

LIMBITROL[®]

**clordiazepóxido + cloridrato de
amitriptilina**

MEDQUÍMICA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA.

Cápsula gelatinosa dura

5 mg + 12,5 mg

Limbitrol®

clordiazepóxido + cloridrato de amitriptilina

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Cápsula gelatinosa dura de 5 mg de clordiazepóxido e 14,15 mg de cloridrato de amitriptilina – embalagem contendo 01 blister com 20 cápsulas gelatinosas duras.

USO ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada cápsula gelatinosa dura contém 5 mg de clordiazepóxido e cloridrato de amitriptilina equivalente a 12,5 mg de amitriptilina.

Excipientes: lactose monohidratada, amido, talco e estearato de magnésio – cápsula de gelatina, corante azul brilhante FD&C nº 01, corante amarelo FD&C nº 06, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Estados depressivos acompanhados de ansiedade, inclusive distúrbios funcionais de origem depressiva.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudo comparativo utilizando **Limbitrol®** (5 mg de clordiazepóxido + 12,5 mg de amitriptilina) e amitriptilina com 49 pacientes com sintomas de depressão e ansiedade mostrou que a combinação (5 mg de clordiazepóxido + 12,5 mg de amitriptilina) é mais eficaz do que somente 12,5 mg de amitriptilina, mesmo nas fases iniciais do estudo. Com a continuação do tratamento, a superioridade da medicação combinada se tornou mais evidente atingindo significância estatística ($p < 0,001$) após cinco semanas.

Dis Nerv Syst 31(6):421-6,1970. “Combined therapy in anxiety-depressive syndromes. II. Comparative Effects of Amitriptyline and Limbitrol (chlordiazepoxide + amitriptyline)”. Houck JE

Estudo comparativo utilizando **Limbitrol®** (5 mg de clordiazepóxido + 12,5 mg de amitriptilina) e placebo. Quarenta pacientes neuróticos com quadros de depressão moderada ou moderadamente severa associada a distúrbio de ansiedade participaram de um estudo duplo-cego placebo e **Limbitrol®** (5 mg de clordiazepóxido + 12,5 mg de amitriptilina). Os resultados foram avaliados semanalmente até a sexta semana tendo a média de resultados atingido melhorias significativas ($p < 0,01$ a $0,001$).

Dis Nerv Syst 31(4):269-73,1970. “Combined therapy in anxiety-depressive syndromes. I. Comparative Effects of Limbitrol (chlordiazepoxide + amitriptyline) and Placebo”. Houck JE

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**Propriedades e efeitos**

Limbitrol® age especificamente sobre os principais sintomas da depressão: tristeza e ansiedade.

A amitriptilina, substância timoanaléptica, age em duas fases: fase inicial de sedação e relaxamento seguida, em poucos dias, pela fase principal quando se observa o efeito antidepressivo com melhora de humor e aumento da iniciativa.

O clordiazepóxido reduz seletivamente a ansiedade e a tensão psíquica.

Farmacocinética

Ambos os componentes do **Limbitrol®** exercem sua ação no SNC. Estudos prolongados com clordiazepóxido em várias espécies animais sugerem ação no sistema límbico. Evidências recentes indicam que o sistema límbico está envolvido com a resposta emocional. O mecanismo de ação da amitriptilina no homem é desconhecido, mas a droga parece interferir com a recaptção da norepinefrina nas terminações nervosas adrenérgicas. Essa ação pode prolongar a atividade simpática das aminas biogênicas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O **Limbitrol®** não deve ser administrado a pacientes com reconhecida hipersensibilidade aos componentes de sua fórmula e a pacientes com glaucoma.

Não administrar durante os três primeiros meses da gravidez, a não ser em caso de extrema necessidade, pois como ocorre com outros benzodiazepínicos, não deve ser afastada a possibilidade de ocorrência de danos fetais.

Evitar o tratamento prolongado em mulheres com possibilidade de engravidar.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez (Categoria D).

O tratamento concomitante com IMAOs (inibidores da monoamina oxidase) é contraindicado.

Existe a possibilidade do **Limbitrol**[®] passar para o leite materno. Por essa razão, o **Limbitrol**[®] não deve ser administrado regularmente a lactantes.

Não se deve usar durante o período de recuperação do infarto agudo do miocárdio, em caso de qualquer grau de bloqueio cardíaco ou arritmias cardíacas e insuficiência arterial coronária, doença hepática grave e uso pediátrico.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Precauções

Profissionais de saúde que prescrevem benzodiazepínicos devem considerar a condição do paciente.

Precaução especial ao se administrar **Limbitrol**[®] a pacientes com *miastenia grave* (devido ao relaxamento muscular pré-existente) e a pacientes com disfunções renais e hepáticas graves. Os profissionais de saúde devem limitar a dosagem e a duração dos benzodiazepínicos prescrito ao mínimo necessário para atingir o efeito clínico desejado. Após a descontinuação, a dosagem deve ser reduzida gradualmente para reduzir o risco de reações agudas de retirada.

Por analogia com outros antidepressivos o **Limbitrol**[®] pode originar, durante o tratamento estados paranoides ou pré-delirantes e estados de excitação.

Pacientes com hipertrofia prostática podem apresentar aumento dos distúrbios da micção e às vezes retenção urinária.

Como ocorre com outros antidepressivos, o tratamento de condições depressivas com o **Limbitrol**[®] pode exacerbar sintomas esquizofrênicos em pacientes com esquizofrenia ou distúrbios esquizo-afetivos.

Nestes pacientes, portanto, qualquer tratamento prévio prolongado com neurolépticos deve ser mantido. Os antidepressivos e os neurolépticos devem ser administrados com cautela particularmente a pacientes idosos, quando há suspeita de insuficiência cardíaca, ou quando ocorrem perturbações do ritmo cardíaco ou da condução.

Dependendo da dose e da sensibilidade individual, o **Limbitrol**[®] pode modificar a reação do paciente ao dirigir veículos ou operar máquinas perigosas.

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Pacientes com história de epilepsia, que utilizam **Limbitrol**[®], devem ser mantidos sob observação, uma vez que a amitriptilina, como ocorre com outros antidepressivos tricíclicos, pode ocasionar uma ligeira queda do limiar convulsivo.

Produtos contendo amitriptilina (em combinação em dose fixa) podem produzir sinais e sintomas adicionais de intoxicação pediátrica, interação com a duloxetina, e síndrome de Brugada.

Dependência

Pode ocorrer dependência quando da terapia com benzodiazepínicos. O risco é mais evidente em pacientes em uso prolongado, altas dosagens e particularmente em pacientes predispostos, com história de alcoolismo, abuso de drogas, forte personalidade ou outros distúrbios psiquiátricos graves.

Para minimizar o risco de abuso, mau uso, vício, dependência física e reações de retirada, os benzodiazepínicos só devem ser prescritos após cuidadosa avaliação quanto a indicação e devem ser administrados por período de tempo mais curto possível. A continuação do tratamento, quando necessária, deve ser acompanhada bem de perto. A duração prolongada do tratamento só se justifica após avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios.

Devem ser tomadas precauções quando os benzodiazepínicos são utilizados em combinação com medicamentos para a dependência de opiáceos.

Abstinência

O início dos sintomas de abstinência é variável, durando poucas horas a uma semana ou mais.

Nos casos menos graves, a sintomatologia da abstinência pode restringir-se a tremor, agitação, insônia, ansiedade, cefaleia e dificuldade para concentrar-se. Entretanto, podem ocorrer outros sintomas de abstinência, tais como sudorese, espasmos muscular e abdominal, alterações na percepção e, mais raramente delírio e convulsões.

Na ocorrência de sintomas de abstinência, é necessário um acompanhamento médico bem próximo e apoio para o paciente. A interrupção abrupta deve ser evitada e adotado um esquema de retirada gradual.

Uso na Gravidez

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez (Categoria D). Foi demonstrado que a amitriptilina atravessa a placenta. Embora não tenha sido estabelecida uma relação causal, houve alguns relatos de eventos adversos, incluindo efeitos no Sistema Nervoso Central (SNC), deformidades de

membros ou atraso no desenvolvimento, em bebês cujas mães haviam tomado amitriptilina durante a gravidez.

Amitriptilina é excretada no leite materno. Devido ao potencial de reações adversas graves em lactentes amamentados por amitriptilina, deve ser tomada a decisão de interromper a amamentação ou de descontinuar a droga, considerando a importância da droga para a mãe.

Uso em pacientes pediátricos

Em vista da falta de experiência com o uso deste medicamento em pacientes pediátricos, ele não é recomendado para uso pediátrico.

Suicídio/Pensamento Suicida

Pacientes com transtorno depressivo maior (TDM) podem sofrer um agravamento de sua depressão e/ou surgimento de pensamentos e comportamentos suicida (suicídio) ou mudanças incomuns de comportamento, quer estejam ou não tomando medicamentos antidepressivos, e este risco pode persistir até que ocorra uma remissão significativa.

Como as melhorias podem não ocorrer durante as primeiras semanas ou mais de tratamento, os pacientes devem ser monitorados de perto até que tal melhoria ocorra. A experiência clínica geral sugere que o risco de comportamento suicida pode aumentar nos estágios iniciais da recuperação.

Os pacientes com histórico de comportamento suicida, ou aqueles que apresentam um grau significativo de tendências suicidas antes do tratamento, correm um risco maior de pensamentos suicida ou tentativas de suicídio e devem ser monitorados de perto durante o tratamento.

Uma meta-análise de ensaios clínicos controlados por placebo de antidepressivos usados em pacientes adultos com distúrbios psiquiátricos, mostrou um risco maior de comportamento suicida com antidepressivos ISRSs e outros. Mostrou que esses medicamentos aumentam o risco de pensamento e comportamento suicida (suicídio) em crianças, adolescentes e adultos jovens (18 a 24 anos de idade) com transtorno depressivo maior (TDM) e outros distúrbios psiquiátricos, houve uma redução com antidepressivos em comparação com placebo em adultos com 65 anos de idade ou mais.

Todos os pacientes sendo tratados com antidepressivos para qualquer indicação devem ser monitorados apropriadamente e observados de perto quanto ao agravamento clínico, ao suicídio e a mudanças incomuns de comportamento, especialmente durante os meses iniciais de um curso de terapia medicamentosa, ou em momentos de mudanças de dose, seja aumentando ou diminuindo.

Os pacientes, particularmente os indivíduos de alto risco, devem ser supervisionados de perto por um médico, principalmente nos estágios iniciais do tratamento e após modificações de dose.

Os pacientes (e seus cuidadores) devem ser alertados sobre a necessidade de monitorar qualquer agravamento clínico, tentativas de suicídio ou pensamentos, e mudanças incomuns de comportamento, e devem ser aconselhados a procurar aconselhamento médico caso esses sintomas apareçam.

Triagem de pacientes que sofrem de transtorno bipolar

Em pacientes com transtornos bipolares, pode ocorrer uma mudança para a fase maníaca; se o paciente entrar em uma fase maníaca, a amitriptilina deve ser descontinuada.

Ela deve ser usada com cautela em pacientes com histórico de convulsões e, por causa de sua ação semelhante à atropina, em pacientes com histórico de retenção urinária ou glaucoma de fechamento angular.

Como descrito para outros psicotrópicos, a amitriptilina pode modificar os níveis de insulina e glicose no sangue, o que requer um ajuste da terapia antidiabética em pacientes diabéticos; além disso, a própria depressão pode afetar o equilíbrio do nível de glicose.

Pacientes com distúrbios cardiovasculares devem ser observados de perto. Droga antidepressiva tricíclica, incluindo cloridrato de amitriptilina, particularmente quando administrada em altas doses, tem sido relatada a produção de arritmias, taquicardia sinusal, e prolongamento do tempo de condução. Infarto do miocárdio e derrame foram relatados com drogas desta classe.

É necessária uma supervisão próxima quando o cloridrato de amitriptilina é administrado a pacientes com hipertiróides ou àqueles que recebem medicação para a tireóide.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- O uso concomitante com cimetidina inibe o metabolismo do **Limbitrol**[®].
 - O uso concomitante com antitireóideo aumenta o risco de agranulocitose.
 - O uso simultâneo com estrógenos diminui o efeito terapêutico da amitriptilina.
 - O uso simultâneo e prolongado de anticoncepcionais orais e clordiazepóxido reduz a segurança do anticoncepcional e causa maior incidência de hemorragia.
- Como ocorre com qualquer substância psicoativa, o efeito do **Limbitrol**[®] pode ser intensificado pelo álcool.

Se o **Limbitrol**[®] for usado concomitantemente com outros medicamentos de ação central tais como: neurolépticos, tranquilizantes, antidepressivos, hipnóticos, analgésicos e anestésicos, seu efeito sedativo pode ser intensificado.

A amitriptilina pode inibir a ação dos hipotensores que agem por bloqueio dos neurônios adrenérgicos como, por exemplo, guanetidina, betanidina e debrisoquina.

O **Limbitrol**[®] não deve ser administrado concomitantemente com IMAO, pode causar síndrome da serotonina (uma combinação de sintomas, possivelmente incluindo agitação, confusão, tremor, mioclonus e hipertermia). Nos pacientes em tratamento com IMAO deve-se intercalar uma pausa de uma ou duas semanas antes de se iniciar o tratamento com **Limbitrol**[®].

Amitriptilina deve ser usada com cautela nos pacientes que recebem ISRSs (Inibidor Seletivo de Recaptação de Serotonina).

O uso concomitante de tramadol (um substrato de CYP2D6) e ADTs (Antidepressivos Tricíclicos), tais como amitriptilina, aumenta o risco de convulsões e síndrome da serotonina. Além disso, esta combinação pode inibir o metabolismo do tramadol ao metabólito ativo e assim aumentar as concentrações de tramadol, causando potencialmente a toxicidade opióide. Tem sido relatada febre alta com antidepressivos tricíclicos quando administrados com medicamentos anticolinérgicos ou neurolépticos, especialmente em tempo quente.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) e proteger da luz.

Limbitrol[®] possui 24 meses de validade a partir de sua data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Limbitrol[®] é uma cápsula gelatinosa dura, isenta de sujidades, de superfície lisa. Corpo na cor rosa opaco e tampa na cor verde opaco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose recomendada é de 2 a 6 cápsulas ao dia, segundo as particularidades de cada caso. Iniciar o tratamento administrando uma cápsula à noite e uma pela manhã. A dose principal deve ser sempre ao deitar-se.

Tratamento hospitalar

Neste caso, a posologia recomendada pode ser duplicada, se necessário. No entanto, deve ser progressiva até se atingir a dose ótima e bem tolerada. A dose terapêutica média é de 3 cápsulas ao dia. Pacientes idosos e debilitados necessitam doses mais baixas por causa de variações da sensibilidade individual.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Em doses terapêuticas o **Limbitrol**[®] é bem tolerado. No início do tratamento pode surgir astenia passageira que desaparece com adaptação da posologia.

Após administração prolongada, a descontinuação repentina pode produzir sintomas de abstinência, tais como dor de cabeça, mal-estar, insônia e irritabilidade.

Reações anticolinérgicas como secura na boca, constipação, taquicardia moderada e distúrbios de acomodação, desaparecem espontaneamente ou com adaptação da posologia. Pode ocorrer ainda estado de confusão, ansiedade, ataques de pânico, insônia, irritabilidade, hostilidade, agressividade, impulsividade, acatisia (agitação psicomotora), hipomania (transtorno mais leve que a mania), e mania, têm sido relatados em adultos, agitação, diminuição da libido, disfunção erétil, sonolência, tremores, tontura, cefaleia, distúrbio de fala, distúrbio de atenção, parestesia, midríase, hipotensão ortostática, náusea, hiperidrose, fadiga e aumento de peso. Os antidepressivos e os neurolépticos podem provocar modificações de EEG particularmente em pacientes predispostos; convulsões foram observadas em raros casos.

Reações oculares: olho seco (frequência não conhecida).

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A superdosagem manifesta-se por sonolência até coma, confusão mental, excitação, insuficiência cardíaca, distúrbios do ritmo cardíaco, hipotensão, efeitos anticolinérgicos (do tipo atropínico), com taquicardia, secura das mucosas, obstipação até íleo paralítico, retenção de urina, midríase.

Recomenda-se lavagem gástrica (mesmo após várias horas da ingestão), monitoramento e tratamento convencional das alterações respiratórias e cardiovasculares. Nos casos de intoxicações graves por quaisquer benzodiazepínicos (com coma ou sedação grave) recomenda-se o uso do antagonista específico, o flumazenil, na dose inicial de 0,3 mg EV, com incrementos de 0,3 mg a intervalos de 60 segundos, até reversão do coma. No caso dos benzodiazepínicos de meia-vida longa, pode haver re-sedação, portanto, recomenda-se o uso de flumazenil por infusão endovenosa de 0,1 - 0,4 mg/hora, gota a gota, em glicose a 5% ou cloreto de sódio 0,9%, juntamente com os demais processos de reanimação, desde que o flumazenil não reverta a depressão respiratória.

Nas intoxicações mistas, o flumazenil também pode ser usado para diagnóstico.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

E notifique a empresa através do seu serviço de atendimento.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. O ABUSO DESTES MEDICAMENTOS PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA.

M.S. nº. 1.0917.0133

Farm. Resp.: Dr. Jadir Vieira Junior - CRF - MG nº. 10.681

Registrado por:

MEDQUÍMICA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Fernando Lamarca, 255, sala 201 – Distrito Industrial

CEP: 36.092-030 – Juiz de Fora – MG

CNPJ: 17.875.154/0001-20

Indústria Brasileira

Fabricado por:

CELLERA FARMACÊUTICA S. A.

Alameda Capovilla, 129 - Indaiatuba – SP

Indústria Brasileira

SAC: 0800 032 4087

sac@medquimica.com

www.medquimica.ind.br



Histórico de alteração de bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
05/05/2023	O número do expediente será gerado após o protocolo desta petição.	(10457) SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	19/12/2022	5070119/22-2	11203 - SIMILAR - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	09/04/2023	Dizeres Legais	VPS	12,5 MG + 5,0 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS TRANS X 20