

## 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 hypersekreetion, hypermotiliteetin, ripulin, koliitin, gastriitin, duodeniitin, vatsa- tai pohjukaissuolihaavan 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 pienentämisjakso) (ks. kohta 4.4).

Joissain tapauksissa hoidon jatkaminen suosituskestoja 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, annostuksen pienentäminen esimerkiksi puoleen on suositeltavaa. (Ks. kohta 4.3).

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

Iäkkäiden ja munuaisten ja maksan vajaatoimintapotilaiden 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 kuluva 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, lihasjännitys, 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 epileptiakohtaukset. Vieroitusoireita voi ilmetä hoidon lopettamisen jälkeisinä päivinä. Useiden bentsodiatsepiinien samanaikainen käyttö voi suurentaa lääkeriippuvuuden riskiä riippumatta siitä, onko lääkkeet määrätty anksiolyytiksi 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-ilmäiden 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 seuraavantyyppisiä 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 potilaalle, 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 tai hänellä on munuaisten tai maksan vajaatoiminta. Annostuksen muuttaminen voi olla tarpeen (ks. kohta 4.2).

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

Lapsilla riski-hyötysuhde on arvioitava vielä tarkemmin kuin aikuisilla ja hoidon keston on oltava mahdollisimman lyhyt. Kliinisiä klidiniumbromidi- ja klooridiatsepoksiditukkimuksia ei ole tehty lapsilla.

#### 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 Libraxia käytetään samanaikaisesti keskushermostoon vaikuttavien lääkkeiden kanssa (kuten neuroleptit, rauhoittavat lääkkeet, masennuslääkkeet, unilääkkeet, kipulääkkeet, anesteetit, 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 kesto 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 koneiden käyttökykyyn.

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

Antikolinergisiä vaikutuksia omaavien aineiden haittavaikutukset saattavat pahentua, jolloin potilaalle aiheutuu herkemmin virtsaretenttiota, 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, fentiatsiiniuroleptit, klotsapiini ja amantadiini.

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

### *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 määrätään naiselle, joka voi saada lapsia, häntä on kehoitettava ottamaan yhteys lääkäriin hoidon keskeyttämistä varten, jos hän suunnittelee raskautta tai epäilee olevansa raskaana.

Jos valmistetta annetaan pakottavista syistä raskauden myöhäisvaiheessa tai suurina annoksina synnytyksen aikana, valmisteen 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 lapsen 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 Libraxin käyttöä ei suositella imetyksen aikana.

Lapselle aiheutuvien mahdollisten haittavaikutusten takia pitää harkita imetyksen tai lääkkeen käytön lopettamista. Lääkkeen käytön hyöty äidille imetyksen aikana täytyy harkita vauvaan mahdollisesti kohdistuvien haittavaikutusten takia. Klooridiatsepoksidin pitkän puoliintumisajan takia imetystä ei saa jatkaa heti Libraxin käytön lopettamisen jälkeen. Plasmassa havaitaan aktiivisia metaboliitteja vielä kolme viikkoa lääkehoidon lopettamisen jälkeen.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Libraxilla on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Ajoneuvoa ajavia ja koneiden käyttäjiä on varoitettava uneliaisuuden riskistä. Sedaatio, muistinmenetykset ja keskittymiskykyyn 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. Ilmiöitä 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 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 ravitseminen</b>	Melko harvinainen	ruokahalun voimistuminen
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	Yleisyys tuntematon	muistinmenetykset, 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- ja kiertohuimaus
	Yleisyys tuntematon	puheen hidastuminen, kävelyn häiriöt, ekstrapyramidaalishäiriöt (esim. vapina, liikehäiriö)
<b>Silmät</b>	Melko	kyynelvuodon vähentyminen, silmän

	harvinainen	mukautumiskyvyn häiriöt
<b>Sydän</b>	Harvinaiset	näköhäiriöt, kuten kaksoiskuvat
	Yleisyys tunteaton	takykardia, sydämentykytykset
<b>Verisuonisto</b>	Harvinainen	hypotensio
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	Yleisyys tunteaton	hengityslama, bronkuseritteiden viskositeetin lisääntyminen
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Harvinainen	ruoansulatuskanavan häiriöt, ummetus
<b>Maksa ja sappi</b>	Yleisyys tunteaton	ikterus, veren bilirubiiniarvojen suureneminen, transaminaasiarvojen suureneminen, AFOS-arvon suureneminen
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	Harvinainen	ihoreaktiot (esim. ihottuma, kutina)
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	Harvinainen	virtsaerentio
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	Harvinainen	libidon häiriöt, erektiohäiriöt, kuukautishäiriöt
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Hyvin harvinaiset	dysmenorrea
	Yleiset	väsytys
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	Melko harvinaiset	suun kuivuus
	Yleisyys tunteaton	Lihashyökköys, astenia

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

#### 4.9 Yliannostus

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

Suun kautta otettavien bentsodiatsepiinien yliannostuksen jälkeen potilas on oksennutettava (tunnin kuluessa), jos hän on tajuissaan. Potilaalle annetaan lääkettä imeytymisen vähentämiseksi. Tehohoidossa hengitystoimintoihin ja kardiovaskulaaritoimintaan on kiinnitettävä erityistä huomiota.

Flumatseniilin annosta saattaa olla hyötyä bentsodiatsepiiniyliannostuksen hoidossa.

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

Lisäksi yliannostuksen oireenmukainen hoito ja sydäntoiminnan ja hengitystoimintojen seuranta sairaalassa.

### 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 hyötösus 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 typpiyhdisteet, 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 typpiyhdisteet 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-metyyli-kinuklidiinibromidiksi.

### Eliminaatio

Kun kahdelle aikuiselle on annettu suun kautta 0,3mg/kg kerta-annoksena, on 3-hydroksialkoholi-3-hydroksi-1-metyylikinuklidiinibromidin 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 mutageenisyyss-tutkimuksia ja negatiivisia tuloksia *in vitro* sytogeenisyyss-tutkimuksissa. Negatiiviset tulokset tukevat näkemystä, että klooridiatsepoksidi ei ole suoraan vaikuttava mutageeni. Klooridiatsepoksidilla on saatu positiivisia tuloksia *in vivo* sytogeenisyyss-tutkimuksissa ja se todennäköisesti johtuu N-nitrosokloridiatsepoksidin muodostumisesta klooridiatsepoksidista.

Häärillä tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa maksakasvainten havaittiin lisääntyvän suurina annoksina 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], suulaki-halkio), käytöshäiriöitä ja neurokemiallisia muutoksia. Epämuodostumien riski näyttää olevan pieni bentsodiatsepiinihoitoannosten käytön yhteydessä raskauden alkuvaiheessa, vaikka epidemiologisissa tutkimuksissa on havaittu näyttöä suulakihalkioriskin suurentumisesta. On olemassa myös muutamia tapauskertomuksia epämuodostumista ja älyllisestä kehitysvammaisuudesta prenataalisesti altistuneilla lapsilla klooridiatsepoksidiyliannostuksen 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 Kestoaika**

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.  
20, 30 tai 60 tablettia läpipainopakkauksessa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisohjeita.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Meda Oy  
Vaisalantie 4  
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**

11.5.2018