

**Ok per N1B/2018/973**

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

**DIAZEPAM ZENTIVA 5 mg/ ml GOCCE ORALI, SOLUZIONE**

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

1ml ( 25 gocce) di soluzione contiene 5 mg di diazepam.

Eccipienti con effetti noti: alcol etilico e glicole propilenico

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Gocce orali, soluzione.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Ansia, tensione ed altre manifestazioni somatiche o psichiatriche associate con sindrome ansiosa. Insonnia.

Le benzodiazepine sono indicate soltanto quando il disturbo è grave, disabilitante e sottopone il soggetto a grave disagio.

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

##### **Posologia**

##### ***Ansia, tensione ed altre manifestazioni somatiche o psichiatriche associate con sindrome ansiosa***

Il trattamento dovrebbe essere il più breve possibile.

Il paziente dovrebbe essere rivalutato regolarmente e la necessità di un trattamento continuato dovrebbe essere valutata attentamente, particolarmente se il paziente è senza sintomi. La durata complessiva del trattamento, generalmente, non dovrebbe superare le 8-12 settimane, compreso un periodo di sospensione graduale.

In determinati casi, può rendersi necessaria l'estensione oltre il periodo massimo di trattamento; in tal caso, non dovrebbe avvenire senza rivalutazione della condizione del paziente.

##### ***Insonnia***

Il trattamento dovrebbe essere il più breve possibile. La durata del trattamento, generalmente, varia da pochi giorni a due settimane, fino ad un massimo di quattro settimane, compreso un periodo di sospensione graduale.

In determinati casi, può essere necessaria l'estensione oltre il periodo massimo di trattamento, in caso affermativo, non dovrebbe avvenire senza rivalutazione della condizione del paziente.

Il trattamento dovrebbe essere iniziato con la dose consigliata più bassa. La dose massima non dovrebbe essere superata.

Nel trattamento dell'insonnia il farmaco dovrebbe essere assunto appena prima di andare a letto.

Il paziente dovrebbe essere controllato regolarmente all'inizio del trattamento per diminuire, se necessario, la dose o la frequenza dell'assunzione per prevenire l'iperdosaggio dovuto all'accumulo.

Dose media dei pazienti adulti: da 2 mg (2 mg corrispondono a 10 gocce) due-tre volte al giorno a 5 mg (5 mg corrispondono a 25 gocce) una-due volte al giorno.

Pazienti anziani o debilitati: 2 mg due volte al giorno (2 mg corrispondono a 10 gocce).

Trattamento ospedaliero degli stati di ansia: 10-20 mg tre volte al giorno.

Bambini: sino a 3 anni, 1-6 mg (5-30 gocce al giorno).

da 4 a 14 anni, 4- 12 mg al giorno (20-60 gocce al giorno).

#### Modo di somministrazione

Le gocce di DIAZEPAM ZENTIVA vanno diluite in acqua o altra bevanda.

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo, alle benzodiazepine, o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

DIAZEPAM ZENTIVA è controindicato in pazienti con:

miastenia gravis, insufficienza respiratoria grave, insufficienza epatica grave, sindrome da apnea notturna.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Questo medicinale contiene il 10% di etanolo (alcol etilico); ogni dose da 10 mg (10 mg corrispondono a 50 gocce) ne contiene una quantità pari a 200 mg.

Dannoso per i soggetti che hanno problemi di alcolismo.

Il contenuto alcolico di questo medicinale deve essere considerato prima di utilizzarlo in gravidanza o durante l'allattamento, nei bambini e nelle categorie ad alto rischio quali i soggetti affetti da malattie epatiche, o da epilessia.

L'uso concomitante di DIAZEPAM ZENTIVA con alcool e/o con farmaci con attività depressiva sul sistema nervoso centrale deve essere evitato, poiché potrebbe aumentare gli effetti clinici di DIAZEPAM ZENTIVA, tra i quali possibile sedazione profonda e depressione respiratoria e/o cardiovascolare clinicamente rilevanti (vedere 4.5).

Questo medicinale contiene 600 mg di glicole propilenico per ml equivalente a 25 gocce di soluzione.

La co-somministrazione con qualsiasi substrato dell'alcol deidrogenasi come etanolo può indurre gravi effetti avversi nei neonati e nei bambini con meno di 5 anni di età. Sebbene glicole propilenico non ha mostrato effetti tossici sulla riproduzione e lo sviluppo in animali o umani, può raggiungere il feto ed è stato ritrovato nel latte materno. Come conseguenza, la somministrazione di glicole propilenico a pazienti in gravidanza o in allattamento deve essere considerata caso per caso.

Il monitoraggio clinico è richiesto per i pazienti con insufficienza epatica o renale a causa di vari eventi avversi attribuiti a glicole propilenico come disfunzione renale (necrosi tubulare acuta), danno renale acuto e disfunzione epatica.

DIAZEPAM ZENTIVA deve essere usato con estrema cautela in pazienti con storia di abuso di alcool o droga.

In pazienti con dipendenza da farmaci con attività depressiva sul sistema nervoso centrale e in pazienti con dipendenza da alcool, DIAZEPAM ZENTIVA deve essere evitato, eccetto in caso di necessità di trattamento di crisi acute di astinenza.

Per la reattività molto variabile agli psicofarmaci, la posologia di DIAZEPAM ZENTIVA va fissata entro limiti prudenziali nei pazienti anziani o debilitati ed in quelli con modificazioni organiche cerebrali (specie arteriosclerotiche) o con insufficienza cardiorespiratoria.

#### *Tolleranza*

Una certa perdita di efficacia agli effetti ipnotici delle benzodiazepine può svilupparsi dopo un uso ripetuto per alcune settimane.

#### *Dipendenza*

L'uso di benzodiazepine può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica e psichica da questi farmaci. Il rischio di dipendenza aumenta con la dose e la durata del trattamento; esso è maggiore in pazienti con una storia di abuso di droga o alcool. Una volta che la dipendenza fisica si è sviluppata, il termine brusco del trattamento sarà accompagnato dai sintomi da astinenza. Questi possono consistere in cefalea, dolori muscolari, ansia estrema, tensione, irrequietezza, confusione e irritabilità. Nei casi gravi possono manifestarsi i seguenti sintomi: derealizzazione, depersonalizzazione, iperacusia, intorpidimento e formicolio delle estremità, ipersensibilità alla luce, al rumore e al contatto fisico, allucinazioni o scosse epilettiche.

#### *Insomnia ed ansia di rimbalzo*

All'interruzione del trattamento può presentarsi una sindrome transitoria in cui i sintomi che hanno condotto al trattamento con benzodiazepine ricorrono in forma aggravata. Può essere accompagnata da altre reazioni, compresi cambiamenti di umore, ansia, irrequietezza o disturbi del sonno. Poiché il rischio di sintomi da astinenza o da rimbalzo è maggiore dopo la sospensione brusca del trattamento, si suggerisce di effettuare una diminuzione graduale del dosaggio.

#### *Durata del trattamento*

La durata del trattamento dovrebbe essere la più breve possibile (vedere 4.2) a seconda dell'indicazione, ma non deve superare le quattro settimane per l'insonnia e le otto-dodici settimane nel caso dell'ansia, compreso un periodo di sospensione graduale. L'estensione della terapia oltre questi periodi non dovrebbe avvenire senza rivalutazione della situazione clinica. Può essere utile informare il paziente quando il trattamento è iniziato che esso sarà di durata limitata e spiegare precisamente come il dosaggio deve essere diminuito progressivamente. Inoltre è importante che il paziente sia informato della possibilità di fenomeni di rimbalzo, minimizzando quindi l'ansia riguardo a tali sintomi, se dovessero accadere alla sospensione del medicinale. Ci sono elementi per prevedere che nel caso di benzodiazepine con una durata breve di azione, i sintomi da astinenza possono diventare manifesti all'interno dell'intervallo di somministrazione tra una dose e l'altra, particolarmente per dosaggi elevati.

Quando si usano benzodiazepine con una lunga durata di azione è importante avvisare il paziente che è sconsigliabile il cambiamento improvviso con una benzodiazepina con una durata di azione breve, poiché possono presentarsi sintomi da astinenza.

#### **Amnesia**

Le benzodiazepine possono indurre amnesia anterograda. Ciò accade più spesso parecchie ore dopo l'ingestione del farmaco e, quindi, per ridurre il rischio ci si dovrebbe accertare che i pazienti possano avere un sonno ininterrotto di 7-8 ore (vedere 4.8).

#### *Reazioni psichiatriche e paradosse*

Quando si usano benzodiazepine è noto che possono accadere reazioni come irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, delirio, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, alterazioni del comportamento. Se ciò dovesse avvenire, l'uso del medicinale dovrebbe essere sospeso. Tali reazioni sono più frequenti nei bambini e negli anziani.

## Gruppi specifici di pazienti

Le benzodiazepine non dovrebbero essere date ai bambini senza valutazione attenta dell'effettiva necessità del trattamento; la durata del trattamento deve essere la più breve possibile. Gli anziani dovrebbero assumere una dose ridotta (vedere 4.2). Egualmente, una dose più bassa è suggerita per i pazienti con insufficienza respiratoria cronica a causa del rischio di depressione respiratoria. Le benzodiazepine non sono indicate nei pazienti con grave insufficienza epatica in quanto possono precipitare l'encefalopatia.

Le benzodiazepine non sono consigliate per il trattamento primario della malattia psicotica. Le benzodiazepine non dovrebbero essere usate da sole per trattare la depressione o l'ansia connessa con la depressione (il suicidio può essere precipitato in tali pazienti). Le benzodiazepine dovrebbero essere usate con attenzione estrema in pazienti con una storia di abuso di droga o alcool.

Si deve utilizzare un dosaggio più basso per pazienti debilitati. In pazienti con ridotta funzionalità epatica o renale si devono seguire le precauzioni normalmente adottate per il trattamento di tali soggetti.

### *Rischio dall'uso concomitante di oppioidi:*

L'uso concomitante di DIAZEPAM ZENTIVA ed oppioidi può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di medicinali sedativi quali le benzodiazepine o medicinali correlati ad esse come DIAZEPAM ZENTIVA con gli oppioidi, deve essere riservata ai pazienti per i quali le opzioni di un trattamento alternativo non sono possibili. Se si decide di prescrivere DIAZEPAM ZENTIVA in concomitanza agli oppioidi, deve essere usata la dose efficace più bassa e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere anche le raccomandazioni generali sulla posologia nel paragrafo 4.2).

I pazienti devono essere attentamente valutati per i segni e i sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tale riguardo, è fortemente raccomandato informare i pazienti e le persone che se ne prendono cura (dove applicabile) di prestare attenzione a questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d' interazione**

L'assunzione concomitante con alcool va evitata. L'effetto sedativo può essere aumentato quando il medicinale è assunto congiuntamente ad alcool. Ciò influenza negativamente la capacità di guidare o di usare macchinari. Associazione con i depressivi del SNC: l'effetto depressivo centrale può essere accresciuto nei casi di uso concomitante con antipsicotici (neurolettici), ipnotici, ansiolitici/sedativi, antidepressivi, analgesici narcotici, antiepilettici, anestetici e antistaminici sedativi. Nel caso degli analgesici narcotici può avvenire aumento dell'euforia conducendo ad un aumento della dipendenza psichica.

Composti che inibiscono determinati enzimi epatici (specialmente citocromo P450) possono aumentare l'attività delle benzodiazepine.

I substrati che modulano l'attività di CYP2C19 e CYP3A, isoenzimi del citocromo P450 che regolano il metabolismo ossidativo di diazepam, possono alterare potenzialmente la farmacocinetica di diazepam (vedere 5.2). Farmaci quali cimetidina, ketoconazolo, fluvoxamina, fluoxetina ed omeprazolo, inibitori del CYP2C19 e CYP3A, possono portare ad un'azione sedativa aumentata e prolungata.

In grado inferiore, questo si applica anche alle benzodiazepine che sono metabolizzate soltanto per coniugazione.

#### Oppioidi

L'uso concomitante di medicinali sedativi quali le benzodiazepine come Diazepam Zentiva o medicinali correlati ad esse con gli oppioidi aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto depressivo aggiuntivo sul SNC. La dose e la durata del trattamento devono essere limitate (vedere paragrafo 4.4).

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Fertilità

Se DIAZEPAM ZENTIVA viene prescritto ad una donna in età fertile, questa deve essere avvertita di contattare il medico per la sospensione del trattamento nel caso si intenda iniziare una gravidanza o si sospetti di essere incinta.

#### Gravidanza

Non somministrare nel primo trimestre di gravidanza.

Se, per gravi motivi medici, il medicinale è somministrato durante l'ultimo periodo di gravidanza, o durante il travaglio alle dosi elevate, possono verificarsi effetti sul neonato quali ipotermia, ipotonia e moderata depressione respiratoria dovuti all'azione farmacologica del farmaco. Inoltre, neonati nati da madri che hanno assunto benzodiazepine cronicamente durante le fasi avanzate della gravidanza possono sviluppare dipendenza fisica e possono presentare un certo rischio per sviluppare i sintomi da astinenza nel periodo postnatale.

#### Allattamento

Poiché le benzodiazepine sono escrete nel latte materno esse non dovrebbero essere somministrate alle madri che allattano al seno.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

La sedazione, l'amnesia, l'alterazione della concentrazione e della funzione muscolare possono influenzare negativamente la capacità di guidare e utilizzare macchinari. Se la durata del sonno è stata insufficiente, la probabilità che la vigilanza sia alterata può essere aumentata (vedere 4.5).

### **4.8 Effetti indesiderati**

Sonnolenza, anche durante il giorno, ottundimento delle emozioni, riduzione della vigilanza, confusione, affaticamento, cefalea, vertigini, debolezza muscolare, atassia, visione doppia. Questi fenomeni si presentano principalmente all'inizio della terapia e solitamente scompaiono con le successive somministrazioni. Sono state segnalate occasionalmente altre reazioni avverse che comprendono: disturbi gastrointestinali, cambiamenti nella libido e reazioni a carico della cute.

#### *Amnesia*

Amnesia anterograda può avvenire anche ai dosaggi terapeutici, il rischio aumenta ai dosaggi più alti. Gli effetti amnesici possono essere associati con alterazioni del comportamento (vedere 4.4).

#### *Depressione*

Durante l'uso di benzodiazepine può essere smascherato uno stato depressivo preesistente. Le benzodiazepine o i composti benzodiazepinosimili possono causare reazioni come: irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, delusione, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, alterazioni del comportamento.

Tali reazioni possono essere abbastanza gravi. Sono più probabili nei bambini e negli anziani.

#### *Dipendenza*

L'uso di benzodiazepine (anche alle dosi terapeutiche) può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica: la sospensione della terapia può provocare fenomeni di rimbalzo o

da astinenza (vedere 4.4). Può verificarsi dipendenza psichica. E' stato segnalato abuso di benzodiazepine.

### **Esperienza successiva alla commercializzazione**

*Patologie del sistema nervoso:* atassia, disartria, difficoltà di espressione verbale, cefalea, tremori, capogiri.

*Disturbi psichiatrici:* è noto che durante il trattamento con le benzodiazepine si possono verificare reazioni paradose quali irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, delusione, rabbia, incubi, allucinazioni, psicosi, comportamento anormale e altri eventi avversi a livello comportamentale. Con la comparsa di tali effetti, il trattamento deve essere sospeso. Queste reazioni si verificano maggiormente nei bambini e negli anziani.

Confusione, ottundimento delle emozioni, riduzione della vigilanza, depressione, libido aumentata o diminuita.

*Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura:* è stato riscontrato un aumentato rischio di cadute e fratture in pazienti anziani in trattamento con benzodiazepine.

*Patologie gastrointestinali:* nausea, secchezza delle fauci o ipersalivazione, costipazione e altri disturbi gastrointestinali.

*Patologie dell'occhio:* diplopia, visione offuscata.

*Patologie vascolari:* ipotensione, depressione circolatoria.

*Esami diagnostici:* frequenza cardiaca irregolare, molto raramente livelli di transaminasi aumentati, fosfatasi alcalina ematica aumentata.

*Patologie renali e urinarie:* incontinenza, ritenzione urinaria.

*Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:* reazioni cutanee.

*Patologie dell'orecchio e del labirinto:* vertigini.

*Patologie cardiache:* insufficienza cardiaca incluso arresto cardiaco.

*Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:* depressione respiratoria inclusa insufficienza respiratoria.

*Patologie epatobiliari:* molto raramente ittero.

### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

## **4.9 Sovradosaggio**

Come per le altre benzodiazepine una dose eccessiva non dovrebbe presentare rischio per la vita, a meno che non vi sia assunzione concomitante di altri deprimenti del SNC (incluso l'alcool). Nel trattamento dell'iperdosaggio di qualsiasi farmaco, dovrebbe essere considerata la possibilità che siano state assunte contemporaneamente altre sostanze.

A seguito di una dose eccessiva di benzodiazepine per uso orale, dovrebbe essere indotto il vomito (entro un'ora) se il paziente è cosciente o intrapreso il lavaggio gastrico con protezione delle vie respiratorie se il paziente è privo di conoscenza. Se non si osserva miglioramento con lo svuotamento dello stomaco, dovrebbe essere somministrato carbone attivo per ridurre l'assorbimento. Attenzione speciale dovrebbe essere prestata alle funzioni respiratorie e cardiovascolari nella terapia d'urgenza. L'iperdosaggio di benzodiazepine si manifesta solitamente con vario grado di depressione del SNC che varia dall'obnubilamento al coma. Nei casi lievi, i sintomi includono obnubilamento, confusione mentale e letargia. Nei casi più gravi i sintomi possono includere atassia, ipotonia, ipotensione, depressione respiratoria, raramente coma e molto raramente morte. Il Flumazenil può essere utile come antidoto.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: ansiolitici, derivati delle benzodiazepine.

Codice ATC: N05BA01

Attraverso l'interessamento selettivo di strutture cerebrali ben definite quali il sistema limbico e l'ipotalamo, il diazepam determina risoluzione dell'ansia e stabilizzazione neurovegetativa e migliora la disposizione al sonno.

Grazie ad un controllo della riflessività spinale, procura inoltre a dosi adeguate un netto rilassamento della muscolatura scheletrica.

Le prove volte a valutare l'attività anticonvulsivante del diazepam hanno dato i seguenti risultati:

ratto: DE<sub>50</sub> nel bloccare le convulsioni da isoniazide: 0,14 µM/kg;

ratto: DE<sub>50</sub> nel bloccare le convulsioni da picrotossina: 1 µM/kg.

Per quanto riguarda l'attività miorelissante, una dose di 1,6 mg/kg i.v. è in grado di ridurre o eliminare la rigidità del gatto decerebrato.

L'attività anti-ansia, misurata come capacità di risolvere una situazione di conflitto sperimentalmente indotta nel ratto ha una DE<sub>50</sub> di 10 mg/kg, mentre sono necessari ben 67 mg/kg per avere una inibizione psicomotoria aspecifica.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

#### *Assorbimento*

Il diazepam è assorbito in modo rapido e completo nel tratto gastrointestinale ed il picco di concentrazione plasmatica si verifica da 30 a 90 minuti dopo l'assunzione per via orale.

#### *Distribuzione*

Il diazepam ed i suoi metaboliti presentano un elevato legame con le proteine plasmatiche (diazepam: 98%); essi attraversano la barriera ematoencefalica e quella placentare e si ritrovano anche nel latte in concentrazioni pari a circa un decimo di quelle del plasma materno.

Il volume di distribuzione allo steady-state è pari a 0,8 – 1,0 l/kg.

#### *Biotrasformazione*

Il diazepam viene estesamente metabolizzato nell'organismo e solo lo 0,1% viene escreto come tale nelle urine.

Il metabolismo ossidativo di diazepam, che porta alla formazione di N-dismetildiazepam (nordiazepam), 3-idrossidiazepam (tenazepam) e di oxazepam, è mediato da CYP2C19 e CYP3A, isoenzimi del citocromo P450. Come dimostrato degli studi *in vitro*, la reazione di idrossilazione è a carico principalmente dell'isoforma

CYP3A mentre la N-dimetilazione è mediata sia da CYP2C19 che da CYP3A. I risultati derivati da studi *in vivo* su soggetti volontari hanno confermato le osservazioni degli studi *in vitro*.

Oxazepam e tenazepam sono ulteriormente coniugati con l'acido glucuronico.

#### *Eliminazione*

La curva della concentrazione plasmatica nel tempo è bifasica, una fase iniziale rapida ed ampia di distribuzione con una emivita di circa 3 ore seguita da una prolungata fase di eliminazione terminale (emivita 20-50 ore).

L'emivita di eliminazione terminale ( $t_{1/2 \beta}$ ) del metabolita attivo nordiazepam arriva fino a 100 ore a seconda dell'età e della funzionalità epatica. Il diazepam ed i suoi metaboliti sono eliminati principalmente nelle urine (circa il 70%) in forma libera o prevalentemente coniugata.

L'eliminazione può essere rallentata nei neonati, negli anziani ed in pazienti con malattie epatiche o renali, per cui è da tenere presente che le concentrazioni plasmatiche richiederanno più tempo per raggiungere la situazione di steady state.

In condizioni di stato stazionario la clearance plasmatica è di circa 23 ml/min.

L'emivita di eliminazione ( $\beta$ ) del diazepam è di circa 32 ore.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Le prove di tossicità acuta hanno dato nelle specie testate valori di DL<sub>50</sub> da 720 a 1800 mg/Kg dopo somministrazione orale e da 32 a 100 mg/kg se somministrato i.v.

In prove di tossicità cronica condotte per più di 6 mesi con dosi elevate (nel cane 10-40 mg, nella scimmia 5-40 mg, nel ratto 320 mg/kg al giorno), il diazepam non ha dato luogo a manifestazioni patologiche a carico delle fondamentali funzioni biologiche di organi ed apparati, né ad alterazioni istologiche.

#### *Carcinogenicità*

La potenziale carcinogenicità di diazepam orale è stata studiata in diverse specie di roditori. Un aumento nell'incidenza di tumori epatocellulari si è riscontrata nel topo maschio. Non è stata osservata una crescita significativa nell'incidenza di tumori nel topo femmina, nei ratti, nei criceti o nei gerbilli.

#### *Mutagenicità*

Alcuni studi hanno mostrato una scarsa evidenza di potenziale mutagenico ad alte concentrazioni che sono, comunque, molto al di sopra delle dosi terapeutiche negli esseri umani.

#### *Alterazione della fertilità*

Studi di riproduttività nei ratti hanno evidenziato una diminuzione nel numero di gravidanze e nel numero di nati vivi dopo somministrazione di dosi orali di 100 mg/kg/die prima e durante l'accoppiamento e nel corso della gestazione e dell'allattamento.

#### *Teratogenicità*

Diazepam è risultato essere teratogeno nel topo a dosaggi di 45 – 50 mg/kg, 100 mg/kg e 140 mg/kg/die, così come nei criceti a dosaggi di 280 mg/kg. Al contrario, diazepam non è stato riscontrato essere teratogeno a 80 e 300 mg/kg/die nei ratti e a 20 e 50 mg/kg/die nei conigli.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**



Alcool Etilico, Glicerolo 85%, Saccarina, Glicole propilenico, Arancio essenza solubile, Limone essenza solubile, Eritrosina (E 127), Acqua depurata.

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

4 anni.

Utilizzare il medicinale entro 3 mesi dalla prima apertura del flacone, il medicinale eccedente deve essere eliminato.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

DIAZEPAM ZENTIVA si presenta in un flaconcino di vetro da 20 ml racchiuso in un astuccio di cartone assieme al foglietto illustrativo.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Modo di impiego del flacone contagocce: per erogare la dose corretta di farmaco è necessario tenere il flacone in posizione verticale con l'apertura rivolta verso il basso. Se il liquido non scende, è bene agitare il flacone o capovolgerlo più volte e ripetere l'operazione di erogazione come sopra indicato.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Zentiva Italia S.r.l. – Viale Bodio, 37/b – 20158 Milano

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

DIAZEPAM ZENTIVA 5 mg/ml gocce orali, soluzione : A.I.C. n. 036306013

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 16.05.2005/ Rinnovo: Giugno 2010

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**