ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
Мелипрамин ®

Регистрационный номер: _____
Торговое название препарата: Мелипрамин®
МНН: имипрамин
Лекарственная форма: драже
Состав: Активное вещество: 25 мг имипрамина гидрохлорида в 1 драже. Вспомогательные вещества: глицерол 85% (глицерин), титана диоксид (Е 171), макрогол 35000, краситель Е 172 (железа оксид красный), желатин, магния стеарат, тальк, сахароза и лактозы моногидрат.
Описание: Чечевицеобразные драже коричневого цвета с блестящей поверхностью, без или почти без запаха.

Фармакотерапевтическая группа: антидепрессант
Код АТХ: N06A A02

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
Фармакодинамика:
Механизм действия:
Имипрамин - трициклический антидепрессант, производное дибензоазепина. Имипрамин подавляет синаптический обратный захват норадреналина и серотонина, освобождаемых при нервном импульсе, и таким образом облегчает норадренергическую и серотонинергическую передачу импульса. Имипрамин также угнетает мускариновые и H_1 гистаминовые рецепторы, в связи с чем обладает антихолинергическим и умеренным седативным эффектами.
Его антидепрессантный эффект развивается постепенно: оптимальное терапевтическое действие может наступить после 2-4 (возможно, 6-8) недель лечения.
Фармакокинетика:
После приема внутрь имипрамин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Прием препарата вместе с пищей не влияет на его всасывание.
Препарат активно метаболизируется в печени с эффектом первого прохождения: его основной метаболит дезипрамин образуется путем деметилирования и обладает фармакологической активностью. Уровни имипрамина и дезипрамина в плазме крови имеют значительную индивидуальную вариабельность. После введения препарата по 50 мг три раза в день в течение 10 дней стационарные концентрации имипрамина в плазме крови составляют 33-85 нг/мл, а концентрация дезипрамина составляет 43-109 нг/мл. Вследствие сниженного метаболизма концентрации препарата в плазме крови обычно выше у пожилых пациентов, чем у молодых.
Кажущийся объем распределения имипрамина составляет10-20 л/кг.
Оба активные вещества в значительной степени связываются с белками плазмы крови (имипрамин 60-96%; дезипрамин 73-92 %)
Импрамин выводится с мочой (около 80%) и калом (около 20%) в основном в виде неактивных метаболитов. С мочой и калом выделяется 5-6% введенной дозы имипрамина - в неизменном виде и в виде активного метаболита дезипрамина. После однократного введения период полувыведения имипрамина равен примерно 19 часам (от 9 до 28 часов) и может значительно увеличиваться у пожилых пациентов и в случае передозировки.
Имипрамин проникает через плацентарный барьер и выделяется в грудное молоко.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ
Депрессии и депрессивные состояния различной этиологии (эндогенной, органической, психогенной), сопровождающиеся моторной и идеаторной заторможенностью.
Паническое расстройство.
Обсессивно-компульсивные расстройства

Энурез у детей в возрасте старше 6 лет (в случаях, когда не обнаружены органические нарушения).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность к любому компоненту препарата или другим трициклическим антидепрессантам из группы дибензоазепина.
Совместное применение с ингибиторами МАО (см. раздел "Взаимодействия").
Тяжелые нарушения функций почек и/или печени.
Инфаркт миокарда (острый и подострый периоды); тяжелые нарушения внутрисердечной проводимости (блокада ножек пучка Гиса, AV блокада II ст.).
Острая интоксикация этанолом, снотворными, наркотическими анальгетиками и др. ЛС, угнетающими ЦНС.
Закрытоугольная глаукома.
Детский возраст до 6 лет.
Беременность и период лактации.

С осторожностью: хронический алкоголизм, бронхиальная астма, биполярные растройства (маниакально-депрессивный психоз), угнетение костномозгового кроветворения, заболевания ССС (стенокардия, аритмия, блокады сердца, ХСН, инфаркт миокарда), феохромоцитома и нейробластома (риск развития гипертонического криза), инсульт, нарушение моторной функции ЖКТ (риск возникновения паралитической непроходимости), печеночная и/или почечная недостаточность, тиреотоксикоз, гиперплазия предстательной железы (сопровождающаяся задержкой мочи), шизофрения (возможна активация психоза), эпилепсия, пожилой возраст.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Суточная доза и способ применения должны быть установлены индивидуально в соответствии с природой и тяжестью симптомов. Необходимый терапевтический эффект может быть достигнут через 2 – 4 недели (возможно, через 6 -8 недель) после начала терапии. Лечение следует начинать с низких доз, которые следует постепенно увеличивать до достижения наименьшей эффективной и поддерживающей дозы. Повышение дозы до достижения эффективного уровня требует особой осторожности у пожилых пациентов и лиц, не достигших 18-летнего возраста.

Депрессия

Амбулаторные пациенты в возрасте от 18 до 60 лет:

Обычная начальная доза - 1-3 раза по 25 мг с последующим постепенным повышением до 150-200 мг в сутки к концу первой недели лечения. Обычная поддерживающая доза 50 - 100 мг в день.

Стационарные пациенты в возрасте от 18 до 60 лет:

В условиях стационара – в особо тяжелых случаях – начальная доза составляет 75 мг в день с последующим повышением по 25 мг в день до 200 мг в день (в исключительных случаях - до 300 мг в день).

Пациенты старше 60 лет или моложе 18 лет:

Лечение следует начинать с наименьшей возможной дозы. Начальную дозу можно постепенно увеличить до 50-75 мг в день. Рекомендуется найти оптимальную дозу в течение 10 дней и поддерживать эту дозу до конца курса лечения.

Панические расстройства:

Лечение следует начинать с наименьшей возможной дозы. Преходящее повышение тревоги в начале терапии можно предупредить или устранить бензодиазепинами, которые затем можно постепенно отменить по мере устранения симптомов тревоги. Дозу препарата Мелипрамин можно постепенно повысить до 75 - 100 мг в сутки (в исключительных случаях - до 200 мг в сутки). Минимальная продолжительность курса лечения 6 месяцев. В конце курса лечения рекомендуется постепенная отмена препарата Мелипрамин.

Детям

Препарат следует назначать детям только старше 6 лет и *исключительно для кратковременной адъювантной терапии ночного недержания мочи,* когда можно исключить органические поражения.

Рекомендуемые дозы:

в возрасте от 6 до 8 лет (вес тела 20 - 25 кг): 25 мг в день

в возрасте от 9 до 12 лет (вес тела 20 - 35 кг): 25-50 мг в день

в возрасте старше 12 лет (вес тела 35 кг): 50-75 мг в день

Дозы, более высокие, чем рекомендуемые, оправданы только при отсутствии удовлетворительного ответа после одной недели приема наименьших доз.

У детей суточная доза никогда не должна превышать 2,5 мг/кг веса тела.

Рекомендуется применять самую низкую дозу из указанного выше диапазона доз. Суточную дозу желательно давать за один прием после обеда или перед сном. Если недержание мочи случается в начале ночного сна, рекомендуется делить суточную дозу на два приема (первую порцию давать после полудня, а вторую перед сном). *Продолжительность курса лечения должна быть не менее 3 месяцев.* Поддерживающую дозу можно снизить в зависимости от изменений клинической картины. В конце курса лечения Мелипрамин следует отменить постепенно.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Некоторые перечисленных ниже побочных эффектов зависят от дозы и исчезают при снижении дозы или самостоятельно при продолжении лечения. Некоторые побочные эффекты трудно отличить от симптомов депрессии (например, утомляемости, нарушений сна, возбуждения, тревоги, сухости во рту).

Прием имипрамина следует приостановить при возникновении тяжелых неврологических или психических реакций.

Пожилые пациенты более чувствительны к антихолинергическим, неврологическим, психиатрическим и сердечно-сосудистым эффектам. У таких пациентов может быть снижена способность метаболизировать и выделять лекарственные вещества, что приводит к риску повышения их концентрации в плазме крови.

Частоту побочных эффектов оценивали следующим образом: частые ≥ 10%, нечастые >1 и < 10%, редкие >0,001-1%, очень редкие < 0,001%

Со стороны центральной нервной системы: *Нечастые:* повышенная утомляемость, зевота, сонливость, беспокойство, усиленная тревога, возбуждение, нарушения сна, «кошмарные» сновидения, колебания от депрессии к гипоманиакальному или маниакальному состоянию, делирий, спутанное сознание (особенно у пожилых пациентов и страдающих болезнью Паркинсона), дезориентация и галлюцинации, снижение способности концентрации внимания. *Частые:* тремор. *Нечастые:* парестезии, головная боль, головокружение. *Редкие:* эпилептические припадки, активация психотических симптомов, деперсонализация. *Очень редкие:* агрессивность, изменения ЭЭГ, миоклония, слабость, экстрапирамидные симптомы, атаксия, нарушения речи, гиперпирексия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: *Частые:* синусовая тахикардия и клинически незначимые изменения ЭКГ (зубца Т и интервала ST) у пациентов со здоровым сердцем, ортостатическая гипотензия. *Нечастые:* аритмии, нарушения проведения (уширение комплекса QRS, удлинение интервала PR, блокада ножки пучка Гиса), сердцебиение. *Очень редкие:* повышение артериального давления, декомпенсация сердечной деятельности, спазм периферических кровеносных сосудов.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: *Нечастые:* тошнота, рвота, отказ от пищи. *Очень редкие:* стоматит, поражение языка, желудочно-кишечные расстройства.

Антихолинергические эффекты: *Частые:* сухость во рту, потливость, запор, нарушение аккомодации зрения, снижение остроты зрения, горячие приливы. *Нечастые:* нарушение мочеиспускания. *Очень редкие:* мидриаз, глаукома, паралитическая кишечная непроходимость.

Печеночные эффекты: *Нечастые:* повышение трансаминаз. *Очень редкие:* гепатит с желтухой или без нее.

Со стороны кожных покровов: *Нечастые:* кожные аллергические реакции (сыпь, крапивница). *Очень редкие:* отек (локальный или генерализованный), фотосенсибилизация, петехии, выпадение волос.
Эндокринная система и обмен веществ: *Частые:* увеличение веса тела. *Нечастые:* нарушение либидо и потенции. *Очень редкие:* увеличение молочных желез, галакторея, синдром нарушения секреции антидиуретического гормона, повышение или снижение уровня сахара в крови, снижение веса тела, увеличение в размерах (отек) тестикул.
Гиперчувствительность: *Очень редкие:* аллергический альвеолит (пневмонит) с эозинофилией или без нее, системные анафилактические реакции, в том числе гипотензия.
Со стороны системы кроветворения: *Очень редкие:* эозинофилия, лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения и пурпура.
Прочее: шум в ушах, гипопротеинемия.

Передозировка
Симптомы: системное головокружение, сонливость, бессонница, галлюцинации, спутанность сознания, ступор, кома, атаксия, беспокойство, возбуждение, гиперрефлексия, ригидность мышц, атетоидные и хореиформные движения, судороги, гипотензия, тахикардия, аритмия, нарушение проведения возбуждения, сердечная недостаточность; в очень редких случаях - остановка сердца, угнетение дыхания, цианоз, шок, рвота, лихорадка, потливость, мидриаз, олигурия или анурия.
Лечение: При подозрении на передозировку имипрамина пациента следует госпитализировать и оставить под тщательным наблюдением на срок не менее 72 часов. Специфического антидота нет, поэтому показана симптоматическая и поддерживающая терапия. Поскольку антихолинергический эффект препарата может задержать эвакуацию содержимого желудка пациента (на 12 и более часов), следует как можно скорее промыть желудок или вызвать рвоту, если пациент в сознании, а также ввести активированный уголь.
Требуется постоянное мониторирование сердечно-сосудистой системы, газов и электролитов крови. Симптоматическое лечение, можно назначить противосудорожную терапию (например, диазепам, фенитоин, фенобарбитал, ингаляционный анестетик + миорелаксант), искусственное дыхание, установить временный водитель сердечного ритма, ввести плазмозаменители, дофамин или добутамин; в исключительных случаях может возникнуть необходимость в реанимации.
Гемодиализ и перитонеальный диализ не эффективны из-за низкой концентрации имипрамина в плазме крови.
Поскольку введение физостигмина вызывает выраженную брадикардию, асистолию и эпилептические припадки, его не рекомендуется применять как средство лечения передозировки имипрамина.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Ингибиторы МАО: Следует избегать сочетания с ингибиторами МАО, поскольку действие этих двух классов лекарственных веществ синергично и их периферические норадренергические эффекты могут усилиться до токсических уровней (гипертонический криз, гиперпирексия, миоклония, возбуждение, судороги, делирий, кома). Применение имипрамина не следует начинать ранее чем через 3 недели после отмены ингибиторов МАО (за исключением обратимого ингибитора МАО моклобемида, после которого достаточно выждать 24 часа). Трехнедельный промежуток между препаратами следует также соблюдать при переводе пациента с имипрамина на ингибитор МАО. Введение нового препарата – ингибитора МАО или препарата Мелипрамин – следует начинать с низких доз, которые затем можно постепенно повышать при тщательном наблюдении за клиническими эффектами.
Ингибиторы печеночных ферментов: ингибиторы изофермента цитохрома Р-450 2D6 при сочетании с имипрамином могут снизить метаболизм, что может повысить уровни имипрамина в плазме крови. К ингибиторам этого типа относятся также вещества, которые не являются субстратом CYP2D6 (циметидин или метилфенидат), но также метаболизируемые этим ферментом, например, многие другие антидепрессанты, фенотиазины, антиаритмические препараты типа 1с (пропафенон, флекаинид). Все антидепрессанты класса избирательных

ингибиторов обратного захвата серотонина в разной степени являются ингибиторами CYP2D6. Поэтому следует соблюдать осторожность при сочетании имипрамина с этими лекарственными средствами, а также при переводе пациента с антидепрессанта класса избирательных ингибиторов обратного захвата серотонина на имипрамин (и наоборот); особенно в случае применения флуоксетина из-за его длительного периода полувыведения. Трициклические антидепрессанты могут повышать уровни антипсихотических препаратов в плазме крови из-за конкуренции на уровне печеночных ферментов.

Пероральные контрацептивы и эстрогены: В отдельных случаях у женщин, применяющих пероральные контрацептивы или препараты эстрогенных гормонов одновременно с трициклическими антидепрессантами наблюдалось снижение антидепрессантного действия и развитие токсических эффектов антидепрессантов. Поэтому необходима осторожность при сочетании этих средств и доза того или другого препарата должна быть снижена при появлении токсических эффектов.

Индукторы печеночных ферментов: (алкоголь, никотин, мепробамат, барбитураты, противоэпилептические средства и др.) усиливают метаболизм имипрамина, снижают его уровень в плазме и ослабляют антидепрессантный эффект,

Антихолинергические препараты (например, фенотиазины, антипаркинсонические средства, антигистаминные препараты, атропин, биперидин) усиливают антихолинергические и побочные эффекты (например, паралитическая кишечная непроходимость) при совместном применении с имипрамином. Сочетание с этими препаратами требует тщательного наблюдения за пациентами и осторожного подбора дозы.

Средства, угнетающие ЦНС: сочетание имипрамина со средствами, угнетающими ЦНС (например, опиатами, бензодиазепинами, барбитуратами и средствами общей анестезии) и алкоголем значительно усиливает основное и побочное действие этих препаратов.

Антипсихотические препараты могут повысить уровни трициклических антидепрессантов в плазме крови и усилить их основное и побочное действие. Может потребоваться снижение дозы. Совместное введение с тиоридазином может вызвать тяжелую аритмию.

Препараты гормонов щитовидной железы могут усиливать антидепрессантный эффект имипрамина и его побочное действие на сердце. Поэтому их совместное применение требует особой осторожности.

Блокаторы адренергических нейронов: имипрамин может снизить антигипертензивные эффекты совместно применяемых блокаторов адренергических нейронов (гуанетидина, бетанидина, резерпина, клонидина и альфа-метилдофа). Поэтому пациентам, нуждающимся в сопутствующей антигипертензивной терапии, следует назначать другие типы антигипертензивных средств (например, мочегонные, вазодилататоры или бета-блокаторы).

Симпатомиметики: имипрамин усиливает сердечно-сосудистые эффекты симпатомиметиков (в основном адреналина, норадреналина, изопреналина, эфедрина, фенилэфрина).

Фенитоин: имипрамин ослабляет противосудорожный эффект фенитоина.

Хинидин: во избежание нарушений проведения и аритмий трициклические антидепрессанты не следует применять в сочетании с антиаритмическими препаратами типа хинидина.

Пероральные антикоагулянты: трициклические антидепрессанты угнетают метаболизм пероральных антикоагулянтов и удлиняют их период полувыведения. Это повышает риск кровотечения, из-за чего рекомендуется тщательный метаболический контроль и наблюдение за уровнем протромбина плазмы крови.

Противодиабетические средства: уровень сахара крови может изменяться во время курса лечения имипрамином. Поэтому рекомендуется контроль уровня сахара крови в начале и конце курса лечения, а также при изменении дозы.

Совместное применение с альфа-адреностимуляторами для интраназального введения или для применения в офтальмологии (при значительном системном всасывании) может усиливаться сосудосуживающее действие последних.

М-холиноблокаторы и антипсихотические ЛС (нейролептики) повышают риск развития гиперпирексии (особенно при жаркой погоде).

При совместном назначении с др. гематотоксичными ЛС возможно усиление гематотоксичности.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Терапевтический эффект может наступить не раньше чем через 2-4 недели после начала лечения. Как и в случае применения других антидепрессантов, позднее начало терапевтического эффекта означает, что склонность пациента к суициду не устраняется немедленно и пациент нуждается в тщательном медицинском наблюдении до значительного улучшения его состояния. В связи с риском суицидальных действий в начале лечения может быть показана комбинация с препаратами из группы бензодиазепинов или нейролептиков.

Минимальная продолжительность приема поддерживающей дозы – 6 месяцев. Имипрамин следует отменять постепенно, поскольку внезапное прекращение его приема может вызвать симптомы отмены (тошноту, головную боль, общее недомогание, беспокойство, тревогу, нарушения сна, нарушения сердечного ритма, экстрапирамидные симптомы), особенно у детей.

У пациентов с биполярной депрессией имипрамин может спровоцировать маниакальное или гипоманиакальное состояния. Препарат не следует принимать во время маниакальных эпизодов.

Как и другие трициклические антидепрессанты, имипрамин снижает порог судорожной готовности. Поэтому больные эпилепсией, а также имеющие в анамнезе проявления спазмофилии и эпилепсии, нуждаются в тщательном медицинском наблюдении и достаточной противосудорожной терапии (см. также: Взаимодействие с другими лекарственными средствами: фенитоин и индукторы ферментов).

Прием импрамина повышает риск при электросудорожной терапии, в связи с чем он противопоказан во время электросудорожной терапии.

В качестве парадоксальной реакции, у пациентов с паническими расстройствами на протяжении первых дней приема трициклических антидепрессантов может усилиться тревога. Усиление тревоги обычно проходит самостоятельно в течение 1 – 2 недель, однако это проявление можно при необходимости устранить назначением производного бензодиазепина (см. раздел "Способ введения и дозировка").

У пациентов с психозами в начальном периоде курса лечения трициклическими антидепрессантами может усилиться беспокойство, тревога и возбуждение.

Вследствие наличия антихолинергического эффекта применение имипрамина требует тщательного медицинского наблюдения у больных глаукомой, гипертрофией предстательной железы и тяжелым запором, так как этот препарат может усилить имеющиеся симптомы. У больных, применяющих контактные линзы, снижение продукции слезы и накопление отторгаемой слизи может повредить эпителий роговицы.

При ишемической болезни сердца, нарушении функции печени и почек, а также сахарном диабете (изменение уровня сахара крови) имипрамин следует применять с осторожностью.

Лечение пациентов с опухолями надпочечников (феохромоцитомой или нейробластомой) требует особой осторожности т.к. имипрамин может спровоцировать гипертонический криз.

Лечение пациентов с гипертиреозом или применяющих препараты щитовидной железы требует тщательного медицинского контроля из-за повышенного риска побочного действия на сердце у этих больных.

Из-за возможного повышения риска аритмии и гипотензии при общей анестезии следует перед хирургической операцией уведомить анестезиолога, что пациент принимает имипрамин.

При лечении имипрамином описаны отдельные случаи эозинофилии, лейкопении, агранулоцитоза, тромбоцитопении и пурпуры. Поэтому следует регулярно контролировать клеточный состав крови.

При длительном применении имипрамина отмечено учащение случаев кариеса. Поэтому необходимы регулярные консультации стоматолога.

Побочные эффекты могут быть более выражены у пожилых и молодых пациентов. Поэтому, особенно в начале курса лечения, им следует назначать более низкие дозы (см. раздел "Способ применения и дозировка").

Каждая таблетка, покрытая оболочкой, содержит 116 мг лактозы. Этот препарат не рекомендуется назначать пациентам с редкими наследственными нарушениями толерантности к галактозе, наследственным дефицитом лактозы саами или синдромом невсасывания глюкозы-галактозы.

Драже содержит сахарозу, поэтому препарат не рекомендуется давать пациентам с редкими наследственными явлениями непереносимости фруктозы, нарушения всасывания глюкозы-галактозы, а также с недостаточностью сахаразы/изомальтазы.
Имипрамин вызывает фотосенсибилизацию, поэтому на протяжении курса лечения следует избегать интенсивного солнечного облучения.
У предрасположенных и/или пожилых пациентов имипрамин может вызвать антихолинергический (делириозный) психотический синдром, который проходит в течение нескольких дней после прекращения приема препарата.
Дети по сравнению со взрослыми более чувствительны к острой передозировке, которую следует считать опасной и потенциально летальной для них.
Запрещается употреблять алкогольные напитки во время курса лечения имипрамином.
Следующие показатели рекомендуется контролировать до лечения имипрамином и регулярно на протяжении курса лечения:

- Артериальное давление (особенно у пациентов с лабильным кровообращением или гипотензией).
- Функцию печени (особенно при наличии заболеваний печени).
- Подсчет клеточных элементов крови (немедленно в случае лихорадки или ларингита, которые могут быть признаками лейкопении и агранулоцитоза, а также в начале курса лечения и регулярно на его протяжении).
- ЭКГ (у пожилых пациентов и при сердечно-сосудистых заболеваниях).

В начале лечения следует отказаться от вождения автотранспорта и от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. В дальнейшем степень ограничения определяется для каждого пациента индивидуально.

ФОРМА ВЫПУСКА
Драже 25 мг. По 50 драже во флаконе из коричневого стекла. 1 флакон вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

СРОК ХРАНЕНИЯ
3 года. Не использовать после истечения срока годности указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ
Хранить при температуре 15-25°С. Хранить в недоступном для детей месте!

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК
Только по рецепту врача.

Производитель/организация принимающая претензии
ОАО Фармацевтический завод ЭГИС
1106 Будапешт, ул. Керестури, 30-38 ВЕНГРИЯ
Телефон: (36-1)265-5555
Факс: (36-1)265-5529
Представительство ОАО «Фармацевтический завод ЭГИС» (Венгрия) г. Москва
121108, г. Москва, ул. Ивана Франко д. 8, телефон: (495) 363-39-66

И.о. Директора ИДКЭЛС А.Н.Васильев

Представитель фирмы Е.В. Творогова