SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

**1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA**

**∆ DIAZEPAM ALKALOID**

2 mg

5 mg

obložena tableta,

*diazepam*

**2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Diazepam Alkaloid 2 mg obložene tablete

Jedna obložena tableta sadrži 2 mg diazepama.

Pomoćne supstance sa poznatim djelovanjem:

- laktoza, monohidrat 48,800 mg

- saharoza 32,055 mg

- boja sunset žuta (E110)

Diazepam Alkaloid 5 mg obložene tablete

Jedna obložena tableta sadrži 5 mg diazepama.

Pomoćne supstance sa poznatim djelovanjem:

- laktoza, monohidrat 45,800 mg

- saharoza 32,055 mg

Za puni sastav pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

**3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Obložena tableta.

Diazepam Alkaloid 2 mg obložene tablete

Narandžaste, sjajne bikonveksne obložene tablete.

Diazepam Alkaloid 5 mg obložene tablete

Zeleno-žute, sjajne bikonveksne obložene tablete.

**4. KLINIČKI PODACI**

**4.1 Terapijske indikacije**

* anksioznost
* insomnia

Benzodiazepini su indikovani samo kada je poremećaj težak, onesposobljava pacijenta ili predstavlja ozbiljan problem za pacijenta.

* u kontroli mišićnog spazma uključujući i one povezane s cerebralnom spastičnošću.
* u terapiji epilepsije
* kao preoperativna medikacija kod manjih operacija.
	1. **Doziranje i način primjene**

*Standardno doziranje*

Za optimalne efekte, dozu treba pažljivo titrirati kod svake osobe. Liječenje treba započeti sa najnižom efektivnom dozom koja odgovara za određeno stanje.

*Trajanje liječenja*

Trajanje liječenja treba biti što kraće (pogledati dio 4.4), zavisno od indikacija, ali ne smije prelaziti 4 sedmice za nesanicu i osam do dvanaest sedmica u slučajevima anksioznosti, uključujući i proces isključivanja od terapije. Proširenje izvan ovih razdoblja ne bi trebalo uraditi bez re-evaluacije situacije.

Može biti korisno obavijestiti pacijenta, kada je liječenje počelo, da će biti ograničenog trajanja i objasniti mu precizno kako će doziranje biti postepeno smanjeno. Osim toga, važno je da pacijent bude svjestan mogućnosti rebound fenomena, time smanjujući anksioznost od takvih simptoma koje mogu da se pojave dok se lijek prekida.

Postoje indikacije, u slučaju benzodiazepina sa kratkim dejstvom, kada rebound fenomen može postati manifestan unutar doznog intervala, osobito kada je doza visoka. Kada se koriste benzodiazepini s dugim djelovanjem, važno je upozoriti pacijenta da kada se mijenjaju u benzodiazepine sa kratkim djelovanjem, moguća je pojava razvoja rebound fenomena.

Stanja anksioznosti

*Odrasli*
*Uobičajena doza:* 2 mg 3 puta dnevno.

*Maksimalna doza:* do 30 mg dnevno u podijeljenim dozama. Prilagođena na individualnoj osnovi.
*Nesanica povezana s anksioznosti:* 5 mg do 15 mg prije spavanja.

Potrebno je primjenjivati najnižu dozu koja može kontrolirati simptome.

Liječenje ne treba nastaviti u punoj dozi iznad 4 sedmice.

Dugotrajna hronična primjena se ne preporučuje.

Liječenje treba uvijek isključiti postepenim smanjivanjem doziranja. Pacijenti koji su upotrebljavali benzodiazepine za duže vrijeme mogu zahtijevati duže razdoblje tokom kojeg primaju smanjene doze. Specijalistička pomoć može biti prikladna.

Stanja povezana sa spazmom mišića

*Odrasli*
*Spazam mišića:* 2 mg do 15 mg dnevno u podijeljenim dozama.

*Tretiranje cerebralne spastičnosti u određenim slučajevima:* 2 mg do 60 mg dnevno u podijeljenim dozama.
*Djeca starija od 6 godina*

*Kontrola napetosti i razdražljivosti kod cerebralne spastičnosti u određenim slučajevima:* 2 mg do 40 mg dnevno u podijeljenim dozama.

Premedikacija
*Odrasli*
5 mg do 20 mg.

*Djeca starija od 6 godina*

2 mg do 10 mg.

Benzodiazepini se ne smiju davati djeci bez pažljive procjene indikacija; trajanje liječenja treba svesti na najmanju moguću mjeru.

*Starije*
Starije ili iznemogle pacijente: doze ne smiju prelaziti polovinu onih koji se inače preporučuju.

Ove pacijente treba redovito provjeravati na početku liječenja u cilju smanjivanja doze i/ili učestalosti primjene kako bi se spriječilo predoziranja zbog akumulacije lijeka.

Oštećenje funkcije jetrePacijentima sa oštećenjem funkcije jetre treba dati smanjenu dozu.

Diazepam tablete su namijenjene za peroralnu primjenu.

* 1. **Kontraindikacije**
* Preosjetljivost na diazepam, druge benzodiazepine ili druge sastojke lijeka (navedene u dijelu 6.1);
* Miastenija gravis,
* Teška respiratorna insuficijencija
* „Sleep apnea“ sindrom
* Teška hepatalna insuficijencija
* Fobična i opsesivna stanja
* Hronične psihoze.

**4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi**

***Istovremena primjena alkohola/depresivi CNS***

Istovremenu primjenu diazepama s alkoholom i/ili sa depresivima CNS-a treba izbjegavati. Takva istovremena primjena ima potencijal za povećanje kliničkih efekata diazepama eventualno uključujući tešku sedaciju, klinički relevantnu respiratornu i/ili kardiovaskularnu depresiju (pogledati dio 4.5).

***Rizik pri istovremenoj primjeni sa opioidima***:

Istovremena primjena lijeka Diazepam Alkaloid sa opioidima može rezultirati sedacijom, respiratornom depresijom, komom i smrću. Zbog tih rizika, istovremeno propisivanje sa sedativnim lijekovima kao što su benzodiazepini ili lijekovi srodni benzodiazepinima kao što je lijek Diazepam Alkaloid sa opioidima treba biti rezervirano za pacijente za koje zamjenske metode liječenja nisu moguće. Ako se donese odluka o propisivanju lijeka Diazepam Alkaloid istovremeno sa opioidima, treba primjenjivati najnižu efikasnu dozu, a trajanje liječenja treba biti što kraće (isto tako pogledati opšte preporuke doziranja u dijelu 4.2).

Kod takvih pacijenata treba pažljivo pratiti znakove i simptome respiratorne depresije i sedacije. U tom smislu, preporučuje se obavijestiti pacijente i njihovu okolinu da budu svjesni tih simptoma (pogledati dio 4.5).

***Medicinska anamneza za zloupotrebu alkohola i lijekova***

Diazepam treba koristiti s krajnjim oprezom kod pacijenata s anamnezom zloupotrebe alkohola i lijekova.
Diazepam treba izbjegavati kod pacijenata sa zavisnosti na depresora CNS uključujući i alkohol.
Izuzetak ovog zadnjeg, je liječenje akutnih reakcija obustave lijeka.

***Tolerancija***

Određeni gubitak efikasnosti u hipnotičkom djelovanju benzodiazepina može se razviti nakon ponovljene primjene tokom nekoliko sedmica.

***Zavisnost***

Upotreba benzodiazepina može dovesti do razvoja fizičke i psihičke zavisnosti od ovih lijekova.

Rizik od zavisnosti povećava se sa dozom i vremenom trajanja terapije, te je isto tako veći kod pacijenata sa anamnezom zloupotrebe alkohola ili lijekova ili kod pacijenata sa značajnim oboljenjem ličnosti. Redovno praćenje takvih pacijenata je bitno, a rutinsko ponavljanje recepata treba izbjegavati i liječenje treba prekinuti postepeno.

***Povlačenje lijeka***

Jednom kada se fizička zavisnost razvila, nagli prekid liječenja će biti propraćen simptomima apstinencije. Oni se mogu sastojati od glavobolje, bola u mišićima, izrazite anksioznosti, napetosti, nemira, konfuzije i razdražljivosti. U težim slučajevima mogu se pojaviti sljedeći simptomi: derealizacija, depersonalizacija, hiperakuzija, ukočenost i bockanje u ekstremitetima, preosjetljivost na svjetlo, buku i fizički kontakt, halucinacije ili epileptički napadi.

***Rebound nesanica i anksioznost***

Prolazni sindrom pri čemu simptomi koji su doveli do liječenja s benzodiazepinima se ponavljaju u povećanom obliku, mogu se pojaviti nakon prestanka liječenja. To može biti propraćeno s drugim reakcijama, uključujući promjene raspoloženja, anksioznost ili poremećaji spavanja i uznemirenost. Budući da je rizik od apstinencijalnog sindroma/rebound fenomena veći nakon naglog ukidanja liječenja, preporučuje se da se doza smanjuje postepeno.

***Amnezija***

Treba imati na umu da benzodiazepini mogu izazvati anterogradnu amneziju.

Anterogradna amnezija se može pojaviti koristeći terapijsku dozu, ali rizik se povećava sa višim dozama. Amnestički efekti mogu biti povezani sa neprikladnim ponašanjem.

Ovo stanje se najčešće pojavljuje nekoliko sati nakon primjene i da bi se smanjio rizik, pacijenti treba biti u mogućnosti da imaju neprekinuti san od 7-8 sati nakon primjene (pogledati dio 4.8.).

***Psihijatrijske i „paradoksalne“ reakcije***

Reakcije kao što su nemir, agitacija, razdražljivost, agresivnost, deluzije, bijes, noćna mora, halucinacije, psihoze, neprikladno ponašanje i drugi neželjeni efekti ponašanja poznato je da se javljaju kada se primjenjuju benzodiazepini. Ako se to dogodi, upotrebu lijeka treba prekinuti. Njihova pojava je vjerovatnija kod djece i starijih osoba.

***Specifične grupe pacijenata***

Benzodiazepini se ne smiju davati djeci bez pažljive procjene potrebe za to; trajanje liječenja treba svesti na minimum.

Diazepam Alkaloid obložene tablete nisu pogodan farmaceutski oblik za primjenu kod djece mlađe od šest godina zbog moguće poteškoće pri gutanju tableta.

Starijim i iznemoglim osobama treba smanjiti dozu (pogledati dio 4.2.). Zbog miorelaksantnog efekta postoji rizik od pada, a time i preloma kuka kod starijih osoba.

Manje doze takođe su preporučene za pacijente sa hroničnom respiratornom insuficijencijom, zbog rizika od respiratorne depresije.

Benzodiazepini nisu indikovani u liječenju pacijenata sa teškom insuficijencijom jetre jer mogu izazvati encefalopatiju. Kod pacijenata sa hroničnim bolestima jetre može biti potrebno da se doza smanji.

Potrebno je sprovesti uobičajene mjere predostrožnosti u liječenju pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega. Kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom poluživot diazepama je nepromijenjen, stoga prilagođavanje doze kod ovih pacijenata nije potrebno.

Benzodiazepini se ne preporučuju za primarni tretman psihotične bolesti.

Benzodiazepini se ne bi trebalo koristiti sami za liječenje depresije ili anksioznosti povezane sa depresijom (samoubistvo može biti ubrzano kod takvih pacijenata).

U slučajevima gubitka ili u smrtnim slučajevima psihološko prilagođavanje pacijenta može biti inhibirano.

Ovaj lijek sadrži laktozu, monohidrat i saharozu. Pacijenti sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze i fruktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ili saharoza-izomaltaza insuficijencijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

Diazepam Alkaloid 2 mg obložene tablete sadrže boju Sunset žuta (E110), koja može prouzrokovati

alergijski tip reakcija.

**4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

***Farmakokinetske interakcije***

Oksidativni metabolizam diazepama je posredovan sa CYP3A i CYP2C19 izoenzimima. Oksazepam i temazepam dalje se konjugiraju do glukuronske kiseline.

Kao posljedica substrata, koji su modulatori CYP3A i/ili CYP2C19, može potencijalno da se promjeni farmakokinetika diazepama. Lijekovi kao što su cimetidin, ketokonazol, fluvoksamin, fluoksetin i omeprazol koji su CYP3A ili CYP2C19 inhibitori mogu dovesti do povećanja i produžavanja sedacije. Postoje izveštaji da je metabolička eliminacija fenitoina pod uticajem diazepama.

Cisaprid može dovesti do privremenog povećanja sedativnih efekata oralno primjenjenog benzodiazepina zbog brže apsorpcije.

***Farmakodinamske interakcije***

Povećani efekti sedacije, respiracije i hemodinamike mogu se pojaviti kada se diazepam primjenjuje zajedno sa svim centralno djelujućim depresorima, kao što su antipsihotici, anksiolitici/sedativi, antidepresivi, hipnotici, antiepileptici, narkotički analgetici, anestetici i sedativni antihistaminici ili alkohol.
Alkohol treba izbjegavati kod pacijenata koji primaju diazepam (pogledati dio 4.4).

Pogledajte dio 4.9. za upozorenja na druge depresore centralnog nervnog sistema, uključujući alkohol.

**Opioidi:**

Istovremena primjena sedativnih lijekova kao što su benzodiazepini ili lijekovi srodni benzodiazepinima kao što je lijek Diazepam Alkaloid i opioida može rezultirati sedacijom, respiratornom depresijom, komom i smrću zbog aditivnog depresornog efekta na CNS. Dozu i trajanje istovremene primjene treba ograničiti (pogledati dio 4.4).

**4.6 Trudnoća i dojenje**

Ispitivanja na životinjama potvrdili su da benzodiazepini pokazuju manji efekat na plod, dok su u nekoliko studija pokazali poremećaje u kasnijem ponašanju kod potomaka izloženih na benzodiazepine *in utero*. Ne smiju se koristiti tokom trudnoće, osobito tokom prvog i posljednjeg trimestra, osim ako postoje uvjerljivi razlozi.

Ako je lijek propisan ženi u reproduktivnoj dobi, ona treba biti upozorena da kontaktira svog ljekara u vezi obustave lijeka, ako ona namjerava postati ili posumnja da je postala trudna.
Ako je, u izuzetnim medicinskim razlozima, lijek primjenjivan tokom kasne faze trudnoće ili tokom porođaja, zbog farmakološkog djelovanja lijeka mogu se očekivati efekti na novorođenče, kao što su hipotermija, hipotonija, nepravilnosti u ritmu srca ploda, loše sisanje i umjerena respiratorna depresija. Ne smije se zaboraviti da sistem enzima uključenih u razgradnju lijekova kod novorođenčadi još uvijek nije u potpunosti razvijen (osobito kod nedonoščadi).

Osim toga, djeca rođena od majki koje su hronično uzimale benzodiazepine tokom kasnije faze trudnoće mogu razviti fizičku zavisnost i mogu biti u nekom riziku za razvoj simptoma obustave lijeka u postnatalnom periodu.

Budući da se benzodiazepini izlučuju u majčinom mlijeku, benzodiazepine ne treba davati majkama koje doje.

**4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama**

**∆ Trigonik, lijek sa mogućim uticajem na psihofizičke sposobnosti (upozorenje prilikom upravljanja motornim vozilima i mašinama).**

Pacijente valja savjetovati da, kao i svi lijekovi tog tipa, diazepam može izmijeniti sposobnost pacijenata za izvršavanje zadataka.

Sedacija, amnezija, oslabljena koncentracije i oštećena funkcija mišića može negativno uticati na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanje mašinama. Ako se pojavi nedovoljno trajanje spavanja, vjerovatnost poremećaja opreznosti može se povećati (pogledati dio 4.5).

Pacijentima dodatno treba objasniti da alkohol može da pojača svako oštećenje i stoga, treba ga izbjegavati tokom liječenja.

**4.8 Neželjena dejstva**

Najčešće prijavljena neželjena dejstva su umor, pospanost i slabost mišića; oni su obično dozno-zavisni. Ove pojave se javljaju uglavnom na početku terapije te obično nestaju tokom produžene primjene.

*Psihijatrijski poremećaji*

Paradoksalne reakcije kao nemir, uznemirenost, razdražljivost, agresivnost, deluzije, bijes, noćne more, halucinacije, psihoze, abnormalno ponašanje i drugi efekti negativnog ponašanja se javljaju kada se koriste benzodiazepini. Ako se to dogodi, korištenje lijeka treba prekinuti. Vjerovatnije je da će se pojaviti kod djece i kod starijih osoba.

Konfuzija, emocionalno siromaštvo, smanjena opreznost, depresija, povećan ili smanjen libido.

Hronična primjena (čak i u terapijskim dozama) može dovesti do razvoja fizičke zavisnosti: prekid terapije može dovesti do simptoma obustave lijeka ili rebound fenomena (pogledati dio 4.4).

Zloupotreba benzodiazepina je bila prijavljena (pogledati dio 4.4)

*Poremećaji nervnog sistema*

Ataksija, dizartrija, nerazgovjetan govor, glavobolja, tremor, vrtoglavica. Anterogradna amnezija se može pojaviti koristeći terapijske doze, a rizik je povećan višim dozama. Amnestički efekti mogu biti povezani s neprikladnim ponašanjem***.***

*Poremećaji oka*

Diplopija, zamagljen vid.

***Poremećaji uha i labirinta***

Vrtoglavica.

*Srčani poremećaji*

Zatajenje srca uključujući srčani arest.

***Vaskularni poremećaji***

Hipotenzija, cirkulatorna depresija.

*Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji*

Respiratorna depresija, uključujući respiratornu insuficijenciju.

*Gastrointestinalni poremećaji*

Mučnina, suva usta ili hipersalivacija, konstipacija i ostale gastrointestinalne smetnje.

*Hepatobilijarni poremećaji*

Vrlo rijetko žutica.

*Poremećaji kože i potkožnog tkiva*

Kožne reakcije.

*Poremećaji bubrega i urinarnog sistema*

Inkontinencija, urinarna retencija.

***Pretrage***Nepravilan ritam srca, vrlo rijetko povećane transaminaze, povećana alkalna fosfataza u krvi.

***Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije***

Povećan rizik od pada i preloma je zabilježen kod starijih osoba koji su primali benzodiazepine.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijavljivanja sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBiH. Prijava se može dostaviti:

* posredstvom softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu ili
* posredstvom odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet stranici Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBiH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mlađenovića bb, Banja Luka ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

**4.9 Predoziranje**

*Simptomi*

Benzodiazepini često uzrokuju pospanost, ataksiju, dizartriju i nistagmus. Predoziranje diazepamom je rijetko opasno po život ako se lijek uzima sam, ali može dovesti do arefleksije, apneje, hipotenzije, kardiorespiratorne depresije i kome. Koma, ako se dogodi, obično traje nekoliko sati, ali može biti produžena i više ciklična, osobito kod starijih pacijenata. Benzodiazepinski depresorni efekti disanja su ozbiljniji kod pacijenata sa respiracijskim bolestima.

Benzodiazepini povećavaju efekte drugih depresora centralnog nervnog sistema, uključujući i alkohol.

*Terapija*

Potrebno je pažljivo pratiti vitalne znake pacijenta i sprovesti potrebne mjere u zavisnosti njegovog kliničkog stanja. Konkretno, pacijenti mogu zahtijevati simptomatsko liječenje na kardiorespiratorne efekte ili efekte na centralni nervni sistem.

Daljnje apsorpcije treba spriječiti odgovarajućim načinom, npr. liječenje u roku od 1-2 sata sa aktivnim ugljenom. Korišćenje aktivnog uglja za zaštitu respiratornog sistema je imperativ za pospane pacijente. U slučaju mješovite ingestije ispiranje želuca može se sprovesti, ali ne kao rutinska mjera.

Ako je depresija CNS teška, potrebno je primjeniti flumazenil, benzodiazepinski antagonist. To se mora obaviti pod stalnim nadzoromljekara,jer flumazenil ima kratak poluživot (oko sat vremena), pa pacijenti koji su primili flumazenil zahtijevaju praćenje i nakon što su njegovi efekti izblijedili. Flumazenil treba koristiti s krajnjim oprezom u prisutnosti lijekova koji smanjuju konvulzivni prag (npr. triciklički antidepresivi). Za daljnje informacije o ispravnoj upotrebi ovog lijeka, pogledajte posebno propisane informacije za flumazenil.

Ako se dogodi ekscitacija, barbiturate ne bi trebalo koristiti.

**5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE**

**5.1 Farmakodinamičke karakteristike**

*Farmakoterapijska grupa*: anksiolitik, benzodiazepinski derivat

*Oznaka Anatomsko terapijske klasifikacije (ATC):* N05BA01

Diazepam je derivat benzodiazepina, psihotropna supstanca sa naglašenim sedativnim, anksiolitičkim, antikonvulzivnim i relaksantnim efektom na skeletne mišiće, i blažeg hipnotičkog efekta. Tačno mjesto djelovanja nije u potpunosti razjašnjeno, ali su efekti posredovani putem inhibicije neurotransmitera gama-amino-buterne kiseline (GABA). On djeluje limbično, talamično i hipotalamično na CNS, izazivajući anksiolizu, sedaciju, spavanje, opuštanje skeletnih mišića i antikonvulzivni efekat. Na taj način, diazepam smiruje poremećaje kao što su strah, unutrašnja napetost, ekscitacija i nesanica. Diazepam takođe smiruje somatske poremećaje kod vegetativne distonije i organske neuroze, kao i apstinencijalne simptome kod alkoholičara.

Diazepam ima produženo dejstvo koje može da traje oko 12 sati. Na njegov centralni depresivni efekat su osobito osjetljivi stariji ljudi, čak i kada se primjenjuje u malim dozama.

**5.2 Farmakokinetičke karakteristike**

*Apsorpcija*

Diazepam se dobro i brzo apsorbuje nakon oralne primjene. Klinički efekti se javljaju u roku od 30 minuta, njegova maksimalna koncentracija postiže se unutar 2 sata.

Listen

Read phonetically

*Raspodjela*

Diazepam je u većoj mjeri vezan za proteine ​​plazme (94-99%). Vezivanje zavisi od pola tj. veće je kod muškaraca nego kod žena. Distribucija diazepama je dobra, a lijek prolazi hematoencefalnu barijeru, i placentu. Njegov volumen distribucija je 1,1 l/kg.

Listen

Read phonetically

*Biotransormacija*

Metaboliše se u jetri. Njegovi glavni metaboliti su N-desmetildiazepam i N-metiloksazepam.

*Eliminacija*

Diazepam se izlučuje u obliku metabolita, a 25% nepromijenjen, prolazi placentu i izlučuje se u majčino mlijeko.

**5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

*Kancerogenost*
Kancerogeni potencijal oralnog diazepama je ispitivan u nekoliko vrsta glodavaca. Porast incidencije hepatocelularnog tumora javila se kod mužjaka miševa. Nema značajan porast incidence tumora kod ženki miševa, pacova, hrčaka ili zamoraca.

*Mutagenost*
Brojne studije su dale slabe dokaze o mutagenom potencijalu u visokim koncentracijama koje su, međutim, daleko iznad terapijske doze kod ljudi.

*Umanjenje plodnosti*

Reproduktivne studije na pacovima pokazuju smanjenje broja trudnoća i broj preživjelih potomaka nakon primjene oralne doze od 100 mg/kg/dan prije i za vrijeme parenja i tokom trudnoće i laktacije.

*Teratogenost*
Utvrđeno je da je diazepam pokazao teratogenost kod miševa u dozama od 45-50 mg/kg, 100 mg/kg i 140 mg/kg/dan kao i kod hrčka u dozama od 280 mg/kg. Za razliku od toga, ovaj lijek nije pokazao teratogenost kod pacova u dozama od 80 mg/kg/dan i 300 mg/kg/dan i kod zečeva u dozama od 20 mg/kg/dan i 50 mg/kg/dan.

**6. FARMACEUTSKI PODACI**

**6.1 Popis pomoćnih supstanci**

Diazepam Alkaloid 2 mg obložene tablete

*Jezgro tablete:*

Skrob, kukuruzni;

Magnezijum-stearat;

Laktoza, monohidrat;

Celuloza, mikrokristalna;

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;

Natrijum-skrobglikolat;

Natrijum-laurilsulfat;

Povidon;

*Obloga:*

* Povidon;
* Polietilenglikol 6000;
* Titan-dioksid (E171);
* Saharoza;
* Talk;
* Opaglos;
* Akacija;
* Boja Sunset žuta (E110);
* Boja kinolin žuta (E104).

Diazepam Alkaloid 5 mg obložene tablete

*Jezgro tablete:*

Skrob, kukuruzni;

Magnezijum-stearat;

Laktoza, monohidrat;

Celuloza, mikrokristalna;

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;

Natrijum-skrobglikolat;

Natrijum-laurilsulfat;

Povidon;

*Obloga:*

* Povidon;
* Polietilenglikol;
* Titan-dioksid (E171);
* Saharoza;
* Talk;
* Opaglos;
* Akacija;
* Boja indigotin (E132);
* Boja kinolin žuta (E104).

**6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

**6.3 Rok trajanja**

5 (pet) godina.

**6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek treba čuvati na temperaturi do 25°C.

**6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja rezervoara**

Unutrašnje pakovanje je Аl/PVC blister. Svaki blister sadrži 15 obloženih tableta.

Spoljašnje pakovanje je kartonska kutija koja sadrži 30 obloženih tableta (2 blistera), uz priloženo uputstvo za pacijenta.

* 1. **Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka**

Nema posebnih zahtjeva.

Sav neiskorišten lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu sa lokalnim propisima.

* 1. **Režim izdavanja**

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

**7. PROIZVOĐAČ**

ALKALOID AD Skopje

Bul.Aleksandar Makedonski br.12

1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

**Proizvođač gotovog lijeka**

ALKALOID AD Skopje

Bul. Aleksandar Makedonski br.12

1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

**Nosilac dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet**

ALKALOID d.o.o. Sarajevo

Isevića sokak 6, Sarajevo

Bosna i Hercegovina

**8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Diazepam Alkaloid, obložena tableta, 30x 2 mg: 04-07.3-2-5233/21 od 14.06.2022

Diazepam Alkaloid, obložena tableta, 30x 5 mg: 04-07.3-2-5254/21 od 14.06.2022.

**9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA**

Jun, 2022 g.