ЛП-№(000221)-(РГ-RU) от 22.04.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.08.2024 № 17459
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Мелипрамин, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: имипрамин.
Каждая таблетка содержит 25 мг имипрамина (в виде гидрохлорида).
Вспомогательные вещества, наличие которых необходимо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. раздел 4.3., 4.4.).
Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Красно-коричневые круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с матовой поверхностью, без или почти без запаха.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

- Все формы депрессии (с тревогой и без нее) у взрослых: большая депрессия, депрессивная фаза биполярного расстройства, атипичная депрессия, депрессивные состояния, дистимия.
- Панические расстройства у взрослых.
- Ночное недержание мочи у детей (в возрасте старше 6 лет; для кратковременной адъювантной терапии при возможности исключения органической причины).

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования
Доза и кратность приема определяются индивидуально в зависимости от характера и степени выраженности симптомов. Как и при применении прочих антидепрессантов, для достижения терапевтического эффекта требуется не менее 2–4 недель (возможно 6–8 недель). Лечение должно начинаться с низких доз с постепенным их повышением для подбора наименьшей эффективной поддерживающей дозы. Титрация дозы до достижения эффективности требует особой осторожности у пожилых и у пациентов младше 18 лет.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.08.2024 № 17459
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)

Депрессия

Амбулаторные пациенты 18–60 лет:

Стандартная доза составляет 25 мг 1–3 раза в сутки, доза может быть постепенно повышена до суточной дозы 150–200 мг к концу первой недели терапии. Стандартная поддерживающая доза составляет 50–100 мг в сутки.

Пациенты стационаров 18–60 лет:

В условиях стационара в особо тяжелых случаях начальная доза составляет 75 мг в сутки, доза может повышаться на 25 мг в сутки до суточной дозы 200 мг (в исключительных случаях суточная доза может достигать 300 мг).

Пациенты старше 60 лет:

У пожилых пациентов вследствие пониженного метаболического клиренса концентрации имипрамина в плазме выше, чем у молодых пациентов (см. раздел 5.2.). Побочные эффекты могут носить более тяжелый характер у пожилых и молодых пациентов, поэтому, особенно в начале лечения, требуется применять более низкие дозы (см. раздел 4.4.).

В этих возрастных группах может отмечаться выраженный ответ на указанные выше дозы, поэтому, лечение следует начинать с наименьших возможных доз. Начальная доза может постепенно повышаться до общей суточной дозы 50–75 мг. Рекомендуется достигать оптимальной дозы в течение 10 суток и поддерживать данную дозу в течение всего периода лечения.

Панические расстройства

Так как у данной группы пациентов отмечается повышенная частота побочных эффектов препарата, лечение должно начинаться с наименьшей возможной дозы. Преходящее усиление тревоги в начале лечения антидепрессантами может быть предотвращено или купировано бензодиазепинами, доза которых постепенно уменьшается по мере улучшения симптомов тревоги. Доза препарата Мелипрамин может постепенно повышаться до 75–100 мг в сутки (в исключительных случаях до 200 мг). Минимальная длительность лечения составляет 6 месяцев. При завершении лечения рекомендуется отменять Мелипрамин постепенно.

Дети

Ночное недержание мочи у детей

Применение у детей до 6 лет противопоказано.

Препарат должен назначаться только детям старше 6 лет исключительно в качестве временной адъювантной терапии ночного энуреза при исключении органической патологии.

Рекомендуемые дозы составляют:

6–8 лет (при массе тела 20–25 кг): 25 мг/сут.

9–12 лет (при массе тела 25–35 кг): 25–50 мг/сут.

Старше 12 лет и массе тела выше 35 кг: 50–75 мг/сут.

Превышение рекомендуемых доз оправдано только в тех случаях, когда не наблюдается удовлетворительного ответа на терапию после 1 недели лечения препаратом в более низких дозах.

Суточная доза у детей не должна превышать 2,5 мг/кг массы тела.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.08.2024 № 17459
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)

Рекомендуется использовать наименьшую дозу из указанного выше диапазона доз. Суточную дозу рекомендуется принимать однократно после еды перед сном. Если ночной энурез отмечается в ранние вечерние часы, рекомендуется разделить суточную дозу на два приема: один днем и один на ночь. Длительность лечения не должна превышать 3-х месяцев. В зависимости от изменений в клинической картине заболевания, поддерживающая доза может быть снижена. При завершении терапии Мелипрамин следует отменять постепенно.
При возникновении рецидива лечение не следует возобновлять до тех пор, пока не будет проведен полный медицинский осмотр.

Способ применения
Внутрь.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к имипрамину или к другим трициклическим антидепрессантам из группы дибензоазепина и к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Одновременное применение ингибиторов моноаминооксидазы (МАО) и применение препарата ранее 3-х недель после окончания терапии ингибиторами МАО (см. раздел 4.5.).
- Недавно перенесенный инфаркт миокарда.
- Нарушение внутрисердечной проводимости.
- Нарушение сердечного ритма.
- Маниакальные эпизоды.
- Тяжелое нарушение функций почек и/или печени.
- Задержка мочи.
- Закрытоугольная глаукома.
- Порфирия.
- Возраст до 6 лет при лечении ночного недержания мочи и до 18 лет при лечении депрессии и панического расстройства (отсутствие достаточного клинического опыта).
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Дефицит лактазы, непереносимость лактозы (галактозы), глюкозо-галактозная мальабсорбция.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью
Любые другие психические расстройства (в том числе в анамнезе); суицидальные мысли и суицидальное поведение (в том числе в анамнезе); эпилепсия; судороги в анамнезе; одновременное проведение электросудорожной терапии; гиперплазия предстательной железы; нарушение функции печени; нарушение функции почек; ишемическая болезнь сердца (ИБС); сердечная недостаточность; нарушение ритма сердца; сахарный диабет; цереброваскулярные заболевания; опухоль надпочечников; гипертиреоз; одновременное применение тиреоидных препаратов; хирургическое вмешательство/общая анестезия;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.08.2024 № 17459
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)

повышение внутриглазного давления в анамнезе; одновременное применение с гипотензивными препаратами (особенно центрального действия); одновременное применение с ингибиторами изофермента CYP2D6 (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), циметидин, метилфенидат, другие антидепрессанты, фенотиазины); одновременное применение с антиаритмическими препаратами; одновременное применение с непрямыми пероральными антикоагулянтами; одновременное применение с препаратами для подавления аппетита центрального действия; прием алкоголя; пожилой возраст (старше 65 лет). При применении антидепрессантов любого типа может развиться гипонатриемия (особенно у пожилых пациентов)».

Суицид/суицидальные мысли или клиническое ухудшение

Депрессия связана с повышенным риском суицидальных идей, самоповреждения и суицида (суицидальные явления). Данный риск сохраняется до наступления выраженной ремиссии. Так как улучшение может не наступить в течение первых нескольких недель лечения или более, требуется тщательное наблюдение за пациентом до достижения подобного улучшения. По общему клиническому опыту риск суицида может быть повышен на ранних этапах выздоровления. Частота суицидов повышается у детей и молодых лиц младше 24 лет.

Психические состояния, при которых назначается Мелипрамин, также могут быть связаны с повышенным риском суицидальных явлений. Кроме того, эти состояния могут сопровождать большое депрессивное расстройство. Поэтому при лечении пациентов с прочими психическими расстройствами требуется соблюдать те же меры предосторожности, что и при лечении пациентов с большим депрессивным расстройством.

Пациенты с суицидальными явлениями в анамнезе или пациенты со значительно выраженными суицидальными идеями до начала терапии характеризуются повышенным риском суицидальных помышлений или попыток суицида, поэтому требуют тщательного наблюдения во время терапии. Мета-анализ плацебо-контролируемых клинических исследований антидепрессантов у взрослых пациентов с психическими расстройствами выявил повышение риска суицидального поведения при применении антидепрессантов в сравнении с плацебо.

Лекарственная терапия должна сопровождаться тщательным наблюдением пациентов, в частности пациентов высокого риска, особенно на ранних этапах лечения и после изменения дозы. Пациенты (и лица, осуществляющие уход за ними) должны быть предупреждены о необходимости наблюдения любых клинических ухудшений, суицидального поведения или мыслей и необычных изменений в поведении и немедленного обращения за медицинской помощью при наличии данных симптомов. Терапевтический эффект может ожидаться не ранее 2–4 недель лечения. Как и при применении прочих антидепрессантов, позднее наступление терапевтического эффекта означает, что суицидальные стремления пациента не будут устранены немедленно, поэтому пациент нуждается в тщательном медицинском наблюдении до достижения значимых улучшений.

Терапия поддерживающей дозой препарата должна продолжаться не менее 6 месяцев.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.08.2024 № 17459
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)

Терапия имипрамином должна отменяться постепенно, так как резкое прекращение приема препарата может вызывать симптомы «отмены» (тошнота, головная боль, утомляемость, беспокойство, тревога, расстройства сна, аритмия, экстрапирамидные симптомы, в особенности у детей).

В случае биполярной депрессии имипрамин может способствовать развитию маний. Препарат не следует применять во время маниакальных эпизодов.

Как и прочие трициклические антидепрессанты, имипрамин снижает порог судорожной готовности, поэтому у пациентов с эпилепсией и спазмофилией или эпилепсией в анамнезе требуется тщательное медицинское наблюдение и адекватная противосудорожная терапия.

Серотониновый синдром
При совместном применении препарата Мелипрамин с бупренорфином возможно возникновение серотонинового синдрома - потенциально опасного для жизни состояния (см. раздел 4.5). Если совместное применение с другими серотонинергическими препаратами клинически необходимо, рекомендуется тщательное наблюдение за пациентом, особенно в начале лечения и при повышении дозы.
К симптомам серотонинового синдрома могут относиться изменения психического статуса, расстройство вегетативной нервной системы, нейромышечные нарушения и/или желудочно-кишечные симптомы.
При подозрении на развитие серотонинового синдрома следует рассмотреть вопрос о снижении дозы препарата или отмене лечения в зависимости от тяжести симптомов.

Мелипрамин повышает риск, связанный с проведением электросудорожной терапии, поэтому применение препарата при электросудорожной терапии не рекомендуется.

В виде парадоксальной реакции у пациентов с паническими расстройствами может отмечаться усиление тревоги в первые несколько суток терапии. Повышение тревоги обычно проходит спонтанно в течение 1–2 недель, для его лечения при необходимости могут применяться производные бензодиазепина.

У пациентов с психозами в начале терапии трициклическими антидепрессантами может наблюдаться усиление беспокойства, тревоги и ажитации.

По причине м-холиноблокирующего эффекта, применение имипрамина требует тщательного медицинского наблюдения при глаукоме, гиперплазии предстательной железы и тяжелом запоре, так как лечение может приводить к усилению тяжести данных симптомов. У пациентов, пользующихся контактными линзами, снижение выработки слезной жидкости и накопление слизистого отделяемого может приводить к повреждению эпителия роговицы.

Имипрамин следует с осторожностью применять при ишемической болезни сердца, нарушении функции печени и почек и при сахарном диабете (изменениях концентрации глюкозы крови).

Лечение пациентов с опухолями надпочечников (феохромоцитома или нейробластома) требует особой осторожности, так как имипрамин может спровоцировать развитие

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.08.2024 № 17459
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)

гипертонического криза.

Терапия пациентов с гипертиреозом и пациентов, применяющих препараты тиреоидных гормонов, требует тщательного медицинского наблюдения с учетом повышенного риска сердечно-сосудистых нежелательных реакций у данных пациентов.

Учитывая повышение риска аритмии и снижения артериального давления (АД) при общей анестезии, анестезиолог перед операцией должен быть проинформирован о том, что пациент принимает имипрамин.

В ряде случаев при лечении имипрамином сообщалось о развитии эозинофилии, лейкопении, агранулоцитоза, тромбоцитопении и пурпуры, поэтому требуется регулярный контроль показателей анализа крови.

Гипонатриемия (особенно у пожилых) связана с применением антидепрессантов любого типа. Риск гипонатриемии следует учитывать, если у пациента возникают такие симптомы как сонливость, спутанность сознания или конвульсии.

При длительной терапии антидепрессантами отмечается повышение частоты кариеса зубов, поэтому требуются регулярные стоматологические осмотры.

Побочные эффекты могут носить более тяжелый характер у пожилых и молодых пациентов, поэтому, особенно в начале лечения, требуется применять более низкие дозы.

Имипрамин вызывает фоточувствительность, поэтому при лечении требуется избегать воздействия интенсивного солнечного света.

У пациентов с предрасположенностью и/или пожилых пациентов, имипрамин может вызывать м-холиноблокирующий (делириозный) синдром, который купируется в течение нескольких суток после отмены препарата.

При терапии имипрамином запрещено употреблять алкогольные напитки.

Перед началом лечения и регулярно в процессе лечения рекомендуется контроль следующих показателей:

- АД (особенно у пациентов с нестабильным кровообращением или артериальной гипотензией).
- Функция печени (особенно у пациентов с заболеваниями печени).
- Показатели периферической крови (немедленно при повышении температуры или ларингите, так как они могут быть признаком лейкопении и агранулоцитоза, в других случаях перед началом терапии и регулярно в процессе терапии).
- Электрокардиограмма (ЭКГ, у пожилых пациентов и пациентов с заболеваниями сердца).

Вспомогательные вещества

Препарат содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Дети

Расстройства поведения могут возникать у детей, получающих имипрамин для лечения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.08.2024 № 17459
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)

ночного энуреза.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Ингибиторы МАО: комбинации с ингибиторами МАО следует избегать, так как эти два типа препаратов обладают синергичным действием и их периферические норадренергические эффекты могут достигать токсических уровней (гипертонический криз, гиперпирексия, миоклонус, ажитация, судороги, делирий, кома).
По соображениям безопасности, терапию имипрамином не следует начинать ранее 3 недель после окончания терапии ингибиторами МАО (за исключением моклобемида, обратимого ингибитора МАО, при котором достаточно перерыва в 24 часа). Период без лекарственной терапии длительностью три недели также должен соблюдаться при переводе пациента с имипрамина на ингибиторы МАО. Лечение ингибиторами МАО или имипрамином следует начинать с небольших доз с постепенным их повышением при тщательном контроле клинических эффектов.

Ингибиторы микросомальных ферментов печени: при совместном применении с имипрамином, ингибиторы изофермента CYP2D6 цитохрома P-450 могут приводить к снижению метаболизма препарата и, таким образом, приводить к повышению концентрации имипрамина в плазме крови. Ингибиторы данного типа включают препараты, не являющиеся субстратами изофермента CYP2D6 цитохрома P-450 (циметидин, метилфенидат), а также препараты, которые метаболизируются данным изоферментом (то есть, многие прочие антидепрессанты, фенотиазины, антиаритмические препараты Ic класса (пропафенон, флекаинид)).
Все антидепрессанты, относящиеся к СИОЗС, являются ингибиторами изофермента CYP2D6 цитохрома P-450 различной мощности. Соответственно требуется соблюдение осторожности при комбинировании имипрамина с данными препаратами, а также при переводе пациента с антидепрессантов, являющихся СИОЗС, на имипрамин (и наоборот), особенно в случаях с флуоксетином (учитывая длительный $T_{1/2}$ данного препарата). Трициклические антидепрессанты могут приводить к повышению концентрации в плазме крови антипсихотических препаратов (конкуренция на уровне печеночных ферментов).

Пероральные контрацептивы, эстрогены: снижение эффективности антидепрессантов и развитие токсических эффектов антидепрессантов спорадически отмечается у женщин, совместно принимающих оральные контрацептивы или препараты эстрогенов и трициклические антидепрессанты. Таким образом, совместное применение этих препаратов требует осторожности, и при развитии токсических эффектов доза одного из препаратов должна быть снижена.

Индукторы микросомальных ферментов печени (алкоголь, никотин, мепробамат, барбитураты, антиэпилептические препараты и т.д.) усиливают метаболизм имипрамина и снижают его концентрацию в плазме крови и антидепрессивные эффекты.

Препараты с м-холиноблокирующими свойствами (например, фенотиазины, препараты для лечения паркинсонизма, блокаторы H1-гистаминовых рецепторов, атропин,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.08.2024 № 17459
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)

бипередин) при совместном применении с имипрамином характеризуются повышением антимускаринных эффектов и побочных эффектов (например, паралитического илеуса). Комбинированная терапия данными препаратами требует тщательного наблюдения за пациентом и тщательного подбора доз.

Препараты, угнетающие центральную нервную систему (ЦНС): комбинация имипрамина с препаратами, вызывающими депрессию ЦНС (например, наркотические анальгетики, бензодиазепины, барбитураты, препараты для общей анестезии) и алкоголем приводит к выраженному усилению эффектов и побочных эффектов данных препаратов.

Антипсихотические препараты могут повышать концентрацию в плазме крови трициклических антидепрессантов, повышая, таким образом, побочные эффекты.
Может потребоваться снижение дозы. Совместное применение с тиоридазином может вызывать тяжелую аритмию.

Препараты гормонов щитовидной железы могут повышать антидепрессивное действие имипрамина, а также его побочное действие на сердце, поэтому их совместное применение требует особой осторожности.

Симпатолитики: имипрамин может приводить к снижению антигипертензивного действия совместно применяемых блокаторов адренергических нейронов (гуанетидин, бетанидин, резерпин, клонидин, метилдопа). Таким образом, у пациентов, требующих совместного применения препаратов для лечения артериальной гипертензии, необходимо применение антигипертензивных препаратов другого типа (например, диуретиков, вазодилататоров или β-адреноблокаторов).

Симпатомиметики: сердечно-сосудистые эффекты симпатомиметиков (преимущественно эпинефрин, норэпинефрин, изопреналина, эфедрина, фенилэфрина) повышаются под воздействием имипрамина.

Фенитоин: имипрамин приводит к снижению противосудорожного эффекта фенитоина.

Хинидин: во избежание риска нарушений проводимости и аритмии трициклические антидепрессанты не должны применяться в комбинации с антиаритмическими средствами Ia класса.

Непрямые антикоагулянты: трициклические антидепрессанты ингибируют метаболизм непрямых антикоагулянтов и повышают их $T_{1/2}$. Это приводит к повышению риска кровотечений, поэтому рекомендуется тщательное медицинское наблюдение и контроль содержания протромбина.

Гипогликемические препараты: концентрация глюкозы в плазме крови при лечении имипрамином может изменяться, поэтому в начале лечения, при его окончании, а также при изменении дозы, рекомендуется контролировать концентрацию глюкозы в крови.

Алпразолам и дисульфирам: может возникать необходимость в снижении дозы имипрамина в случае его сочетанного применения с алпразоламом и дисульфирамом.

Бета-блокаторы: Такие препараты, как лабеталол и пропранолол, могут повышать

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.08.2024 № 17459
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)

концентрацию имипрамина в крови. Клиническая значимость этих межлекарственных взаимодействий не установлена.

Диуретики: Сочетанное применение трициклического антидепрессанта и диуретика может увеличивать риск ортостатической гипотензии.

Стимуляторы альфа2-адренорецепторов: следует избегать сочетанного применения апраклонидина или бримонидина.

Противовирусные препараты: согласно имеющимся сообщениям, такие препараты, как ритонавир, повышают концентрацию антидепрессивных препаратов в плазме.

Блокаторы «медленных» кальциевых каналов: Блокаторы кальциевых каналов, такие как дилтиазем и верапамил, могут повышать концентрацию имипрамина в крови.

Нитраты и другие лекарственные средства для сублингвального применения: Пониженная секреция слюнных желез может способствовать уменьшению эффективности нитратов и других препаратов для сублингвального применения. Кроме того, нитраты могут усиливать гипотензивное и антихолинергическое действие имипрамина.

Допаминергические лекарственные средства: Применение трициклических антидепрессантов в сочетании с допаминергическими препаратами, такими как селегилин и энтакапон, может приводить к усилению нежелательных воздействий на ЦНС (таких, как головокружение, тремор, возбуждение, судороги, изменения поведенческого и психического статуса).

Серотонинергические препараты
Применение имипрамина в сочетании с другими серотонинергическими препаратами (такими, как СИОЗС, ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (ИОЗСН), ингибиторы МАО, трициклические антидепрессанты, зверобой, соль лития, буспирон, триптаны, трамадол и т.д.) может приводить к серотониновому синдрому.

Препараты для подавления аппетита центрального действия, влияющие на повышение активности катехоламина или серотонина в головном мозге: Сочетанное применение не рекомендовано ввиду повышенного риска нежелательных воздействий на ЦНС (таких, как головокружение, тремор, возбуждение, судороги, гиперпирексия, гипер-/ гипотензия, повышенное потоотделение, изменения поведенческого и психического статуса).

Противоопухолевые лекарственные средства: сочетанного применения алтретамина следует избегать по причине риска тяжелой ортостатической гипотензии.
Трициклические антидепрессанты могут также взаимодействовать с лекарственными средствами следующих классов:

- Анальгетики: возможно увеличение риска побочных явлений (нефопам), судорог (трамадол), седативного эффекта (опиоидные анальгетики) или желудочковой аритмии. Межлекарственное взаимодействие серотонинергического препарата трамадола и имипрамина может приводить к серотониновому синдрому.
- Антиаритмические препараты: повышенный риск желудочковой аритмии при сочетанном применении препаратов, пролонгирующих интервал QT.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.08.2024 № 17459
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)

- Миорелаксанты: усиление миорелаксирующего действия баклофена.
- Антигипертензивные препараты: имипрамин может усиливать гипотензивное действие этих лекарственных средств.
- Мелипрамин следует применять с осторожностью с бупренорфином, так как при этом повышается риск развития серотононового синдрома - потенциально опасного для жизни состояния (см. раздел 4.4).

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Так как в определенных случаях была установлена возможность взаимосвязи между применением трициклических антидепрессантов и нарушениями развития плода, применение препарата при беременности противопоказано.

Лактация

Имипрамин выделяется с грудным молоком. Необходимо прекратить грудное вскармливание или воздержаться от терапии имипрамином, принимая во внимание преимущества грудного вскармливания для ребенка и/или пользы терапии для матери.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Применение препарата Мелипрамин приводит к повышению риска несчастных случаев. Применение препарата Мелипрамин способно вызвать побочное действие: головная боль, головокружение, делириозная спутанность сознания (особенно у пожилых пациентов и пациентов с болезнью Паркинсона), нарушения ориентации и галлюцинации, а также беспокойство, повышение тревоги, утомляемость. Поэтому в начале терапии управление автомобилем и работа с механизмами должны быть запрещены. Позже степень и длительность данных ограничений определяются врачом индивидуально.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Перечисленные ниже нежелательные эффекты не обязательно отмечаются у всех пациентов. Некоторые из побочных эффектов зависят от дозы, поэтому они проходят после снижения дозы или спонтанно по мере продолжения лечения. Ряд побочных эффектов сложно отличить от симптомов депрессии (например, утомляемость, расстройство сна, ажитация, тревога, сухость во рту).

Применение имипрамина следует временно прекратить при развитии тяжелых неврологических или психических реакций.

Пожилые пациенты особенно чувствительны к м-холиноблокирующим, неврологическим, психическим или сердечно-сосудистым эффектам. Способность к метаболизму и элиминации препарата может быть снижена, приводя к риску повышения его концентрации в плазме.

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные эффекты, наблюдавшиеся при применении препарата Мелипрамин,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.08.2024 № 17459
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)

классифицированы по системам организма и перечислены ниже как встречающиеся очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, но <1/10); нечасто (≥ 1/1000, но < 1/100); редко (≥ 1/10000, но <1/1000); очень редко (<1/10000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

В каждой из групп по частоте нежелательные эффекты приводятся в порядке снижения степени тяжести.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Редко: агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения и пурпура, эозинофилия.

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко: системные анафилактические реакции, включая снижение АД, аллергический альвеолит (пневмонит) с эозинофилией или без нее.

Эндокринные нарушения

Редко: увеличение молочных желез, галакторея, синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона, повышение или снижение концентрации глюкозы в плазме крови.

Нарушения метаболизма и питания

Очень часто: повышение массы тела.

Часто: анорексия.

Редко: снижение массы тела.

Частота неизвестна: гипонатриемия (обычно среди пожилых пациентов), связана с применением антидепрессантов любого типа.

Психические нарушения

Часто: делириозная спутанность сознания (особенно у пожилых пациентов и пациентов с болезнью Паркинсона), нарушения ориентации и галлюцинации, переход от депрессии к гипомании или мании, ажитация, беспокойство, повышение тревоги, утомляемость, сонливость, нарушения сна, нарушения либидо и потенции.

Нечасто: активация психотических симптомов.

Частота неизвестна: параноидный бред может обостряться в процессе лечения трициклическими антидепрессантами. Этот феномен чаще встречается у пожилых пациентов или у пациентов, получающих высокие дозы.

Случаи суицидальной направленности мышления и суицидального поведения отмечены в период применения имипрамина или вскоре после прекращения лечения.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: тремор.

Часто: парестезии, головная боль, головокружения.

Нечасто: эпилептические судороги.

Редко: экстрапирамидные симптомы, атаксия, агрессивность, миоклонус, расстройства речи, изменение показателей электроэнцефалограммы.

Частота неизвестна: серотониновый синдром (особенно при применении с бупренорфином).

Нарушения со стороны органа зрения

Очень часто: нарушение аккомодации, нечеткость зрительного восприятия.

Редко: глаукома, мидриаз.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.08.2024 № 17459
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта
Частота неизвестна: звон в ушах.
Нарушения со стороны сердца
Очень часто: синусовая тахикардия и изменения на электрокардиограмме (ЭКГ), не имеющие клинического значения (изменения зубца Т и сегмента ST) у пациентов с нормальной деятельностью сердца.
Часто: аритмии, нарушения проводимости (расширение комплекса QRS и интервала PR, блокада пучка Гиса), ощущение сердцебиения.
Редко: сердечная недостаточность.
Нарушения со стороны сосудов
Очень часто: ортостатическая гипотензия, «приливы» жара.
Редко: повышение артериального давления (АД), периферические вазоспастические реакции.
Желудочно-кишечные нарушения
Очень часто*:* запор, сухость во рту.
Часто: рвота, тошнота.
Редко: паралитический илеус, расстройства желудка, стоматит, поражение языка.
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей
Редко: гепатит, с желтухой или без неё, нарушение функций печени.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей
Очень часто: повышенное потоотделение.
Часто: аллергические кожные реакции (кожная сыпь, крапивница).
Редко: отеки (локальные или генерализованные), фоточувствительность, зуд, петехии, выпадение волос.
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани
У лиц старше 50 лет, принимающих антидепрессанты, повышается частота переломов костей.
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей
Часто: расстройство мочеиспускания.
Общие нарушения и реакции в месте введения
Редко: гиперпирексия, слабость.
Лабораторные и инструментальные данные
Часто*:* повышение активности трансаминаз.
Несмотря на отсутствие данных о возможности привыкания, при резком прекращении терапии могут возникать абстинентные симптомы, включающие тошноту, рвоту, боль в животе, диарею, головную боль, бессонницу, нервозность, беспокойство, раздражительность и чрезмерное потоотделение.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях
Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.08.2024 № 17459
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)

реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения
Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
Телефон: +7 (800) 550-99-03
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
https://www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9 Передозировка

Симптомы:

ЦНС: головокружение, вялость, ступор, кома, атаксия, беспокойство, ажитация, повышение рефлексов, ригидность мускулатуры, атетоидные и хорееподобные движения, судороги.

Сердечно-сосудистая система (ССС): снижение АД, тахикардия, аритмия, нарушения проводимости, шок, сердечная недостаточность, в крайне редких случаях - остановка сердца.

Прочее: депрессия дыхания, цианоз, рвота, повышение температуры, потоотделение, мидриаз, олигурия или анурия.

Симптомы передозировки чаще всего возникают в течение 4-х часов после проглатывания и достигают максимальной тяжести через 24 часа. В связи с замедленным всасыванием (повышенный антихолинергический эффект при передозировке), длительным $T_{1/2}$ и кишечно-печеночной циркуляцией лекарственного средства пациент может подвергаться риску в течение 4-6 дней.

Лечение:

Пациенты с подозрением на передозировку имипрамина должны быть госпитализированы и наблюдаться в стационаре не менее 72 часов. Специфического антидота нет, лечение преимущественно заключается в симптоматической и поддерживающей терапии. Так как м-холиноблокирующий эффект препарата может приводить к задержке опорожнения желудка (на 12 и более часов), следует как можно скорее установить желудочный зонд или вызвать рвоту (если пациент в сознании) и ввести активированный уголь. Требуется непрерывный мониторинг сердечно-сосудистой деятельности, газового и электролитного состава крови. В качестве симптоматического лечения может применяться противосудорожная терапия (в/в диазепам, фенобарбитал, ингаляционные анестетики и миорелаксанты), искусственная вентиляция легких, установка временного водителя ритма, введение плазмозамещающих жидкостей, допамина или добутамина внутривенно капельно, в исключительных случаях может потребоваться сердечно-легочная реанимация. Гемодиализ или перитонеальный диализ неэффективны, учитывая низкие плазменные концентрации имипрамина. По причине высокого объема распределения форсированный диурез также неэффективен. Учитывая сообщения о том, что физостигмин может вызывать тяжелую брадикардию, асистолию и эпилептические судороги, его применение при передозировке имипрамина не рекомендуется.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.08.2024 № 17459
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)

5 ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: психоаналептики; антидепрессанты; неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов.
Код АТХ: N06AA02

Механизм действия, фармакодинамические эффекты
Имипрамин, производное дибензоазепина, является трициклическим антидепрессантом. Имипрамин ингибирует синаптический обратный захват норадреналина и серотонина, выделяемых при стимуляции нейрона, за счет чего облегчает норадренергическую и серотонинергическую передачу импульса. Имипрамин также блокирует м-холино- и H_1-гистаминовые рецепторы, оказывая таким образом м-холиноблокирующее и умеренное седативное действие.
Эффекты антидепрессанта развиваются постепенно: оптимальный терапевтический эффект достигается через 2–4 (возможно 6–8) недель лечения.
Механизм действия при энурезе полностью не изучен. Маловероятно, что он связан с изменениями в структуре сна, антихолинергическими или антиадренергическими свойствами или со стимуляцией диуреза, обусловленной тиреотропным гормоном.
У пациентов с ночным энурезом антидиуретический эффект имипрамина не зависел от вазопрессина. Прежде всего, он связан с повышенной канальцевой реабсорбцией мочевины и в меньшей мере – с пониженным выведением натрия и повышенным выведением калия из организма. При длительном применении этого препарата улучшается функциональная емкость мочевого пузыря.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция
При приеме внутрь имипрамин хорошо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Совместный прием пищи не оказывает влияния на абсорбцию имипрамина.
Распределение
Кажущийся объем распределения (Vd) имипрамина составляет 10–20 л/кг.
Оба активных соединения значительно связываются с белками плазмы (имипрамин на 60–96%, дезипрамин – на 73–92%). Концентрации имипрамина в спинномозговой жидкости и плазме тесно взаимосвязаны.
Биотрансформация
Препарат подвергается значительному метаболизму при первом прохождении через печень: его основной фармакологически активный метаболит дезипрамин (деметилимипрамин), образуется в результате деметилирования. Концентрации имипрамина и дезипрамина в плазме демонстрируют высокую степень индивидуальной изменчивости. После 10 дней лечения имипрамином в дозе 50 мг три раза в сутки перорально средние концентрации имипрамина в плазме в равновесном состоянии варьировали от 33 до 85 нг/мл, тогда как аналогичные уровни дезипрамина варьировали в диапазоне 43–109 нг/мл. Как правило, у пожилых пациентов вследствие пониженного метаболизма концентрации препарата в плазме выше, чем у молодых пациентов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.08.2024 № 17459
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)

Элиминация

Имипрамин выводится почками (около 80%) и с фекалиями (около 20%), преимущественно в виде неактивных метаболитов. Выведения с мочой и фекалиями неизмененного имипрамина и его активного метаболита дезипрамина составляет до 5–6% от принятой дозы. После приема одной дозы период полувыведения ($T_{1/2}$) имипрамина составляет около 19 часов и может варьировать от 9 до 28 часов, значительно повышаясь у пожилых и в случае передозировки.

Имипрамин проходит через плацентарный барьер и выводится с грудным молоком.

Почечная недостаточность

У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек не происходит каких-либо изменений в выведении с мочой имипрамина и его биологически активных неконъюгированных метаболитов. Однако концентрации в плазме в равновесном состоянии конъюгированных метаболитов, которые считаются биологически неактивными, были повышенными. Клиническая значимость этого фактора неизвестна.

Лица пожилого возраста

У пожилых пациентов вследствие пониженного метаболического клиренса концентрации имипрамина в плазме выше, чем у молодых пациентов.

Дети

У детей средние показатели клиренса и $T_{1/2}$ не очень значительно отличаются от соответствующих показателей у взрослых, но их вариабельность между пациентами является высокой.

6 ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Магния стеарат

Кросповидон

Тальк

Повидон (К-25)

Лактозы моногидрат

Состав оболочки

Гипромеллоза

Магния стеарат

Краситель железа оксид красный (C.I.77491, E 172)

Краситель железа оксид черный (C.I.77499, E 172)

Диметикон (E-1049 39 %)

6.2. Несовместимость

Не применимо

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.08.2024 № 17459
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 50 таблеток во флаконе коричневого стекла с ПЭ крышкой, с контролем первого вскрытия и амортизатором-гармошкой. 1 флакон вместе с листком вкладышем в картонной пачке.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7 ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Венгрия
ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС»
1106 Будапешт, ул. Керестури 30-38
Телефон: (+36–1) 803-5555
Электронная почта: mailbox@egis.hu

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:
Российская Федерация
ООО «ЭГИС-РУС»
121552, г. Москва, ул. Ярцевская, д.19, блок В, этаж 13
Телефон: +7 (495) 363-39-66
Электронная почта: pharmacovigilance@egis.ru

8 НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУ ЛП-№(000221)-(РГ-RU)

9 ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 12.05.2021

10 ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Мелипрамин доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org/.

V_0008