

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Librax 5 mg/2,5 mg päällystetyt tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Klooridiatsepoksidi 5 mg  
Klidiniumbromidi 2,5 mg

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: sakkaroosi, laktoosi.  
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, päällystetty.

Vihreä tai vihreänkeltainen, sokeripäällysteinen, pyöreä, kaksoiskupera, halkaisija 9,0 mm

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Gastrointestinaaliset: Ärtynyt paksusuoli, spastinen paksusuoli sekä hypersekreetin, hypermotiliteetin, ripulin, koliitin, gastritiin, duodeniitin, maha- tai pohjukais-suolihaavan ja sappiteiden dyskinesian aiheuttamat ruoansulatuskanavan toiminnalliset häiriöt.

Urogenitaaliset: Spasmit ja dyskinesiat, ärtynyt rakko, dysmenorrea.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Hoito aloitetaan kaikissa tapauksissa pienimmällä annoksella. Annosta voidaan tämän jälkeen suurentaa tarvittaessa, kun potilaan vaste on tiedossa. Enimmäisannosta ei saa ylittää.

##### *Aikuiset*

Aikuisten tavanomainen annostus on 1–2 tablettia 2–4 kertaa vuorokaudessa.

Ne voidaan ottaa ruokailun, nukkumaanmenon tai kiputilanteiden yhteydessä.

Hoidon keston on oltava mahdollisimman lyhyt. Hoidon tarve on arvioitava säännöllisesti, etenkin, jos oireita ei ole. Valtaosalla potilaista hoidon kokonaiskesto ei saa olla yli 8–12 viikkoa (mukaan lukien annostuksen pienentämisyksikkö) (ks. kohta 4.4).

Joissain tapauksissa hoidon jatkaminen suosituksesta pidempään voi olla tarpeen. Tämä edellyttää, että asiaan perehtynyt lääkäri arvioi potilaan tilan uudelleen.

##### *Lapset*

Käyttöä ei suositella, sillä tutkimuksia ei ole tehty. Jos hoito on välttämätöntä 6–17-vuotiaille lapsille ja nuorille, annostuksen pienentäminen esimerkiksi puoleen on suositeltavaa (ks. kohta 4.3).

##### *Iäkkäät tai heikkokuntoiset potilaat ja erityisryhmät*

lääkkäiden (alle 75-vuotiaiden), munuaisten vajaatoimintaa ja lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostuksen pienentäminen (esimerkiksi puoleen) on suositeltavaa (ks. kohta 4.3).

#### Antotapa

Suun kautta. Niellään veden kanssa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Librax on vasta-aiheinen seuraavissa tapauksissa:

- yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- monisairaat yli 65-vuotiaat potilaat
- yli 75-vuotiaat potilaat
- alle 6-vuotiaat lapset
- ahdaskulmaglaukooman riski
- virtsaputki- tai eturauhassairauteen liittyvän virtsaretention riski
- imetys (ks. kohta 4.6)
- vaikea hengitysvajaus
- uniapneaoireyhtymä
- vaikea, akuutti tai krooninen maksan vajaatoiminta (enkefalopatian riski)
- myasthenia gravis

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Lääke sisältää bentsodiatsepiinia ja atropiinin kaltaista spasmolyyttiä. Niillä on samansuuntaiset haittavaikutukset, joiden välillä voi esiintyä synergiaa. Tämä voi moninkertaistaa muiden lääkkeiden samanaikaisen käytön riskit. Tämä koskee etenkin sedatiivisia ja antikolinergisiä vaikutuksia (ks. kohta 4.5).

#### *Hoidon kesto*

Hoidon keston on oltava mahdollisimman lyhyt, eikä se saa olla yli 8–12 viikkoa (mukaan lukien annostuksen vähittäiseen pienentämiseen kuuluva aika). Hoidon jatkaminen tätä pidempään edellyttää tilanteen uudelleenarviointia.

Kun käytetään pitkäkestoisia bentsodiatsepiineja, lyhytkestoisiin bentsodiatsepiineihin siirtymistä on varottava vieroitusoireiden kehittymisriskin vuoksi.

#### *Alkoholin ja päihteiden väärinkäyttö*

Erityistä varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on anamneesissa alkoholismia tai päihde- tai muu riippuvuus (ks. kohta 4.5).

#### *Opioidien samanaikaisen käytön aiheuttamat riskit*

Librax-valmisteen ja opioidien samanaikainen käyttö voi aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, koomaa ja kuoleman. Näiden riskien vuoksi sedatiivisia lääkkeitä, kuten bentsodiatsepiineja ja vastaavanlaisia lääkkeitä, kuten Librax-valmistetta, voidaan määrätä samanaikaisesti vain sellaisille potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät sovi. Jos potilaalle päätetään määrätä Librax-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).

#### *Masennuspotilaiden hoito*

Bentsodiatsepiineja ja samankaltaisia valmisteita ei saa määrätä ainoaksi lääkkeeksi, sillä ne eivät estä masennuksen vaikeutumista ja myös itsemurhariski pitkittyy tai suurenee.

### *Toleranssi*

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

### *Riippuvuus*

Bentsodiatsepiinien käyttö saattaa aiheuttaa fyysistä ja psyykkistä bentsodiatsepiiniriippuvuutta. Lääkeriippuvuus voi kehittyä hoitoannoksia käytettäessä ja/tai vaikka potilaalla ei olisikaan selvää riskitekijää. Riippuvuuden riski suurenee annoksen suurenemisen ja hoidon keston pitenemisen myötä ja on suurempi potilailla, joilla on anamneesissa alkoholin tai pähteiden väärinkäyttöä.

Kun fyysinen riippuvuus on kehittynyt, hoidon äkillinen lopettaminen aiheuttaa vieroitusoireita. Oireita voivat olla unettomuus, päänsärky, lihaskipu, lihaskrampit, hyperreaktiivisuus, voimakas ahdistuneisuus, jännittyneisyys, levottomuus, sekavuus ja ärtyneisyys. Vaikeissa tapauksissa voi esiintyä seuraavia oireita: derealisaatio, depersonalisaatio, hyperakusia, raajojen puutuminen ja kihelmöinti, yliherkkyys valolle, melulle ja kosketukselle, aistiharhat tai epileptisiä kohtaukset. Vieroitusoireita voi ilmetä hoidon lopettamisen jälkeisinä päivinä. Useiden bentsodiatsepiinien samanaikainen käyttö voi suurentaa lääkeriippuvuuden riskiä riippumatta siitä, onko lääkkeitä määrätty anksiolyyttiksi vai unilääkkeeksi. Myös väärinkäyttöä on ilmoitettu.

### *Rebound-reaktiot*

Hoidon päätyttyä saattaa esiintyä ohimenevää oireyhtymää, jossa bentsodiatsepiinihoitoa vaatineet oireet uusiutuvat voimakkaampina. Tähän saattaa liittyä myös muita reaktioita, kuten mielialan muutoksia, ahdistuneisuutta tai inihäiriöitä ja levottomuutta. Vieroitusoireiden/rebound-ilmiöiden riski on suurempi hoidon äkillisen lopettamisen jälkeen, joten annostuksen pienentäminen vähitellen on suositeltavaa.

### *Muistinmenetys ja psykomotoristen toimintojen muutokset*

Bentsodiatsepiinit saattavat aiheuttaa anterogradisen muistinmenetyksen. Anterogradista muistinmenetystä ja psykomotoristen toimintojen muutoksia esiintyy useimmiten useita tunteja lääkkeenoton jälkeen.

### *Psykiatriset ja paradoksiset reaktiot*

Joillain potilailla bentsodiatsepiinit ja samankaltaiset valmisteet saattavat aiheuttaa tajunnan tason muutoksia ja käytös- ja muistihäiriöitä. Seuraavia oireita saattaa esiintyä:

- unettomuuden paheneminen, painajaiset, kiihtyneisyys, hermostuneisuus
- harhaluulot, aistiharhat, sekavuus-tokkuraisuustilat, psykoosityyppiset oireet
- estojen häviäminen ja impulsiivisuus
- euforia, ärtyneisyys
- anterogradinen muistinmenetys
- suggestioalttius.

Tämän oireyhtymän yhteydessä voi esiintyä seuraavan tyyppisiä oireita, jotka voivat olla vaaraksi potilaalle itselleen tai muille:

- potilaan poikkeava käytös
- itseen tai muihin kohdistuva aggressiivinen käytös, etenkin, jos ystävät tai sukulaiset yrittävät estää potilaan toimia
- automaattinen käytös, jota potilas ei muista myöhemmin.

Jos näitä reaktioita esiintyy Librax-hoidon aikana, hoito on keskeytettävä. Reaktiot ovat yleisempiä iäkkäillä potilailla. Erityistä varovaisuutta on noudatettava määrättäessä bentsodiatsepiineja potilaille, joilla on persoonallisuushäiriöitä.

### *Erityisryhmät ja kumulaatoriski*

Klooridiatsepoksidi on pitkävaikutteinen bentsodiatsepiini, joten potilasta on seurattava säännöllisesti, jotta annosta voidaan tarvittaessa pienentää tai antotiheyttä harventaa kumulaatiosta johtuvan yliannostuksen ehkäisemiseksi.

Bentsodiatsepiinien puoliintumisaika voi olla huomattavasti pidempi, jos potilas on iäkäs (alle 75-vuotias) tai hänellä on munuaisten vajaatoiminta tai lievä tai keskivaikkea maksan vajaatoiminta. Annostuksen muuttaminen voi olla tarpeen (ks. kohta 4.2). Tämän lääkevalmisteen käyttö on vasta-aiheista yli 75-vuotiailla, ja potilailla, joilla on vaikea, akuutti tai krooninen maksan vajaatoiminta.

Bentsodiatsepiineja ja samankaltaisia valmisteita on käytettävä varoen iäkkäillä potilailla sedaation ja/tai lihaksia rentouttavan vaikutuksen riskin vuoksi. Tästä voi aiheutua kaatumisia, joiden seuraukset ovat usein vakavia kyseisessä populaatiossa.

#### Klooridiatsepoksidin käyttöön liittyvät varotoimet

Potilaalle on hyvä kertoa hoidon alussa, että hoito kestää rajoitetun ajan, ja selittää tarkasti, miten annostusta pienennetään vähitellen. Potilaan on tärkeää tietää myös rebound-ilmien mahdollisuudesta. Näin kyseisiin oireisiin liittyvä ahdistuneisuus voidaan minimoida, jos oireita esiintyy hoidon päättyessä.

Jos hengitysvajausta esiintyy, bentsodiatsepiinien ja samankaltaisten valmisteiden lamaava vaikutus on otettava huomioon (etenkin, koska ahdistuneisuus ja kiihtyneisyys saattavat olla hengitystoiminnan dekompensointimerkkejä, jolloin tehohoito on tarpeen).

#### Pediatriset potilaat

Valmistetta ei suositella alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille. Jos hoito on välttämätöntä 6–17-vuotiaille lapsille ja nuorille, hyöty-riskisuhde on arvioitava hyvin tarkasti ja hoidon keston on oltava mahdollisimman lyhyt. Kliinisiä klidiniumbromidi- ja klooridiatsepoksiditutkimuksia ei ole tehty pediatrisilla potilailla.

#### Klidiniumbromidin käyttöön liittyvät varotoimet

Klidiniumbromidi on antikolinerginen. Varovaisuutta on noudatettava seuraavissa tapauksissa:

- eturauhasen liikakasvu
- munuaisten tai maksan vajaatoiminta
- sepelvaltimotauti, rytmihäiriöt, kilpirauhasen liikatoiminta
- krooninen keuhkoputkitulehdus, joka johtuu bronkuseritteiden viskositeetin lisääntymisestä
- paralyttinen ileus, suoliston atonia iäkkäillä potilailla, toksinen megakoolon.

#### Laktoosi ja sakkaroosi

Valmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Valmiste sisältää sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltasin puutos, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

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

#### ***Yhteisvaikutukset klooridiatsepoksidin kanssa***

Keskushermostoa lamaavien vaikutusten voimistuminen on todennäköistä, jos Librax-valmistetta käytetään samanaikaisesti keskushermostoon vaikuttavien lääkkeiden kanssa (kuten neuroleptit, rauhoittavat lääkkeet, masennuslääkkeet, unilääkkeet, kipulääkkeet, anestetit, yskänlääkkeet, sedatiiviset antihistamiinit, sentraalisesti vaikuttavat verenpainelääkkeet ja baklofeeni). Euforisoivia kipulääkkeitä käytettäessä euforia voi voimistua, mikä johtaa psyykkisen riippuvuuden lisääntymiseen.

#### Barbituraatit

Yliannostustapauksissa mahdollisesti kuolemaan johtavan hengityslaman riski suurenee.

#### Opioidit

Additiivisen keskushermostoa lamaavan vaikutuksen vuoksi sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja vastaavanlaisten lääkkeiden, kuten Librax-valmisteen, samanaikainen käyttö

opioidien kanssa lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä. Annostusta ja samanaikaisen hoidon kestoa on rajoitettava (ks. kohta 4.4).

#### Buprenorfiini

Buprenorfiinikorvaushoito: mahdollisesti kuolemaan johtavan hengityslaman riski suurenee. Yhdistelmän riski-hyötysuhde on arvioitava huolellisesti. Potilaalle on kerrottava määrättyjen annosten noudattamisen tärkeydestä.

#### Maksaentsyymitoimintaa estävät valmisteet

Tiettyjen maksaentsyymien (etenkin CYP450-entsyymien) toimintaa estävät yhdisteet (esim. ketokonatsoli, simetidiini) saattavat hidastaa klooridiatsepoksidin ja sen aktiivisten metaboliittien eliminaatiota, mikä voimistaa ja pidentää niiden vaikutuksia.

#### Alkoholi

Bentsodiatsepiinit ja alkoholi lisäävät toistensa vaikutusta. Yhteiskäytöllä voi olla odottamattoman voimakas vaikutus tarkkuutta vaativiin tehtäviin, kuten ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

#### ***Yhteisvaikutukset klidiniumbromidin kanssa***

Antikolinergisiä vaikutuksia omaavien aineiden haittavaikutukset saattavat pahentua, jolloin potilaalle aiheutuu herkemmin virtsaretentiota, glaukooman pahenemista, ummetusta, suun kuivuutta jne.

Atropiinin kaltaisiksi lääkkeiksi katsotaan seuraaviin lääkeryhmiin kuuluvat lääkkeet, joilla on antikolinergisiä vaikutuksia: masennuslääkkeet, antihistamiinit (H<sub>1</sub>-antagonistit), Parkinsonin taudin lääkkeet, antikolinergit, muut atropiinin kaltaiset spasmolyytit, disopyramidi, fentiatsiiniineuroleptit, klotsapiini ja amantadiini.

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

#### *Ehkäisy miehillä ja naisilla*

Klooridiatsepoksidin genotoksisuuden vuoksi (ks. kohta 5.3), hedelmällisessä iässä olevien naisten pitää käyttää tehokasta ehkäisyä lääkehoidon aikana ja 7 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Jos potilas epäilee olevansa raskaana tai aikoo tulla raskaaksi, häntä pitää neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin keskustellakseen lääkkeen käytön lopettamisesta.

Miehiä suositellaan käyttämään tehokkaita ehkäisymenetelmiä ja olemaan siittämästä lasta hoidon aikana ja 4 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

#### *Raskaus*

Lääkkeen turvallisuudesta ihmisellä raskauden aikana tai vaarattomuudesta eläimillä ei ole näyttöä. Tästä syystä valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana, etenkin ensimmäisen ja viimeisen raskauskolmanneksen aikana, ellei käyttöön ole pakottavaa syytä.

Jos valmistetta annetaan pakottavista syistä raskauden myöhäisvaiheessa tai suurina annoksina synnytyksen aikana, valmisteeseen farmakologinen vaikutus aiheuttaa todennäköisesti vastasyntyneeseen kohdistuvia vaikutuksia, kuten hypotermiaa, hypotoniaa ja keskivaikeaa hengityslamaa. Raskauden myöhäisvaiheen aikana pitkäaikaista bentsodiatsepiinihoitoa saaneiden äitien lapsille on saattanut myös kehittyä fyysinen riippuvuus, ja heillä saattaa esiintyä vieroitusoireita postnataalikaudella.

Librax sisältää klidiiniä, joten sitä on annettava varoen raskauden loppuvaiheessa lapseen kohdistuvien antikolinergisten vaikutusten (mekoniumileus) riskin varalta.

#### *Imetys*

Klidiniumbromidi saattaa heikentää maidoneritystä sekä erityä rintamaitoon ja aiheuttaa antikolinergisiä vaikutuksia lapselle. Myös klooridiatsepoksidi saattaa erityä rintamaitoon. Tästä syystä Librax-valmisteeseen käyttö on vasta-aiheista imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

Lapselle aiheutuvien mahdollisten haittavaikutusten takia pitää harkita imetyksen tai lääkkeen käytön lopettamista. Klooridiatsepoksidin pitkän puoliintumisajan takia imetystä ei saa jatkaa heti Librax-valmisteen käytön lopettamisen jälkeen. Plasmassa havaitaan aktiivisia metaboliitteja vielä kolme viikkoa lääkähoidon lopettamisen jälkeen.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Librax-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Ajoneuvoa ajavia ja koneiden käyttäjiä on varoitettava uneliaisuuden riskistä. Sedaatio, muistinmenetys ja keskittymiskyvyn ja lihastoiminnan heikkeneminen voivat vaikuttaa haitallisesti ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Muiden sedatiivisten lääkevalmisteiden samanaikaista käyttöä on vältettävä (ks. kohta 4.5).

#### 4.8 Haittavaikutukset

Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat sedaatio, huimaus, uneliaisuus, ataksia, väsymys ja tasapainohäiriöt. Haittavaikutukset ovat annosriippuvaisia ja saattavat kestää seuraavaan päivään jo kerta-annoksenkin jälkeen. Ilmiötä esiintyy kuitenkin pääasiassa hoidon alussa, ja ne häviävät yleensä toistuvan annon myötä. Iäkkäät potilaat ovat erityisen herkkiä keskushermostoa lamaavien lääkkeiden vaikutuksille. Heillä saattaa esiintyä sekavuutta, etenkin, jos heillä on elimellisiä aivomuutoksia.

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 ( $< 1/10\ 000$ )
- Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

**Haittavaikutukset elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan luokiteltuina:**

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
<b>Veri ja imukudos</b>	Harvinainen	luuydinlama (esim. trombosytopenia, leukopenia, agranulosytoosi, pansytopenia)
<b>Immuunijärjestelmä</b>	Yleisyys tuntematon	yliherkkyys
<b>Aineenvaihdunta ja ravitus</b>	Melko harvinainen	ruokahalun voimistuminen
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	Yleisyys tuntematon	muistinmenetys, aistiharhat, riippuvuus, masentuneisuus, levottomuus, kiihtyneisyys, ärtyneisyys, tajunnan tason aleneminen, aggressio, harhaluulot, painajaiset, psykoottiset häiriöt, poikkeava käytös, tunne-elämän häiriöt, paradoksiset lääkereaktiot (esim. ahdistuneisuus, unihäiriöt, unettomuus, itsemurhayritykset, itsemurha-ajatukset)
<b>Hermosto</b>	Yleiset	sedaatio, huimaus, uneliaisuus, ataksia, tasapainohäiriöt, sekavuus
	Harvinaiset	päänsärky, kierto huimaus

	Yleisyys tuntematon	puheen hidastuminen, kävelyn häiriöt, ekstrapyramidaalihäiriöt (esim. vapina, liikehäiriö)
<b>Silmät</b>	Melko harvinainen	kyynelvuodon vähentyminen, silmän mukautumiskyvyn häiriöt
<b>Sydän</b>	Harvinaiset Yleisyys tuntematon	näköhäiriöt, kuten kaksoiskuvat takykardia, sydämentykytys
<b>Verisuonisto</b>	Harvinainen	hypotensio
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina</b>	Yleisyys tuntematon	hengityslama, bronkuseritteiden viskositeetin lisääntyminen
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Harvinainen	ruoansulatuskanavan häiriöt, ummetus
<b>Maksa ja sappi</b>	Yleisyys tuntematon	ikterus, veren bilirubiiniarvojen suureneminen, transaminaasiarvojen suureneminen, AFOS-arvon suureneminen
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	Harvinainen	ihoreaktiot (esim. ihottuma, kutina)
<b>Munuaiset ja virtsatie</b>	Harvinainen	virtsaerittio
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	Harvinainen	libidon häiriöt, erektiohäiriöt, kuukautishäiriöt
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Hyvin harvinaiset Yleiset	dysmenorrea väsymys
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	Melko harvinaiset Yleisyys tuntematon	suun kuivuus lihasheikkous, astenia

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystuollon 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**

Kuten muitakin bentsodiatsepiineja käytettäessä, yliannostus voi olla henkeä uhkaava, etenkin, jos kyseessä on useiden eri lääkkeiden yliannostus ja mukana on muita keskushermostoa lamaavia aineita (mukaan lukien alkoholi). Kaikissa lääkeyliannostuksissa on otettava huomioon, että potilas on saattanut ottaa useita aineita.

#### Kliiniset oireet ja löydökset

Lievissä tapauksissa oireita ovat uneliaisuus, sekavuus, letargia, virtsaretentio, suun kuivuus, lievä uneliaisuus ja ohimenevät näköhäiriöt (kuten mustuaisten laajeneminen, silmän mukautumiskyvyn lamaantuminen), ihon punoitus ja ruoansulatuskanavan motiliteetin estyminen.

Vakavammissa tapauksissa oireita voivat olla ataksia, hypotonia, hypotensio, hengitystoimintojen muutokset, takykardia, kiihtymystila, kiihtyneisyys, sekavuus ja aistiharhat, delirium, hengityslama, kooma ja hyvin harvoin kuolema.

### Hoito

Bentsodiatsepiinien yliannostuksen hoidossa käytetään yleisiä elintoimintoja tukevia hoitoja mukaan lukien suonensisäinen nesteytys ja hengitysteiden auki pitäminen.

Flumatseniilin annosta saattaa olla hyötyä bentsodiatsepiiniyliannostuksen hoidossa.

Bentsodiatsepiinien vaikutukseen kohdistuva flumatseniilin antagonistinen vaikutus saattaa aiheuttaa neurologisia haittoja (kouristuskohtauksia) etenkin epilepsiapotilaille.

Lisäksi tehohoidossa pitää kiinnittää erityistä huomiota hengitys- ja kardiovaskulaaritoimintaan.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä:

Synteettisen antikolinergin ja psyykenlääkkeen yhdistelmävalmisteet. ATC-koodi: A03CA02

#### *Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset*

Klooridiatsepoksidi on bentsodiatsepiinien lääkeryhmään kuuluva anksiolyytti. Farmakologiset ominaisuudet ovat samankaltaisia kuin bentsodiatsepiineilla, eli lääkkeellä on anksiolyyttinen, sedatiivinen, hypnoottinen, antikonvulsiivinen, lihaksia relaksoiva ja amnestinen vaikutus.

Vaikutukset liittyvät makromolekulaarisen GABA-OMEGA-reseptorikompleksin (nk. BZ1 ja BZ2) keskeisen, reseptorin muodostavan osan spesifiseen agonismiin. Kyseinen kompleksi säätelee kloridikanavan aukeamista.

Lääkeriippuvuutta saattaa esiintyä eläimillä ja ihmisillä.

Klidiniumbromidi on synteettinen antikolinergi, jolla on sileän lihaksen spasmeja laukaiseva ja eritystoimintaa estävä vaikutus.

### **5.2 Farmakokineetiikka**

#### *Klooridiatsepoksidi*

##### Imeytyminen

Klooridiatsepoksidi imeytyy hyvin. Huippupitoisuudet veressä saavutetaan 1–2 tunnin kuluttua annosta. Biologinen hyötyosuus peroraalisen annoksen jälkeen on lähes 100 %. Lääkkeen puoliintumisaika on 6–30 tuntia. Vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan yleensä kolmen vuorokauden kuluessa.

##### Biotransformaatio

Klooridiatsepoksidi metaboloituu desmetyyli-klooridiatsepoksidiksi ja paljon vähäisemmässä määrin myös aktiiviseksi metaboliitiksi, demoksepaamiksi. Demoksepaami taas metaboloituu aktiiviseksi metaboliitiksi, oksatsepaamiksi, mutta hyvin vähäisessä määrin (alle 1 % otetusta klooridiatsepoksidista metaboloituu oksatsepaamiksi).

##### Eliminaatio

Demoksepaami ja oksatsepaami eliminoituvat virtsaan. Puoliintumisaika on 20–24 tuntia.

Bentsodiatsepiinien on havaittu läpäisevän istukan ja erittyvän rintamaitoon.



Aktiivisten metaboliittien vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan 10–15 vuorokauden kuluttua. Metaboliittien pitoisuudet ovat samaa luokkaa kuin kanta-aineen.

### *Klidiniumbromidi*

#### Imeytyminen

Kuten muutkin kvaternääriset tyypiyhdisteet, klidiniumbromidi ionisoituu ruoansulatuskanavassa täysin, minkä vuoksi se imeytyy huonosti. Tunnin kuluessa suun kautta otetusta annoksesta klidiniumbromidin antisekreetiovaikutus näkyy ja se jatkuu kolmeen tuntiin asti.

#### Jakautuminen

Kvaternääriset tyypiyhdisteet ovat heikosti rasvaliukoisia. Ne eivät läpäise helposti veri-aivoestettä tai istukkaa tai jakaudu silmään. Ei tiedetä, jakautuuko klidiniumbromidi rintamaitoon.

#### Biotransformaatio

Klidiniumbromidi metaboloituu pääasiassa maksassa 3-hydroksialkoholi-3-hydroksi-1-metyylikinukliidiinibromidiksi.

#### Eliminaatio

Kun kahdelle aikuiselle on annettu suun kautta 0,3 mg/kg kerta-annoksena, on 3-hydroksialkoholi-3-hydroksi-1-metyylikinukliidiinibromidin eliminaatio virtsaan ollut kaksivaiheinen. Alkuvaiheen puoliintumisaika oli 2,4 tuntia ja terminaalinen puoliintumisaika 20 tuntia. Noin 36 % suun kautta otetusta annoksesta erittyi virtsaan 7 päivän kuluessa, mistä 90 % erittyi ensimmäisen vuorokauden aikana. Noin 20–46 % annoksesta erittyi ulosteen mukana.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

### *Mutageenisuus ja tuumorigeenisuus*

Klooridiatsepoksidilla on havaittu mutageenisia vaikutuksia suurimmassa osassa mutageenisyydetkimuksia ja negatiivisia tuloksia *in vitro* sytogeenisyydetkimuksissa. Negatiiviset tulokset tukevat näkemystä, että klooridiatsepoksidi ei ole suoraan vaikuttava mutageeni. Klooridiatsepoksidilla on saatu positiivisia tuloksia *in vivo* sytogeenisyydetkimuksissa ja se todennäköisesti johtuu N-nitrosokloridiatsepoksidin muodostumisesta klooridiatsepoksidista.

Hiirillä tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa maksakasvainten havaittiin lisääntyvän suuria annoksia käytettäessä (etenkin uroksilla). Rotilla kasvainten ilmaantuvuus ei lisääntynyt.

### *Lisääntymistoksisuus*

Ihmisillä ei ole toistaiseksi havaittu selvää näyttöä klooridiatsepoksidin teratogeenisuudesta. Eläinkokeissa jälkeläisillä on sen sijaan havaittu virtsateiden ja sukuelinten muutoksia, keuhko-anomalioita ja kallon epämuodostumia (aivojen sijainti kallon ulkopuolella [eksenkefalia], suulakihalkio), käytöshäiriöitä ja neurokemiallisia muutoksia. Epämuodostumien riski näyttää olevan pieni bentsodiatsepiinihoitoannosten käytön yhteydessä raskauden alkuvaiheessa, vaikka epidemiologisissa tutkimuksissa on havaittu näyttöä suulakihalkioriskien suurentumisesta. On olemassa myös muutamia tapauksertomuksia epämuodostumista ja älyllisestä kehitysvammaisuudesta prenataalisesti altistuneilla lapsilla klooridiatsepoksidiliannostuksen ja -myrkytyksen jälkeen.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

laktoosi  
mikrokiteinen selluloosa  
maissitärkkelys  
talkki

magnesiumstearaatti  
sakkarooosi  
riisitärkkelys  
sumukuivattu akaasiakumi  
keltainen rautaoksidi  
indigokarmiini  
kiinteä parafiini  
kevyt nestemäinen parafiini.

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C. Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

30 tai 100 tablettia lasipullossa, joka on pahvikotelossa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisohjeita.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Viatrix Oy  
Vaisalantie 2–8  
02130 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

4750

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24.5.1967  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 8.5.2008

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

13.10.2023

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Librax 5 mg/2,5 mg dragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Klordiazepoxid	5 mg
Klidiniumbromid	2,5 mg

Hjälpämnen med känd effekt: sackaros, laktos.  
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett, dragerad.  
Grön eller gröngul, sockerdragerad, rund, bikonvex, diameter 9,0 mm

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Gastrointestinala: Colon irritabile, spastisk kolon och gastrointestinala funktionsstörningar orsakade av hypersekretion, hypermotilitet, diarré, kolit, gastrit, duodenit, mag- eller duodenalsår eller gallvägsdyskinesi.

Urogenitala: Spasmer och dyskinesier, irriterad blåsa, dysmenorré.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

Behandlingen inleds alltid med lägsta dos. Dosen kan vid behov ökas därefter, då patientens terapisvar är känt. Högsta dos får inte överskridas.

##### *Vuxna*

Normaldos för vuxna är 1–2 tabletter 2–4 gånger per dygn.  
Tabletterna kan tas i samband med måltid, sänggående eller smärta.

Behandlingen ska vara så kortvarig som möjligt. Behandlingsbehovet ska utvärderas regelbundet, i synnerhet vid brist på symptom. För de flesta patienter får behandlingen sammantaget inte pågå i över 8–12 veckor (inklusive nedtrappningsperioden av doseringen) (se avsnitt 4.4).

I vissa fall kan det vara nödvändigt att behandla längre än rekommenderat. Detta får ske under förutsättning att patientens tillstånd bedöms på nytt av insatt läkare.

##### *Pediatrisk population*

Rekommenderas ej då studier saknas. Om behandling är nödvändig för barn och ungdomar i åldern 6–17 år rekommenderas en lägre dos, exempelvis halva normaldosen (se avsnitt 4.3).

##### *Äldre patienter eller svaga patienter och särskilda patientgrupper*

Dosminskning (t.ex. halva dosen) rekommenderas för äldre (under 75 år) och för patienter med njursvikt eller lindrig till måttlig leversvikt (se avsnitt 4.3).

## Administreringsätt

Oralt. Sväljs med vatten.

### **4.3 Kontraindikationer**

Librax är kontraindicerat i följande fall:

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- patienter över 65 år med multipla sjukdomar
- patienter över 75 år
- barn under 6 år
- risk för trångvinkelglaukom
- risk för urinretention i samband med sjukdom i urinvägar eller prostata
- amning (se avsnitt 4.6)
- svår andningssvikt
- sömnapné syndrom
- svår, akut eller kronisk leversvikt (risk för encefalopati)
- myasthenia gravis

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Läkemedlet innehåller bensodiazepin och atropinliknande spasmolytikum. Dessa har liknande biverkningar, synergiska effekter kan förekomma. Detta kan leda till en flerfaldig ökning av riskerna vid användning med samtidiga läkemedel. Detta gäller i synnerhet sedativa och antikolinerga effekter (se avsnitt 4.5).

#### *Behandlingstid*

Behandlingen ska vara så kort som möjligt och inte mer än 8–12 veckor (inklusive den gradvisa nedtrappningsperioden av doseringen). Behandling längre än så kräver en ny lägesbedömning.

Vid användning av långtidsverkande bensodiazepiner ska övergång till korttidsverkande bensodiazepiner undvikas då det finns en risk för utsättningssymptom.

#### *Alkohol- och rusmedelsmissbruk*

Särskild försiktighet ska iaktas med patienter med alkohol- eller rusmedels- eller annat beroende i anamnesen (se avsnitt 4.5).

#### *Risker orsakade av samtidig användning av opioider*

Samtidig användning av Librax och opioider kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker ska sedativa läkemedel, såsom bensodiazepiner och motsvarande läkemedel såsom Librax endast ordineras samtidigt med opioider till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga. Om beslut fattas att förskriva Librax samtidigt med opioider, ska lägsta effektiva dos användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt (se även de allmänna dosrekommendationerna i avsnitt 4.2).

Patienten ska övervakas noga för tecken och symptom på andningsdepression och sedering. Det rekommenderas starkt att patienten och deras närstående ges rådet att iaktta dessa symptom (se avsnitt 4.5).

#### *Behandling av patienter med depression*

Bensodiazepiner och liknande preparat får inte förskrivas som enda läkemedel då de inte förhindrar progression av depression och då de ökar risken för självmord eller tiden under vilken sådan risk förekommer.

### *Tolerans*

De hypnotiska effekterna av bensodiazepiner kan försvagas något efter några veckors upprepad användning.

### *Beroende*

Användning av bensodiazepiner kan medföra fysiskt och psykiskt bensodiazepinberoende. Läkemedelsberoende kan uppstå vid terapeutiska doser och/eller trots brist på uppenbara riskfaktorer hos patienten. Risken för beroendutveckling ökar vid högre doser och längre behandling och är större hos patienter med alkohol- eller rusmedelsmissbruk i anamnesen.

Plötslig utsättning av läkemedlet vid fysiskt beroende ger upphov till utsättningssymptom. Symptombilden kan omfatta sömnlöshet, huvudvärk, muskelvärk, muskelspänningar, hyperreaktivitet, kraftig ångest, nervositet, rastlöshet, förvirring och irritation. I svåra fall kan följande symptom uppträda: derealisation, depersonalisation, hyperakusi, domning och stickningar i extremiteterna, överkänslighet för ljus, ljud och beröring, hallucinationer eller epilepsianfall. Utsättningssymptom kan uppträda dagarna efter utsättning. Samtidig användning av flera bensodiazepiner kan medföra en ökad risk för läkemedelsberoende oavsett om de förskrivs mot ångest eller sömnlöshet. Missbruk har också rapporterats.

### *Rebound-reaktioner*

De symptom som ledde till behandling med bensodiazepiner kan efter behandlingsavslutning återkomma i förstärkt form. Dessa är dock övergående. Samtidigt kan också andra reaktioner uppträda, t.ex. affektiv fluktuation, ångest eller sömnstörningar och rastlöshet. Risken för utsättningssymptom/rebound är större efter plötslig behandlingsavslutning varför gradvis nedtrappning av doseringen rekommenderas.

### *Amnesi och förändringar i psykomotoriska funktioner*

Bensodiazepiner kan framkalla anterograd amnesi. Anterograd amnesi och förändringar i psykomotoriska funktioner förekommer oftast flera timmar efter läkemedelsintag.

### *Psykiatriska och paradoxala reaktioner*

Hos vissa patienter kan bensodiazepiner och liknande preparat framkalla medvetandestörningar samt beteende- och minnesstörningar. Följande symptom kan förekomma:

- ökad sömnlöshet, mardrömmar, agitation, nervositet
- inbillningar, hallucinationer, förvirring/omtöcknad, symptom av psykostyp
- ohämmat och impulsivt beteende
- eufori, irritation
- anterograd amnesi
- ökad suggestibilitet.

Samtidigt kan också följande typer av symptom förekomma som kan medföra fara för patienten eller andra:

- onormalt beteende
- aggressivt beteende som riktar sig mot patienten själv eller andra, i synnerhet om vänner eller släktingar försöker tygla patienten
- automatiserat beteende med efterföljande amnesi.

Om dessa reaktioner förekommer i samband med behandling med Librax ska behandlingen avbrytas. Reaktionerna är vanligare hos äldre patienter. Särskild försiktighet ska iakttas vid förskrivning av bensodiazepiner till patienter med personlighetsstörningar.

### *Särskilda patientgrupper och kumulativ risk*

Klordiazepoxid är en långtidsverkande bensodiazepin varför regelbunden uppföljning krävs för att vid behov reducera dosen eller förlänga doseringsintervallen för att förebygga kumulativ överdosering.

Bensodiazepiner kan ha en betydligt längre halveringstid hos äldre patienter (under 75 år) och patienter med njursvikt eller lindrig till måttlig leversvikt. Dosen kan behöva ändras (se avsnitt 4.2).

Användning av detta läkemedel är kontraindicerat hos patienter över 75 år och patienter med svår, akut eller kronisk leversvikt.

Bensodiazepiner och liknande preparat ska användas med försiktighet hos äldre patienter p.g.a. sederig och/eller muskelavslappande verkan. Det finns en risk för att dessa patienter ramlar, vilket ofta ger upphov till allvarliga följder i den aktuella populationen.

#### Försiktighetsåtgärder vid användning av klordiazepoxid

Patienten bör informeras inledningsvis att behandlingen endast kommer att pågå under en begränsad tid, och en exakt beskrivning av hur den gradvisa dosnedtrappningen sker. Det är också viktigt att patienten känner till möjligheten för rebound. Ängesten i samband med dessa symptom kan på detta sätt minimeras om symptomen uppträder i samband med att behandlingen avslutas.

Vid andningssvikt ska den förlamande effekten av bensodiazepiner och liknande preparat beaktas (i synnerhet då ångest och agitation kan vara tecken på dekomensation vid andningssvikt, vilket kräver intensivvård).

#### Pediatrisk population

Produkten rekommenderas inte för barn och ungdomar under 18 år. Om behandlingen är nödvändig för barn 6–17 år, bör nytta-riskförhållandet bedömas mycket noggrant, och behandlingen ska vara så kort som möjligt. Inga kliniska prövningar av klidiniumbromid eller klordiazepoxid har gjorts på pediatrisk population.

#### Försiktighetsåtgärder vid användning av klidiniumbromid

Klidiniumbromid är ett antikolinergikum. Försiktighet ska iaktas i följande fall:

- prostataförstoring
- njur- eller leversvikt
- kranskärslsjukdom, arytm, hypertyreos
- kronisk bronkit orsakad av ökad viskositet hos bronkialsekret
- paralytisk ileus, tarmatonni hos äldre patienter, toxisk megakolon.

#### Laktos och sackaros

Preparatet innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Preparatet innehåller sackaros. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas-brist.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### ***Interaktioner med klordiazepoxid***

Ökade CNS-dämpande effekter uppträder sannolikt om Librax används samtidigt med CNS-påverkande läkemedel (t.ex. neuroleptika, lugnande läkemedel, antidepressiva, sömnmedel, analgetika, anestetika, hostläkemedel, sedativa antihistaminer, CNS-påverkande blodtrycksläkemedel och baklofen). Vid användning av euforiframkallande analgetika kan euforin förstärkas, vilket leder till förstärkt psykiskt beroende.

### Barbiturater

Vid överdosering ökar risken för andningssvikt med möjlig dödlig utgång.

### Opioider

På grund av den additiva effekten på centrala nervsystemet ökar samtidig användning av sedativa läkemedel, såsom bensodiazepiner och motsvarande läkemedel, såsom Librax, med opioider risken för sederig, andningsdepression, koma och död. Dosering och samtidig behandlingstid ska begränsas (se avsnitt 4.4).

### Buprenorfin

Substitutionsbehandling med buprenorfin: risken för potentiellt dödlig andningsdepression ökar. Nyttar-riskförhållandet för denna kombination kräver särskild noggrann bedömning. Patienten ska informeras om vikten av att följa den förskrivna doseringen.

### Preparat som blockerar leverenzym

Vissa föreningar (t.ex. ketokonazol, cimetidin) som blockerar leverenzym (i synnerhet CYP450-enzym) kan medföra reducerad eliminering av klordiazepoxid och dess aktiva metaboliter, vilket innebär att dessa verkar kraftigare under en längre tid.

### Alkohol

Bensodiazepiner och alkohol har synergiska effekter. Samtidig användning av båda kan ge oväntat kraftfulla effekter vid precisionskrävande arbete, t.ex. när det gäller körförmåga och användning av maskiner.

### ***Interaktioner med klidiniumbromid***

Biverkningarna av substanser med antikolinerga effekter kan förvärras, vilket lättare ger upphov till urinretention, glaukomexacerbation, förstoppning, muntorrhet m.m.

Läkemedel med antikolinerga effekter ur följande grupper anses vara atropinliknande: antidepressiva, antihistaminer (H<sub>1</sub>-antagonister), läkemedel mot Parkinsons sjukdom, antikolinergika, andra atropinliknande spasmolytika, disopyramid, fentiazinneuroleptika, klozapin och amantadin.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### *Preventivmedel hos män och kvinnor*

På grund av klordiazepoxids genotoxiska potential (se avsnitt 5.3) bör fertila kvinnor använda effektiva preventivmedel under behandlingen och i 7 månader efter avslutad behandling.

Om patienten misstänker att hon är gravid eller planerar att bli gravid, bör hon uppmanas att kontakta sin läkare för att diskutera utsättande av läkemedlet.

Män rekommenderas att använda effektiva preventivmedel och att inte skaffa barn under behandlingen och i 4 månader efter avslutad behandling.

### *Graviditet*

Det finns inga säkerhetsdata för läkemedlet under graviditet hos människa eller om ofarlighet hos djur. Läkemedlet får därför inte användas under graviditet, särskilt inte under den första och sista trimestern av graviditeten, om det inte är absolut nödvändigt.

Vid administrering av läkemedlet av tvingande skäl i slutet av graviditeten eller i höga doser i samband med förlossning har läkemedlet sannolikt farmakologiska effekter för det nyfödda barnet, såsom hypotermi, hypotoni och medelsvår andningssvikt. I slutskedet av graviditeten har barn till mödrar som fått långvarig bensodiazepinbehandling även kunnat utveckla psykiskt beroende och kan uppvisa abstinenssymptom under en postnatal period.

Librax innehåller klidin, varför försiktighet ska iakttas i slutskedet av graviditeten p.g.a. risken för antikolinerga effekter för barnet (mekoniumileus).

### *Amning*

Klidiniumbromid kan reducera mjölkutsöndringen och utsöndras i bröstmjölk samt ge upphov till antikolinerga effekter hos barnet. Också klordiazepoxid kan utsöndras i bröstmjölk. Användning av Librax är därför kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

Utsättning av läkemedlet eller upphörande av amning ska övervägas p.g.a. de möjliga biverkningarna för barnet. Den långa halveringstiden för klordiazepoxid gör att amning inte får återupptas direkt efter utsättning av Librax. Aktiva metaboliter förekommer i plasma så sent som tre veckor efter utsättning.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Librax har en måttlig verkan på körförmågan och förmågan att använda maskiner. Patienter som framför fordon eller använder maskiner ska informeras om risken för sömnhighet. Sederig, amnesi och minskad koncentrationsförmåga och muskelaktivitet kan ha en negativ inverkan på körförmågan och förmågan att använda maskiner. Samtidig användning av andra läkemedel med sedativ effekt ska undvikas (se avsnitt 4.5).

#### 4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna är sederig, yrsel, sömnhighet, ataxi, trötthet och balansstörningar. Biverkningarna är dosberoende och kan hålla i sig i ett dygn till och med efter en enkeldos. Biverkningar förekommer dock i huvudsak under initialfasen av behandlingen, och de avklingar oftast med upprepad dosering. Äldre patienter är särskilt känsliga för CNS-dämpande läkemedel. Förvirring kan i synnerhet förekomma hos äldre med organisk hjärnskada.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad som följer:

- Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )
- Vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )
- Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )
- Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )
- Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

#### Biverkningar klassificerade enligt organklass och frekvens:

Organklass	Frekvens	Biverkning
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	Sällsynta	benmärgsdepression (t.ex. trombocytopeni, leukopeni, agranulocytos, pancytopeni)
<b>Immunsystemet</b>	Ingen känd frekvens	överkänslighet
<b>Metabolism och nutrition</b>	Mindre vanliga	ökad aptit
<b>Psykiska störningar</b>	Ingen känd frekvens	amnesi, hallucinationer, beroende, depression, oro, agitation, irritation, nedsatt medvetandenivå, aggression, vanföreställningar, mardrömmar, psykotiska störningar, avvikande beteende, emotionella störningar, paradoxala läkemedelsreaktioner (t.ex. ångest, sömnstörningar, sömnlöshet, självmordsförsök, självmordstankar)
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Vanliga	sederig, yrsel, sömnhighet, ataxi, balansstörningar, förvirring
	Sällsynta	huvudvärk, vertigo
	Ingen känd frekvens	långsamt tal, gångstörningar, extrapyramidala störningar (t.ex. tremor, rörelsestörningar)
<b>Ögon</b>	Mindre vanliga	minskat tårflöde, störningar i ögats ackommodationsförmåga



<b>Hjärtat</b>	Sällsynta Ingen känd frekvens	synstörningar, t.ex. dubbelseende takykardi, hjärtklappning
<b>Blodkärl</b>	Sällsynta	hypotoni
<b>Andningsvägar, bröstorg och medias tinum</b>	Ingen känd frekvens	andningssvikt, ökad viskositet hos bronkialsekret
<b>Mag-tarmkanalen</b>	Sällsynta	gastrointestinala störningar, förstoppning
<b>Lever och gallvägar</b>	Ingen känd frekvens	gulsot, förhöjda bilirubinvärden, förhöjda transaminasvärden, förhöjda AFOS-värden
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	Sällsynta	hudreaktioner (t.ex. hudutslag, klåda)
<b>Njurar och urinvägar</b>	Sällsynta	urinretention
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>	Sällsynta	störningar i libido, erektionsstörning, menstruationsstörningar
<b>Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället</b>	Mycket sällsynta	dysmenorré
	Vanliga	trötthet
	Mindre vanliga	muntorrhet
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	Ingen känd frekvens	muskelsvaghet, asteni

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälsa- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Precis som med andra bensodiazepiner kan överdosering vara livshotande, i synnerhet när det rör sig om överdosering av flera läkemedel inkluderande CNS-dämpande preparat (inklusive alkohol). I alla överdoseringar ska beaktas att patienten har kunnat ta flera substanser.

#### Kliniska symptom och fynd

Vid lindrig överdosering omfattar symptomen sömnhet, förvirring, letargi, urinretention, muntorrhet, lindrig sömnhet och övergående synstörningar (såsom förstorade pupiller, ackommodationsstörningar i ögonen), hudrodnad och nedsatt gastrointestinal motilitet.

Vid allvarigare överdosering kan symptomen omfatta ataxi, hypotoni, andningsförändringar, takykardi, agitation, förvirring och hallucinationer, delirium, andningsdepression, koma och i mycket sällsynta fall dödsfall.

## Behandling

Vid behandling av överdosering av bensodiazepin används allmänna livsuppehållande åtgärder, inklusive intravenös hydrering och öppnande av luftvägarna.

Administration av flumazenil kan hjälpa vid överdosering av bensodiazepiner. Flumazenil har en bensodiazepinantagoniserande verkan som kan medföra neurologiska besvär (krampanfall), i synnerhet hos epilepsipatienter.

Dessutom vid intensivvård måste särskild uppmärksamhet fästas vid andnings- och kardiovaskulär funktion.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp:

kombinationspreparat med syntetiskt antikolinergikum och antipsykotikum, ATC-kod: A03CA02

#### *Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt*

Klordiazepoxid är ett anxiolytika ur bensodiazepingruppen. Dess farmakologiska egenskaper liknar andra bensodiazepiners och inkluderar således anxiolytisk, sedativ, hypnotisk, kramplösande, muskelavslappnande och amnestisk effekt. Dessa effekter är relaterade till en specifik agonisteffekt på centrala receptorer som tillhör det makromolekulära GABA-OMEGA-receptorkomplexet (sk. BZ1 & BZ2), som modulerar öppnandet av kloridjonkanalen.

Läkemedelsberoende kan förekomma hos djur och människor.

Klidiniumbromid är ett syntetiskt antikolinergikum med en utlösande verkan på spasmer i glatt muskulatur och förebyggande verkan på sekretion.

### **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

#### *Klordiazepoxid*

##### Absorption

Klordiazepoxid absorberas väl. Maximal blodkoncentration uppnås efter 1–2 timmar efter att läkemedlet tagits. Biotillgängligheten vid oral administration är nästan 100 %. Halveringstiden är 6–30 timmar. Jämviktskoncentration uppnås vanligen på tre dygn.

##### Metabolism

Klordiazepoxid metaboliseras till desmetyl-klordiazepoxid och i betydligt lägre grad till den aktiva metaboliten demoxepam. Demoxepam i sin tur metaboliseras till den aktiva metaboliten oxazepam, men i mycket ringa omfattning (mindre än 1 % av administrerad klordiazepoxid metaboliseras till oxazepam).

##### Eliminering

Demoxepam och oxazepam elimineras i urinen. Halveringstiden är 20–24 timmar.

Bensodiazepiner har observerats passera placentan och utsöndras i bröstmjolk.

Jämviktskoncentration av de aktiva metaboliterna uppnås inom 10–15 dygn.

Metabolitkoncentrationerna motsvarar de hos originalsubstansen.

## *Klidiniumbromid*

### Absorption

I likhet med andra kvartära föreningar joniseras klidiniumbromid fullständigt i mag-tarmkanalen, vilket innebär en låg absorptionsgrad. Den sekretionshämmande effekten av klidiniumbromid uppträder inom en timme efter oral administration och håller i sig i upp till tre timmar.

### Distribution

Kvartära kväveföreningar har låg lipidlösighet. De har svårt att passera blod-hjärnbarriären eller placentan eller uppvisar låg ögondistribution. Det är inte känt om klidiniumbromid utsöndras i bröstmjölk.

### Metabolism

Klidiniumbromid metaboliseras i huvudsak till 3-hydroxyalkohol-3-hydroxy-1-metylnuklidbromid.

### Eliminering

Vid oral administration av en engångsdos på 0,3 mg/kg till två vuxna uppvisade 3-hydroxyalkohol-3-hydroxy-1-metylnuklidbromid tvåstegseliminering i urinen. Den initiala halveringstiden var 2,4 timmar medan den terminala halveringstiden var 20 timmar. Ungefär 36 % av den orala dosen eliminerades i urinen inom 7 dagar, varav 90 % under det första dygnet. Ungefär 20–46 % av dosen eliminerades i feces.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

### *Mutagenicitet och tumörigenicitet*

Klordiazepoxid har uppvisat mutagena effekter i de flesta mutagenicitetsprovningar och negativa effekter i *in vitro*-cytogenicitetsprovningar. De negativa effekterna ger stöd för uppfattningen att klordiazepoxid inte har direkt mutagen potential. Klordiazepoxid har visat positiva effekter i *in vivo*-cytogenicitetsprovningar, vilket sannolikt beror på dess metabolism till N-nitrosoklordiazepoxid.

I karcinogenicitetsprovningar på mus observerades ökad tumörstorlek i levern vid höga doser (i synnerhet hos hanar). Hos råttor ökade inte tumörfrekvensen.

### *Reproduktionstoxicitet*

Tills vidare har ingen tydlig teratogen potential av klordiazepoxid upptäckts hos människa. I djurprovningar har senare generationer däremot uppvisat förändringar i urinvägar och könsorgan, lunganomalier och skullmissbildning (hjärna utanför skallen [exencefali], gomspalt), beteendestörningar och neurokemiska förändringar. Risken för missbildning är liten vid terapeutiska doser av bensodiazepiner under tidig graviditet trots att epidemiologiska provningar har indikerat en ökad risk för gomspalt. Det finns några fall av missbildningar och psykisk utvecklingsstörning hos barn med prenatal exponering efter överdosering av och toxicitet för klordiazepoxid.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

laktos  
mikrokristallin cellulosa  
majsstärkelse  
talk  
magnesiumstearat  
sackaros  
risstärkelse  
spraytorkat akaciagummi

gul järnoxid  
indigokarmin  
paraffin, fast  
paraffin, lätt, flytande

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

3 år.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras under 25 °C. Förvaras utom räck- och synhåll för barn.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

30 eller 100 tabletter i glasburk i en pappersförpackning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Viatrix Oy  
Vaisalavägen 2-8  
02130 Esbo

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

4750

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 24.5.1967

Datum för den senaste förnyelsen: 8.5.2008

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

13.10.2023