ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата Мелипрамин®

Регистрационный номер: _____
Торговое название препарата: Мелипрамин®
МНН: имипрамин
Лекарственная форма: раствор для внутримышечного введения.
Состав на 1 ампулу: действующее вещество: 25 мг имипрамина гидрохлорида в 2 мл раствора. Вспомогательные вещества: аскорбиновая кислота, натрия дисульфит, натрия сульфит безводный, натрия хлорид для парентеральных лекарственных форм, вода для инъекций.
Описание: Прозрачный бесцветный или слегка окрашенный (возможен зеленовато-желтый оттенок) раствор без запаха.

Фармакотерапевтическая группа: антидепрессант
Код АТХ: N06A A02

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
Фармакодинамика:
Механизм действия:
Имипрамин является трициклическим антидепрессантом, производным 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 антидепрессивный 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 составляет 10 - 20 л/кг.
Оба активные вещества в значительной степени связываются с белками плазмы крови (имипрамин 60-96%; дезипрамин 73-92 %)
Имипрамин 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 неизмененном 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

- Все формы депрессии (с тревогой и без нее): большая депрессия, депрессивная фаза биполярного расстройства, атипичная депрессия, депрессивные состояния.
- Панические состояния.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность к любому компоненту препарата или другим трициклическим антидепрессантам из группы дибензоазепина.
Совместное применение с ингибиторами МАО и в течение 3 недель после их отмены (см. раздел "Взаимодействия").
Инфаркт миокарда (острый и подострый периоды); тяжелые нарушения внутрисердечной проводимости (блокада ножек пучка Гиса, AV блокада II-III ст.).
Острая интоксикация этанолом, снотворными, наркотическими анальгетиками и другими лекарственными средствами, угнетающими ЦНС.
Закрытоугольная глаукома.
Маниакальные эпизоды.
Тяжелые нарушения функций почек и/или печени.
Беременность и период лактации.
Детский возраст до 18 лет (для данной лекарственной формы препарата)

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

Беременность и период лактации

Поскольку в некоторых случаях связь между применением трициклических антидепрессантов и пороками развития плода была признана возможной, такие препараты противопоказаны при беременности.
Имипрамин выделяется в грудное молоко. Поэтому он противопоказан во время грудного вскармливания.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Парентеральное введение может применяться только временно в начале курса лечения и особенно при выраженной депрессии с возбуждением, а также в случае, когда по любой причине пероральный прием препарата невозможен. Суточная доза не должна превышать 100 мг. Инъекцию следует производить глубоко в мышцу.
Суточная доза и способ применения должны быть установлены индивидуально в соответствии с природой и тяжестью симптомов. Как и в случае применения других антидепрессантов, 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 затем постепенно увеличивать до достижения наименьшей эффективной и поддерживающей доз. Повышение дозы до достижения эффективного уровня требует особой осторожности у пожилых пациентов.
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:

Эти возрастные группы могут давать повышенный ответ на указанные выше дозы, поэтому лечение следует начинать с низшей 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:

Поскольку эта возрастная группа обладает повышенной склонностью к побочным эффектам препарата, лечение следует начинать с низшей возможной дозы. Преходящее повышение тревоги в начале антидепрессивной 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.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Перечисленные выше нежелательные эффекты не обязательно развиваются у каждого пациента. Некоторые из этих побочных эффектов зависят от дозы и исчезают при снижении дозы или самостоятельно при продолжении лечения. Некоторые побочные эффекты очень трудно отличить от симптомов депрессии (например, утомляемость, нарушение сна, возбуждение, тревога, сухость во рту).

Введение 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%

Психические эффекты: *Нечастые:* повышенная утомляемость, сонливость, беспокойство, усиленная тревога, возбуждение, нарушения сна, колебания от депрессии к гипоманиакальному или маниакальному состоянию, делирий, спутанное сознание (особенно у пожилых пациентов и страдающих болезнью Паркинсона), дезориентация и галлюцинации. Редкие: активация психотических симптомов. Очень редкие: агрессивность.

Неврологические эффекты: *Частые:* тремор. Нечастые: парестезии, головная боль, головокружение. *Редкие*: эпилептические припадки. *Очень редкие:* изменения ЭЭГ, миоклония, слабость, экстрапирамидные симптомы, атаксия, нарушения речи, гиперпрексия.

Сердечно-сосудистая система: *Частые:* синусовая тахикардия и клинически незначимые изменения ЭКГ (зубца Т и сегмента ST), ортостатическая гипотензия. *Нечастые:* аритмии, нарушения проведения (уширение комплекса QRS, удлинение интервала PQ, блокада ножки пучка Гиса), сердцебиение. *Очень редкие:* повышение артериального давления, декомпенсация сердечной деятельности, спазм периферических кровеносных сосудов.

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.
Желудочно-кишечный тракт: *Нечастые:* тошнота, рвота, потеря аппетита. *Очень редкие:* стоматит, поражение языка.
Эффекты со стороны печени: *Нечастые:* повышение трансаминаз. *Очень редкие:* гепатит с желтухой или без нее.
Кожа: *Нечастые:* кожные аллергические реакции (сыпь, крапивница). *Очень редкие:* отек (локальный или генерализованный), фотосенсибилизация, петехии, выпадение волос.
Эндокринная система и обмен веществ: *Частые:* увеличение массы тела. *Нечастые:* нарушение либидо и потенции. *Очень редкие:* увеличение молочных желез, галакторея, синдром нарушения секреции антидиуретического гормона, повышение или снижение концентрации глюкозы в крови, снижение массы тела.
Гиперчувствительность: *Очень редкие:* аллергический альвеолит (пневмонит) с эозинофилией или без нее, системные анафилактические реакции, в том числе снижение артериального давления.
Кровь: *Очень редкие:* эозинофилия, лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения и пурпура.
Прочее: шум в ушах, развитие синдрома «отмены».

Передозировка
Симптомы: системное головокружение, сонливость, ступор, кома, атаксия, беспокойство, возбуждение, гиперрефлексия, ригидность мышц, атетоидные и хореиформные движения, судороги, угнетение дыхания, цианоз, шок, рвота, лихорадка, потливость, мидриаз, олигурия или анурия, снижение артериального давления, тахикардия, аритмия, нарушение проводимости, сердечная недостаточность; в очень редких случаях - остановка сердца.
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).
По соображениям безопасности введение 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 (например метилфенидат), но также метаболизируемые этим ферментом, например, многие другие антидепрессанты, фенотиазины, антиаритмические препараты 1с класса (пропафенон, флекаинид). Все антидепрессанты класса селективных 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 селективных 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 антидепрессивного действия и развитие токсических эффектов антидепрессантов. Поэтому необходима осторожность при сочетанном применении 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 антидепрессивный эффект.

Антихолинергические препараты (например, фенотиазины, противопаркинсонические средства, антигистаминные препараты, атропин, бипериден) 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 антидепрессивный эффект имипрамина и его побочное действие на сердце. Поэтому их совместное применение требует особой осторожности.

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

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

Фенитоин: имипрамин ослабляет противосудорожный эффект фенитоина.

Хинидин: во избежание нарушений проводимости 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 наблюдать за уровнем протромбина плазмы крови.
Противодиабетические средства: концентрация глюкозы в крови может изменяться во время курса лечения имипрамином. Поэтому рекомендуется контроль концентрации глюкозы в крови в начале и конце курса лечения, а также при изменении дозы.

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.
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).
У пациентов с биполярной депрессией имипрамин может спровоцировать маниакальное состояние. 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 препарата Мелипрамин 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 применения и дозы").
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 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 концентрации глюкозы в 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 дозы ").
Имипрамин вызывает фотосенсибилизацию, поэтому на протяжении курса лечения следует избегать интенсивного УФ-облучения.
У предрасположенных и/или пожилых пациентов имипрамин может вызвать антихолинергический (делириозный) психотический синдром, который проходит в течение нескольких дней после прекращения приема препарата.
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).

Способность вождения автомобилей
Применение препарата Мелипрамин повышает риск аварии. Поэтому следует запрещать управление транспортными средствами и механизмами в начале курса лечения. В дальнейшем степень ограничения или запрета врач должен определять для каждого пациента индивидуально.

ФОРМА ВЫПУСКА
Раствор для внутримышечного введения 25 мг/2 мл. По 2 мл в ампуле из бесцветного стекла с двумя цветным кодовыми кольцами (синее и зеленое), а так же с белым кольцом разлома. По 5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку (блистер). По 2 контурные ячейковые упаковки (блистера) вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

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

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ
Список Б. Хранить при температуре не выше 25°С, в защищенном от света месте. Хранить в недоступном для детей месте!

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК
Только по рецепту врача.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ 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

Представитель фирмы

РОСЗДРАВНАДЗОРА
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0

Е.В.Творогова