

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Araurin – Апаурин раствор за инјектирање или инфузија 5 mg/1 ml

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 ml од растворот за инјектирање или инфузија содржи 5 mg диазепам.

2 ml од растворот за инјектирање или инфузија (една ампула) содржи 10 mg диазепам.

Екципиенси:

	1 ml од растворот за инјектирање или инфузија	2 ml од растворот за инјектирање или инфузија (една ампула)
Етанол	85,375 mg	170,75 mg
Бензил алкохол (E1519)	15,7 mg	31,4 mg
Пропилен гликол (E1520)	414 mg	828 mg
Бензоична киселина (E210)	2,2 mg	4,4 mg
Натриум бензоат (E211)	48,8 mg	97,6 mg

2,95 ml од растворот содржи 1 mmol (23 mg) натриум.

За целосна листа на екципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Раствор за инјектирање или инфузија.

Растворот е бистар, слабо жолт или зеленикаво жолт.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Акутна анксиозност и агитација, апстиненцијален синдром (withdrawal) од алкохол (делириум тремс), статус епилептикус, тетанус, акутни централни и периферни мускулни спазми.

Анестезија: премедикација, индукција на анестезија, кардиоверзија, помали хируршки процедури, ендоскопски процедури.

Гинекологија: за олеснување на породувањето, кај плацента превиа, еклампсија и прееклампсија.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирањето треба да биде индивидуално. При акутни состојби, дозата може да се повтори по 1 час, инаку вообичаениот дозен интервал изнесува 4 часа. Помиски дози (2 mg до 5 mg) и побавно зголемување на дозите се препорачуваат кај постари и слаби пациенти како и при истовремена администрација со други седативи.

Акутна анксиозност и агитација



Доза од 5 mg до 10 mg диазепам интравенски или интрамускулно. Кога е потребно, дозата може да се повтори по 4 часа.

Делириум тременс

Доза од 10 mg до 20 mg диазепам интравенски или интрамускулно. Кога е потребно, доза од 5 mg до 10 mg може да се повторува на секои 4 часа.

Статус епилептикус

Возрасни: Доза од 0,15 mg до 0,25 mg на kg телесна тежина бавно се администрира интравенски или интрамускулно. Кога е потребно, дозата може да се повтори по 30 до 60 минути или да се администрира во долготрајна инфузија (максимална доза е 3 mg на kg телесна тежина за 24 часа).

Деца на возраст од 30 дена до 5 години: Доза од 0,2 mg до 0,5 mg бавно се администрира интравенски на секои 2 до 5 минути до вкупно 5 mg.

Деца постари од 5 години: Доза од 1 mg бавно се администрира на секои 2 до 5 минути интравенски се до вкупно 10 mg. Кога е потребно, дозата може да се повтори по 2 до 4 часа.

Тетанус

Возрасни: Доза од 0,1 mg до 0,3 mg на kg телесна тежина бавно се администрира интравенски на интервали од 1 до 4 часа или 3 до 4 mg на kg телесна тежина во долготрајна инфузија за 24 часа.

Деца на возраст од 30 дена до 5 години: Доза од 1 mg до 2 mg интравенски или интрамускулно. Кога е потребно, дозата може да се повторува на секои 4 часа.

Деца постари од 5 години: Доза од 5 mg до 10 mg се администрира интравенски или интрамускулно. Кога е потребно, дозата може да се повторува на секои 4 часа.

Акутни мускулни спазми

Возрасни: Доза од 10 mg до 20 mg интравенски или интрамускулно еднаш до два пати дневно.

Деца постари од 5 години: 2 mg до 10 mg интравенски или интрамускулно еднаш до два пати дневно.

Гинекологија

Прееклампсија: На почетокот, доза од 10 mg до 20 mg бавно интравенски, проследено со орална доза од 5 mg до 10 mg 3 пати дневно.

Еклампсија: На почетокот со доза од 10 mg бавно интравенски, пратено со долготрајна инфузија (до 100 mg за 24 часа).

Плацента превиа: Доза од 10 mg до 20 mg бавно се администрира во вена или мускул. Кога е потребно, дозата може да се повтори.

Трудови: Доза од 10 mg до 20 mg интравенски или интрамускулно кога цервиксот е проширен два до три прста.

Анестезија, дијагностички процедури, премедикација

Возрасни: Доза од 10 mg до 20 mg еден час пред закажаната операција.

Деца постари од 5 години: 2 mg до 10 mg еден час пред закажаната операција.

Индукција на анестезија

Доза од 0,2 mg до 0,5 mg на kg телесна тежина бавно се администрира интравенски.

Кардиоверзија, ендоскопија, радиолошки испитувања и помали хируршки процедури

Возрасни: Доза од 10 mg до 30 mg бавно интравенски.

Деца постари од 5 години: 0,1 mg до 0,2 mg на kg телесна тежина бавно интравенски.

Начин на администрација

Интрамускулна администрација: Лекот треба да се инјектира длабоко во мускулот.

Интравенска администрација: Лекот треба да се инјектира строго интравенски, многу бавно, максимално 5 mg (1 ml) во минута, во голема вена.

Инфузија: Растворот за инфузија (50 mg/ml до 100 mg/ml глюкозен раствор или 9 mg/ml натриум хлорид) треба да се подготви веднаш пред употребата. Содржината на ампулите (не повеќе од 2 ампули во исто време) треба да се додаде на растворот за инфузија (не помалку од 250 ml), кој потоа треба внимателно да се промеша и веднаш да се употреби.

Растворот за инјектирање Апаурин не треба да се меша или разредува со други раствори во истиот шприц или шише за инфузија.



4.3. Контраиндикации

- Преосетливост на активната супстанција или на некоја од помошните супстанции;
- Преосетливост на други бензодијазепини;
- Акутен глауком со тесен агол;
- Акутна респираторна инсуфициенција;
- Миастенија гравис;
- Акутна интоксикација со алкохол, хипнотици, аналгетици и други психотропни лекови;
- Кома.

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Третманот со Апаурин кај постари пациенти, деца и пациенти со органски промени на централниот нервен систем треба внимателно и постепено да се започне поради големите разлики во индивидуалната подносливост.

Потребна е претпазливост при хронични пулмонарни заболувања бидејќи може да настане егзацербација на респираторна инсуфициенција.

Потребен е внимателен надзор кај пациенти со тешки ренални или хепатални заболувања, тешка срцева слабост, психози и кај оние кои се склони кон зависност од алкохол, психотропни лекови или илегални психоактивни супстанции.

Не е утврдена безбедноста кај децата помали од 6 месеци, па според тоа, кај нив овој лек може да се даде само кога е навистина неопходно.

Како што е случај и при интрамускулната администрација на различни други лекови (но не и при орална и интравенска администрација), така и интрамускулната администрација на диазепам може да предизвика зголемување на креатинин фосфокиназата во серумот и тоа најмногу 12 до 24 часа по администрацијата. Ова треба да се има во предвид при диференцијална дијагноза на срцев удар.

Интраартеријалната администрација треба да се избегнува поради ризикот од некроза.

Интравенската администрација може да е проследена со продолжена седација и антероградна амнезија, па затоа пациентите кои не лежат во болница, а кои го примиле лекот Апаурин парентерално (особено интравенски) треба да бидат следени барем 1 час по администрацијата и да бидат придружувани од одговорно лице по заминување од болницата.

Ризик од истовремена употреба со опијати

Истовремена употреба на Апаурин и опијати може да резултира со седација, респираторна депресија, кома или смрт. Поради овие ризици, истовремена препорака на седативи како што се бензодијаепини или слични лекови како што е апаурилот со опијати треба да биде резервирана за пациенти за кои не постои алтернативна терапија. Доколку се донесе одлука да се препише Апаурин истовремено со опијати, треба да се употреби најниската ефикасна доза, и времетраењето на терапијата треба да биде колку што е можно пократко (погледнете ги исто така општите препораки за дозирање во точка 4.2).

Пациентите треба да се следат блиску за знаци и симптоми за респираторна депресија и седација. Со оглед на ова, строго се препорачува да се информираат пациентите и лицата кои се грижат за нив (каде е тоа возможно) да се свесни за овие симптоми (погледнете во точка 4.5).

Важни информации за некои од помошните супстанции на лекот Апаурин

Овој лек содржи 10,6 vol % етанол (алкохол), односно 170,75 mg по ампула, што е еквивалентно на 21,5 ml пиво, 8,9 ml вино по ампула и е штетно за оние кои што патат од алкохолизам. Ова треба да се земе во предвид кај бремени жени или доилки, деца и високо ризични групи на пациенти како што се оние со заболувања на црниот дроб или епилепсија.

Апаурин содржи бензил алкохол. Не смее да се дава кај предвремено родени бебиња или новороденчиња. Бензил алкохолот (E1519) може да предизвика токсични реакции и алергиски реакции кај новороденчиња и деца до 3 години.



Бензоичната киселина (E210) и натриум бензоатот (E211) може да доведат до зголемување на ризикот за појава на жолтица кај новороденчињата.

Треба да се има во предвид дека дозите од 2,95 ml или повисоки содржат повеќе од 1 mmol (23 mg) натриум. Ова е значајно за пациентите кои се на контролирана исхрана со намалено внесување на натриум.

Апаурин содржи пропилен гликол. Може да предизвика симптоми слични на алкохол.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

За време на терапијата до диазепам, треба да се избегнува конзумирање на алкохол поради потенцирање на неговото дејство.

Истовремената администрација на диазепам со седативи, антидепресиви, антипсихотици, барбитурати, опијати, анестетици, моноамино оксидаза (MAO) инхибитори, антиепилептици и антихистаминици, доведува до зголемување на нхибиторното дејство врз централниот нервен систем.

Опијати:

Истовремена употреба на седативи како што се бензодијазепини или слични лекови како што е Апауринот со опијати го зголемува ризикот за седација, респираторна депресија, кома и смрт како резултат на адитивното депресивно дејство на ЦНС. Дозирањето и времетраењето на истовремената терапија треба да е лимитирано (погледнете во точка 4.4).

Дејството на диазепам се зголемува и при истовремена администрација со еритромицин или рифампицин.

Диазепам го намалува дејството на леводопа.

Циметидин го намалува клиренсот на диазепам и го потенцира неговото дејство.

Омепразол го забавува метаболизмот на диазепам и го пролонгира неговото дејство и елиминација.

При истовремена употреба на антимикотици (итраконазол, флуконазол и кетоконазол), може да настане зголемување на нивото на диазепам во плазмата и да предизвика несакани дејства.

Оралните контрацептиви може да го намалат метаболизмот на диазепам.

4.6 Употреба за време на бременост и на лактација

Не се препорачува употреба на диазепам за време на бременоста, освен при поединечни итни случаи кога очекуваната корист за мајката го оправдува ризикот за плодот.

Диазепам поминува во мајчиното млеко, па затоа не треба да се дава кај доилки освен ако не е навистина неопходно. Во таков случај, се препорачува да се прекине со доене.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Апаурин има силно влијание врз психофизичката способност, па според тоа се забранува возење или ракување со машини за време на лекувањето.

4.8 Несакани дејства

Несаканите дејства кои може да се појават за време на терапијата со диазепам се класифицирани во следниве групи по редослед на честота на случување:

- многу чести ($\geq 1/10$),
- чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$),
- помалку чести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$),
- ретки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1000$),
- многу ретки ($< 1/10,000$),
- непознати (не можат да се утврдат од достапните податоци).

Во рамките на секоја група, несаканите дејства се презентирани по редослед од поголема кон помала сериозност.



Фреквенција на несакани дејства наведени по поединечни органски системи:

	Чести	Помалку чести	Ретки	Многу ретки
Нарушувања на крвта и лимфниот систем				неутропенија ¹
Психијатриски нарушувања	замор, поспаност	конфузија, депресија, дисартрија, нејасен говор, хипоактивност, намалено либидо		
Нарушувања на нервниот систем	атаксија	главоболка, зашеметеност, тремор, нарушено памтење	вертиго	
Нарушувања на очите		заматен вид, диплопија, нистагмус		
Срцеви нарушувања		брадикардија		нарушена спроводливост ³
Васкуларни нарушувања		синкопа, кардиоваскуларен колапс, хипотензија		
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања			икање ³	апнеа ³
Гастро-интестинални нарушувања		констипација, гадење, промени во саливацијата		
Хепатобилијарни нарушувања				жолтица ²
Нарушувања на кожата и субкутаното ткиво			уртикарија, осип	
Мускуло-скелетни и нарушувања на сврзното ткиво		мускулна слабост		
Ренални и уринарни нарушувања		инконтиненција, уринарна ретенција		
Нарушувања на репродуктивниот систем и градите		нарушувања на менструалниот циклус		
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација		болка на местото на инјектирање ⁴	еритем ⁴ , болка при притисок ⁴	тромбофлебитис на местото на инјектирање ³ , алергиски реакции ³

¹ При долготраен третман, се препорачуваат периодични контроли на крвта.

² При долготраен третман, се препорачуваат периодични функционални тестови на црниот дроб.



³ При интравенска администрација

⁴ При интрамускулна администрација

По администрирање на високи дози при прееклампсија или еклампсија, кај новороденчињата понекогаш била забележана мускулна слабост и хипотермија.

Со сите бензодијазепини може да настане парадоксална реакција. Доколку се појави агитација, анксиозност, халуцинации, зголемена мускулна спастичност, несоница, бес, нарушено спиење и стимулација, третманот треба да се прекине.

За време и по лекувањето со диазепам, беа забележани мали промени на EEG (најчесто нисковолтажна брза активност), но тие не се клинички значајни.

При долготрајна употреба на бензодијазепини, се менува толеранцијата кон овие лекови; може да се развијат знаци на психичка и физичка зависност. Ризикот за развој на зависност е повисок при високи дози и продолжена употреба.

По нагло прекинување на лекувањето со диазепам, беа забележани симптоми на апстиненција кои се слични на оние кои се јавуваат при земање на барбитурати и алкохол (конвулзии, тремор, стомачни и мускулни грчеви, повраќање, потење).

Потешки симптоми на апстиненција се јавуваат кај пациенти кои земале повисоки дози за подолг временски период. Поблаги симптоми на апстиненција (дисфорија, несоница) беа забележани по нагло прекинување на лекувањето кај пациенти кои земале терапевтски дози во времетраење од неколку месеци. Според тоа, треба да се избегнува нагло прекинување на лекувањето, а дневните дози постепено да се намалуваат при долготраен третман.

Доколку се појават тешки несакани дејства, лекувањето треба да се прекине.

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несакани дејства по одобрувањето на лекот за употреба е многу важно. Тоа овозможува обезбедување на повеќе информации за безбедноста на лекот.

Несаканите дејства од лекот може да се пријават во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (св. Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или електронски преку веб-страницата на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Предозирањето доведува до поспаност, зашеметеност, замор, дисартрија и респираторна инсуфициенција, а при потешки случаи и до кома, хипорефлексија или арефлексија, па дури и респираторна депресија, особено при истовремено земање на алкохол или други депресори на ЦНС.

Пациентот треба внимателно да се следи во единиците за интензивна нега, а при потешки случаи, особено во случај на респираторна депресија, се препишува специфичен антагонист на бензодијазепинските рецептори - флумазенил. Полу-животот на флумазенил е околу 1 час и е пократок од полу-животот на диазепам. Според тоа, за да се одржи посакуваното ниво на свесност, потребна е повторена администрација на флумазенил, најдобро во облик на инфузија. Препорачана почетна доза на флумазенил е 0,3 mg интравенски. Доколку за 60 секунди не се постигне посакуваниот ефект, третманот може да се повтори во доза од 0,1 mg, па се до вкупно 2 mg или додека пациентот не се разбуди. Истите дози се препорачуваат и доколку повторно се вратат проблемите со свесноста откако пациентот ќе се разбуди. Во таков случај, во зависност од посакуваното ниво на свесност, може да се администрира и интравенска инфузија од 0,1 mg до 0,4 mg флумазенил на час. Иако флумазенил е ефикасен антидот при интоксикации со бензодијазепини, не треба да се администрира при бензодијазепински интоксикации кај пациенти со епилепсија, бидејќи може да предизвика напади.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика



Фармакотерапевтска група: анксиолитици; АТС код: N05BA01.

Диазепам е бензодиазепински препарат со широк спектар на дејство. Има анксиолитично, хипноседативно, мускулно-релаксантно и антиконвулзивно дејство и делува преку специфични бензодиазепински рецептори кои се најбројни во лимбичниот систем, хипоталамусот, церебелумот и корпус стриатум. Овие рецептори заедно со GABA рецепторите формираат анатомска и функционална единица. Откако диазепам ќе се врзе за рецепторот, се зголемува GABA-ергичната трансмисија и инхибицијата на централниот нервен систем. Како резултат на тоа, настанува антиконвулзивно и мускулно-релаксантно дејство. Поради потенцирањето на активноста на GABA, се намалува дејството на неуротрансмитерите серотонин, норадреналин и ацетилхолин, што води до анксиолитично и хипноседативно дејство.

5.2 Фармакокинетика

Апсорпција

Апсорпцијата на диазепам од гастроинтестиналниот тракт е брза и целосна. Просечниот полу-живот изнесува 15 до 90 минути кај возрасни и 15 до 30 минути кај деца. Овој временски период е во согласност со времето на почеток на дејството.

По интравенска администрација, кај некои пациенти апсорпцијата е послаба и ефикасноста настанува подоцна отколку во случај на орална администрација.

Дистрибуција

Диазепам е високо липофилен и брзо се дистрибуира низ организмот. Волуменот на дистрибуција изнесува околу 1,1 l/kg, што укажува на значајно врзување со протеините. Се врзува со плазма протеините во 98 до 99%. Концентрациите на диазепам во плазмата се намалуваат во две фази, со полу-живот од 30 минути во фазата на дистрибуција и 30 часа во фазата на елиминација.

Метаболизам

Диазепам се метаболизира во црниот дроб при што се создаваат три метаболити. Главен метаболит е N-десметилдiazepam кој е биолошки активен и има подолго полу-време на елиминација од диазепам. Другите два метаболити се оксазепам и темазепам. И двата се биолошки активни, но немаат голем придонес за фармакодинамските ефекти на диазепамот бидејќи тие имаат пократко полу-време на елиминација од самиот диазепам.

Елиминација

Кај пациентите со тешка цироза на црниот дроб, акутен вирусен хепатитис или хроничен активен хепатитис, полу-животот во плазмата се удвојува. Забавената биотрансформација во црниот дроб не е сериозен проблем бидејќи диазепам има голем тераписки индекс, а N-десметилдiazepam, еден од активните метаболити, има значајно подолго полу-време на елиминација од самиот диазепам.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Студиите за акутна токсичност кај лабораториски животни покажаа широк спектар на вредности за LD₅₀ во зависност од средството/растворувачот кој бил користен за подготовка на поединечните фармацевтски форми на диазепам. Вредностите за LD₅₀ кај глувци беа 48 до 720 mg/kg по орална, 37 до 220 mg/kg по интраперитонеална, 300 до 800 mg/kg и повеќе по субкутана и 25 до 275 mg/kg по интравенска администрација на диазепам. Кај стаорци, вредностите за LD₅₀ беа 352 до 1180 mg/kg по орална, 46,5 mg/kg по интраперитонеална, 6,35 mg/kg по субкутана и 32 mg/kg по интравенска администрација на диазепам.

Шест неделната студија за хронична токсичност покажа намалување на внесувањето на храна и забавен раст по орална администрација на диазепам кај стаорци. Не беа забележани други промени. Во спротивно, кај стаорци на кои им беше даван диазепам интравенски беше забележано зголемена потреба од храна и зголемување на телесната тежина. Не беше развиена толеранција. Не беа забележани промени поврзани со лекот кај стаорци, кучиња и мајмуни на кои им беше даван диазепам орално во период од 1 до 6 месеци. Кај зајаци на кои им беше



даван диазепам интравенски во период од 1 месец, беше забележано оштетување на црниот дроб.

Не беа забележани знаци на болка, иритација или некроза кај глувци и зајаци по интравенска администрација на диазепам емулзија. Сепак, овие знаци беа забележани по администрација на диазепам во облик на воден раствор. Не беа забележани хистолошки докази за васкуларни повреди и повреди на органи кај кучиња по интраартеријална администрација на диазепам.

Наодите за влијанието на диазепам врз репродуктивноста се контроверзни. Тератогени ефекти беа забележани кај глувци на кои им беше даден диазепам орално или кај хрчаци на кои им беше даден диазепам орално и интравенски, но не беа забележани такви ефекти кај стаорци и зајаци по орална администрација. Администрација на диазепам во последната третина од бременоста и за време на доењето, може да доведе до бихејвиорални промени кај животните.

За време на *in vitro* тестовите не беше демонстрирана мутагеност на диазепам.

Докажано е дека диазепам не е карциноген, иако некои студии покажаа дека лекот може да го преципитира или инхибира развојот на некои видови на тумори.

Утврдено е дека диазепам има имунотоксични својства.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

етанол

бензил алкохол (E1519)

пропилен гликол (E1520)

бензоична киселина (E210)

натриум бензоат (E211)

вода за инјекции.

6.2 Инкомпатибилности

Не е апликabilно.

6.3 Рок на употреба

3 години.

6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 25°C.

Да се чува во оригиналното пакување за да се заштити од светлина.

6.5 Пакување

Ампула (жолтеникаво кафено стакло, Ph. Eur. Тип I): 10 ампули со 2 ml раствор за инјектирање или инфузија, во кутија.

6.6 Упатство за употреба

Неискористениот производ или материјал за фрлање треба да се отстрани во согласност со локалните регулативи.

Растворот за нјектирање Апаурин не треба да се меша или разређува со други раствори на лекови во истиот шприц или шише за инфузија.

Растворот за инфузија (50 mg/1 ml до 100 mg/1 ml) глюкозен раствор или 9 mg/1 ml натриум хлорид) треба да се подготви веднаш пред употребата. Содржината на ампулите (не повеќе од 2



ампули во исто време) треба да се додаде (наеднаш) на растворот за инфузија (не помалку од 250 ml), кој потоа треба внимателно да се промеша и веднаш да се употреби.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје,
Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

11-2670/3

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

30.11.2006/12.05.2016

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јули, 2021

