

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Апаурин 2 mg обложени таблети
Апаурин 5 mg обложени таблети
Апаурин 10 mg таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Апаурин обложени таблети 2 mg

Секоја обложена таблета содржи 2 mg диазепам.

Апаурин обложени таблети 5 mg

Секоја обложена таблета содржи 5 mg диазепам.

Апаурин таблети 10 mg

Секоја таблета содржи 10 mg диазепам.

Екципиенси:

	обложени таблети 2 mg	обложени таблети 5 mg	таблети 10 mg
Лактоза	89,7 mg	86,8 mg	117,1 mg
Сахароза	51,1 mg	37,73 mg	/
sunset yellow FCF боја (E110)	≤ 0,018 mg	/	/
црна боја PN (E151)	/	/	0,00285 mg
кинолин жолта боја (E104)	/	0,0297 mg	/

За целосна листа на екципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Обложена таблета.

Апаурин обложени таблети 2 mg: округли, биконвексни и светло портокалови по боја.

Апаурин обложени таблети 5 mg: округли, биконвексни и светло зелени по боја.

Таблета.

Апаурин таблети 10 mg: округли, светло сини, обележани со разделна линија од едната страна и со втиснат знак на другата страна. Таблетата може да се подели на две еднакви половини.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Сите клинички состојби кои се карактеризираат со емоционална напнатост, експитација, немир, несоница и мускулни спазми, особено невротски нарушувања, психосоматски нарушувања, синдром на повлекување и состојби на анксиозност при органски заболувања (ангина пекторис).



Централни и периферни мускулни спазми (заболувања на централниот нервен систем со спастични знаци, хипертонус, хипер-рефлексија, спазми, мускулни спазми од вертебрална етиологија и екстра-артикуларен ревматизам).

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирањето секогаш го одредува лекарот.

Дозирањето е индивидуално и зависи од тежината на симптомите, возраста и состојбата на пациентот.

Анксиозност и други невротски заболувања: од 2 mg до 10 mg, 2 до 3 пати дневно.

Несоница: од 4 mg до 10 mg навечер, пред легнување.

Мускулни спазми: од 2 mg до 10 mg, 3 пати дневно.

Постари пациенти, пациенти со хепатални и/или ренални нарушувања: 2 mg, еднаш до два пати дневно.

Деца над 6 месеци: 2 mg, 2 до 3 пати дневно. За оваа намена соодветни се само Апаурин обложените таблети од 2 mg. Не се препорачува употреба на Апаурин во форма на таблети кај деца до 6 месеци.

Терапијата треба да се започне со препорачаните дози. По потреба, по една до две недели, дозата може да се намали и лекот да се зема еднаш дневно, најдобро навечер.

Терапијата вообичаено трае од неколку дена до неколку недели.

За време на долготрајната употреба на бензодиазепини, се менува толеранцијата на овие лекови; може да се развијат знаци на психолошка и физичка зависност. Ризикот за развој на зависност е поголем при употреба на повисоки дози и продолжена употреба.

Долготрајната терапија треба постепено да се прекинува затоа што наглиот прекин на терапијата може да предизвика појава на синдром на повлекување (тремор, грчеви во абдоменот и мускулатурата, повраќање, потење).

4.3 Контраиндикации

- Хиперсензитивност на диазепам или на некој од екципиентите.
- Хиперсензитивност на други бензодиазепини.
- Акутен глауком од тесен агол.
- Респираторна инсуфициенција.
- Апнеа при спиење.
- Тешко хепатално нарушување.
- Мијастениа гравис.
- Акутна интоксикација со алкохол, хипнотици, аналгетици и други психотропни лекови.

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Кај постари пациенти, деца и пациенти со органски промени на централниот нервен систем, терапијата со Апаурин треба да се започне претпазливо и постепено затоа што постојат големи индивидуални разлики во толеранцијата.

Потребна е претпазливост кај хронични заболувања на белите дробови затоа што е можно влошување на респираторната инсуфициенција.

Потребно е внимателно следење на пациентите со тешки ренални нарушувања, тешка срцева



слабост, психози и оние кои се склони кон зависност од алкохол, психотропни препарати или илегални психоактивни супстанции.

При долготрајна терапија со бензодиазепини, се менува толеранцијата на овие препарати. Понекогаш, може да се појави физичка и психолошка зависност, особено при земање на високи дози подолг временски период (повеќе од 3 месеци). Затоа, за време на терапијата се препорачува внимателно следење на лицата кои се склони кон зависност од алкохол и други психоактивни супстанции и пациентите со нарушувања на личноста.

Наглиот прекин на терапијата може да предизвика минливо влошување на анксиозноста (повторно враќање на анксиозноста) или несоница.

Долготрајната терапија треба постепено да се прекинува, затоа што наглиот прекин може да предизвика појава на синдром на повлекување од терапија (тремор, грчеви во абдоменот и мускулатурата, повраќање, потење).

Терапијата вообичаено трае од неколку дена до најмногу 12 недели вклучувајќи го и периодот на постепено намалување на дозата. Терапијата може да се продолжи само по внимателна повторна проценка на состојбата на пациентот.

Парадоксална реакција може да се појави при употреба на сите бензодиазепини. Се јавува особено кај постарите пациенти и децата. Доколку се појави агитација, агресивност, анксиозност, конфузија, зголемена мускулна спастичност или несоница, терапијата треба да се прекине.

Не се препорачува употреба на лекот Апаурин во форма на таблети кај деца до 6 месеци. Кај деца над 6 месеци, може да се употреби само Апаурин во форма на обложени таблети од 2 mg.

Ризик од истовремена употреба со опиоиди

Истовремена употреба на лекот Апаурин со опиоиди може да предизвика седација, респираторна депресија, кома и смрт. Како резултат на овие ризици, истовремена прескрипција на седативи како што се бензодиазепини или слични лекови како што е лекот Апаурин со опиоиди треба да биде резервирана само за пациенти за кои алтернативна тераписка опција не е можна. Доколку се донесе одлука да се препише лекот Апаурин истовремено со опиоиди, треба да се употребува најниската ефективна доза, и времетраењето на терапијата треба да е колку што е можно пократко (погледнете исто така општи препораки за дозирање во точка 4.2). Пациентите треба да се следат блиску за знаци и за симптоми на респираторна депресија и седација. Имајќи го ова во предвид, строго се препорачува да се информира пациентот и лицето кое се грижи за него (кога тоа е возможно) да биде свесен за овие симптоми (погледнете во точка 4.5).

Посебни информации за некои од помошните супстанции

Апаурин обложените таблети од 2 mg и 5 mg и Апаурин таблетите од 10 mg содржат лактоза. Пациентите со ретки наследни болести на интолеранција на галактоза, Ларр лактаза дефифиција или глукозно-галактозна малапсорпција, не треба да го земаат овој лек. Апаурин обложените таблети од 2 mg и 5 mg содржат сахароза. Пациентите со ретки наследни болести на интолеранција на фруктоза, глукозно-галактозна малапсорпција или дефифиција на сахараза-изомалтаза, не треба да го земаат овој лек.

Апаурин обложените таблети од 2 mg содржат sunset yellow FCF боја (E110) која може да предизвика алергиски реакции.

Апаурин таблетите од 10 mg содржат црна боја PN (E151) која може да предизвика алергиски реакции.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции



За време на терапијата со Апаурин, треба да се избегнува пиење на алкохол затоа што алкохолот го потенцира неговото дејство.

Кога Апауринот се зема истовремено со седативи, антидепресиви, антипсихотици, барбитурати, опијати, анестетици, МАО инхибитори, антиепилептици и антихистаминици, се зголемува инхибиторното дејство врз централниот нервен систем.

Истовремената администрација со еритромицин или рифампицин исто така го зголемува дејството на диазепам.

Диазепамот го намалува дејството на леводопа.

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

Омепразолот го забавува метаболизмот на диазепам и го продолжува неговото дејство и елиминација.

Истовремената администрација со антимикотици (итраконазол, флуконазол и кетоконазол) може да го зголеми нивото на диазепам во плазмата и да предизвика несакани дејства.

Пероралните контрацептиви може да го намалат метаболизмот на диазепам.

Храната нема влијание врз апсорпцијата на диазепам.

Опиоиди:

Истовремена употреба на седативи како што се бензодијазепини или сродни лекови како што е Апауринот со опиоиди го зголемува ризикот од седација, респираторна депресија, кома и смрт како резултат на адитивното дејство на депресија на ЦНС. Дозирањето и времетраењето на истовремената терапијата треба да се ограничи (погледнете во точка 4.4).

4.6 Бременост и доене

Не се препорачува употреба на Апаурин кај бремени жени. Неговата употреба пред породување може да предизвика хипотонија, депресија на дишењето и да предизвика појава на синдром на повлекување од терапија кај новороденчето. Апауринот се употребува само во итни случаи ако очекуваната корист од терапијата го оправдува можниот ризик за фетусот. Во таков случај, новороденчето треба внимателно да се следи.

Апауринот се излачува во мајчиното млеко, па затоа не треба да се дава кај мајки кои дојат освен кога е навистина неопходно. За време на администрацијата, доењето треба да се прекине.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Апауринот има големо влијание врз способноста за возење и ракување со машини.

Лекот може да има влијание врз психофизичката изведба, особено ако се зема со алкохол или депресори на ЦНС. Лекарот или фармацевтот треба за ова да ги предупредат пациентите кои возат или ракуваат со машини.

Затоа што таблетите Апаурин од 10 mg имаат силно дејство врз психофизичката изведба, потребна е дополнителна претпазливост при возење или ракување со машини за време на терапијата.

4.8 Несакани дејства

Несаканите дејства кои можат да се појават за време на терапијата со диазепам се класифицирани во следните групи по редослед на честота:

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

Во рамките на секоја од групите, несаканите дејства се презентирани по редослед од поголема



кон помала сериозност.

	Чести	Помалу 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, нарушена меморија	вртоглавица	
Нарушувања на очите		заматен вид, диплопија, нистагмус		
Кардијални нарушувања		брадикардија		
Васкуларни нарушувања		синкопа, кардиоваскуларен колапс, хипотензија		
Гастро-интестинални нарушувања		констипација, гадење, промени во саливацијата		
Хепато-билијарни нарушувања				жолтица ²
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво			уртикарија, исип	
Мускулно-скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво		мускулна слабост		
Ренални и уринарни нарушувања		инконтиненција, уринарна ретенција		
Нарушувања на репродуктивниот систем и градите		нарушувања на менструалниот циклус		

¹ При долготрајна терапија, се препорачуваат периодични контроли на бројот на крвни клетки.

² При долготрајна терапија, се препорачуваат периодични испитувања на функцијата на црниот дроб.

Парадоксална реакција може да се појави при употреба на сите бензодиазепини. Доколку дојде до агитација, анксиозност, халуцинации, зголемена мускулна спастичност, несоница, гнев, нарушувања на спиењето и стимулација, терапијата треба да се прекине.

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

За време на долготрајната употреба на бензодиазепини, се менува толеранцијата на овие лекови; може да се развијат знаци на психолошка и физичка зависност. Ризикот за развој на



зависност е поголем при употреба на повисоки дози и продолжена употреба.

По нагло прекинување на терапијата со диазепам, беа забележани симптоми на повлекување слични со оние при употреба на барбитурати и алкохол (конвулзии, тремор, стомачни и мускулни грчеви, повраќање, потење). Потешки симптоми на повлекување се јавуваат при продолжена администрација на повисоки дози во подолг временски период. Поблаги симптоми на повлекување (дисфорија, несоница) беа забележани по нагло прекинување на терапијата кај пациенти кои земале тераписки дози на бензодиазепини неколку месеци. Затоа, при долготрајна администрација, треба да се избегнува нагло прекинување на терапијата и дневните дози треба постепено да се намалуваат.

Во случај на тешки несакани дејства, терапијата треба да се прекине.

4.9 Предозирање

Предозирањето резултира со поспаност, зашеметеност, замор, дисартрија и респираторна инсуфициенција, а во потешки случаи и со губење на свеста, хипорефлексија или арефлексија, па дури и респираторна депресија особено при истовремено земање на алкохол или други депресори на ЦНС.

Потребно е внимателно следење на пациентот во единиците за интензивна нега, а во потешки случаи, особено при респираторна депресија, се препорачува давање на специфичниот антагонист на бензодиазепинските рецептори, флумазенил. Полу-животот на флумазенил изнесува приближно 1 час и е пократок од полу-животот на диазепам. Затоа, потребна е повторена администрација на флумазенил за да се одржи посакуваното ниво на свесност, најдобро во облик на инфузија. Препорачана почетна доза на флумазенил е 0,3 mg даден интравенски. Доколку за 60 секунди не се постигне посакуваното дејство, може да се повтори во доза од 0,1 mg до вкупна доза од 2 mg или се додека не се разбуди пациентот. Истите дози се администрираат и ако се повторат пореметувањата на свеста откако пациентот ќе се разбуди. Во такви случаи, може да се администрира и интравенска инфузија од 0,1 mg до 0,4 mg флумазенил на час, во зависност од посакуваното ниво на свесност. Иако флумазенилот е ефикасен антидот при интоксикации со бензодиазепини, не треба да се администрира при интоксикации со бензодиазепини кај пациенти со епилепсија затоа што може да предизвика напади.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: анксиолитици; АТС код: N05BA01.

Диазепамот е бензодиазепински препарат со широк опсег на дејство. Има анксиолитично, хипно-седативно, мускулно-релаксантно и антиконвулзивно дејство преку специфични бензодиазепински рецептори кои се најбројни во лимбичниот систем, хипоталамус, церебелумот и корпус стриатум. Овие рецептори и ГАБА рецепторите формираат анатомска и функционална единица. Откако диазепамот ќе се врзе за рецепторот, се зголемува ГАБА-ергичната трансмисија и инхибицијата на централниот нервен систем. Како резултат на тоа, настанува антиконвулзивно и мускулно-релаксантно дејство. Поради потенцирањето на активноста на ГАБА, се намалува дејството на нуротрансмитерите серотонин, норадреналин и ацетилхолин, со што се зголемува анксиолитичното и хипно-седативното 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.

Дистрибуција

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

Метаболизам

Диазепамот се метаболизира во црниот дроб. Се создаваат три метаболити. Главен метаболит е N-десметилдiazepam, кој е биолошки активен и има подолг полу-живот на елиминација отколку diazepamot. Другите два метаболити се оксазепам и темазепам. И двата се биолошки активни, но не допринесуваат многу за фармакодинамските дејства на diazepam затоа што имаат пократки полу-животи на елиминација отколку лекот од кој потекнуваат.

Елиминација

Кај пациентите со тешка цироза на црниот дроб, акутен вирусен хепатитис или хроничен активен хепатитис, плазма полу-животот е удвоен. Побавната биотрансформација во црниот дроб не е сериозен проблем затоа што diazepamot има голем терапевтски индекс и N-десметилдiazepamot, еден од активните метаболити, има значајно подолг полу-живот на елиминација отколку самиот diazepam.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Студиите за акутна токсичност кај лабораториски животни покажаа широк опсег на LD₅₀ вредности, во зависност од употребениот вежикулум/растворувач за подготовка на поединечните фармацевтски форми на diazepam. LD₅₀ вредностите кај глвци беа 48 до 720 mg/kg по перорална, 37 до 220 mg/kg по интраперитонеална, 300 до 800 mg/kg и повеќе по субкутана, како и 25 до 275 mg/kg по интравенска администрација на diazepam. Кај стаорците, LD₅₀ вредностите беа 352 до 1180 mg/kg по перорална, 46,5 mg/kg по интраперитонеална, 6,35 mg/kg по субкутана и 32 mg/kg по интравенска администрација на diazepam.

6 неделната студија за испитување на хронична токсичност покажа намалено внесување на храна и побавен раст по перорална администрација на diazepam кај стаорците. Не беа забележани други промени. Во спротивно, зголемен внес на храна и на тој начин и зголемување на телесната тежина беше забележано кај стаорците на кои им беше даден diazepam интравенски. Не се разви толеранција. Не беа забележани промени поврзани со лекот кај стаорците, кучињата и мајмуните на кои им беше даван diazepam перорално во тек на 1 до 6 месеци. Кај зајациите на кои им беше даван diazepam интравенски во тек на 1 месец, беше утврдено оштетување на црниот дроб.

По интравенска администрација на diazepam емулзија, не беа забележани знаци на болка, иритација или некроза кај глвците и зајациите. Сепак, овие знаци беа присутни по администрација на diazepam во воден раствор. Не беа забележани хистолошки докази за васкуларни оштетувања и оштетувања на органите кај кучињата по интра-артериска администрација на diazepam.

Наодите за дејствата на diazepam врз репродукцијата се контроверзни. Тератогени дејства беа забележани кај глвците на кои им беше даван diazepam перорално или кај хрчаци на кои им беше даван diazepam перорално и интравенски, но вакви дејства не беа забележани кај стаорците и зајациите по перорална администрација. Администрацијата на diazepam во последната третина од гравидитетот и за време на доенето може да доведе до бихевиорални промени кај животните.



Не беше утврдено мутагено дејство на диазепам во *in vitro* тестовите.

Беше докажано дека диазепамот нема канцерогено дејство иако некои студии покажаа дека лекот може да го зголеми или инхибира развојот на некои видови на тумори.

Беше утврдено дека диазепамот има имунотоксични својства.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на екципиенси

Апаурин обложени таблети 2 mg

- *Јадро на таблетата:*

лактоза монохидрат

пченкарен скроб

повидон

талк (E553b)

магнезиум стеарат (E572)

- *Обвивка на таблетата:*

сахароза

акација (E414)

талк (E553b)

sunset yellow FCF боја (E110)

карнауба восок (E903)

жолт пчелин восок

шелак (E904)

Апаурин обложени таблети 5 mg

- *Јадро на таблетата:*

лактоза монохидрат

пченкарен скроб

повидон

талк (E553b)

магнезиум стеарат (E572)

- *Обвивка на таблетата:*

сахароза

акација (E414)

талк (E553b)

кинолин жолта боја (E104)

индиготин (E132)

карнауба восок (E903)

жолт пчелин восок

шелак (E904)

Апаурин таблети 10 mg

лактоза монохидрат

црна боја PN (E151)

пченкарен скроб

повидон

талк (E553b)

магнезиум стеарат (E572)

сина V боја (E131)

6.2 Инкомпатибилности



Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

Апаурин обложени таблети од 2 mg и Апаурин обложени таблети од 5 mg: 5 години.
Апаурин таблети од 10 mg: 5 години.

6.4 Начин на чување

Апаурин обложени таблети од 2 mg и Апаурин обложени таблети од 5 mg:
Да се чува на температура до 25°C.
Да се чува во оригиналното пакување за да се заштити од светлина и влага.

Апаурин таблети од 10 mg:
Да се чува на температура до 25°C.

6.5 Пакување

Апаурин обложени таблети од 2 mg

Блистер (Al фолија, PVC фолија): 30 обложени таблети во пакување (2 x 15 таблети спакувани во блистер).

Апаурин обложени таблети од 5 mg

Блистер (Al фолија, PVC фолија): 30 обложени таблети во пакување (2 x 15 таблети спакувани во блистер).

Апаурин таблети од 10 mg

Блистер (Al фолија, PVC фолија): 30 таблети во пакување (2 x 15 таблети спакувани во блистер).

6.6 Упатство за употреба

Без посебни барања.

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

Апаурин обложени таблети 2 mg: 11-2669/3
Апаурин обложени таблети 5 mg: 11-2669/4
Апаурин таблети 10 mg: 15-10224/14

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

Апаурин обложени таблети 2 mg: 20.05.1996/12.05.2016
Апаурин обложени таблети 5 mg: 20.05.1996/12.05.2016
Апаурин таблети 10 mg: 30.08.1995/15.04.2015



10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јули, 2021

