

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Limbitrol 12,5/5 mg kovat kapselit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 kapseli sisältää amitriptyliinihydrokloridia, joka vastaa 12,5 mg:aa amitriptyliinia, ja 5 mg klooridiatsepoksidia

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kapseli sisältää 110 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova, vihreä/punainen, halkaisija n. 5 mm, pituus n. 14 mm.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Lievät depressiotilat sekä lieviin depressioihin liittyvä unettomuus.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Hoidon keston pitää olla mahdollisimman lyhyt ja hoito pitää aloittaa mahdollisimman pienellä annoksella, jota suurennetaan asteittain, kunnes optimaalinen hoitoteho saavutetaan. Annostus sovitetaan yksilöllisesti. Enimmäisannosta ei saa ylittää.

##### *Aikuiset*

Avohoitopotilaille 1–2 kapselia 1–3 kertaa päivässä. Pääosa annoksesta suositellaan otettavaksi illalla. Sairaalahoidossa olevien potilaiden annos voidaan kaksinkertaistaa.

##### *Pediatriset potilaat*

Limbitrolin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu, joten Limbitrol-hoitoa ei suositella lapsille.

##### *Iäkkäät ja huonokuntoiset potilaat, maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat ja potilaat, joilla on hengitysvajaus*

Annettaessa valmistetta iäkkäille tai heikkokuntoisille tai maksan- tai munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille on noudatettava varovaisuutta, sillä metabolia on näissä potilasryhmissä tavanomaista hitaampi ja herkkyys lääkkeen vaikutuksille tavanomaista suurempi. Annosta suurennetaan vähitellen vasteen ja sietokyvyn mukaan. Pienempää annosta suositellaan myös potilaille, joilla on pitkäaikainen hengitysvajaus, sillä hoitoon liittyy hengityslaman riski.

##### Antotapa

Limbitrol-kapselit niellään kokonaisina runsaan nestemäärän kanssa.

#### 4.3. Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille, muille bentsodiatsepiineille tai trisyklisille masennuslääkkeille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Myasthenia gravis
- Sydäninfarktin jälkeinen välitön toipumisvaihe
- Sydämen johtumishäiriöt
- Akuutti alkoholi-, barbituraatti- tai opiaattimyrkytys, tai muiden keskushermostoa lamaavien aineiden aiheuttama myrkytys
- Vaikea hengitysvajaus
- Uniapnea
- Vaikea maksan vajaatoiminta
- Samanaikainen käyttö MAO:n estäjien kanssa tai käyttö 14 vuorokauden kuluessa MAO:n estäjien käytöstä. 1 vuorokauden tauko riittää silloin, kun potilas on lakannut käyttämästä reversiibeliä MAO:n estäjää (esim. selegiliini, moklobemidi) (ks. kohta 4.5).

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Trisyklisten masennuslääkkeiden – myös amitriptyliinin – on ilmoitettu voivan aiheuttaa EKG-muutoksia (QT-ajan pitenemistä) ja rytmihäiriöitä (esim. kääntyvien kärkien takykardiaa) ja sinustakykardiaa, etenkin suuria annoksia käytettäessä. Erityistä varovaisuutta on noudatettava annettaessa Limbitrolia potilaalle, jolla on sydän- tai verisuonisairauksia, sydämen vajaatoiminta tai rytmihäiriöitä. Mikäli mahdollista, Limbitrol-hoito on lopetettava useita päiviä ennen elekttiivistä leikkausta.

Amitriptyliinin käyttöä ei suositella akuutista virtsaumasta kärsiville potilaille. Prostatahypertrofiapotilailla virtsaamisvaikeudet saattavat pahentua aina virtsaretentioon asti.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava annettaessa Limbitrolia ahdaskulmaglaukoomapotilaille, koska amitriptyliini saattaa laukaista akuutin glaukooman näille potilaille.

Limbitrol saattaa pahentaa skitsofreniaoireita potilailla, joilla on skitsofrenia tai skitsoaffectiivisia häiriöitä. Näiden potilaiden aiempaa neuroleptihoitoa ei saa keskeyttää.

Epilepsiapotilailla amitriptyliini saattaa alentaa kohtauskynnystä, minkä vuoksi heitä tulisi seurata erityisen huolellisesti.

Pitkäaikaisen Limbitrol-hoidon aikana verenkuvaa on seurattava säännöllisesti.

Amitriptyliinin käyttöä ei suositella, jos potilaalla on pylorusstenooosi, paralyyttinen ileus, akuutti delirium, predelirioottinen tila tai sokki.

##### Opioidien samanaikaisen käytön aiheuttamat riskit

Limbitrol-valmisteen ja opioidien samanaikainen käyttö voi aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, koomaa ja kuoleman. Näiden riskien vuoksi sedatiivisia lääkkeitä, kuten bentsodiatsepiineja ja vastaavanlaisia lääkkeitä, kuten Limbitrol-valmistetta, voidaan määrätä samanaikaisesti vain sellaisille potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät sovi. Jos potilaalle päätetään määrätä Limbitrol-valmistetta samanaikaisesti opioidien kanssa, on määrättävä pienin tehoava annos ja hoidon on oltava mahdollisimman lyhytkestoinen (ks. myös yleiset annossuositukset kohdassa 4.2).

Potilasta on seurattava tarkkaan hengityslaman ja sedaation merkkien ja oireiden varalta. On erittäin suositeltavaa neuvoa potilasta ja hänen läheisiään tarkkailemaan näitä oireita (ks. kohta 4.5).

##### *Serotoniinioireyhtymä*

Limbitrol-valmisteen ja opioidien (kuten buprenorfiini) samanaikainen käyttö voi johtaa serotoniinioireyhtymään, joka on voi olla hengenvaarallinen tila (ks. kohta 4.5).

Jos opioidien samanaikainen käyttö on kliinisesti tarpeen, potilasta on tarkkailtava huolellisesti etenkin hoitoa aloitettaessa ja annosta suurennettaessa.

Serotoniinioireyhtymän oireita ovat esimerkiksi mielentilan muutokset, autonomisen hermoston epävakaus, neuromuskulaariset poikkeavuudet ja/tai maha-suolikanavan oireet.

Jos potilaalla epäillään serotoniinioireyhtymää, on syytä harkita annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä oireiden vaikeusasteesta riippuen.

#### Itsemurha/itsemurha-ajatukset tai masennuksen paheneminen

Masennukseen liittyy lisääntynyt alttius itsemurha-ajatuksiin, itsensä vahingoittamiseen ja itsemurhiin (itsemurhaan liittyvät tapahtumat). Tämä alttius säilyy, kunnes itse taudissa tapahtuu merkittävää paranemista. Koska paranemista ei ehkä tapahdu ensimmäisten viikkojen aikana hoidon aloituksesta, pitää potilaita seurata tarkoin siihen saakka, että paranemista tapahtuu. Kliinisen kokemuksen perusteella tiedetään, että itsemurha-alttius kasvaa taudin paranemisen alkuvaiheessa.

Potilaat, joilla on aiemmin ollut itsemurha-ajatuksia tai -käyttäytymistä tai joilla on merkittävässä määrin itsemurhaan liittyviä ajatuksia ennen hoidon aloitusta, ovat alttiimpia itsemurha-ajatuksille ja -yrityksille, ja heitä tulee tarkkailla erityisesti hoidon aikana. Psykiatrisille aikuispotilaille tehdyistä lumekontrolloiduista masennuslääketutkimuksista tehty meta-analyysi osoitti, että alle 25-vuotiailla potilailla alttius itsemurhakäyttäytymiseen lisääntyi masennuslääkettä saaneilla verrattuna lumelääkettä saaneisiin. Riskialttiita potilaita pitää seurata tarkkaan etenkin hoidon alkuvaiheessa ja annostusmuutosten yhteydessä. Potilaiden (ja heidän hoitajiensa) pitää kiinnittää huomiota mahdolliseen masennuksen pahenemiseen, itsemurhakäyttäytymiseen tai -ajatusten lisääntymiseen tai outoon käytökseen. Jos tällaista esiintyy, on hakeuduttava välittömästi lääkärin hoitoon.

#### Toleranssi

Bentsodiatsepiinien hypnoottisten vaikutusten teho voi heikentyä jonkin verran muutaman viikon toistuvan käytön jälkeen.

#### Riippuvuus

Bentsodiatsepiinien käyttö voi johtaa fyysiseen ja psyykkiseen riippuvuuteen. Riippuvuuden riski kasvaa annoksen suurentuessa ja hoidon keston pidentyessä ja on erityisen suuri potilailla, joilla on ollut alkoholin tai lääkkeiden väärinkäyttöä. Sen vuoksi lääkettä ei pitäisi määrätä huumeiden käyttäjille eikä alkoholisteille. Bentsodiatsepiinien väärinkäyttöä on raportoitu.

#### Vieroitusoireet ja rebound-reaktiot

Jos potilaalle kehittyy fyysinen riippuvuus, hoidon äkillinen lopettaminen voi aiheuttaa vieroitusoireita. Bentsodiatsepiinien käytön lopettamiseen liittyviä oireita ovat päänsärky, lihaskipu, ahdistuneisuus, jännittyneisyys, masennus, unihäiriöt, levottomuus, sekavuus, ärtyisyys, hikoilu sekä keskeytysoireyhtymä (rebound), eli bentsodiatsepiinihoitoon johtaneiden oireiden ilmaantuminen uudelleen entistä voimakkaampina. Näiden oireiden erottaminen oireista, joihin lääkettä alun perin määrättiin, voi olla vaikeaa.

Vaikeissa tapauksissa voi esiintyä seuraavia oireita: derealisaatio, depersonalisaatio, hyperakusia, tinnitus, raajojen puutuminen ja pistely, yliherkkyys valolle, melulle ja kosketukselle, pakkoliikkeet, oksentelu, aistiharhat ja kouristukset. Kouristukset voivat olla yleisempiä potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt kouristuskohtauksia tai jotka käyttävät kouristuskynnystä madaltavia lääkkeitä, esim. masennuslääkkeitä.

Jos pitkävaikutteinen bentsodiatsepiini (kuten klooridiatsepoksidi) vaihdetaan lyhytvaikutteiseen bentsodiatsepiiniin, on se tehtävä varovasti huomioiden vieroitusoireiden mahdollisuus.

#### Hoidon kesto

Hoidon pitäisi olla mahdollisimman lyhyt (ks. kohta 4.2), unettomuuden hoidossa alle 4 viikkoa, hoidon asteittainen lopettaminen mukaan lukien. Lääkityksen jatkaminen tätä pidempään ilman tilanteen uudelleenarviointia ei ole suotavaa.

Hoidon alussa potilaalle on kerrottava, että lääkitys on määräaikainen ja että annostusta pienennetään asteittain. Potilaan on hyvä olla tietoinen myös rebound-ilmioistä eli oireiden mahdollisesta palautumisesta lääkityksen loppuessa, jolloin voidaan minimoida oireiden uudelleen ilmenemisen aiheuttama ahdistuneisuus.

#### Muistimenetys

Bentsodiatsepiinien käytön yhteydessä on raportoitu ohimenevää anterogradista amnesiaa ja muistin heikkenemistä. Anterogradisen amnesian riski on otettava huomioon, jos on todennäköistä, että lääkkeen vaikutusaika on pidempi kuin aika, jonka potilas aikoo nukkua. Potilaan pitää huolehtia siitä, että voi nukkua keskeytyksettä riittävän pitkään, jotta lääkkeen vaikutus ehtii lakata (esim. 7–8 tuntia).

#### Paradoksaaliset reaktiot

Bentsodiatsepiinien käytön aikana on toisinaan raportoitu paradoksaalisia reaktioita, kuten levottomuutta, agitaatiota, ärtyneisyyttä, aggressiivisuutta, harhaluuloja, raivokohtauksia, painajaisia, aistiharhoja, psykooseja, epäasiallista käytöstä ja muita käytökseen liittyviä haittavaikutuksia. Jos näitä esiintyy, valmisteen käyttö on lopetettava. Nämä reaktiot voivat olla todennäköisempiä lapsilla ja iäkkäillä.

#### Maligni neuroleptioireyhtymä

Amitriptyliinin käytön yhteydessä on ilmoitettu mahdollisesti henkeä uhkaavan malignin neuroleptioireyhtymän kaltaista oireyhtymää.

#### Erityisryhmät

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa iäkkäitä potilaita sekä potilaita, joilla on elimellinen aivovaurio, krooninen hengityssairaus, maksan tai munuaisten vajaatoiminta tai joiden yleistila on huono (ks. kohta 4.2). Potilaan vointia ja tarvittaessa maksa-arvoja on seurattava asianmukaisesti. Limbitrolia ei saa käyttää, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta, sillä bentsodiatsepiinit voivat aiheuttaa enkefalopatiaa (ks. kohta 4.3).

Bentsodiatsepiineja ei suositella psykoottisten sairauksien ensisijaishoidoksi. Bentsodiatsepiinien käytössä on noudatettava erittäin suurta varovaisuutta, jos potilaalla on anamneesissa alkoholin tai päihteiden väärinkäyttöä. Erityinen varovaisuus on tarpeen myös hoidettaessa ataksiapotilaita sekä vainoharhaisia potilaita.

Varovaisuus on tarpeen, jos potilaalla on hypertyreososi tai hän käyttää kilpirauhashormoneja tai tyreostaatteja (rytmihäiriöriski) (ks. kohta 4.5).

Diabetespotilaita hoidettaessa on otettava huomioon, että Limbitrol-hoito saattaa pienentää veren glukoosipitoisuuksia.

Lihaksia relaksoivan vaikutuksen vuoksi hoitoon liittyvä iäkkäillä potilailla kaatumisten ja siten myös murtumien riski.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Limbitrolin ja MAO:n estäjien samanaikainen käyttö voi aiheuttaa vakavia ja hengenvaarallisia haittavaikutuksia, kuten hypertensiivisen kriisin, hypertermiaa ja kouristuksia. Limbitrol-lääkityksen ja aikaisemman MAO:n estäjälääkityksen välillä on pidettävä 1-2 viikon tauko. 1 vuorokauden tauko riittää silloin, kun potilas on lakannut käyttämästä reversiibeliä MAO:n estäjää (esim. selegiliini, moklobemidi) ja alkaa käyttää trisyklisiä antidepressantteja.

Amitriptyliini saattaa estää guanetidiinin, betanidiinin, klonidiinin ja debrisoikiinin verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Limbitrol voi tehostaa antikolinergisten lääkkeiden vaikutusta.

Trisykliset masennuslääkkeet voivat tehostaa sympatomimeettisten lääkkeiden, etenkin suoraan vaikuttavien adrenaliinin ja noradrenaliinin pressorivaikutuksia. Adrenaliinia sisältävillä puudutuslääkkeillä ja trisyklisillä masennuslääkkeillä ei ole todettu vaarallisia yhteisvaikutuksia kliinisessä käytössä. On kuitenkin huolellisesti varottava antamasta puudutuslääkettä vahingossa laskimoon. Beeta-reseptoristimulaation kautta välittyvät yhteisvaikutukset (esim. isoprenaliinin ja adrenaliinin kanssa) voivat johtaa suurentuneeseen rytmihäiriöriskiin. Amitriptyliiniin on myös havaittu heikentävän efedriinin vaikutuksia.

Amitriptyliiniin ja muiden sytokromi P450:n isoentsyymien CYP2D6 estäjien samanaikainen käyttö voi huomattavasti heikentää trisyklisten masennuslääkkeiden metaboliaa ja suurentaa merkittävästi niiden pitoisuuksia plasmassa. Myös HIV-proteasiinestäjät voivat nostaa trisyklisten masennuslääkkeiden pitoisuuksia plasmassa.

Barbituraatit, ehkäisytabletit ja muut CYP450-entsyymejä indusoivat lääkkeet, kuten rifampisiini, ja muutamat epilepsialääkkeet voivat lisätä trisyklisten masennuslääkkeiden metaboliaa ja pienentää niiden pitoisuuksia plasmassa sekä heikentää vastetta masennuslääkkeelle.

Simetidiini, metyyliifenidaatti, psykoosilääkkeet ja kalsiuminestäjät voivat heikentää trisyklisten masennuslääkkeiden metaboliaa, jolloin plasmapitoisuudet voivat suurentua ja haittavaikutuksia voi siksi ilmetä tavallista enemmän.

Kilpirauhaslääkkeitä käyttävillä potilailla vaste trisyklisille masennuslääkkeille voi tehostua, ja liotyroniinia on joissakin tapauksissa käytetty tämän vaikutuksen aikaansaamiseksi potilailla, joilla on hoitoon reagoimaton masennus. Trisyklisten masennuslääkkeiden ja kilpirauhashormonin tai tyreostaattien samanaikainen käyttö voi kuitenkin aiheuttaa sydämen rytmihäiriöitä.

Lääkeaineet, kuten kinidiini, antihistamiinit astemitsoli ja terfenadiini, jotkut psykoosilääkkeet (etenkin pimotsidi ja sertindoli), sisapridi, halofantriini ja sotaloli, jotka pidentävät QT-aikaa, voivat lisätä kammioarytmioiden riskiä, jos niitä käytetään samanaikaisesti trisyklisten masennuslääkkeiden kanssa. Yhteisvaikutus voi paheta, jos yhteisvaikutuksen aiheuttava aine (kuten kinidiini tai jotkut psykoosilääkkeet) heikentää myös trisyklisten masennuslääkkeiden metaboliaa, jolloin myös amitriptyliinin muut vaikutukset voivat voimistua.

Trisyklisten masennuslääkkeiden ja levodopavalmisteiden samanaikaiseen käyttöön on ilmoitettu liittyneen harvinaisissa tapauksissa haittavaikutuksia, mm. hypertensiota ja dyskinesiaa.

Amitriptyliini saattaa pidentää antikoagulanttihoitoa käyttävien potilaiden protrombiiniaikaa.

Ruumiinlämmön liiallista nousua on ilmoitettu, kun trisyklisiä masennuslääkkeitä on käytetty samanaikaisesti antikolinergien tai psykoosilääkkeiden kanssa. Tätä on esiintynyt etenkin kuumina kesäpäivinä.

Alkoholi ja keskushermostoon vaikuttavat lääkevalmisteet, kuten psykoosilääkkeet, epilepsialääkkeet, rauhoittavat aineet, anksiolyytit, masennuslääkkeet, unilääkkeet, euforisoivat analgeetit, yleisanestesia-aineet ja sedatiiviset antihistamiinit voivat tehostaa psykoaktiivisten lääkkeiden, myös Limbitrolin, vaikutusta. Mm. sedatiivinen vaikutus ja täten vaikutukset ajokykyyn ja koneiden käyttökyykyyn (ks. kohta 4.7) sekä hengityslaman riski voivat kasvaa. Euforisoivia kipulääkkeitä käytettäessä euforia voi voimistua, mikä johtaa psyykkisen riippuvuuden voimistumiseen.

#### Opioidit

Additiivisen keskushermostoa lamaavan vaikutuksen vuoksi sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja vastaavanlaisten lääkkeiden, kuten Limbitrol-valmisteiden, samanaikainen käyttö opioidien kanssa lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä. Annostusta ja samanaikaisen hoidon kestoa on rajoitettava (ks. kohta 4.4).

Opioidien samanaikainen käyttö suurentaa serotoniinioireyhtymän (joka voi olla hengenvaarallinen tila) riskiä (ks. kohta 4.4).

Tietyt lääkkeet, kuten antibiootit (erytromysiini ja muut makrolidit, kloramfenikoli, isoniatsidi), sienilääkkeet (ketokonatsoli ja sen analogit), jotkut serotoniinin takaisinoton estäjät (fluoksetiini, paroksetiini), proteaasiinestäjät, ergotalkaloidit, erilaiset rohdosvalmisteet (esim. mäkikuisma) ja kalsiumantagonistit (diltatseemi, verapamiili) voivat myös kilpailla maksan metaboliareiteistä (erityisesti CYP450-entsyymeistä) ja täten tehostaa bentsodiatsepiinin aiheuttamia vaikutuksia, kuten sedaatiota.

Ehkäisyvalmisteiden tai disulfiraamin samanaikainen käyttö voi korostaa ja pidentää klooridiatsepoksidin vaikutusta.

Klooridiatsepoksidi saattaa tehostaa lihasrelaksanttien vaikutusta.

Natriumvalproaatti ja valpromidi saattavat nostaa amitriptyliinin plasmapitoisuutta. Tämän vuoksi suositellaan kliinistä seurantaa.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja Limbitrolin käytöstä raskaana oleville naisille. Tiedetään kuitenkin, että klooridiatsepoksidi, amitriptyliini ja jotkin niiden metaboliiteista läpäisevät istukan. Limbitrolia ei saa käyttää raskauden aikana, etenkin ensimmäisen ja viimeisen raskauskolmanneksen aikana, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Jos Limbitrolia halutaan käyttää raskauden aikana, on harkittava, ovatko odotettavissa olevat hyödyt äidille suuremmat kuin sikiöön mahdollisesti kohdistuva riski.

Jos hedelmällisessä iässä olevalle naiselle määrätään Limbitrolia, naiselle on kerrottava, että hänen on otettava lääkäriin yhteyttä lääkityksen lopettamiseksi, jos hän tulee raskaaksi, epäilee olevansa raskaana tai suunnittelee raskautta.

Amitriptyliini on yhdistetty lisääntymistoksisuuteen eläinkokeissa sekä yksittäisissä raporteissa käytössä ihmisillä, mutta varmaa syy-yhteyttä ei ole osoitettu (ks. kohta 5.3). Trisyklisen masennuslääkkeiden käyttöön loppuraskauden aikana on yhdistetty mm. hengitysdepressiota sekä neurologisia oireita, kuten jäykkyyttä, nykinää ja kouristuksia.

Vaikka muiden bentsodiatsepiinien tiedetään olevan teratogeenisiä, klooridiatsepoksidin teratogeenisuutta ihmisillä ei ole vahvistettu. Eläinkokeissa on havaittu teratogeenisiä vaikutuksia. Jos klooridiatsepoksidia on pakottavista syistä käytettävä suurina annoksina raskauden loppuvaiheessa tai synnytyksen aikana, lapsen kohdistuu odotettavasti lääkkeen farmakologisesta vaikutuksesta johtuvia oireita, mm. hypotermiaa, hypotoniaa ja kohtalaista hengityslamaa. Raskauden loppuvaiheessa pitkäaikaista bentsodiatsepiinihoitoa saaneiden äitien lapsille on saattanut myös kehittyä fyysinen riippuvuus, ja heillä saattaa esiintyä vieroitusoireita postnataalikaudella.

Suurten klooridiatsepoksidiannosten anto juuri ennen synnytystä tai sen aikana voi aiheuttaa vastasyntyneelle hypotermiaa, hypotensiota, vähäistä hengityslamaa ja imemisen heikkoutta (ns. imeväisen velttousoireyhtymä). Muutamissa tapauksissa klooridiatsepoksidiyliannostukselle tai -myrkytykselle ennen syntymäänsä altistuneilla lapsilla on havaittu myös epämuodostumia ja älyllistä kehitysvammaisuutta.

Klooridiatsepoksidin puoliintumisaika on vastasyntyneillä noin 20 % pidempi kuin aikuisilla.

##### Imetys

Limbitrolia ei saa käyttää imetyksen aikana. Klooridiatsepoksidi erittyy äidinmaitoon, amitriptyliiniä ei erity kliinisesti merkittäviä määriä äidinmaitoon.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Limbitrol voi aiheuttaa sedaatiota, amnesiaa, keskittymiskyvyn ja lihastoiminnan heikkenemistä. Valmisteella voi siten olla huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn, etenkin alkoholin käytön tai unen puutteen yhteydessä (ks. kohta 4.5).

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Hoidon alussa voi esiintyä ohimenevää väsymystä sekä antikolinergisia vaikutuksia (suun kuivumista, ummetusta, virtsaretenttiota ja näön hämärtymistä), jotka ovat suhteessa annokseen. Nämä haittavaikutukset ovat suhteellisen yleisiä, ja niitä todetaan ennen masennuksen vastaisen vaikutuksen ilmenemistä. Ne häviävät usein hoidon jatkuessa tai annostusta vähennettäessä. Uneliaisuus, sedaatio, lihasheikkous ja ataksia ovat myös yleisiä haittavaikutuksia. Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu potilailla, jotka ovat käyttäneet Limbitrolia tai jompaakumpaa vaikuttavaa ainetta yksin tai muita hyvin samantyyppisiä lääkkeitä.

Haittavaikutukset on luokiteltu ryhmiin niiden esiintymistiheyden perusteella seuraavasti:

Hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ )

Yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Melko harvinaiset ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ )

Harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )

Hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ ),

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin).

| <b>Elinjärjestelmä</b>          | <b>Hyvin yleiset</b> | <b>Yleiset</b>                           | <b>Melko harvinaiset</b>   | <b>Harvinaiset</b>  | <b>Hyvin harvinaiset</b> | <b>Yleisyys tuntematon</b>   |
|---------------------------------|----------------------|--|--|---|--------------------------|--|
| Veri ja imukudos                |                      |  |  | agranulosytoosi, luuytimen depressio, trombosytopenia, leukopenia, purppura, eosinofilia, neutropenia |                          |  |
| Immuunijärjestelmä              |                      |  |  |   | yliherkkyys              |  |
| Umpieritys                      |                      |  |  | ADH-hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä  |                          |  |
| Aineenvaihdunta ja ravitseminen |                      |  | ruokahalun lisääntyminen ja painonnousu, verensokerin muutokset                          | ruokahaluttomuus ja painon lasku, hikoilu, hypertermia  |                          |  |
| Psyykkiset häiriöt              |                      |  | depressio, sekavuus ja delirium etenkin iäkkäillä, mania, hypomania, käyttäytymishäiriöt | hallusinaatiot  |                          | ahdistuneisuus, itsemurhayritys, itsemurhaajatukset <sup>1</sup> , riippuvuus, levottomuus, agitaatio, ärtyneisyys, aggressiivisuus, harhaluulot, psykoottiset tilat, tunne-elämän häiriöt, paradoksaaliset reaktiot lääkkeeseen, uni-häiriöt, muistihäiriöt |
| Hermosto                        |                      | uneliaisuus päänsärky, sedaatio, ataksia | epilepsia-tyypiset kouristukset  | vapina, muistinmenetys, perifeerinen neuropatia, ekstrapyramidaaliset                                 |                          | tasapainohäiriöt, kierto-huimaus   |

|                               |                          |  |   |   |  |  |
|-------------------------------|--------------------------|--|---|---|--|--|
|                               |                          |  |   | oireet kuten puheen epäselvyys tai dysartria                          |  |  |
| Silmät                        |                          | akkommodaatiohäiriö, näön hämärtyminen | silmänsisäisen paineen nousu  | kyynelerityksen muutokset ja sarveiskalvon mahdollinen vaurioituminen |  | mustuaisen laajeneminen, kuivasilmäisyys |
| Kuulo- ja tasapainoelin       |                          |  | tinnitus  |   |  |  |
| Sydän                         |                          | takykardia                             | arytmiat, sydänkatkos   |   |  |  |
| Verisuonisto                  |                          | ortostaattinen hypotensio              | hypertensio, huimaus  |   |  |  |
| Ruoansulatuselimistö          | suun kuivuminen, ummetus |  | hapan tai metallin maku suussa, suutulehdus, oksentelu, pahoinvointi    | hammaskaries, paralyttinen ileus                                      |  | ripuli                                   |
| Maksa- ja sappi               |                          |  | hepatiitti  | kolestaattinen keltaisuus   |  |  |
| Iho ja ihonalainen kudος      |                          |  | nokkosihottuma, kutina, angioedeema                                     | valoherkkyys  |  | ihottuma                                 |
| Luusto, lihakset ja sidekudos |                          | lihasheikkous                          |   |   |  |  |
| Munuaiset ja virtsatiet       |                          |  | virtsaerentio, inkontinenssi  |   |  |  |
| Sukupuolielimet ja rinnat     |                          |  | kivesten suureneminen, gynekologia, galaktoria, seksuaalinen dysfunktio |   |  |  |

Monet amitriptyliiniin ja sen kaltaisten trisyklisten masennuslääkkeiden haittavaikutukset, kuten suun kuivuminen, ummetus, virtsaerentio, näön hämärtyminen ja akkommodaatiohäiriöt, silmänsisäisen paineen nousu ja hypertemia, johtuvat niiden antimuskariniinivaikutuksista. Uneliaisuus, sedaatio, lihasheikkous ja ataksia ovat bentsodiatsepiinien, kuten klooridiatsepoksidin, yleisimpiä haittavaikutuksia. Nämä haittavaikutukset vähenevät yleensä hoitoa jatkettaessa ja johtuvat keskushermoston lamasta.

#### *Sydämen vajaatoiminta:*

Aiempi sydämen vajaatoiminta voi vaikeutua.

#### *Luokkavaikutus:*

Epidemiologiset tutkimukset, jotka on tehty pääasiassa yli 50-vuotiaille SSRI- tai trisykklisiä masennuslääkkeitä käyttävillä potilailla, ovat osoittaneet suurentuneen riskin luunmurtumiin. Suurentuneen luunmurtumariskin vaikutusmekanismia ei tunneta.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen



On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

#### 4.9. Yliannostus

Limbitrol sisältää kahta vaikuttavaa ainetta, klooridiatsepoksidiä (bentsodiatsepiini) ja amitriptyliiniä (trisyklinen masennuslääke). Molemmat voivat aiheuttaa myrkytysoireita. Trisyklisellä masennuslääkkeellä on suurempi merkitys toksisuuden aiheuttajana.

##### *Oireet ja löydökset*

Oireet voivat kehittyä hitaasti ja vähitellen tai äkisti ja odottamatta. Ensimmäisten tuntien aikana oireena ovat uneliaisuus tai ärtyvyys, levottomuus ja aistiharhat, mustuaisten laajeneminen, takykardia, virtsaumpi, limakalvojen kuivuuksuus, suolen motiliteetin heikkeneminen, kouristukset ja kuume. Sitten kehittyy äkillisesti alkava keskushermostolama. Tämän jälkeen voi esiintyä tokkuraisuutta, joka johtaa mahdollisesti syvään koomaan ja hengityslamaan. Sekavuus, kiihtyneisyys, aistiharhat ja ataksia saattavat uusiutua potilaan herätessä.

Sydänoireita ovat rytmihäiriöt (nopeat kammioarytmiat, kammioväriä), sydämen vajaatoiminta, verenpaineen lasku sekä kardiogeeninen sokki, metabolinen asidoosi, hypokalemia, hyponatremia. Rytmihäiriöt ilmenevät patologisina EKG-muutoksina, joihin kuuluu QRS-kompleksin levenemistä. Myös QT-ajan pidentyminen on tyypillinen EKG-muutos.

Trisyklisen masennuslääkkeiden yliannostus voi johtaa kuolemaan. Bentsodiatsepiinien yliannostus voi vaikeissa tapauksissa aiheuttaa ataksiaa, lihasten atoniaa, hypotoniaa, hypotensiota ja hengityslamaa, harvoin koomaa ja hyvin harvoin kuoleman.

##### *Hoito*

Kaikissa lääkeyliannostuksissa on otettava huomioon, että potilas on saattanut ottaa useita aineita. Lääkkeiden imeytymistä voidaan yrittää estää lääkehiilellä tai mahahuuhtelun avulla tunnin kuluessa lääkkeen ottamisesta. Suurentuneen kouristusriskin vuoksi lääkehiili on mahahuuhtelua suotuisampi vaihtoehto. Jos kyseessä on vaikea myrkytys tai suojaheijasteet ovat heikentyneet, potilas on ensin intuboitava. Jos lääkkeen eliminaatiota halutaan nopeuttaa (sekundaarinen dekontaminaatio), lääkehiilen toistuva anto per os voi osoittautua tehokkaaksi joidenkin trisyklisen masennuslääkkeiden kohdalla. Hemodialyysi ei nopeuta eliminaatiota.

Verenkierto- ja hengityselimistöön on kiinnitettävä erityistä huomiota. Sydäntoiminnan EKG-seuranta on aloitettava heti.

Jos potilas on koomassa tai hänellä on hengitysvajaus: Intubointi ja mekaaninen ventilaatio.

Valtimoveren pH-arvoa voidaan suurentaa hyperventilaatiolla vain, jos potilas ei saa samanaikaisesti bikarbonaattia (massiivisen alkaloosin riski).

Jos potilaalla on kouristuksia, annetaan bentsodiatsepiinia laskimoon. Flumatseniilin (spesifinen bentsodiatsepiinien antidootti) anto on vasta-aiheista, sillä yhdistelmävalmiste sisältää kouristuksille altistavaa ainetta ja flumatseniilin anto heikentäisi bentsodiatsepiinin antikonvulsivista vaikutusta.

Pyridostigmiinin ja fysostigmiinin käyttö perifeeristen ja sentraalisten antikolinergisten oireiden hoitoon on vasta-aiheista, sillä ne vaikuttavat sydämeen.

Vähintään 48 tuntia kestävä seuranta on tarpeen.

Kardiovaskulaarista ja hengityksen toimintaa on seurattava huolellisesti. Jos kouristuksia esiintyy, niitä on hoidettava mieluummin inhalaatioanesteetilla kuin barbituraateilla. Potilasta on tarkkailtava vähintään 48 tuntia.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Masennuslääkkeiden ja muiden psykykenlääkkeiden yhdistelmävalmisteet  
ATC-koodi: N06CA01

Limbitrolin vaikuttavat aineet, klooridiatsepoksidi ja amitriptyliini, täydentävät toistensa vaikutuksia hoidettaessa masennusta, johon liittyy huomattavaa ahdistuneisuutta.

Amitriptyliini on trisyklinen masennuslääke. Sen vaikutukselle on ominaista mielialan kohentuminen sekä muiden depressio-oireiden lievittyminen. Vaikutus alkaa yleensä vasta usean päivän viiveellä. Amitriptyliinin vaikutusmekanismia ei toistaiseksi tunneta tarkkaan, mutta sen antidepressiivisen vaikutuksen arvellaan johtuvan lähinnä siitä, että se estää vapautuvien biogeenisten amiinien takaisinoton kyseisiin hermopäätteisiin (amiinihypoteesi).

Klooridiatsepoksidi on bentsodiatsepiini, jolla on sedatiivinen, affekteja rauhoittava ja aksiolyttinen vaikutus, joka alkaa jo ensimmäisestä annoksesta. Tämän lääkeryhmän tyypillinen vaikutusmekanismi perustuu lähinnä GABA-välitteisen inhibitorisen hermotoiminnan korostumiseen. Yhdistelmävalmisteissa klooridiatsepoksidi lievittää ahdistuneisuutta, jännittyneisyyttä ja kiihtyneisyyttä. Näillä oireilla on usein masennuspotilaan kannalta tärkeä merkitys etenkin hoidon alussa.

### 5.2. Farmakokineetiikka

#### Imeytyminen

Limbitrolin sisältämä amitriptyliini imeytyy nopeasti suolistosta. Muuttumattoman amitriptyliinin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin kuudessa tunnissa. Yliannostustapauksissa amitriptyliinin imeytymistä voidaan hidastaa suolen peristaltiikkaa estämällä. Amitriptyliinin biologinen hyötyosuus on vain noin 45 %, mikä johtuu sen voimakkaasta ensikierron maksametaboliasta.

Suun kautta otetun Limbitrolin sisältämä klooridiatsepoksidi imeytyy helposti ja sillä on lähes täydellinen systeeminen biologinen hyötyosuus. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan yleensä 2–4 tunnissa.

#### Jakautuminen

Amitriptyliinin vakaan tason jakautumistilavuus on 14 l/kg ja klooridiatsepoksidin 0,3–0,4 l/kg. Sekä amitriptyliini että klooridiatsepoksidi sitoutuvat plasman proteiineihin noin 95 -prosenttisesti. Molemmat vaikuttavat aineet sekä niiden metaboliitit läpäisevät veriaivoesteen ja istukan sekä erittyvät jossain määrin myös rintamaitoon.

Amitriptyliinin, klooridiatsepoksidin tai niiden aktiivisten metaboliittien pitoisuuksien plasmassa ei ole todettu korreloivan suoraan kliinisten vaikutuksien kanssa. Amitriptyliinin vakaan tilan pitoisuudet plasmassa olivat noin 10–70 ng/ml ja klooridiatsepoksidin noin 200–1100 ng/ml kaksi viikkoa kestäneen Limbitrol-tablettihoidon jälkeen, jossa amitriptyliinin keskimääräiset vuorokausiannokset olivat 50–80 mg ja klooridiatsepoksidin 20–30 mg.

#### Biotransformaatio

Sekä amitriptyliini että klooridiatsepoksidi demetyloituvat ja hydroksyloituvat maksassa suuressa määrin. Amitriptyliinin tärkein veressä esiintyvä farmakologisesti aktiivinen metaboliitti on nortriptyliini. Lisäksi esiintyy 10-hydroksinortriptyliiniä ja 10-hydroksiamitriptyliiniä. Suurin osa klooridiatsepoksidista muuttuu farmakologisesti aktiiviseksi metaboliiteiksi desmetyyliklooridiatsepoksidiksi, demoksepaamiksi ja desmetylylidiatsepaamiksi.

#### Eliminaatio

Amitriptyliinin keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on 15 tuntia, mutta se vaihtelee laajasti.

Klooridiatsepoksidin keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on noin 10 tuntia. Amitriptyliini erittyy virtsaan pääasiassa vapaina tai konjugoituneina metaboliitteina, mutta noin 5 % annoksesta erittyy muuttumattomana. Alle 1 % klooridiatsepoksidista erittyy muuttumattomana virtsaan.

## Farmakokinetiikka erityisryhmillä

Vanhuksilla tai maksa- tai munuaisvauriopotilailla yksi tai useampi farmakokineettinen tai vierasainemetaboliaan liittyvä toiminto olla heikentynyt. Tällaisella potilaalla vaikuttavien aineiden ja aktiivisten metaboliittien pitoisuudet saattavat pienentyä tai suurentua ja/tai tietyn Limbitrol-annoksen aikaan saama farmakologinen vaikutus saattaa joko heikentyä tai viivästyä tai toisaalta tehostua tai pidentyä olosuhteista riippuen.

### **5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

*Akuutti ja subakuutti toksisuus:* Amitriptyliinin ja klooridiatsepoksidin yhdistelmän (suhde 2,5:1) LD<sub>50</sub>-arvo hiirillä on 216 mg/kg, rotilla 486 mg/kg ja kaneilla 393 mg/kg. Arvot ovat noin 200-kertaisia keskimääräiseen terapeutiseen annokseen verrattuna. Siksi akuutin toksisuuden riskin katsotaan olevan erittäin pieni. Rotilla tehtyjen siedettävyystutkimuksien perusteella Limbitrol on hyvin siedetty. Erittäin suurilla annoksilla havaittiin selvä yleiskunnon huonontuminen. Subakuutti toksisuustutkimus tehtiin rotilla ja koirilla. Suuria annoksia saaneilla rotilla esiintyi jonkun verran maksan rasva-aineiden saostumista ilman merkkejä maksan epänormaalia toiminnasta. Suuria annoksia saaneilla koirilla huomattavat vaikutukset olivat mydriaasi, ohimenevä oksentelu, pupillien hidas reagointi valolle ja sedaatio. Pienemmillä annoksilla esiintyi hyperaktiivisuutta. Todisteita Limbitrolin aiheuttamista histopatologisista muutoksista ei tutkimuksista saatu. Tutkimustulosten ja laajan kliinisen kokemuksen perusteella toksisuuden riskiä ihmiselle voidaan pitää pienenä.

*Lisääntymistoksisuus:* Eläimillä tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa on havaittu sikiötoksisuutta ja teratogeenisuutta, kun amitriptyliiniä tai amitriptyliinin ja klooridiatsepoksidin yhdistelmää on annettu hyvin suurina, osittain emolle toksisina annoksina.

*Karsinogeenisuus, mutageenisuus:* Klooridiatsepoksidilla tehtyjen *in vivo*- ja *in vitro*-tutkimusten tulokset viittaavat selvään mutageenisuuteen, mutta samanlaisissa koejärjestelmissä saatiin myös negatiivisia löydöksiä. Positiivisten löydösten merkitys on edelleen epäselvä. Rotta- ja hiirikokeissa klooridiatsepoksidin ei ole todettu olevan karsinogeeninen. Amitriptyliinin mutageenisuutta ei ole tutkittu riittävästi; toistaiseksi tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu valmisteen käytön kannalta merkittävää mutageenisuutta. Karsinogeenisuutta koskevia pitkäaikaistutkimuksia ei ole tehty amitriptyliinille.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Laktoosimonohydraatti  
Maissitärkkelys  
Talkki  
Magnesiumstearaatti

#### *Kapselin kuori*

Liivate  
Erytrosiini (E127)  
Indigokarmiini (E132)  
Keltainen rautaoksidi (E172)  
Titaanidioksidi (E171)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

4 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost**

30 ja 100 kapselia.

Lasipullo, pahvikotelo, pakkausseloste. Pakkaukset sisältävät silikageeliä kuivausaineena.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisohjeita.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Meda Oy  
Vaisalantie 4  
02130 Espoo

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

5236

#### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14.2.1968  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 3.2.2009

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

9.9.2020