase the plasma concentration of diazepam (possible increased sedation and amnesia).  $C_{max}$  is increased by 1.5 times and AUC by 3.2 times. Possible increased effect of diazepam.

This interaction may have little significance in healthy individuals, but it is not clear if other factors such as old age or liver cirrhosis increase the risk of adverse effects with concurrent use.

### *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.

### *Pharmacokinetic interactions*

Diazepam is mainly metabolised to the pharmacologically active metabolites N-desmethyldiazepam, temazepam and oxazepam. The oxidative metabolism of diazepam is mediated by CYP3A4 and CYP2C19 isoenzymes. Oxazepam and temazepam are further conjugated to glucuronic acid. Inhibitors of CYP3A4 and/or CYP2C19 can give rise to increased concentrations of diazepam while enzyme inducing drugs such as rifampicin, hypericum perforatum and certain antiepileptics can result in substantially decreased plasma concentrations of diazepam.

### *Carbamazepine*

Carbamazepine is a known inducer of CYP3A4 and increases hepatic metabolism of diazepam. This can result in up to three-fold greater plasma clearance and a shorter half-life of diazepam. Reduced effect of diazepam.

### *Phenytoin*

Phenytoin is a known inducer of CYP3A4 and increases hepatic metabolism of diazepam. Reduced effect of diazepam.

The metabolism of phenytoin may be increased or decreased or remain unaltered by diazepam in an unpredictable way. Increased or decreased serum concentration of phenytoin. Phenytoin concentrations should be monitored more closely when diazepam is added or discontinued.

### *Azoles (fluconazole, itraconazole, ketoconazole, voriconazole)*

Increased plasma concentration of benzodiazepines, due to inhibition of the CYP3A4 and/or CYP2C19 metabolic pathway.

*Fluconazole:* Co-administration with 400 mg fluconazole on the first day and 200 mg on the second day increased the AUC of a single 5 mg oral dose of diazepam 2.5-fold and prolonged the half-life from 31 hours to 73 hours.

*Voriconazole:* A study with healthy subjects found that 400 mg voriconazole twice daily on the first day and 200 mg twice daily on the second day increased the AUC of a single 5 mg oral dose of diazepam 2.2-fold and prolonged the half-life from 31 hours to 61 hours.

Increased risk of undesired effects and toxicity of benzodiazepine. Concomitant use should be avoided or the dose of diazepam reduced.

### *Fluvoxamine*

Fluvoxamine inhibits both CYP3A4 and CYP2C19 which leads to inhibition of the oxidative metabolism of diazepam. Co-administration with fluvoxamine results in an increased half-life and an approximately 190% increased plasma concentrations (AUC) of diazepam. Drowsiness, reduced psychomotor performance and memory. Preferably, benzodiazepines that are metabolised via a non-oxidative pathway should be used instead.

### *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.

### *Cimetidine*

Cimetidine inhibits the hepatic metabolism of diazepam, reducing its clearance and prolonging its half-life. In one study where 300 mg cimetidine was administered four times daily for 2 weeks, the combined plasma level of diazepam and its active metabolite, desmethyldiazepam, was found to be increased by 57%, but reaction times and other motor and intellectual tests remained unaffected. Increased action of diazepam and increased risk of drowsiness. Reduction of the diazepam dose may be necessary.

### *Omeprazole*

Omeprazole inhibits the CYP2C19 metabolic pathway for diazepam. Omeprazole prolongs the elimination half-life of diazepam and increases the plasma concentrations (AUC) of diazepam approximately between 30% - 120%. The effect is seen in CYP2C19 extensive metabolisers but not in slow metabolisers, with a low clearance of diazepam. Increased action of diazepam. Reduction of the diazepam dose may be necessary.

### *Esomeprazole*

Esomeprazole inhibits the CYP2C19 metabolic pathway for diazepam. Co-administration with esomeprazole results in an extended half-life and an increase in plasma concentrations (AUC) of diazepam by approximately 80%. Increased effect of diazepam. Reduction of the diazepam dose may be necessary.

### *Isoniazid*

Isoniazid inhibits the CYP2C19 and CYP3A4 metabolic pathway for diazepam. Co-administration with 90 mg isoniazid twice daily for 3 days resulted in a prolonged elimination half-life of diazepam and in a 35% increased plasma concentration (AUC) of diazepam. Increased effect of diazepam.

### *Itraconazole*

Increased plasma concentration of diazepam due to inhibition of the CYP3A4 metabolic pathway. In a study with healthy subject given 200 mg itraconazole daily for 4 days increased the AUC of a single 5 mg oral dose of diazepam by about 15%, but there was no clinically significant interaction as determined by psychomotor performance tests. Possible increased effect of diazepam.

### *Fluoxetine*

Fluoxetine inhibits the metabolism of diazepam via CYP2C19 and other pathways, resulting in elevated plasma concentrations and decreased clearance of diazepam. Increased effect of diazepam. Concomitant use should be monitored closely.

### *Disulfiram*

Reduced metabolism of diazepam leading to prolonged half-life and increased plasma concentration of diazepam. The elimination of the N-desmethyl metabolites of diazepam is slowed down which can give rise to marked sedative effects. Increased risk of CNS inhibition such as sedation.

### *Cisapride*

Accelerated absorption of diazepam. Temporary increase of the sedative effects of orally administered diazepam.

### *Levodopa*

Concomitant use with diazepam resulted in reduced effects of levodopa in a small number of case reports.



### *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**

The safety of diazepam in human pregnancy has not been established. It should not be used in the first and third trimesters. There may be a small increase in the risk of congenital malformation, particularly oral cleft with the use of benzodiazepines in the first trimester but a causal relationship has not been established.

If the product is prescribed to a woman of childbearing potential, she should be warned to contact her physician regarding discontinuance of the product if she intends to become or suspects that she is pregnant.

##### Pregnancy

If, for compelling medical reasons, the product is administered during the late phase of pregnancy, or during labour at high doses, effects on the neonate, such as hypothermia, hypotonia (“Floppy Infant Syndrome”), irregularities in the heart rate, poor suckling and moderate respiratory depression, can be expected, due to the pharmacological action of the compound.

Moreover, infants born to mothers who took benzodiazepines chronically during the latter stages of pregnancy may have developed physical dependence and may be at some risk for developing withdrawal symptoms in the postnatal period.

Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3).

##### Breast-feeding

Benzodiazepines are found in the breast milk. Reports have demonstrated milk: plasma concentration ratios to vary between 0.2 and 2.7. There is therefore a risk of accumulation in the breastfeeding child. Benzodiazepines should not be given to breast feeding mothers.

##### Fertility

Studies in animals have shown a decrease in pregnancy rate and reduced number of surviving offspring in rats at high doses. There are no human data.

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

Sedation, amnesia and impaired muscular function may adversely effect the ability to drive or use machines. If insufficient sleep occurs, the likelihood of impaired alertness may be increased (see also Interactions).

Impaired function and sedation may occur the following morning and for several days after. Patients should be warned that effects on the central nervous system may persist into the day after administration even after a single dose.

This medicine can impair cognitive function and can affect a patient's ability to drive safely.

When prescribing this medicine, patients should be told:

- The medicine is likely to affect your ability to drive.
- Do not drive until you know how the medicine affects you.

#### **4.8 Undesirable effects**

Drowsiness, numbed emotions, reduced alertness, confusion, fatigue, headache, dizziness, muscle weakness, ataxia or double vision predominantly occur at the start of therapy but usually disappear with repeated administration. Among elderly patients there may be confusion conditions at high dose levels. There is an increased risk of falls and associated fractures in elderly patients using benzodiazepines.



Increased salivary and bronchial secretion has been reported, in particular in children.

Amnesia

Anterograde amnesia may occur using therapeutic dosages, the risk increasing at higher dosages. Amnesic effects may be associated with inappropriate behavior (see section 4.4).

Dependence

Chronic use (even at therapeutic doses) may lead to the development of physical and psychic dependence: discontinuation of the therapy may result in withdrawal or rebound phenomena (see section 4.4). Abuse of benzodiazepines has been reported.

The frequencies of adverse events are ranked according to the following:

Very common ( $\geq 1/10$ )

Common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ )

Uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ )

Rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ )

Very rare ( $< 1/10,000$ )

Not known (cannot be estimated from the available data).

| System Organ Class                              | Frequency   | Undesirable effects   |
|---|-------------|---|
| Blood and lymphatic system disorders            | Rare        | Blood dyscrasias  |
|   | Very rare   | Leukopenia  |
| Immune system disorders                         | Very rare   | Anaphylaxis.  |
| Psychiatric disorders                           | Common      | Confusion.  |
|   | Rare        | Psychiatric and paradoxical reactions such as excitation, restlessness, agitation, irritability, aggressiveness, delusion, rages, hallucinations, psychoses, memory loss, nightmares, inappropriate behaviour and other adverse behavioural effects. <sup>a</sup><br>Emotional poverty, decreased alertness and depression <sup>b</sup> |
| Nervous system disorders                        | Very common | Drowsiness.   |
|   | Common      | Ataxia, impaired motor ability, tremor.   |
|   | Uncommon    | Anterograde amnesia. <sup>c</sup><br>Concentration difficulties, balance disorders, dizziness, headache, slurred speech.  |
|   | Rare        | Unconsciousness, insomnia, dysarthria.  |
| Eye disorders                                   | Not known   | Reversible disorders of vision: blurred vision, diplopia, nystagmus.  |
| Cardiac disorders                               | Rare        | Bradycardia, heart failure including cardiac arrest.  |
| Vascular disorders                              | Rare        | Hypotension, syncope.   |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Uncommon    | Respiratory depression.   |
|   | Rare        | Respiratory arrest, increased bronchial secretion.  |

|  |           |   |
|--|-----------|---|
|  | Not Known | Apnoea  |
| Gastrointestinal disorders                           | Uncommon  | Gastrointestinal disorders (nausea, vomiting, constipation, diarrhea), increased salivary secretion.  |
|  | Rare      | Dry mouth, increased appetite.  |
| Hepatobiliary disorders                              | Rare      | Jaundice, changes of hepatic parameters (elevation of ALT, AST, alkaline phosphatase).  |
| Skin and subcutaneous tissue disorders               | Uncommon  | Allergic skin reactions (itching, erythema, rash).  |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders      | Uncommon  | Myasthenia.   |
| Renal and urinary disorders                          | Rare      | Urinary retention, incontinence.  |
| Reproductive system and breast disorders             | Rare      | Gynaecomastia, impotence, increased or reduced libido.  |
| General disorders and administration site conditions | Common    | Fatigue, withdrawal symptoms (anxiety, panic, palpitations, sweating, tremor, gastrointestinal disorders, irritability, aggression, disrupted sensory perception, muscle spasms, general malaise, loss of appetite, paranoid psychosis, delirium and epileptic seizures). |
|  | Not known | Anaphylaxis   |
| Investigations                                       | Very rare | Elevation of transaminases.   |

<sup>a</sup> Known to occur when using benzodiazepines or benzodiazepine-like agents. These reactions may be quite severe. They are more likely to occur in children and the elderly. Diazepam should be discontinued if such symptoms occur (see section 4.4).

<sup>b</sup> Pre-existing depression may be unmasked during benzodiazepine use.

<sup>c</sup> May occur using therapeutic dosages, the risk increasing at higher dosages. Amnestic effects may be associated with inappropriate behaviour (see section 4.4).

<sup>d</sup> The likelihood and degree of severity of withdrawal symptoms is dependent on the duration of treatment, dose level and degree of dependency.

#### Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Any suspected adverse events should be reported to the Ministry of Health according to the National Regulation by using an online form: <https://sideeffects.health.gov.il>

## 4.9 Overdose

### Features

The symptoms of diazepam overdose are mainly an intensification of the therapeutic effects (ataxia, drowsiness, dysarthria, sedation, muscle weakness, profound sleep, hypotension, bradycardia, nystagmus) or paradoxical excitation. In most cases only observation of vital functions is required.

Extreme overdosage may lead to coma, areflexia, cardio-respiratory depression and apnoea, requiring appropriate countermeasures (ventilation, cardiovascular support).

Benzodiazepine respiratory depressant effects are more serious in patients with severe chronic obstructive airways disease. Severe effects in overdose also include rhabdomyolysis and hypothermia.

### Management

Maintain a clear airway and adequate ventilation.

Consider activated charcoal (50g for an adult, 1g/kg for a child) in adults who have taken more than 100mg or children who have taken more than 1mg/kg within one hour, provided they are not too drowsy.

Monitoring level of consciousness, respiratory rate, pulse oximetry and blood pressure in symptomatic patients.

Consider arterial blood gas analysis in patients who have a reduced level of consciousness (GCS < 8; AVPU scale P or U) or have reduced oxygen saturations on pulse oximetry.

Correct hypotension by raising the foot of the bed and by giving an appropriate fluid challenge.

Where hypotension is thought mainly due to decreased systemic vascular resistance, drugs with alpha-adrenergic activity such as noradrenaline or high dose dopamine (10-30 micrograms/kg/min) may be beneficial. The dose of inotrope should be titrated against blood pressure.

If severe hypotension persists despite the above measures, then central venous pressure monitoring should be considered.

Supportive measures are indicated depending on the patient's clinical state.

Benzodiazepines are not significantly removed from the body by dialysis.

Flumazenil, a benzodiazepine antagonist, is not advised as a routine diagnostic test in patients with reduced conscious level. It may sometimes be used as an alternative to ventilation in children who are naive to benzodiazepines, or in patients with COPD to avoid the need for ventilation. It is not necessary or appropriate in cases of poisoning to fully reverse the benzodiazepine effect. Flumazenil has a short half-life (about an hour) and in this situation an infusion may therefore be required. Flumazenil is contraindicated when patients have ingested multiple medicines, especially after coingestion of a benzodiazepine and a tricyclic antidepressant or any other drug that causes seizures. This is because the benzodiazepine may be suppressing seizures induced by the second drug; its antagonism by flumazenil can reveal severe status epilepticus that is very difficult to control.

Contraindications to the use of flumazenil include features suggestive of a tricyclic antidepressant ingestion including a wide QRS, or large pupils. Use in patients post-cardiac arrest is also contraindicated.

It should be used with caution in patients with a history of seizures, head injury, or chronic benzodiazepine use.

Occasionally a respirator may be required but generally few problems are encountered, although behavioural changes are likely in children.

If excitation occurs, barbiturates should not be used.

Effects of overdose are more severe when taken with centrally-acting drugs, especially alcohol, and in the absence of supportive measures, may prove fatal.

## 5 Pharmacological properties

### 5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Benzodiazepine derivatives, ATC code: N05B A01

Diazepam is a benzodiazepine tranquilliser with anticonvulsant, sedative, muscle relaxant and amnesic properties.

Benzodiazepines, such as diazepam, bind to receptors in various regions of the brain and spinal cord. This binding increases the inhibitory effects of gamma-aminobutyric acid (GABA).

GABAs functions include CNS involvement in sleep induction. Also involved in the control of hypnosis, memory, anxiety, epilepsy and neuronal excitability.

## 5.2 Pharmacokinetic properties

### Absorption

Diazepam is readily and completely absorbed from the GI tract. Peak plasma concentrations occurring within about 3090 minutes of oral administration, a steady plasma concentration is reached after 5-6 days and is directly related to dose.

### Distribution

Diazepam crosses the blood-brain barrier and is highly lipid soluble, this causes the initial effects to decrease rapidly as it is redistributed into fat deposits and tissues. Diazepam is very extensively bound to plasma proteins (98-99%). Diazepam and its metabolites also enters breast milk and crosses the placenta freely, this may lead to accumulation in the infant or fetus.

### Biotransformation

Diazepam is extensively metabolised in the liver and, in addition to desmethyldiazepam, its active metabolites include oxazepam and temazepam. Diazepam has a biphasic half-life with an initial rapid distribution phase followed by a prolonged terminal elimination phase of 1 or 2 days; its action is further prolonged by the even longer half-life of 2-5 days of its principle active metabolite, desmethyldiazepam (nordiazepam), the relative proportion of which increases in the body on long-term administration. The plasma half-life of diazepam is prolonged in neonates, in the elderly, and in patients with kidney or liver disease.

### Elimination

It is excreted in the urine, mainly in the form of its metabolites, either free or in conjugated form. (...)

---

## עדכונים בעלון לצרכן

(...)

### הקדמה

- תרופה זו שייכת לקבוצת הבנזודיאזפינים, שלה תכונות מיוחדות המחייבות זהירות רבה בשימוש בה.
- יש חשיבות רבה במעקב רפואי צמוד, בנטיילת תרופה זו.
- כאשר הינך נוטל תרופה זו, הקפד לפנות לרופא לאחר 2 - 4 שבועות, כיוון שהטיפול נועד לתקופות זמן קצרות בלבד.
- שימוש ממושך בתרופה זו עלול לגרום לכך שהשפעת התרופה תפחת.
- שימוש זה עלול גם לגרום לתופעה קשה של תלות, בה יקשה על החולה להפסיק ליטול התרופה.
- הפסקת טיפול בלתי מבוקרת מלווה בתופעות גמילה כגון: מתח, עצבנות, בלבול, רעד, נדודי שינה, כאבי בטן, בחילות, הקאות, זיעה, עוויתות.
- לעיתים, שימוש ממושך בתרופה זו עלול לגרום לשינויים בדפוסי ההתנהגות ולמחשבות טורדניות.
- במיוחד אצל קשישים מומלץ להישמר בעת הליכה, כיוון שהתרופה פוגמת בערנות ולעיתים בתיאום תנועות הגוף, ועל כן יש חשש למעידות ונפילות.

**נטילת תרופה זו עם תרופות ממשפחת האופיואידים, תרופות אחרות המדכאות מערכת עצבים מרכזית (כולל נמים) או אלקוהול עלולה לגרום לתחושת ישנוניות עמוקה, קשיי נשימה (דיכוי נשימתי), תרדמת ומוות.**

## 1. למה מיועדת התרופה?

אסיול מיועדת לטיפול במצבי מתח, חרדה, חוסר מנוחה/ עצבנות הנגרמת כתוצאה מגמילה מאלכוהול. כטיפול נוסף להקלה על עייפות התכווצות של שרירי שלד מרפה-שרירים, פרכוסים.

(...)

## 2. לפני השימוש בתרופה אין להשתמש בתרופה אם:

- אתה רגיש (אלרגי) לחומר הפעיל או לתרופה אחרת מקבוצת הבנזודיאזפינים או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התרופה (ראה סעיף 6 – "מידע נוסף").
- יש לך **בעיות נשימה**, אשר עלולות להיות חמורות, כולל נשימות איטיות ו/או שטחיות.
- אתה סובל מ**דיכאון** (עם או ללא חרדה) או מהיפראקטיביות.
- יש לך **פוביה** (פחד מאובייקט או ממצב מסוים) או מחלת נפש אחרת.
- יש לך מחלה **חולשת שרירים חמורה (myasthenia gravis)** (מצב הגורם לשרירים להיחלש ולהתעייף ביתר קלות).
- אתה סובל מ**דום נשימה בשינה** (הפרעת שינה המלווה בהפסקות נשימה לא תקינות במהלך השינה).
- יש לך **ליקויי כבד חמורים**.
- יש לך **פורפיריה** (מצב תורשתי הגורם לשלפוחיות בעור, לכאבי בטן ולליקויים במוח או במערכת העצבים).
- את **מתכנתת היריון** או **בהריון** (ראי מטה תחת סעיף "היריון והנקה").

### אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה לפני הטיפול באסיוול, ספר לרופא אם:

- יש לך היסטוריה של אלכוהוליזם או שימוש לרעה בסמים.
- יש לך בעיות בלב ובריאות או כשל כליתי חמור.
- יש לך **מישהו קרוב** שנפטר לאחרונה.
- יש לך **רמות נמוכות בדם** של חלבון הנקרא אלבומין.
- יש לך **הפרעת אישיות**.
- יש לך אספקת דם לקויה למוח (**הסתיידות עורקים**).
- אתה **קשיש**. הטבליות של אסיוול יכולים לגרום לבלבול ולהשפיע על השרירים ובכך לגרום לנפילות ולשברים.
- יש לך **בעיות נשימה**.
- אתה **מעשן**.
- אתה סובל מ**דיכאון**.
- יש לך **מחשבות אובדניות**.
- יש לך **אפילפסיה** או היסטוריה של פרכוסים.

### שיקולים אחרים

- **תופעות לוואי נפשיות** - ספר לרופא אם אתה חווה תופעות לוואי כמו חרדה, היפראקטיביות, אי-שקט, תוקפנות, סיוטים או הזיות. תופעות לוואי אלה עלולות להופיע יותר אצל ילדים או אצל קשישים.
- **אמנזיה** (איבוד מלא או חלקי של זיכרון) - אתה עלול לחוות אמנזיה במהלך הטיפול בתרופה. אמנזיה יותר סבירה להתרחש כאשר נוטלים מינונים גבוהים של אסיוול.
- **תלות** - כאשר נוטלים את התרופה ישנו סיכון לתלות, אשר עולה עם המינון ומשך הטיפול וגם במטופלים בעלי היסטוריה של שימוש לרעה באלכוהול ובסמים. לכן, אתה צריך ליטול אסיוול לפרק זמן הקצר ביותר ככל האפשר.
- **סבילות** - אם אתה שם לב לאחר מספר שבועות שהתרופה לא משפיעה באותה המידה כמו בתחילת הטיפול, עליך להיוועץ ברופא שלך.
- **גמילה** - צריך להפסיק את הטיפול בתרופה באופן הדרגתי. תסמיני גמילה מופיעים עם אסיוול אפילו כאשר ניתנים מינונים תקינים לפרקי זמן קצרים. ראה פרק 3 תחת סעיף - "הפסקת השימוש באסיוול ותופעות גמילה".

### תגובות בין תרופתיות:

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

- **סודיום אוקסיבט** (משמש למניעת מקרים של התקפי הירדמות פתאומיים (נרקולפסיה) המלווים בחולשת שרירים).
- **תרופות אנטי פסיכוטיות** כמו קלזפיין (לטיפול בבעיות נפשיות).
- **תרופות להרפיית שרירים** (כגון: סוקסמטוניום, טובוקורארין)
- חלק ממשככי כאבים **חזקים** כמו **מורפין** (אופיואידים) 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.
- ברביטורטים כמו **פנובארביטאל** (לטיפול באפילפסיה והפרעות נפשיות).
- **תרופות להורדת לחץ דם, משתנים, ניטראטים** (לבעיות לב) מפני שאלה יכולים להוריד לחץ דם יתר על המידה.

• **סותרי חומצה** (מורידים חומציות בקיבה) עלולים להאט את ספיגת אסיוול לתוך הגוף.

- לקיחת התרופות הבאות בשילוב עם אסיוול עלולה להשפיע על מצבך הנפשי, לגרום לך להיות מאוד ישנוני, לדכא את הנשימה ולהוריד לחץ דם.
- **דיסולפיראם** (לטיפול בהתמכרות לאלכוהול). לקיחת תרופה זו ביחד עם אסיוול יכולה להפוך אותך לישנוני מאוד ולגרום לאסיוול להתפנות מהגוף לאט יותר מהרגיל.
- **תרופות לאפילפסיה** כגון: פנובארביטאל, פניטואין וקרבמזפין, סודיום ואלפרואט (אסיוול עלול להשפיע על רמות של תרופות אלה בדם). יתר על כן, אסיוול עלול להשפיע על אופן פעולתו של פניטואין.
- **תאופילין** (לטיפול באסטמה ובהפרעות נשימה אחרות). הוא עלול להחליש את ההשפעה של אסיוול היות והוא יכול לגרום לאסיוול להתפנות מהר יותר מהרגיל.
- **סימטידין, אומפרזול או אסומפראזול** (תרופות המורידות חומציות בקיבה), מפני שתרופות אלה עלולות לגרום לאסיוול להתפנות מהגוף לאט יותר מהרגיל.
- **ריפאמפיצין**, לטיפול בזיהומים (אנטיביוטיקה) מכיוון שזה יכול לגרום לאסיוול להתפנות מהגוף מהר יותר מהרגיל. ההשפעה של אסיוול עלולה להיחלש.
- **היפריקום** (St John's wort, צמח מרפא).
- **אמרנביר, אטאזנביר, ריטונביר, דלויירדין, אפאבירנז, אינדינאביר, נלפינאביר, זידובודין, סאקווינאביר** (אנטי ויראליים), **פלוקונאזול, איטרקונאזול, קטוקונאזול או ווריקונאזול** (תרופות אנטי פטרייתיות) מפני שאלה יכולות לגרום לאסיוול להתפנות מהגוף לאט יותר מהרגיל ולכן להגביר את הסיכון לתופעות לוואי. אלה יכולות לגרום לך להרגיש ישנוני למשך זמן ארוך יותר או לגרום לקשיי נשימה.
- **איזוניאיד** (משמש לטיפול בשחפת), מפני שזה יכול לגרום לאסיוול להתפנות מהגוף לאט יותר מהרגיל.
- **גלולות למניעת היריון**, מפני שאלה יכולות להאט את הפינוי של אסיוול מהגוף ולהגביר את ההשפעה שלו. דימום בין וסתים יכול להתרחש במהלך השימוש באסיוול וגלולות למניעת היריון ביחד, אולם זה לא מוריד את יעילות הגלולות.
- **ציסאפריד** (משמש לטיפול בבעיות קיבה), מפני שזה יכול לגרום לאסיוול להתפנות מהגוף לאט יותר מהרגיל.
- **קורטיקוסטרואידים** (תרופות המשמשות לטיפול בדלקת), מפני שהם יכולים להחליש את ההשפעה של אסיוול.
- **לבדודופה** (משמש לטיפול בפרקינסון). אסיוול עלול להוריד את ההשפעה של לבדודופה.
- **חומצה ואלפרואית** (משמשת לטיפול באפילפסיה והפרעות נפשיות), מפני שזה יכול להאט את הפינוי של אסיוול מהגוף ובכך להגביר את ההשפעה שלו.
- **קטמין** (תרופה מרדמה) מכיוון שאסיוול מעלה את ההשפעה של קטמין.
- **לופקסידין** (עוזר להקל על הסימפטומים כשאתה מפסיק לקחת אופיואידים).
- **נבילון** (לטיפול בבחילה והקאה).
- **חוסמי אלפא, חוסמי בטא או מוקסונידין** (להורדת לחץ דם).

שימוש בו זמני באסיוול ובאופיואידים (משככי כאבים חזקים, תרופות המסייעות בגמילה מסמים וחלק מתרופות לשיעול) מעלה את הסיכון לתחושת ישנוניות עמוקה, קשיי נשימה (דיכוי נשימתי), תרדמת ועלול להיות מסכן חיים. בגלל זה, יש לשקול שימוש בו זמני בתרופות אלה רק כאשר אין אפשרויות טיפול אחרות. למרות זאת, אם הרופא נותן לך מרשם לאסיוול ביחד עם אופיואידים, המינון ומשך הטיפול חייב להיות מוגבל על ידי הרופא. ספר לרופא שלך על כל התרופות ממשפחת האופיואידים שאתה לוקח, ועקוב בקפידה אחר המינון שהרופא שלך המליץ. זה יכול להיות מועיל להודיע לחברים או לקרובי משפחה שיהיו מודעים לסימנים ולתסמינים שצוינו לעיל. פנה לרופא כאשר אתה חווה תסמינים כגון אלה.

**שימוש בתרופה וצריכת אלכוהול**

אין לשתות אלכוהול בתקופת הטיפול באסיוול. אלכוהול עלול להגביר את פעולת ההרגעה של אסיוול ולגרום לך להיות מאוד ישנוני.

**שימוש בתרופה ומזון**

מיץ אשכוליות עלול להעלות את הכמות של אסיוול בדם. אם הינך קשיש, סובל משחמת כבד או מכל אחד מהמצבים הרשומים בפרק 2 לעיל, שתיית מיץ אשכוליות עלולה להגביר את פעולת ההרגעה של אסיוול ועלך לדבר על כך עם הרופא או הרוקח.

משקאות המכילים קפאין עלולים להפחית את השפעת התרופה.

**היריון, הנקה ופוריות**

אל תשתמשי באסיוול אם את בהיריון, עלולה להיות בהיריון או מניקה. אם את והרופא שלך מחליטים שאת צריכה להשתמש בתרופה זו לקראת סוף ההיריון (או במהלך הלידה) זה עלול להזיק לתינוק שלך. לתינוק עלולה להיות ממפרטורת גוף נמוכה, תשישות, קשיי נשימה או קשיים בהזנה. בנוסף, אם את משתמשת בתרופה זו בקביעות במהלך

ההיריון התינוק שלך עלול לפתח תסמיני גמילה. אם הינך בהיריון או מניקה, חושבת שהינך עלולה להיות בהיריון או מתכננת להיכנס להיריון, היועצי ברופא שלך לפני נטילת תרופה זו.

#### נהיגה ושימוש במכונות

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"). אין לנהוג או להפעיל מכונות מסוכנות או להשתתף בפעילויות אשר, תחת השפעת אסיוול, עלולות לסכן אותך או אנשים אחרים.

תרופה זו עלולה להשפיע על יכולת הנהיגה מכיוון שזה עלול לגרום לך להרגיש ישנוני או מסוחרר. **אין לנהוג בזמן השימוש בתרופה עד שתדע כיצד אסיוול משפיע עליך.** היועץ ברופא או אינך בטוח ביכולת שלך לנהוג בזמן השימוש בתרופה זו.

#### מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה

אסיוול 2 מ"ג, 5 מ"ג ו- 10 מ"ג מכילות לקטוז. אם נאמר לך על ידי הרופא שיש לך אי-סבילות (רגישות) לסוכרים מסוימים, היועץ ברופא לפני נטילת התרופה. אסיוול 5 מ"ג מכילה חומר צבע צהוב FD&C Yellow No.6 (E110) העלולה לגרום לתגובות אלרגיות.

### 3. כיצד תשתמש בתרופה?

(...)

#### תפקוד כלייתי או כבדי לקוי

אם יש לך בעיות בכבד או בכליות ככל הנראה תקבל מינונים נמוכים יותר.

#### אופן השימוש

**אין ללעוס או לכתוש את הטבליות!** אין מידע לגבי כתישה ולעיסה. ניתן לחצות את הטבליה (2 מ"ג, 5 מ"ג ו- 10 מ"ג) בקו החציה. יש לבלוע את התרופה עם מים.

#### אם נטלת בטעות מינון גבוה יותר

אם אתה (או מישהו אחר) בולע הרבה טבליות בו זמנית או אם אתה חושב שבטעות בלע ילד מן התרופה, פנה מייד לרופא או לחדר מיון של בית חולים. סימנים של מינון יתר כוללים כבדות ואיבוד קואורדינציה, ישנוניות או שינה עמוקה, בעיות בדיבור, דופק לב לא סדיר או איטי, תנועות עיניים בלתי נשלטות, חולשת שרירים או התרגשות. מינון יתר קיצוני עלול לגרום לתרדמת (מצב של חוסר הכרה וחוסר תגובה), בעיות ברפלקסים וקשיי נשימה.

#### אם שכחת ליטול את התרופה

אין ליטול מנה כפולה על מנת לפצות על המנה שנשכחה. אם הינך שוכח ליטול את המנה, קח אותה מייד כשנזכרת ואז את המנה הבאה קח בזמן המיועד. יש להתמיד בטיפול כפי שהומלץ על ידי הרופא.

#### הפסקת השימוש באסיוול ותופעות גמילה

אין להפסיק את השימוש בתרופה זו באופן פתאומי; המשך ליטול אותה עד שהרופא אומר לך כיצד להפחית את המינון **באטיבט בהדרגה**. אם אתה מפסיק לקחת את התרופה בפתאומיות אתה עלול לסבול מתופעות הלוואי הבאות:

- דיכאון
  - כאב בטן/ שלשול
  - או הסימפטומים שבגללם נטלת את התרופה עלולים לחזור בצורה חמורה יותר ממקודם.
- אתה גם עלול לסבול שינויים במצב רוח, חרדה, חוסר מנוחה ושינויים בדפוסי שינה. תופעות אלה עלולות להתרחש אפילו אחרי שלוקחים מינונים נמוכים במשך זמן קצר. אם הינך מפסיק ליטול את התרופה בפתאומיות לאחר טיפול במינון גבוה של אסיוול, אתה עלול לסבול מבלבול, הזיות, רעד, דופק מהיר יותר או פרקוסים. גמילה גם כן עלולה לגרום להתנהגות לא רגילה הכוללת התפרצויות אלימות, התרגשות או דיכאון המלווה במחשבות או מעשים אובדניים.
- (...)

### 4. תופעות לוואי

(...)

חלק מתופעות הלוואי עלולות להיות חמורות ועשויות לדרוש טיפול רפואי מיידי:



**תופעות לוואי שאינן שכיחות (מופיעות בעד 1 מתוך 100 מטופלים)**  
 דיכוי נשימתי ( נשימה מאוד איטית ולא נשימה שטחית)

**תופעות לוואי נדירות (מופיעות בעד 1 מתוך 1,000 מטופלים)**

- עצירת נשימה (הפסקת נשימה).
- חוסר הכרה.
- צהבת (הצהבה של העור או של לובן העיניים).

**תופעות לוואי נדירות מאוד (מופיעות בעד 1 מתוך 10,000 מטופלים)**

- אנפילקסיס (תגובה אלרגית חריפה) עם סימפטומים כמו צפצופי נשימה פתאומיים, התנפחות שפתיים, לשון וגרון או גוף, פריחה, עילפון או קשיי בליעה.

**תופעות לוואי שכיחות (מופיעות בעד 1 מתוך 10 מטופלים)**

- עייפות.
- איבוד קואורדינציה של תנועות שרירים (אטקסיה) והפרעות תנועה אחרות, רעד.

**תופעות לוואי שאינן שכיחות (מופיעות בעד 1 מתוך 100 מטופלים)**

- קושי להתרכז.
- דיבור לא ברור.
- בעיות בקיבה ובמעיים כגון בחילה, הקאה, עצירות, שלשול.
- הפרשת רוק מוגברת.
- תגובות אלרגיות בעור בצורה של גרד, אדמומיות ונפיחות ופריחה.

**תופעות לוואי נדירות (מופיעות בעד 1 מתוך 1,000 מטופלים)**

- תופעות לוואי נפשיות כגון התרגשות, חרדה, אי שקט, עצבנות, תוקפנות, איבוד זיכרון, התנהגות לא הולמת, מחשבות שוא, התקפי זעם, פסיכוזות, סינטי לילה או הזיות. תופעות אלה עלולות להופיע או להחמיר. סביר יותר שתופעות לוואי אלה יופיעו אצל קשישים. היוועץ ברופא שלך.
- נסיגה רגשית.
- נדודי שינה (בעיות שינה).
- בעיות לבביות כגון דופק איטי (ברדיקרדיה), אי ספיקת לב והפסקת דופק (דום לב).
- לחץ דם נמוך, התעלפות (סינקופה).
- הפרשת ליחה מוגברת בריאות.
- יובש בפה.
- תיאבון מוגבר.
- שינויים באנזימי כבד מסוימים כפי שנראה בבדיקות דם.
- חוסר יכולת להשתן קושי במתן שתן, איבוד שליטה על שלפוחית שתן (דליפת שתן).
- גדילת שדיים אצל גברים.
- אין אונות, שינויים בדחף מיני (ליבידו).
- הפרעות בדם (אתה עלול לפתח כאבי גרון, דימומים מהאף או זיהומים).

**תופעות לוואי נדירות מאוד (מופיעות בעד 1 מתוך 10,000 מטופלים)**

- רמות נמוכות של תאי דם לבנים (לויקופניה).
- רמה גבוהה של אנזים מסוים בדם (טרנסאמינאז).

**תופעות לוואי ששכיחותן אינה ידועה (תופעות ששכיחותן אינה ניתנת להערכה מתוך המידע הקיים)**

ראיה מטושטשת, ראיה כפולה ותנועות עיניים לא רצונית (תופעות לוואי אלה חולפות אחרי שאתה מפסיק ליטול אסיל)

(...)

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

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