RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Limbitryl 12,5 mg/5 mg capsule rigide
Limbitryl 25 mg/10 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una capsula contiene:

Principio attivo	***Limbitryl 12,5 mg/5 mg***	***Limbitryl 25 mg/10 mg***
Amitriptilina cloridrato	14,15 mg pari a 12,5 mg di amitriptilina base	28,3 mg pari a 25 mg di amitriptilina base
Clordiazepossido	5 mg	10 mg

Eccipiente con effetti noti: lattosio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Limbitryl è indicato nel trattamento di tutti gli stati depressivi con componente ansiosa, ivi incluse le frequenti forme "mascherate". Le indicazioni di Limbitryl comprendono perciò i seguenti disturbi funzionali, nella misura in cui essi sono realmente di origine depressiva.
Manifestazioni psichiche della sindrome depressiva: distimia, ansia, agitazione, tensione, apatia, perdita di interesse.
Disturbi gastro-intestinali e cardio respiratori di origine depressiva: anoressia, sensazione di bolo faringeo, spasmi addominali, dolori epigastrici, dolori puntori in regione precordiale, disturbi pseudo-anginosi, fame d'aria.
Sindrome d'esaurimento a carattere depressivo nella donna: dolori lombari, irritabilità, stanchezza, tremori, agitazione.
Disturbi genito-urinari di origine depressiva.

Documento reso disponibile da AIFA il 24/05/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Cefalee di origine depressiva.
Disturbi del sonno di origine depressiva.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia
La posologia di Limbitryl 12,5/5 è di 2-6 capsule al giorno, secondo le esigenze dei singoli casi.
Iniziare il trattamento con una capsula al mattino ed una alla sera. Somministrare sempre la dose principale la sera.
La posologia di Limbitryl 25/10 varia secondo le esigenze dei singoli casi. Questa posologia sarà di preferenza progressiva. La dose terapeutica media è di 3 capsule di Limbitryl 25/10 al giorno.

Anziani
Nei pazienti anziani può essere opportuna la somministrazione della forma a dosaggio più basso, cioè di Limbitryl 12,5/5. In seguito, la posologia potrà essere aumentata progressivamente sino a stabilire la dose ottimale ancora ben tollerata.
Nel trattamento di pazienti anziani e/o debilitati così come dei pazienti con insufficienza epatica o renale la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare una eventuale riduzione dei dosaggi sopra indicati.

Poiché il clordiazepossido è una benzodiazepina a lunga durata di azione, il paziente deve essere controllato regolarmente per diminuire, se necessario, la dose o la frequenza dell'assunzione di Limbitryl per prevenire l'iperdosaggio da benzodiazepina dovuto ad accumulo.

Bambini e adolescenti
Limbitryl è controindicato nei bambini al di sotto dei 18 anni in quanto gli effetti di questo prodotto non sono stati studiati in questa fascia d'età (vedere paragrafo 4.3).

Durata del trattamento
La durata del trattamento deve essere la più breve possibile. La durata complessiva del trattamento generalmente non dovrebbe essere superiore a 8-12 settimane, compreso un periodo di graduale riduzione. Un'estensione del trattamento oltre questi periodi non deve avvenire senza rivalutare con competenze specifiche le condizioni del paziente.
Può essere utile informare il paziente quando il trattamento è iniziato che esso sarà di durata limitata e spiegare precisamente come il dosaggio deve essere diminuito progressivamente.
Inoltre, è importante che il paziente sia informato della possibilità di fenomeni di rimbalzo, minimizzando quindi l'ansia riguardo a tali sintomi se dovessero comparire alla sospensione di Limbitryl.

Modo di somministrazione
Uso orale. Da ingerire senza masticare.

4.3 Controindicazioni

Limbitryl è controindicato nei pazienti con:

Documento reso disponibile da AIFA il 24/05/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- ipersensibilità ai principi attivi (amitriptilina cloridrato e clordiazepossido) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- ipersensibilità individuale già nota a benzodiazepine o antidepressivi triciclici
- glaucoma ad angolo stretto non trattato (a causa dell'azione anticolinergica dell'amitriptilina)
- grave compromissione epatica o renale
- miastenia grave
- grave insufficienza respiratoria
- sindrome da apnea notturna
- insufficienza cardiaca
- disturbi del ritmo e della conduzione cardiaca
- ipertrofia prostatica, stenosi pilorica ed altre affezioni stenosanti dell'apparato gastro-enterico e genito-urinario
- intossicazione acuta da alcool, barbiturici, narcotici o altri sedativi del SNC
- storia di dipendenza (alcol, farmaci o droghe)
- stati di delirio acuto
- atassia spinale o cerebrale.

Limbitryl è inoltre controindicato:
- nel periodo di recupero post-infartuale
- durante il primo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6)
- durante l'allattamento
- nell'età pediatrica

È controindicata, infine, la somministrazione concomitante di antidepressivi triciclici con:
- inibitori della monoamino ossidasi (MAO). Vedere paragrafi 4.4 e 4.5.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Le benzodiazepine sono indicate soltanto quando il disturbo è grave, disabilitante o sottopone il soggetto a grave disagio.
L'associazione con altri psicofarmaci richiede particolare cautela e vigilanza da parte del medico ad evitare inattesi effetti indesiderati da interazione.
In caso di trattamenti prolungati, sono consigliabili frequenti controlli della crasi ematica e della funzionalità epatica.
In caso di trattamento contemporaneo con medicamenti a base di ormoni tiroidei, vanno sorvegliate attentamente le eventuali variazioni della pressione arteriosa e del ritmo (che possono, sia pur raramente, verificarsi anche in altri soggetti). Pertanto, per il rischio di aritmia, Limbitryl va somministrato con cautela nei soggetti ipertiroidei o in trattamento con ormoni tiroidei o preparazioni tireostatiche.

In caso di simultaneo impiego di farmaci anticolinergici o simpatico-mimetici, si rende necessario uno stretto controllo medico onde poter definire una appropriata posologia.

Documento reso disponibile da AIFA il 24/05/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

I pazienti trattati con Limbitryl o con qualsiasi altra sostanza psicoattiva dovrebbero astenersi dal consumare bevande alcoliche per tutto il tempo in cui sono sotto gli effetti del farmaco, non essendo prevedibili le reazioni individuali.

Gli antidepressivi triciclici e i neurolettici possono provocare modificazioni elettroencefalografiche, in particolare nei soggetti predisposti; in rari casi sono state osservate convulsioni. Pertanto, Limbitryl va somministrato con cautela nei soggetti con una storia di epilessia.

Analogamente ad altri antidepressivi, Limbitryl può provocare, in presenza di stati paranoici o predeliranti, la comparsa di manifestazioni d'eccitamento.

Rischio dall'uso concomitante di oppioidi

L'uso concomitante di Limbitryl ed oppioidi può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di medicinali sedativi quali le benzodiazepine o correlati ad esse come Limbitryl con gli oppioidi, deve essere riservata ai pazienti per i quali le opzioni di un trattamento alternativo non sono possibili. Se si decide di prescrivere Limbitryl in concomitanza agli oppioidi, deve essere usata la dose efficace più bassa possibile e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere anche le raccomandazioni generali sulla posologia nel paragrafo 4.2).

I pazienti devono essere attentamente valutati per i segni e i sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tale riguardo, è fortemente raccomandato di informare i pazienti e le persone che se ne prendono cura (dove applicabile) di prestare attenzione a questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

Agenti serotoninergici

La somministrazione contemporanea di un antidepressivo triciclico con altri agenti serotoninergici come gli inibitori della monoamino ossidasi (compresi l'inibitore selettivo MAO-B selegilina e l'inibitore reversibile delle MAO moclobemide), buprenorfina e fentanil può causare sindrome serotoninergica, un'affezione potenzialmente rischiosa per la vita (vedere paragrafo 4.5).

Nel caso in cui sia clinicamente giustificato un trattamento concomitante con altri agenti serotoninergici si consiglia un'attenta osservazione del paziente, in particolare all'inizio del trattamento e agli incrementi di dose.

I sintomi della sindrome serotoninergica possono includere alterazioni dello stato mentale, instabilità autonomica, anomalie neuromuscolari e/o sintomi gastrointestinali.

Se si sospetta la sindrome serotoninergica, è necessario considerare una riduzione della dose o una sospensione della terapia, a seconda della severità dei sintomi.

Il trattamento con amitriptilina può essere iniziato solo 14 giorni dopo che la terapia con i MAO-inibitori non selettivi irreversibili è stata interrotta e non prima di un giorno dopo che è stato interrotto il trattamento con moclobemide e/o selegilina (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Levodopa

In rari casi, sono stati riportati effetti indesiderati (tra cui ipertensione e discinesia) con l'uso concomitante di antidepressivi triciclici e prodotti a base di Levodopa.

Documento reso disponibile da AIFA il 24/05/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Suicidio/Ideazione suicidaria

La depressione è associata ad aumentato rischio di pensieri suicidari, autolesionismo e suicidio.

Il trattamento con antidepressivi può anche aumentare lo sviluppo di ideazione suicidaria e di comportamenti suicidi. Le analisi di studi controllati hanno dimostrato che i pazienti sono a rischio più elevato all'inizio del trattamento. In particolare, sono interessati bambini ed adolescenti. Tale rischio persiste fino a che si verifichi una remissione significativa. Poiché possono non verificarsi miglioramenti durante le prime settimane di trattamento o in quelle immediatamente avvenuto miglioramento. È esperienza clinica in generale che il rischio di suicidio può aumentare nelle prime fasi del miglioramento.

Altre patologie psichiatriche per le quali Limbitryl è prescritto possono anche essere associate ad un aumentato rischio di comportamento suicidario. Inoltre, queste patologie possono essere associate al disturbo depressivo maggiore. Quando si trattano pazienti con disturbi depressivi maggiori si devono, pertanto, osservare le stesse precauzioni seguite durante il trattamento di pazienti con altre patologie psichiatriche.

Pazienti con anamnesi positiva per comportamento o pensieri suicidari, o che manifestano un grado significativo di ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento, sono a rischio maggiore di ideazione suicidaria o di tentativi di suicidio, e devono essere attentamente controllati durante il trattamento.

Una metanalisi degli studi clinici condotti con farmaci antidepressivi in confronto con placebo nella terapia di disturbi psichiatrici, ha mostrato un aumento del rischio di comportamento suicidario nella fascia di età inferiore a 25 anni dei pazienti trattati con antidepressivi rispetto al placebo.

I pazienti trattati con antidepressivi devono essere strettamente sorvegliati per eventuali segni che indicano un peggioramento della loro depressione, specialmente per sintomi di comportamento suicidario come irrequietezza e/o agitazione psicomotoria. Questo è di particolare importanza nelle fasi iniziali del trattamento e dopo cambiamenti di dose. I pazienti (o chi si prende cura di loro) dovrebbero essere avvertiti della necessità di monitorare e di riportare immediatamente al proprio medico curante qualsiasi peggioramento del quadro clinico, l'insorgenza di comportamento o pensieri suicidari o di cambiamenti comportamentali.

Anche dopo la fine della terapia, i pazienti devono essere monitorati attentamente in quanto tali sintomi possono manifestarsi come segni di astinenza da droga o primi segni premonitori di ricaduta.

È necessario informare la famiglia del paziente (o chi si prende cura di loro) di questo rischio e istruirli su come trattare con sintomi sospetti.

La terapia antidepressiva non è adatta a sostituire l'ospedalizzazione indicata nel rischio di autolesionismo.

In particolare, quando si inizia il trattamento, deve essere prescritta la confezione più piccola di questo medicinale per ridurre il rischio di autolesionismo.

Accanto alla depressione, eventuali altre diagnosi psichiatriche possono anche essere associate ad un aumentato rischio di comportamento suicidario e, quindi, le stesse precauzioni devono essere osservate come descritto per il trattamento della depressione.

Esacerbazione dei sintomi schizofrenici

Come con altri farmaci antidepressivi, i pazienti con psicosi schizofrenica o schizoaffettiva possono sperimentare esacerbazione dei sintomi schizofrenici quando la loro risposta emotiva depressiva viene trattata con Limbitryl. Pertanto, in questi pazienti un eventuale precedente trattamento a lungo termine

Documento reso disponibile da AIFA il 24/05/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

con farmaci neurolettici deve essere continuato, ma occorre sempre tenere conto degli effetti cumulativi anticolinergici.

Tolleranza

Una certa perdita di efficacia agli effetti ipnotici del clordiazepossido può svilupparsi dopo un uso ripetuto per alcune settimane.

Dipendenza

L'uso di benzodiazepine può portare alla dipendenza psicologica e fisica. Il rischio di dipendenza aumenta con la dose e la durata del trattamento ed è maggiore in pazienti con una storia di abuso di droga o di alcool così come nei pazienti predisposti.

Una volta che la dipendenza fisica si è instaurata, una brusca interruzione del trattamento sarà accompagnata dai sintomi di astinenza. Questi possono consistere in cefalea, dolori muscolari, tremore, sudorazione, ansia estrema, tensione, irrequietezza, disordini del sonno, confusione ed irritabilità.

Nei casi gravi possono manifestarsi i seguenti sintomi: derealizzazione, depersonalizzazione, iperacusia, intorpidimento e formicolio delle estremità, ipersensibilità alla luce, al rumore ed al contatto fisico, allucinazioni, delirio o scosse epilettiche.

A seconda della durata di azione della sostanza in questione, fenomeni di astinenza possono cominciare da poche ore ad una settimana o più dopo la sospensione del trattamento.

Al fine di minimizzare il rischio di dipendenza, le benzodiazepine devono essere prescritte solo dopo attenta valutazione dell'indicazione e prese per il periodo più breve possibile (generalmente non più di quattro settimane quando usate come ipnotico, per esempio). La necessità di prosecuzione del trattamento deve essere riesaminata periodicamente.

Interruzione della terapia

Insonnia di rimbalzo ed ansia:

All'interruzione del trattamento può presentarsi una sindrome transitoria in cui i sintomi, che hanno condotto al trattamento con benzodiazepine, ricorrono in forma aggravata. Può essere accompagnata da altre reazioni, compresi cambiamenti di umore, ansia, irrequietezza o disturbi del sonno.

Poiché il rischio di sintomi da astinenza o da rimbalzo è maggiore dopo la sospensione brusca del trattamento, si suggerisce di effettuare una diminuzione graduale del dosaggio.

In rari casi, da 2 a 7 giorni dopo l'interruzione della terapia a lungo termine con antidepressivi triciclici è stata segnalata ipomania o mania.

In caso si verifichino fenomeni di astinenza, sarà necessario uno stretto monitoraggio medico e il supporto del paziente.

Amnesia

Le benzodiazepine possono indurre amnesia anterograda. Ciò accade più spesso parecchie ore dopo l'ingestione del farmaco e, quindi, per ridurre il rischio ci si deve accertare che i pazienti possano avere un sonno ininterrotto di 7-8 ore (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni psichiatriche e paradosse

Quando si usano benzodiazepine è noto che possano accadere reazioni come irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, delusione, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, comportamenti inappropriati ed

Documento reso disponibile da AIFA il 24/05/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

altre alterazioni del comportamento. Se ciò dovesse avvenire durante il trattamento con Limbitryl, l'uso del medicinale dovrebbe essere sospeso. Queste reazioni possono verificarsi più facilmente nei bambini e negli anziani.

Altro – Sindrome Neurolettica Maligna
In relazione alla assunzione di amitriptilina è stata riportata una sindrome simile alla sindrome neurolettica maligna potenzialmente rischiosa per la vita.

Gruppi speciali di pazienti
Anziani
Nei pazienti anziani gli antidepressivi triciclici e i neurolettici devono essere somministrati con cautela.
La posologia nei pazienti anziani deve essere opportunamente ridotta (vedere paragrafo 4.2).
Egualmente, una dose più bassa è raccomandata per i pazienti con insufficienza respiratoria cronica a causa del rischio di depressione respiratoria.

Compromissione epatica
Nei pazienti con insufficienza epatica e/o renale il dosaggio deve essere opportunamente ridotto ad evitare la comparsa di accentuate reazioni secondarie.
Le benzodiazepine sono controindicate nei pazienti con compromissione epatica grave in quanto possono precipitare l'encefalopatia (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione renale
Nei pazienti con compromissione della funzione renale il dosaggio deve essere opportunamente ridotto, al fine di evitare la comparsa di accentuate reazioni secondarie.
Le benzodiazepine sono controindicate nei pazienti con compromissione renale grave (vedere paragrafo 4.3).

Le benzodiazepine non sono indicate per il trattamento primario della malattia psicotica.
Limbitryl deve essere usato con particolare cautela:
- nei pazienti con danni cardiovascolari;
- nei pazienti con una storia medica di ritenzione urinaria;
- nei pazienti in stato paranoide o pre-delirante.

In caso di trattamento concomitante con antidepressivi triciclici e agenti anticolinergici o agenti neurolettici, in particolare durante le calde giornate estive, è stata riportata iperpiressia.

Diabete mellito
Quando si trattano pazienti diabetici, l'attenzione deve essere rivolta al fatto che i livelli di glucosio nel sangue potrebbero ridursi in modo significativo a causa di Limbitryl.

A causa della aumentata suscettibilità, questo prodotto deve essere usato con cautela nei pazienti anziani, nei pazienti con danno cerebrale organico, con insufficienza epatica o renale o in cattive condizioni generali (vedere paragrafo 4.2). Deve essere usata la dose minima efficace e i pazienti devono essere adeguatamente monitorati.

Documento reso disponibile da AIFA il 24/05/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

A causa del rischio di depressione respiratoria, si raccomanda l'impiego di una dose inferiore nel trattamento di pazienti con insufficienza respiratoria cronica.

I pazienti con malattia epatica grave non devono essere trattati con benzodiazepine in quanto può aumentare il rischio di encefalopatia (vedere paragrafo 4.3).
Si raccomanda che nei pazienti che ricevono un trattamento prolungato con Limbitryl vengano regolarmente controllati la conta ematica e la funzionalità epatica.

È stato riportato che gli antidepressivi triciclici - tra cui amitriptilina - possono causare cambiamenti nel ECG (prolungamento dell'intervallo QT), così come aritmia (ad esempio Torsioni di punta) e tachicardia sinusale, in particolare quando sono somministrati ad alte dosi.

In caso necessiti un intervento chirurgico, il trattamento con il prodotto va interrotto parecchi giorni prima.

Limbitryl contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Uso nei bambini e negli adolescenti sotto i 18 anni
Gli antidepressivi triciclici non devono essere utilizzati per il trattamento di bambini e adolescenti sotto i 18 anni. Gli studi condotti nella depressione in bambini di questo gruppo di età non hanno dimostrato l'efficacia per questa classe di farmaci. Studi con altri antidepressivi hanno messo in evidenza rischio di suicidio, autolesionismo e ostilità correlato con tali farmaci. Tale rischio può verificarsi anche con gli antidepressivi triciclici.

Inoltre, gli antidepressivi triciclici sono associati ad un rischio di eventi avversi cardiovascolari in tutti i gruppi di età. Deve essere tenuto presente che non sono disponibili dati di sicurezza a lungo termine nei bambini e negli adolescenti riguardanti la crescita, la maturazione e lo sviluppo cognitivo e comportamentale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Limbitryl può aumentare l'effetto sedativo di altri medicinali ad attività centrale.
L'assunzione concomitante di alcool va evitata. L'effetto sedativo di Limbitryl può essere aumentato, quando il medicinale è assunto congiuntamente ad alcool. Ciò influenza negativamente la capacità di guidare o di usare macchinari (vedere paragrafo 4.7).

La somministrazione concomitante di antidepressivi triciclici (come l'amitriptilina) e dei medicinali di seguito elencati può avere i seguenti effetti:

Agenti alfa e beta adrenergici ad azione diretta (per es.: noradrenalina, adrenalina, isoprenalina)	Potenziamento degli effetti adrenergici e aumento del rischio di aritmia.
Agenti anticolinergici	Potenziamento degli effetti anticolinergici.

Documento reso disponibile da AIFA il 24/05/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

	Possono essere intensificati ad un grado pericoloso gli effetti indesiderati anticolinergici di altri farmaci (come fenotiazina, agenti anticolinergici usati per trattamento del morbo di Parkinson, antistaminici, e aloperidolo).
Oppioidi	L'uso concomitante di medicinali sedativi quali le benzodiazepine o correlati ad esse quali Limbitryl con gli oppioidi aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto depressivo aggiuntivo sul SNC. La dose e la durata del trattamento devono essere limitate. (vedere paragrafo 4.4).
MAO inibitori, non selettivi e inibitori selettivi MAO-A	Crisi ipertensiva e ipertermia.
Medicinali serotoninergici, come inibitori della monoamino ossidasi (compresi inibitore selettivo MAO-B selegilina e inibitore reversibile delle MAO moclobemide), buprenorfina e fentanil	Aumento del rischio di "sindrome serotoninergica", un'affezione potenzialmente rischiosa per la vita (vedere paragrafo 4.3 e 4.4.).
Agenti neurolettici	Cross-inibizione del metabolismo. Potenziamento degli effetti indesiderati sia degli antidepressivi triciclici che degli agenti neurolettici. Rischio di prolungamento dell'intervallo QT e aritmia.
Levodopa	In rari casi, sono stati riportati effetti indesiderati (tra cui ipertensione e discinesia) con l'uso concomitante di antidepressivi triciclici e prodotti a base di Levodopa.
Agenti ad azione centrale, come alcool, antipsicotici (neurolettici), ipnotici, ansiolitici/sedativi, antidepressivi, analgesici narcotici, antiepilettici anestetici generali e antistaminici sedativi	Potenziamento dell'effetto deprimente centrale di questi agenti. Tra gli altri, vi è il rischio di depressione respiratoria. Ciò può anche influenzare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari (vedere paragrafo 4.7). Nel caso di analgesici narcotici può verificarsi un incremento dell'euforia portando anche ad un aumento della dipendenza psichica.
Cimetidina	Intensificazione degli effetti indesiderati degli antidepressivi. Inibizione del metabolismo del clordiazepossido.
Metilfenidato	Possibile inibizione del metabolismo degli antidepressivi triciclici, con aumento della pressione arteriosa in caso di trattamento concomitante.
Agenti antistaminici	Aumento degli effetti sedativi degli antistaminici.

Documento reso disponibile da AIFA il 24/05/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

	La cosomministrazione può aumentare gli effetti collaterali di amitriptilina.
Contraccettivi orali, estrogeni	Riduzione della risposta antidepressiva e/o tossicità dell'amitriptilina. Possibile potenziamento/prolungamento degli effetti del clordiazepossido per inibizione metabolica.
Antiepilettici: barbiturici, carbamazepina, fenitoina	Gli antidepressivi triciclici possono ridurre la soglia convulsiva dei barbiturici e di altri antiepilettici. Per contro, questi ultimi possono ridurre le concentrazioni sieriche di amitriptilina, anche mediante un meccanismo di induzione enzimatica (per es.: fenitoina).
Cisapride	Prolungamento dell'intervallo QT e rischio aumentato di aritmia e disturbi della conduzione.
Agenti antiaritmici (ad esempio chinidina)	Rischio di prolungamento dell'intervallo QT, altri disturbi della conduzione ed aritmia. La cosomministrazione non è raccomandata.
Inibitori della proteasi del virus dell'HIV	Interazione mediata dalle vie metaboliche comuni degli isoenzimi del citocromo P450 (vedi anche oltre). Rischio di aumento dei livelli plasmatici degli antidepressivi triciclici. In caso di cosomministrazione con ritonavir, monitoraggio delle concentrazioni terapeutiche di amitriptilina.
Anticoagulanti	Amitriptilina può aumentare il tempo di protrombina dei pazienti che assumono anticoagulanti.
Ormoni tiroidei e preparati tireostatici	Aumento degli effetti degli antidepressivi triciclici. Aumentato rischio di tossicità cardiovascolare ed aritmia (vedere paragrafo 4.4).
Disulfiram	Potenziamento/prolungamento degli effetti del clordiazepossido per inibizione metabolica.
Agenti miorilassanti	Potenziamento degli effetti miorilassanti.
Sodio valproato e valpromide	Aumento della concentrazione di amitriptilina nel plasma. Si raccomanda il monitoraggio clinico.

Inibitori del CYP 450 3A4

Clordiazepossido è idrossilato dal CYP450 isoenzima 3A4. Anche se non sono disponibili studi specifici di interazione, come regola generale, si deve avere cautela quando Limbitryl è somministrato in associazione a medicinali che inibiscono o sono metabolizzati da questo enzima (ad esempio antibiotici

Documento reso disponibile da AIFA il 24/05/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

macrolidi, antimicotici tipo azolici, calcio-antagonisti, inibitori della proteasi, alcaloidi della segale cornuta, agenti antidepressivi, e vari rimedi erboristici).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Se il prodotto viene prescritto ad una donna in età fertile, ella deve essere informata che, sia se intende iniziare una gravidanza, sia se sospetta di essere incinta, deve contattare il proprio medico per valutare la sospensione del trattamento.

Non ci sono dati clinici adeguati sull'uso di Limbitryl in donne in gravidanza.

Non somministrare il prodotto nel primo e nell'ultimo trimestre di gravidanza: nell'ulteriore periodo il farmaco deve essere somministrato soltanto in caso di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico.

Gli studi sugli animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva dopo somministrazione di alte dosi di amitriptilina (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

I sintomi da astinenza, compresi disturbi della funzionalità cardiaca e respiratoria, della minzione e della defecazione, così come l'agitazione sono stati riportati nei neonati dopo che alle loro madri sono state somministrate alte dosi di antidepressivi.

Clordiazepossido attraversa la barriera placentare. Rispetto ai valori dell'adulto, l'emivita nei neonati è aumentata di circa il 20%.

Se, per gravi motivi medici, è necessario somministrare il prodotto ad alte dosi durante l'ultimo periodo di gravidanza o durante il travaglio, possono verificarsi effetti sul neonato, quali ipotermia, ipotonia e moderata depressione respiratoria dovuti all'azione farmacologica del farmaco.

Inoltre, neonati nati da madri che hanno assunto benzodiazepine cronicamente durante le fasi avanzate della gravidanza possono sviluppare dipendenza fisica e possono presentare un certo rischio a sviluppare i sintomi da astinenza nel periodo postnatale.

Dati epidemiologici hanno suggerito che l'uso degli SSRI durante la gravidanza, soprattutto nell'ultima fase, può aumentare il rischio di ipertensione polmonare persistente nel nascituro. Approssimativamente il rischio è di 5 casi per 1000 gravidanze. Nella popolazione generale su 100 gravidanze si notano uno a due casi di ipertensione polmonare persistente nel nascituro.

Allattamento

Poiché le benzodiazepine sono escrete nel latte materno non devono essere somministrate alle madri che allattano al seno.

In caso di assunzione per gravi motivi medici, l'allattamento al seno deve essere interrotto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Limbitryl può causare sedazione, amnesia, ridotta capacità di concentrazione e alterazione della funzione muscolare. Pertanto, può influenzare negativamente la capacità di guidare e di usare macchinari, in

Documento reso disponibile da AIFA il 24/05/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

particolare se assunto in combinazione con alcol. Se la durata del sonno è stata insufficiente, la probabilità che la vigilanza sia alterata può essere aumentata (vedere Paragrafo 4.5).

4.8 Effetti indesiderati

Durante il trattamento possono manifestarsi alcuni effetti secondari quali sonnolenza, ottundimento delle emozioni, riduzione della vigilanza, confusione, affaticamento, cefalea, vertigini, debolezza muscolare, atassia, visione doppia oppure reazioni anticolinergiche (bocca secca, stipsi, disturbi della minzione, modica tachicardia, disturbi dell'accomodazione), che dipendono dalla dose somministrata: queste manifestazioni possono scomparire o spontaneamente o dietro aggiustamento della posologia.
Alcuni effetti indesiderati si manifestano comunemente all'inizio del trattamento, come una stanchezza transitoria ed i già citati effetti anticolinergici dose-correlati (bocca secca, moderata tachicardia e difficoltà di accomodazione). Tali effetti spesso diminuiscono se la terapia viene proseguita.
Durante l'uso di benzodiazepine può essere smascherato uno stato depressivo preesistente.

La valutazione degli effetti indesiderati si basa sulle seguenti informazioni di frequenza:
- Molto comune (≥ 1/10),
- Comune (≥ 1/100, <1/10),
- Non comune (≥ 1/1.000, <1/100),
- Raro (≥ 1/10.000, <1/1.000),
- Molto raro (<1/10.000),
- Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Organo, sistema	**Effetti**
Patologie del sistema emolinfopoietico	Raro: disturbi del midollo osseo (es. trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosi, pancitopenia, eosinofilia)
Disturbi del sistema immunitario	Molto raro: ipersensibilità, angioedema
Patologie endocrine	Frequenza non nota: inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune: aumento di peso Raro: perdita di peso
Disturbi psichiatrici	Comune: depressione del livello di coscienza Non comune: ipomania, mania, ansia, insonnia, incubi Raro: anoressia, delirio, allucinazioni Frequenza non nota: tentativo di suicidio, ideazione suicidaria, amnesia, dipendenza, depressione, irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, allucinazioni, disturbi psicotici, comportamento anormale, disturbi emotivi, reazione paradosso, disturbi del sonno, disturbi della memoria
Patologie del sistema nervoso	Molto comune: cefalea, vertigini, tremore, sonnolenza Comune: sedazione, atassia, disturbi dell'equilibrio, stato

Documento reso disponibile da AIFA il 24/05/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

	confusionale, parestesia Non comuni: convulsioni Raro: vertigini Frequenza non nota: disartria, disturbi dell'andatura, disturbi extrapiramidali (es. discinesia), distonia
Patologie dell'occhio	Molto comune: compromissione visiva (es. disturbo dell'accomodazione) Comune: midriasi Non comune: aumento della pressione intraoculare Raro: diplopia Frequenza non nota: secchezza dell'occhio
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune: tinnito
Patologie cardiache	Molto comune: palpitazioni, tachicardia Comune: elettrocardiogramma anomalo (incluso QT prolungato, complesso QRS prolungato), blocco atrioventricolare, disturbi della conduzione Raro: aritmia, ulteriore aggravamento di una insufficienza cardiaca preesistente
Patologie vascolari	Non comune: ipertensione Raro: ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Frequenza non nota: depressione respiratoria
Patologie gastrointestinali	Molto comune: secchezza delle fauci, costipazione, nausea Comune: disgeusia Non comune: diarrea, vomito Raro: ingrossamento della ghiandola salivare, ileo paralitico
Patologie epatobiliari	Raro: ittero, aumento della bilirubina ematica, delle transaminasi e della fosfatasi alcalina ematica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune: iperidrosi Comune: reazioni cutanee (es: rash, orticaria) Raro: alopecia, reazioni di fotosensibilità
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	A causa dell'effetto miorilassante c'è il rischio di cadute e fratture soprattutto negli anziani. Raro: debolezza muscolare
Patologie renali e urinarie	Non comune: ritenzione urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune: disfunzione erettile Non comune: ginecomastia Raro: disturbi della libido, disturbi mestruali Frequenza non nota: galattorrea

Documento reso disponibile da AIFA il 24/05/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune: stanchezza Raro: piressia

Effetto di classe:
Studi epidemiologici condotti principalmente in pazienti di 50 anni o più anziani mostrano un aumento del rischio di fratture ossee in quelli trattati con SSRI (inibitori della ricaptazione della serotonina) e antidepressivi triciclici. Il meccanismo che porta a questo aumento del rischio è sconosciuto.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Limbitryl può causare sintomi di intossicazione indotti da entrambi i suoi principi attivi, la benzodiazepina clordiazepossido e l'antidepressivo triciclico amitriptilina. Per quanto riguarda la tossicità, l'antidepressivo triciclico gioca il ruolo principale.

Segni e sintomi
I sintomi possono svilupparsi lentamente e gradualmente o possono apparire improvvisamente e inaspettatamente.
Durante le prime ore i sintomi includono sonnolenza o eccitazione, irrequietezza e allucinazioni, midriasi, tachicardia, ritenzione urinaria, secchezza delle mucose, ridotta motilità intestinale, convulsioni e febbre.
Successivamente: improvvisa comparsa di depressione del SNC.
Questa può essere seguita da sonnolenza eventualmente culminante in coma profondo con depressione respiratoria.
Al risveglio, possono eventualmente ripresentarsi confusione, agitazione, allucinazioni e atassia.
Sintomi cardiaci includono: aritmia (tachiaritmia ventricolare, fibrillazione ventricolare); insufficienza cardiaca, calo della pressione sanguigna, shock cardiogeno. L'aritmia cardiaca si manifesta nei tracciati ECG patologici in forma di un ampio complesso QRS. Altre modifiche tipiche dell'ECG includono prolungamento dell'intervallo QT. Acidosi metabolica, ipokaliaemia, iponatiemia.
Il sovradosaggio con antidepressivi triciclici può portare a morte. Il sovradosaggio con benzodiazepine, nei casi più gravi può portare ad atassia, atonia muscolare, ipotonia, ipotensione e depressione respiratoria, raramente coma e molto raramente morte.

Trattamento
Nel trattamento del sovradosaggio di qualsiasi medicinale, va tenuto presente che potrebbero essere state assunte più sostanze.

Documento reso disponibile da AIFA il 24/05/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

In caso di intossicazione dovuta ad alte dosi, entro la prima ora successiva all'assunzione è indicato l'impiego di carbone attivo o la lavanda gastrica. A causa del maggior rischio di convulsioni, l'uso di carbone attivo dovrebbe essere preferito alla lavanda gastrica.
In caso di intossicazione grave e/o riflessi protettivi ridotti, il paziente deve essere intubato in anticipo.

Ai fini della eliminazione accelerata (decontaminazione secondaria), la somministrazione orale ripetuta di carbone attivo può rivelarsi efficace nel caso di alcuni antidepressivi triciclici. L'emodialisi non ha alcun valore per la decontaminazione secondaria.

Particolare attenzione deve essere data al sistema cardiovascolare e respiratorio.
Il monitoraggio cardiaco mediante ECG deve essere iniziato immediatamente. Qualora l'ipotensione arteriosa e/o l'aritmia ventricolare dovessero essere accompagnate da un ampio complesso QRS nell'ECG (> 100 msec), è indicato il trattamento con bicarbonato di sodio [(adulti: 50-100 mmol; bambini: 1-2 mmol / kg, somministrato in bolo con iniezione e.v. (in meno di 5 minuti) con uno stretto monitoraggio della AGBA)]. Questo può essere ripetuto fin quando la pressione sanguigna risale e l'ECG migliora; comunque, solo fino a raggiungere un valore massimo di pH arterioso di 7,50-7,55.
Se necessario, può essere somministrata lidocaina in aggiunta per iniezione e.v.
In pazienti con bradiaritmia, è indicato l'inserimento di un pacemaker provvisorio.
In caso di tachicardia ventricolare polimorfa di tipo Torsione di punta: somministrazione di solfato di magnesio, 8 mmol per iniezione e.v. lenta; può essere ripetuta dopo 10-15 minuti; se necessario seguita da infusione continua ad una velocità di 0,6-4,8 mmol/h.

In caso di convulsioni: somministrazione e.v. di una benzodiazepina. La somministrazione dello specifico antidoto delle benzodiazepine, il flumazenil, è controindicato con questa associazione contenente una sostanza convulsivante, poiché ridurrebbe l'effetto anticonvulsivante della benzodiazepina.

In caso di coma e/o insufficienza respiratoria: intubazione e ventilazione artificiale.
L'iperventilazione per aumentare il pH arterioso può essere utilizzata solo in assenza di somministrazione concomitante di bicarbonato (rischio di forte alcalosi).
A causa dei loro effetti cardiaci, piridostigmina e fisostigmina sono controindicati per il trattamento di sintomi anticolinergici periferici e centrali.
La sorveglianza deve durare almeno 48 ore.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antidepressivi in associazione con psicolettici, codice ATC: N06CA01

I due principi attivi di Limbitryl agiscono in modo complementare nel trattamento degli stati depressivi con marcata componente di ansia, indipendentemente dalla eziologia della depressione (endogena, neurotica, reattiva, organica).

Documento reso disponibile da AIFA il 24/05/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

L'amitriptilina, un antidepressivo triciclico, provoca una vivacizzazione dello stato d'animo e un miglioramento degli altri sintomi della depressione, anche se generalmente solo dopo diversi giorni di trattamento.
L'esatto meccanismo d'azione non è ancora completamente chiarito, ma si presume che l'effetto antidepressivo sia ottenuto principalmente inibendo la ricaptazione delle ammine biogene rilasciate nelle terminazioni coinvolte (ipotesi amminergica).

Già al momento della prima somministrazione il clordiazepossido - una benzodiazepina - eserciterà il suo effetto sedativo, di protezione della sfera affettiva, e ansiolitico. Il meccanismo di azione caratteristico di questa classe di sostanze si basa principalmente su un potenziamento della inibizione neuronale mediata da acido gamma-ammino butirrico (GABA).
In questa combinazione, clordiazepossido riduce l'ansia, la tensione e l'agitazione - sintomi che, in particolare all'inizio del trattamento, spesso giocano un ruolo importante per il paziente che sta vivendo una sindrome depressiva.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
L'amitriptilina è rapidamente assorbita dal tratto intestinale. Il picco della concentrazione plasmatica del principio attivo invariato si verifica entro circa 6 ore. In caso di sovradosaggio, l'assorbimento può essere rallentato a causa della inibizione della peristalsi. La biodisponibilità dell'amitriptilina arriva solo al 45%, ciò è attribuito ad un esteso metabolismo di primo passaggio nel fegato.
Dopo somministrazione orale di Limbitryl, il clordiazepossido è ben assorbito e quasi completamente disponibile a livello sistemico. Normalmente, i livelli di picco plasmatico vengono raggiunti entro circa 2-4 ore.

Distribuzione
Allo stato stazionario, il volume apparente di distribuzione arriva a 14 l/kg in caso di amitriptilina e di 0,3-0,4 l/kg per il clordiazepossido. Entrambi, amitriptilina e clordiazepossido si legano alle proteine plasmatiche per circa il 95%. Amitriptilina e clordiazepossido così come i loro metaboliti passano la barriera ematoencefalica e quella placentare e in una certa misura arrivano nel latte materno.
Né per amitriptilina né per clordiazepossido e/o i loro metaboliti attivi, è stata stabilita una correlazione diretta tra la loro concentrazione nel plasma e l'effetto clinico. Dopo un trattamento terapeuticamente soddisfacente con le compresse Limbitryl per più di due settimane a dosi medie giornaliere di 50-80 mg di amitriptilina e 20-30 mg clordiazepossido, sono state misurate concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario di 10-70 ng/ml per l'amitriptilina e di 200-1100 ng/ml per il clordiazepossido.

Biotrasformazione
Nel fegato, sia l'amitriptilina che il clordiazepossido sono soggetti a significativi processi di demetilazione e idrossilazione. Oltre al 10-idrossi nortriptilina e 10-idrossiamitriptilina, il principale metabolita farmacologicamente attivo della amitriptilina presente nel sangue è la nortriptilina.
Il clordiazepossido è metabolizzato principalmente nei suoi metaboliti farmacologicamente attivi: desmetilclordiazepossido, demoxepam e desmetildiazepam.

Documento reso disponibile da AIFA il 24/05/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Eliminazione

L'emivita di eliminazione di amitriptilina varia ampiamente, con una media di 15 ore. L'emivita media di eliminazione del clordiazepossido arriva a circa 10 ore. Circa il 5% di una dose di amitriptilina viene escreta nelle urine invariata, ma principalmente viene escreta sotto forma dei suoi metaboliti liberi o coniugati. Meno dell'1% di una dose di clordiazepossido è eliminato nelle urine come sostanza immodificata.

Cinetica in popolazioni speciali

Nei pazienti anziani e in pazienti con insufficienza epatica o renale, una o più funzioni farmacocinetiche e metaboliche possono essere compromesse. A seconda delle condizioni, la disponibilità di sostanze attive e metaboliti attivi e/o gli effetti farmacologici di una determinata dose di Limbitryl possono pertanto essere ridotti o ritardati o essere aumentati e/o prolungati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In alcuni studi è stato osservato un aumento della mortalità fetale sia nei ratti che nei topi, ma in qualche misura questo fenomeno doveva essere attribuito anche a una tossicità a carico della madre.

Amitriptilina

Potenziale mutageno e cancerogeno

Amitriptilina è stata adeguatamente studiata per i suoi effetti mutageni. Gli studi condotti fino ad oggi non indicano alcun potenziale mutageno rilevante per il suo utilizzo. Non sono stati eseguiti studi a lungo termine per determinare il potenziale cancerogeno.

Tossicità riproduttiva

Dopo la somministrazione di altissime dosi - in parte tossiche per la madre - studi di tossicità riproduttiva nei criceti e nei conigli hanno mostrato effetti fetotossici e teratogeni. In caso di altri antidepressivi, gli esperimenti sugli animali indicano disturbi comportamentali nei figli esposti nel periodo prenatale. Nessuna di tali informazioni è stata segnalata per l'amitriptilina.

Clordiazepossido

Potenziale mutageno e cancerogeno

Studi con clordiazepossido in vivo e in vitro indicano chiaramente un effetto mutageno, tuttavia in sistemi di test simili sono stati ottenuti anche risultati negativi. La rilevanza dei risultati positivi non è al momento chiara.

Gli studi di cancerogenicità hanno mostrato una maggiore incidenza di tumori epatici nei topi trattati con dosaggi elevati - e qui principalmente negli animali maschi - mentre tale aumento del tasso di incidenza di tumori non è stata osservata nel ratto.

Tossicità riproduttiva

Osservazioni disponibili negli esseri umani non hanno portato a chiare indicazioni per un effetto teratogeno; tuttavia, in studi sperimentali su animali sono state osservate modifiche del tratto urogenitale,

Documento reso disponibile da AIFA il 24/05/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

anomalie polmonari e malformazione del cranio (esencefalia, palatoschisi), così come disturbi comportamentali nella prole e cambiamenti neurochimici.
Il rischio di malformazione con la somministrazione di dosi terapeutiche di benzodiazepine nella prima fase della gravidanza sembra essere basso, anche se alcuni studi epidemiologici hanno evidenziato un aumento del rischio di insorgenza di palatoschisi e ci sono alcuni casi di malformazioni e ritardo mentale dei bambini esposti nel periodo prenatale dopo overdose e avvelenamento da clordiazepossido.
Clordiazepossido attraversa la barriera placentare ed è escreto nel latte materno. Rispetto ai valori dell'adulto, il tempo di emivita nei neonati è maggiore di circa il 20%.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ogni capsula contiene: etilcellulosa, amido di mais, magnesio stearato, talco, lattosio.
Componenti della capsula: gelatina, titanio diossido, colorante di tipo naturale E172.

6.2 Incompatibilità

Non sono note ad oggi incompatibilità specifiche.

6.3 Periodo di validità

3 anni: la data di scadenza si riferisce al prodotto integro correttamente conservato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blisters in accoppiato di alluminio e materiale plastico, racchiusi in astuccio di cartone assieme al foglietto illustrativo.
Limbitryl 12,5 mg/5 mg 20 capsule
Limbitryl 25 mg/10 mg 20 capsule

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Meda Pharma S.p.A. Via Felice Casati, 20 - 20124 Milano

Documento reso disponibile da AIFA il 24/05/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Limbitryl 12,5 mg/5 mg - 20 capsule	AIC n. 021462066
Limbitryl 25 mg/10 mg - 20 capsule	AIC n. 021462078

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 5 agosto 1999
Data del rinnovo più recente: giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 24/05/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).