

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Limbitrol 12,5/5 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää amitriptyliinihydrokloridia, joka vastaa 12,5 mg 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 amitriptyliin – 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 skitsoaffektiivisiä 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.

Muistinmenetykset

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 hypertyreoosi 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 liittyy iäkkäillä potilailla kaatumisten ja siten myös murtumien riski.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosigalaktoosi-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 debrisiiniin 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. Amitriptyliinin on myös havaittu heikentävän efedriinin vaikutuksia.

CYP2D6:n estäjät: Isoentsyymin CYP2D6 toiminta voi estyä useiden lääkeaineiden vaikutuksesta. Näitä ovat esim. neuroleptiset lääkkeet, serotoniinin takaisinoton estäjät, beetasalpaajat ja rytmihäiriölääkkeet. Esimerkkejä voimakkaista CYP2D6:n estäjistä ovat bupropioni, fluoksetiini, paroksetiini ja kinidiini. Nämä lääkeaineet voivat vähentää oleellisesti trisyklisten masennuslääkkeiden aineenvaihduntaa ja suurentaa merkittävästi pitoisuuksia plasmassa. Harkitse TCA:n pitoisuuksien seuraamista plasmasta aina, kun TCA-lääkkeitä annetaan yhdessä sellaisen lääkkeen kanssa, jonka tiedetään olevan voimakas CYP2D6:n estäjä. Amitriptyliinin annoksen säätäminen voi olla tarpeen (katso kohta 4.2). Varovaisuutta suositellaan, jos amitriptyliiniä annetaan samanaikaisesti duloksetiin (CYP2D6:n kohtalainen estäjä) kanssa.

Amitriptyliinin ja muiden sytokromi P450:n isoentsyymin 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 käyttökykyyn (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-valmisteen, 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), proteasiinestäjät,

ergotalkaloidit, erilaiset rohdosvalmisteet (esim. mäkikuisma) ja kalsiumantagonistit (diltiatseemi, verapamiili) voivat myös kilpailla maksan metaboliareiteistä (erityisesti CYP450-entsyyimeistä) 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

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

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.

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 Limbitroliä 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).

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Yleisyys tuntematon
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, itsemurha-ajatukset ¹ , riippuvuus, levottomuus, agitaatio, ärtyneisyys, aggressiivisuus, harhalluudet, psykoottiset tilat,

						tunne-elämän häiriöt, paradoksaaliset reaktiot lääkkeeseen, uni-häiriöt, muistihäiriöt
Hermosto		uneliaisuus päänsärky, sedaatio, ataksia	epilepsia- tyyppiset kouristukset	vapina, muistin- menetyt, perifeerinen neuropatia, ekstrapyra- midaaliset oireet kuten puheen epäselvyys tai dysartria		tasapaino- häiriöt, kierto- huimaus
Silmät		akkommo- daatiohäiriö, näön hämärtyminen	silmänsisäi- sen paineen nousu	kyynelerityk- sen muutokset ja sarveiskalvon mahdollinen vaurioitumi- nen		mustuaisen laajeneminen, kuivasilmäi- syys
Kuulo- ja tasapainoelin			tinnitus			
Sydän		takykardia	arytmiat, sydänkatkos			
Verisuonisto		ortostaattinen hypotensio	hypertensio, huimaus			
Ruoansula- tuselimistö	suun kuivu- minen, ummetus		hapan tai metallin maku suussa, suutulehdus, oksentelu, pahoinvointi	hammas- karies, paralyttinen ileus		ripuli
Maksa- ja sappi			hepatiitti	kolestaattinen keltaisuus		
Iho ja ihonalainen kudos			nokkosihot- tuma, kutina, angioedeema	valoherkkyys		ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos		lihasheikkous				
Munuaiset ja virtsatiet			virtsa- retentio, inkontinenssi			
Sukupuoli- elimet ja rinnat			kivesten suurenemi- nen, gyneko- mastia, galaktorrea, seksuaalinen dysfunktio			

Monet amitriptyliinin ja sen kaltaisten trisyklisen masennuslääkkeiden haittavaikutukset, kuten suun kuivuminen, ummetus, virtsa-
retentio, näön hämärtyminen ja akkommodaatiohäiriöt, silmänsisäisen paineen nousu ja

hypertemia, johtuvat niiden antimuskariinivaikutuksista. 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 vuotiailla SSRI- tai trisyklisiä 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-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9. Yliannostus

Limbitrol sisältää kahta vaikuttavaa ainetta, klooridiatsepoksidia (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 kuivuus, 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.

Sydänoireet: Rytmihäiriöt (kammiooperäiset takyarytmit, kääntyvien kärkien takykardia, kammiovärinä). EKG:ssa näkyy luonteenomaisesti pidentynyt PR-väli, QRS-kompleksin leveneminen, pidentynyt QT-aika, T-aallon latistuminen tai inversio, ST-välin vajoama ja eriaisteisia johtumishäiriöitä aina sydänpysähdykseen. QRS-kompleksin leveneminen korreloi yleensä hyvin toksisuuden vaikeusasteen kanssa akuutissa yliannostuksessa. Sydämen vajaatoiminta, hypotensio, kardiogeeninen sokki. Metabolinen asidoosi, hypokalemia, hyponatremia. Markkinoille tulon jälkeen tehdyssä seurannassa ja kirjallisuudessa on raportoitu tapauksia, joissa amitriptyliinin yliannostus on aiheuttanut Brugadan oireyhtymän ilmenemisen ja Brugadan EKG-muutoksia (BEP).

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.

Amitriptyliinin yliannostuksella voi olla vakavia seurauksia lapsille. Lapset ovat erittäin alttiita koomalle, kardiotoxisuudelle, hengityslamalle, kouristuskohtauksille, hyponatremialle, letargialle, sinustakykardialle, uneliaisuudelle, pahoinvoinnille, oksentelulle ja hyperglykemialle.

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 trisyklisten 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 psykenlääkkeiden 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 desmetyyliidiatsepaamiksi.

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 voi 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) LD₅₀-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 siedettävyydetutkimuksien 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 epänormaalista 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 Kestoaika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

30 ja 100 kapselia.
Lasipullo, pahvikotelo, pakkausseloste. Pakkaukset sisältävät silikageeliä kuivausaineena.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Viatris Oy
Vaisalantie 2-8
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

23.6.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Limbitrol 12,5/5 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En kapsel innehåller amitriptylinhydroklorid motsvarande 12,5 mg amitriptylin och 5 mg kloridiazepoxid.

Hjälpämne med känd effekt

En kapsel innehåller 110 g laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård, grön/röd, diameter ca 5 mm, längd ca 14 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Lindriga depressionstillstånd samt sömnlöshet förknippad med lindriga depressioner.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Behandlingstiden ska vara så kort som möjligt och behandlingen ska initieras med en så låg dos som möjligt och dosen ska ökas gradvis tills optimal behandlingseffekt uppnås. Doseringen anpassas individuellt. Högsta dos får inte överskridas.

Vuxna

Till patienter i öppenvård 1–2 kapslar 1–3 gånger dagligen. Huvuddelen av dosen rekommenderas tas på kvällen. Dosen kan fördubblas för patienter som är i sjukhusvård.

Pediatrisk population

Limbitrols säkerhet och effekt i behandling av barn under 18 år har inte fastställts, varför behandling med Limbitrol inte rekommenderas för barn.

Äldre och patienter i dåligt skick, patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion och patienter med andningssvikt

Då läkemedlet ges till äldre eller patienter i dåligt skick eller patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion ska försiktighet iaktas, eftersom metaboliseringen i dessa patientgrupper är långsammare än vanligt och känsligheten för läkemedlets biverkningar större än vanligt. Dosen ökas småningom enligt svar och tolerabilitet. En lägre dos rekommenderas också till patienter som har en långvarig andningssvikt, då det finns en risk för andningsförlamning förknippad med behandlingen.

Administreringsätt

Limbitrol-kapslarna ska sväljas hela med rikligt mängd vätska.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna, andra benzodiazepiner eller tricykliska antidepressiva läkemedel eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Myasthenia gravis
- Nyligen genomgången hjärtinfarkt
- Retledningsstörningar i hjärta
- Akut alkohol-, barbiturat- eller opiatförgiftning eller förgiftning orsakad av andra substanser som förlamar det centrala nervsystemet
- Svår andningssvikt
- Sömnapné
- Svårt nedsatt leverfunktion
- Samtidig användning med MAO-hämmare eller användning inom 14 dygn efter användning av MAO-hämmare. En paus på ett dygn räcker då patienten har slutat använda reversibel MAO-hämmare (t.ex. selegilin, moklobemid) (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Tricykliska antidepressiva läkemedel – även amitriptylin – har rapporterats kunna orsaka EKG-förändringar (förlängning av QT) och rytmstörningar (t.ex. torsades de pointes) och sinustakykardi, främst vid användning av höga doser. Särskild försiktighet ska iaktas då Limbitrol ges till patient som har hjärt- och kärlsjukdomar, hjärtinsufficiens eller rytmstörningar. Om möjligt ska behandling med Limbitrol utsättas under flera dagar före elektiv kirurgi.

Användning av amitriptylin rekommenderas inte till patienter med urinretention. Prostatahypertrofi patienters urineringssvårigheter kan förvärras till urinretention.

Särskild försiktighet ska iaktas då Limbitrol ges till patienter med glaukom med trång kammarvinkel, då amitriptylin kan utlösa akut glaukom hos dessa patienter.

Limbitrol kan förvärra schizofrenisymtomen hos patienter som har schizofreni eller schizoaffektivt syndrom. Tidigare neuroleptbehandling av dessa patienter får inte avbrytas.

Amitriptylin kan hos epilepsipatienter sänka anfallströskeln varför de ska följas särskilt noggrant.

Under långvarig behandling med Limbitrol ska blodbilden följas regelbundet.

Användning av amitriptylin rekommenderas inte om patienten har pylorusstenos, paralytiskt ileus, akut delirium, predeliröst tillstånd eller chock.

Risker orsakade av samtidig användning av opioider

Samtidig användning av Limbitrol och opioider kan orsaka sedation, andningsförlamning, koma och död. På grund av dessa risker kan sedativa läkemedel, såsom benzodiazepiner och motsvarande läkemedel såsom Limbitrol endast ordineras till sådana patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är lämpliga. Om beslut fattas att ordinera patienten Limbitrol samtidigt med opioider kan en dos med minsta verkan ordineras och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt (se även de allmänna dosrekommendationerna i avsnitt 4.2).

Patienten ska följas noga för tecken på andningsförlamning och sedering. Det rekommenderas starkt att patienten och dennes närstående uppmanas att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Serotonergt syndrom

Samtidig administrering av Limbitrol och opioider (såsom buprenorfin) kan leda till serotonergt syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd (se avsnitt 4.5).

Om samtidig behandling med opioider är kliniskt motiverad, rekommenderas noggrann observation av patienten, särskilt vid behandlingsstart och vid dosökningar.

Symtom på serotonergt syndrom kan vara förändrad psykisk status, autonom instabilitet, neuromuskulära avvikelser och/eller gastrointestinala symtom.

Om serotonergt syndrom misstänks ska dosminskning eller utsättning av behandlingen övervägas, beroende på symtomens svårighetsgrad.

Självmod/suicidtankar eller förvärring av depression

Med depression förknippas ökad risk för suicidtankar, självskadebeteende och självmord (händelser förknippade med självmord). Denna självmordsrisk kvarstår tills det sker en märkbar förbättring av sjukdomen. Då det kanske inte sker någon förbättring under de första veckorna från initieringen av behandlingen ska patienten noga följas tills förbättring sker. På basen av klinisk erfarenhet vet man att självmordsrisken ökar under det första skedet av sjukdomsförbättringen.

Patienter som tidigare haft självmordstankar eller -beteende eller som i betydande grad haft tankar som förknippas med självmord innan initieringen av behandlingen har större risk för självmordstankar och -försök, och de ska iaktas särskilt under behandlingen. En metaanalys som gjorts av placebokontrollerade antidepressiva läkemedelsprövningar med psykiatriska vuxna patienter visade att patienter under 25 år som fått antidepressiva läkemedel hade en ökad risk för självmordsbeteende jämfört med dem som fått placebo. Patienter med risk ska följas noga, särskilt under behandlingens början och i samband med doseringsförändringar. Patienterna (och deras vårdare) ska fästa uppmärksamhet på eventuell förvärring av depressionen, ökat självmordsbeteende eller ökade suicidtankar eller konstigt uppträdande. Om detta uppträder ska läkarvård omedelbart uppsökas.

Tolerans

Benzodiazepinernas hypnotiska effekter kan försvagas något under några veckors upprepad användning.

Beroende

Användning av benzodiazepiner kan leda till fysiskt och psykiskt beroende. Risken för beroende växer då dosen ökas och behandlingstiden förlängs och den är särskilt stor hos patienter som har missbrukat alkohol eller läkemedel. Därför ska läkemedlet inte ordineras till droganvändare eller alkoholister. Missbruk av benzodiazepiner har rapporterats.

Abstinenssymtom och rebound-reaktioner

Om patienten blir fysiskt beroende kan plötsligt avslutande av behandlingen orsaka abstinenssymtom. Symtom vid avslutning av användningen av benzodiazepiner är huvudvärk, muskelsmärta, ångest, nervositet, depression, sömnstörningar, rastlöshet, förvirring, agitation, svettning samt rebound-effekt, dvs. symtomen som lett till benzodiazepinbehandlingen uppträder starkare än förr. Det kan vara svårt att skilja dessa symtom från symtomen som läkemedlet ursprungligen ordinerats för.

I svåra fall kan följande symtom uppträda: derealisation, depersonalisation, hyperakusi, tinnitus, domning osv stickningar i extremiteterna, överkänslighet för ljus, ljud och beröring, dyskinesi, kräkning, hallucinationer och kramper. Kramper kan vara allmännare hos patienter som tidigare haft krampanfall eller som använder kramptröskelnedsättande läkemedel, t.ex. antidepressiva läkemedel.

Om långverkande benzodiazepin (såsom kloridiazepozid) byts ut mot kortverkande benzodiazepin ska det göras försiktigt med iakttagande av möjligheten för abstinenssymtom.

Behandlingstid

Behandlingen ska vara så kort som möjligt (se avsnitt 4.2), i behandling av sömnlöshet under 4 veckor, inklusive den gradvisa avslutningen av behandlingen. Det är inte lämpligt att fortsätta med medicineringen längre än detta utan en ny bedömning av tillståndet.

I början av behandlingen ska patienten informeras om att medicineringen är temporär och att doseringen minskas gradvis. Det är bra att patienten är medveten om rebound-effekten, dvs. att symtomen kan återkomma då medicineringen avslutas. Därmed kan ångesten som orsakas av att symtomen uppträder minimeras.

Förlust av minnet

Anterograd amnesi och försvagat minne har rapporterats i samband med användning av benzodiazepiner. Risken för anterograd amnesi ska beaktas om det är sannolikt att läkemedlets verkningstid är längre än den tid som

patienten ämnar sova. Patienten bör se till att han/hon kan sova utan avbrott tillräckligt länge för att läkemedlets verkan ska kunna upphöra (t.ex. 7–8 timmar).

Paradoxala reaktioner

Ibland rapporteras paradoxala reaktioner, såsom rastlöshet, agitation, irritabilitet, aggressivitet, vanföreställningar, raserianfall, mardrömmar, hallucinationer, psykoser, osakligt beteende och andra biverkningar förknippade med beteende under användning av benzodiazepiner. Om sådana uppträder ska användningen av läkemedlet stoppas. Dessa reaktioner kan vara sannolikare hos barn och äldre.

Malignt neuroleptisyndrom

I samband med användning av amitriptylin har ett möjligen livshotande syndrom liknande malignt neuroleptisyndrom rapporterats.

Särskilda populationer

Försiktighet ska iakttas i behandlingen av äldre patienter samt patienter som har organisk hjärnskada, kronisk andningssjukdom, nedsatt funktion av lever eller njure eller vars allmäntillstånd är dåligt (se avsnitt 4.2). Patientens tillstånd och vid behov levervärden ska följas ordentligt. Limbitrol får inte användas om patienten har svårt nedsatt leverfunktion för benzodiazepiner kan orsaka encefalopati (se avsnitt 4.3).

Benzodiazepiner rekommenderas inte vid primärvård av psykotiska sjukdomar. Vid användningen av benzodiazepiner ska särskild försiktighet iakttas om patienten har missbruk av alkohol eller droger i amnesin. Särskild försiktighet är även nödvändig i behandlingen av ataxipatienter och paranoidea patienter.

Försiktighet är av nöden om patienten har hypertyreos eller om han/hon använder sköldkörtelhormoner eller tyreostater (risk för rytmstörningar) (se avsnitt 4.5).

Vid behandling av diabetespatienter ska noteras att behandling med Limbitrol kan minska glukoshalten i blodet.

På grund av den muskelavslappande verkan finns det hos äldre patienter en risk för fall och därmed frakturer som är förknippad med behandlingen.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning av Limbitrol och MAO-hämmare kan orsaka allvarliga och livshotande biverkningar, såsom, hypertensiv kris, hypertermi och krampanfall. Mellan Limbitrol-medicinering och tidigare medicinering med MAO-hämmare ska en paus på 1–2 veckor hållas. En paus på ett dygn är tillräckligt då patienten har slutat använda reversibel MAO-hämmare (t.ex. selegilin, moklobemid) och börjar använda ett tricykliskt antidepressivt läkemedel.

Amitriptylin kan hämma guanetidins, betanidins, klonidins och debrisoikins blodtrycksnedsättande verkan.

Limbitrol kan förhöja antikolinergikas effekt.

Tricykliska antidepressiva läkemedel kan förstärka sympatomimetiska läkemedels, främst direktverkande adrenalins och noradrenalins pressoreffekt. Bedövningsmedel som innehåller adrenalin och tricykliska antidepressiva läkemedel har inte konstaterats ha farliga interaktioner i klinisk användning. Man bör dock vara noga med att inte i misstag ge bedövningsmedel intravenöst. Interaktioner (t.ex. tillsammans med isoprenalin och adrenalin) som överförs via beta-receptorstimulering kan leda till förhöjd risk för rytmstörningar. Amitriptylin har även observerats försvaga efedrins effekter.

CYP2D6-hämmare: Isoenzymet CYP2D6 kan hämmas av en rad olika läkemedel, t.ex. neuroleptika, serotoninåterupptagshämmare, betablockerare och antiarytmika. Exempel på starka CYP2D6-hämmare inkluderar bupropion, fluoxetin, paroxetin och kinidin. Dessa läkemedel kan åstadkomma en kraftigt reducerad TCA-metabolism och en påtaglig ökning av plasmakoncentrationer. Överväg att övervaka plasmanivåer av tricykliska antidepressiva medel vid samtidig administrering med ett annat läkemedel som man vet är starkt

CYP2D6-hämmande. Dosjustering av amitriptylin kan vara nödvändig (se avsnitt 4.2). Försiktighet rekommenderas vid samtidig administrering av amitriptylin med duloxetin, som är en måttlig CYP2D6-hämmare.

Samtidig användning av amitriptylin och andra cytokrom P450:s isoenzym CYP2D6 hämmare kan märkbart försvaga metabolismen av tricykliska antidepressiva läkemedel och öka plasmakoncentrationerna av dem. Även HIV-proteashämmare kan höja plasmakoncentrationerna av tricykliska antidepressiva läkemedel.

Barbiturater, orala preventivmedel och andra läkemedels om inducerar CYP450-enzym, såsom rifampicin och några epilepsiläkemedel kan orsaka ökad metabolism av tricykliska antidepressiva läkemedel, vilket kan resultera i sänkta plasmanivåer och reducerat antidepressivt svar.

Cimetidin, metylfenidat, antipsykotiska medel och kalciumblockerare kan försvaga metabolismen av tricykliska antidepressiva läkemedel, varvid plasmanivåerna ökar och biverkningar kan uppträda mera än vanligt.

Hos patienter som använder tyreosläkemedel kan svaret till tricykliska antidepressiva läkemedel förbättras och liotyronin har i vissa fall använts för att åstadkomma denna effekt hos patienter vars depression inte har svarat på behandling. Samtidig användning av tricykliska antidepressiva läkemedel och sköldkörtelhormon eller tyreostater kan emellertid orsaka rytmstörningar i hjärtat.

Läkemedel som ger förlängt QT-intervall, såsom kinidin, antihistaminerna astemizol och terfenadin, vissa antipsykotiska medel (särskilt pimozid och sertindol), cisaprid, halofantrin och sotalol, kan ge ökad risk för kammарarytmi vid samtidig behandling med tricykliska antidepressiva läkemedel. Interaktionen kan förvärras om ämnet som orsakar interaktionen (såsom kinidin eller vissa antipsykotiska medel) försvagar även metabolismen av tricykliska antidepressiva läkemedel, varvid också amitriptylins andra effekter kan förstärkas.

I sällsynta fall har biverkningar, bl.a. hypertension och dyskinesi, som förknippats med samtidig användning av tricykliska antidepressiva läkemedel och levodopapreparat, rapporterats.

Amitriptylin kan förlänga protrombintiden för patienter som använder antikoagulantia.

Hyperpyrexia har rapporterats när tricykliska antidepressiva läkemedel använts tillsammans med antikolinergika och antipsykotiska läkemedel. Detta har uppträtt speciellt på heta sommardagar.

Alkohol och läkemedel som inverkar på centrala nervsystemet, såsom antipsykotiska läkemedel, epilepsiläkemedel, lugnande medel, anxiolytika, antidepressiva läkemedel, sömnmedel, eufori-framkallande analgetika, generella anestetika och sedativa antihistaminer kan förstärka psykoaktiva läkemedels, även Limbitrols, effekt. Bl.a. den sedativa effekten och därmed effekterna på förmågan att framföra fordon och använda maskiner (se avsnitt 4.7) samt risken för andningsförlamning kan öka. Vid användning av eufori-framkallande analgetika kan euforin förstärkas, vilket leder till förstärkt psykiskt beroende.

Opioider

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

Samtidig användning av opioider ökar risken för serotonergt syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd (se avsnitt 4.4).

Vissa läkemedel, såsom antibiotika (erytromycin och övriga makrolider, kloramfenikol, isoniazid), fungicider (ketokonazol och dess analoger), vissa serotoni återupptagningshämmare (fluoxetin, paroxetin), proteashämmare, ergotalkaloider, olika örtmediciner (t.ex. johannesört) och kalciumantagonister (diltiazem, verapamil) kan också konkurrera om metabolismvägar i levern (speciellt av CYP450-enzymerna) och därmed förstärka effekterna av benzodiazepin, såsom sedering.

Samtidig användning av preventivmedel eller disulfiram kan accentuera och förlänga effekten av kloridiazepoxid.

Kloridiazepoxid kan förstärka effekten av muskelrelaxantia.

Natriumvalproat och valpromid kan öka plasmakoncentrationen av amitriptylin. Klinisk uppföljning rekommenderas därför.

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 eller begränsad mängd data från användning av Limbitrol i gravida kvinnor. Man vet dock att klordiazepoxid, amitriptylin och vissa av deras metaboliter passerar moderkakan. Limbitrol får inte användas under graviditet, särskilt inte under den första och sista trimestern av graviditeten, om det inte är absolut nödvändigt. Om användning av Limbitrol önskas under graviditet ska man överväga om den förväntade nyttan är större än den eventuella risk som fostret eventuellt utsätts för.

Amitriptylin har i djurförsök samt i enskilda rapporter om användning i människa förknippats med reproduktionstoxicitet, men säkert orsakssamband har inte visats (se avsnitt 5.3). Bl.a. andningsdepression samt neurologiska symtom, såsom stelhet, ryckningar och kramper har förknippats med användning av tricykliska antidepressiva läkemedel.

Fastän man vet att övriga benzodiazepiner är erotogena, har klordiazepoxids teratogenicitet hos människa inte fastställts. I djurförsök har erotogena effekter observerats. Om klordiazepoxid av trängande orsaker måste användas i stora doser under graviditetens slutskede eller under förlossningen, kan man förvänta att barnet får symtom, bl.a. hypotermi, hypoteni och måttlig andningsförlamning, vilka orsakas av läkemedlets farmakologiska effekt. I slutskedet av graviditeten har barn till mödrar som fått långvarig benzodiazepinbehandling även kunnat utveckla psykiskt beroende och kan uppvisa abstinenssymtom under en postnatal period.

Administration av stora doser klordiazepoxid just innan förlossningen eller under den kan orsaka den nyfödda hypotermi, hypoteni, lindrig andningsförlamning och svag sugförmåga (s.k. dibarns sugsyndrom). I några fall har man även observerat i barn som utsatts för klordiazepoxidöverdosering eller -förgiftning missbildningar och intellektuell utvecklingsstördhet.

Halveringstiden för klordiazepoxid är hos nyfödda ca 20 % längre än hos vuxna.

Amning

Limbitrol får inte användas under amning. Klordiazepoxid utsöndras i bröstmjolk, amitriptylin utsöndras inte i kliniskt signifikanta mängder i bröstmjolk.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Limbitrol kan orsaka sedering, amnesi, försämrade koncentrationsförmåga och muskelfunktion. Läkemedlet kan därför ha en märkbar effekt på förmågan att köra bil och använda maskiner, särskilt i samband med bruk av alkohol och brist på sömn (se avsnitt 4.5).

4.8 Biverkningar

I början av behandlingen kan övergående trötthet samt antikolinerga effekter förekomma (torr mun, förstoppning, urinretention och dimsyn), som står i förhållande till dosen. Dessa biverkningar är förhållandevis allmänna och de observeras före effekten mot depression uppträder. De försvinner ofta då behandlingen fortsätter eller doseringen minskas. Sömnighet, sedering, muskelsvaghet och ataxi är även vanliga biverkningar. Följande biverkningar har rapporterats hos patienter som har använt Limbitrol eller något av de två aktiva ämnena ensamt eller andra läkemedel av mycket liknande typ.

Biverkningarna har klassificerats i grupper enligt följande frekvens:

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).

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet				agranulocytos, benmärgsdepression, trombocytopeni, leukopeni, purpura, eosinofili, neutropeni		
Immunsystemet					överkänslighet	
Endokrina systemet				inadekvat ADH-sekretion, SIADH		
Metabolism och nutrition			ökad aptit och viktökning, förändringar i blodsockret	aptitlöshet och viktnedgång, svettning, hypertermi		
Psykiska störningar			depression förvirring och delirium, särskilt hos äldre, mani, hypomani, beteendestörningar	hallucinationer		ångest, självmordsförsök, suicidtankar ¹ , beroende, rastlöshet, agitation, irritabilitet, aggressivitet, vanföreställningar, psykotiska tillstånd, känslomässiga störningar, paradoxala reaktioner på läkemedlet, sömnstörningar, minnesstörningar
Centrala och perifera nervsystemet:		sömnighet huvudvärk, sedering, ataxi	epileptiska krampanfall	tremor, minnesförlust, perifer neuropati, extrapyramidala symtom såsom otydligt		balansstörningar, vertigo

				tal eller dysartri		
Ögon:		ackommodationsstörning, dimsyn	ökat tryck i ögat	förändring i tårflödet och möjlig skada på hornhinnan		vidgade pupiller, torra ögon
Öron och balansorgan			tinnitus			
Hjärtat		takykardi	arytmier, hjärtblock			
Blodkärl		ortostatisk hypotension	hypertension, svindel			
Magtarmkanalen	torr mun, förstoppning		sur eller metallsmak i munnen, inflammation i munnen, kräkningar, illamående	tandkaries, paralytisk ileus		diarré
Lever och galla			hepatit	kolestatisk gulhet		
Hud och subkutan vävnad			nässelfeber, klåda, angioödem	ljuskänslighet		hudutslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv		muskelsvaghet				
Njurar och urinvägar			urinretention, inkontinens			
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			förstorade testiklar, gynekomasti, galaktorré, sexuell dysfunktion			

Många biverkningar av amitriptylin och liknande tricykliska antidepressiva läkemedel, såsom torr mun, förstoppning, urinretention, dimsyn och ackommodationsstörningar, ökat tryck i ögonen och hypertemi, beror på deras antimuskarinerffekter. Sömnighet, sederig, muskelsvaghet och ataxi är benzodiazepinernas vanligaste biverkningar. Dessa biverkningar reduceras vanligen då behandlingen fortsätter och beror på förlamning av centrala nervsystemet.

Hjärtinsufficiens:

Tidigare hjärtinsufficiens kan försvåras.

Klasseffekt:

Epidemiologiska undersökningar, som gjorts i huvudsak på över 50 år gamla patienter som använder SSRI- eller tricykliska antidepressiva läkemedel, har visat ökad risk för benbrott. Verkningsmekanismen för ökad risk för benbrott är inte känd.

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. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

4.9. Överdoser

Limbitrol innehåller två aktiva substanser, klordiazepoxid (benzodiazepin) och amitriptylin (tricykliskt antidepressivt läkemedel). Båda kan orsaka förgiftningssymtom. Det tricykliska antidepressiva läkemedlet har en större betydelse som orsak till toxicitet.

Symtom och fynd

Symtomen kan utvecklas långsamt och småningom eller plötsligt och oväntat. Symtomen under de första timmarna är sömnhet eller irritabilitet, rastlöshet och hallucinationer, vidgade pupiller, takykardi, urinretention, torkade slemhinnor, långsam motilitet i tarmen, krampanfall och feber. Sedan utvecklas en akut begynnande förlamning av centrala nervsystemet. Efter detta kan stupor uppträda som möjligen leder till djup koma och andningsförlamning. Förvirring, upprördhet, hallucinationer och ataxi kan upprepas då patienten vaknar.

Hjärtssymtom: Rytmsrörningar (ventrikulära takyarytmier, torsade de pointes, ventrikelflimmer). EKG:t utmärks av förlängt PR-intervall, breddat QRS-komplex, QT-förlängning, flack eller inverterad T-våg, sänkt ST-segment och varierande grader av hjärtblock som övergår i hjärtstillestånd. QRS-komplexets breddande korrelerar vanligtvis väl med toxicitetens svårighetsgrad efter en akut överdos. Hjärtsvikt, hypotoni, kardiogen chock. Metabol acidosis, hypokalemi, hyponatremi. Fynd av Brugadas syndrom och EKG med Brugadamönster vid överdosering av amitriptylin har rapporterats i litteraturen och genom övervakningen efter läkemedlets introduktion på marknaden.

Överdoser av tricykliska antidepressiva läkemedel kan leda till döden. Överdoser av benzodiazepiner kan i svåra fall orsaka ataxi, muskeltoni, hypotoni, hypotension och andningsförlamning, sällan koma och mycket sällan död.

Överdoser av amitriptylin hos barn kan få allvarliga konsekvenser. Barn är särskilt känsliga för koma, hjärttoxicitet, andningsdepression, krampanfall, hyponatremi, letargi, sinustakykardi, dåsigheit, illamående, kräkningar och hyperglykemi.

Behandling.

I alla överdoseringar ska beaktas att patienten har kunnat ta flera substanser. Absorptionen av läkemedlen kan man försöka hindra med hjälp av aktivt kol eller magsköljning inom en timme efter att läkemedlet tagits. På grund av ökad risk för krampanfall är aktivt kol ett lämpligare alternativ än magsköljning. Om det är fråga om en svår förgiftning eller om skyddsreflexerna har försvagats ska patienten först intuberas. Om man vill försnabba elimineringen av läkemedlet (sekundär dekontaminering), kan administrering av aktivt kol i delar per os visa sig effektivare då det gäller vissa tricykliska antidepressiva läkemedel. Hemodialys försnabbar inte eliminering.

Särskild uppmärksamhet måste fästas vid cirkulations- och andningsorganen. EKG-uppföljning av hjärtfunktionen måste påbörjas genast.

Om patienten är i koma eller har andningsinsufficiens: Intubering och mekanisk ventilering.

pH-värdet i venblodet kan höjas med hyperventilering endast om patienten inte samtidigt får bikarbonat (massiv risk för alkalos).

Om patienten får krampanfall ges benzodiazepin i en ven. Administrering av flumatsenil (specifik antidot för benzodiazepiner) är kontraindicerat för kombinationssubstansen innehåller ämnen som utsätter för kramper och administreringen av flumatsenil skulle försvaga benzodiazepins antikonvulsiva effekt.

Användning av pyridostigmin och fysostigmin vid behandling av perifera centrala antikolinerga symtom är kontraindicerat för de verkar på hjärtat.

Uppföljning under minst 48 timmar är nödvändigt.

Kardiovaskulär och respiratorisk funktion ska följas noga. Om krampanfall uppträder ska de hellre behandlas med inhalationsanestetikum än med barbiturater. Patienterna ska övervakas i minst 48 timmar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Kombinationsläkemedel av antidepressiva och andra psykiska läkemedel
ATC-kod: N06CA01

Limbitrols aktiva innehållsämnen, klordiazepoxid och amitriptylin, kompletterar varandra vid behandlingen av depression som förknippas med ansenlig ångest.

Amitriptylin är ett tricykliskt antidepressivt läkemedel. Karakteristiskt för dess effekt är förbättring av humöret samt lindring av andra depressionssymtom. Effekten tar vid i allmänhet först med flera dagars fördröjning. Amitriptylins verkningsmekanism är tillsvidare inte noga känd men dess antidepressiva verkan bedöms närmast bero på att den förhindrar återtagningen till de ifråga varande nervändorna av de biogenetiska aminerna (aminhypotes) som frigörs.

Klordiazepoxid är en benzodiazepin, som har en sederande, affektlugnande och axolytisk effekt, som börjar redan från den första dosen. Denna läkemedelsgrupps typiska verkningsmekanism grundar sig närmast på accentueringen av den GABA-förmedlade inhibitoriska nervfunktionen. I kombinationspreparaten lindrar klordiazepoxid ångest, nervositet och upprördhet. Dessa symtom har sett från den depressiva patientens synpunkt en stor betydelse främst då det gäller behandlingen.

5.2. Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Amitriptylin som finns i Limbitrol absorberas snabbt i tarmen. Oförändrad amitriptylins toppkoncentration i plasma uppnås på ca sex timmar. I överdoseringsfall kan upptagningen av amitriptylin saktas ned genom att förhindra tarmens peristaltik. Amitriptylins biotillgänglighet är bara ca 45 %, vilket beror på dess kraftiga första passagemetabolism i levern.

Klordiazepoxid, som finns i det genom munnen tagna Limbitrol, absorberas lätt och det har en nästan total systemisk biotillgänglighet. Toppkoncentrationen i plasma uppnås i allmänhet på 2–4 timmar.

Distribution

Amitriptylins steady state distributionsvolym är 14 l/kg och klordiazepoxids 0,3–0,4 l/kg. Både amitriptylin och klordiazepoxid binds till plasmans proteiner till ca 95 procent. Vardera aktiva substansen samt deras metaboliter passerar genom blodhjärnbarriären och moderkakan samt utsöndras i någon mån också i bröstmjölk.

Koncentrationen av amitriptylin, klordiazepoxid eller deras aktiva metaboliter i plasma har inte konstaterats korrelera direkt med de kliniska effekterna. Amitriptylins steady state koncentrationer i plasma var ca 10–70 ng/ml och klordiazepoxids ca 200–100 ng/ml efter en två veckor lång Limbitrol-tablettbehandling, där amitriptylins genomsnittliga dygnsdoser var 50–80 mg och klordiazepoxids 20–30 mg.

Metabolism

Både amitriptylin och klordiazepoxid demetyleras och hydroxileras i levern i hög grad. Amitriptylins viktigaste farmakologiskt aktiva metabolit som förekommer i blodet är nortriptylin. Dessutom förekommer 10-hydroxynortriptylin och 10-hydroxiamitriptylin. Största delen av klordiazepoxiden förändras farmakologiskt till de aktiva metaboliterna desmetylklordiazepoxid, demoxepam och desmetyldiazepam.

Eliminering

Amitriptylins genomsnittliga elimineringshalveringstid är 15 timmar men den varierar i hög utsträckning. Klordiazepoxids genomsnittliga elimineringshalveringstid är ca 10 timmar. Amitriptylin utsöndras i urin huvudsakligen som fria eller konjugerade metaboliter, men ca 5 % av dosen utsöndras oförändrad. Under 1 % av klordiazepoxid utsöndras oförändrad i urin.

Farmakokinetiken i särskilda grupper

Hos äldre eller patienter med lever- eller njurskador kan en eller flera farmakokinetiska funktioner eller en med metabolismen av främmande ämnen förknippad funktion vara nedsatta. Hos sådana patienter kan koncentrationerna

av de aktiva substanserna och de aktiva metaboliterna minska eller öka och/eller den farmakologiska effekten som åstadkoms för en viss dos Limbitrol kan antingen försvagas eller fördröjas eller å andra sidan förstärkas eller förlängas, beroende på omständigheterna.

5.3. Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut och subakut toxicitet: Amitriptylin- och klordiazepoxidkombinationens (förhållandet 2,5:1) Ld_{50} -värde i möss är 216 mg/kg, i råttor 486 mg/kg och i kaniner 393 mg/kg. Värdena är ca 200-faldiga jämfört med den genomsnittliga terapeutiska dosen. Därför anses risken för toxicitet vara mycket liten. På basen av tolerabilitetsundersökningar utförda med råttor är Limbitrol vältolererat. Vid mycket stora doser observerades tydlig försämring av allmäntillståndet. En subakut toxicitetsundersökning gjordes med råttor och hundar. I råttor som fått stora doser förekom i någon mån fällning av leverns fettämnen utan tecken på onormal leverfunktion. Effekterna som observerades hos hundar som fått stora doser var mydrias, övergående kräkningar, långsam pupillreaktion för ljus och sedering. Vid mindre doser förekom hyperaktivitet. Bevis på histopatologiska förändringar som orsakats av Limbitrol erhöles inte i undersökningarna. På basen av undersökningsresultaten och den omfattande kliniska erfarenheten kan toxicitetsrisken för människa anses vara liten.

Reproduktionstoxicitet: I reproduktionsundersökningar med djur har observerats fostertoxicitet och teratogenicitet då amitriptylin eller kombinationen av amitriptylin och klordiazepoxid har getts i mycket stora doser, delvis i toxiska doser till honan.

Karsinogenicitet, mutagenicitet: Resultat från *in vivo*- och *in vitro*-undersökningar med klordiazepoxid tyder på klar mutagenicitet, men i liknande testsystem fick man också negativa fynd. De positiva fyndens betydelse är fortfarande oklar. I försök med råttor och mus har inte klordiazepoxid konstaterats vara karcinogen. Amitriptylins mutagenicitet har inte studerats tillräckligt. I undersökningar som gjorts tillsvidare har man inte observerat märkbar mutagenicitet sett ur substansens användningssynpunkt. Långtidsundersökningar gällande karcinogenicitet har inte gjorts för amitriptylin.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat

Majsstärkelse

Talk

Magnesiumstearat

Kapselns skal:

Gelatin

Erytrosin (E127)

Indigokarmin (E132)

Gul järnoxid (E172)

Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i under 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

30 och 100 kapslar.

Glasflaska, kartonglåda, bipacksedel. Förpackningarna innehåller silica gel som torkmedel.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Viatris Oy
Vaisalavägen 2-8
02130 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5236

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14 februari 1968

Datum för den senaste förnyelsen: 03 februari 2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

23.6.2022