Мелипрамин (драже)



Код АТХ:

- N06AA02

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Имипрамин

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Драже коричневого цвета, чечевицеобразные, с блестящей поверхностью, без запаха или почти без запаха.

	1 драже
имипрамина гидрохлорид	25 мг

Вспомогательные вещества: глицерол 85%, титана диоксид (Е171), макрогол 35 000, краситель (Е172) (железа оксид красный), желатин, магния стеарат, тальк, сахароза, лактозы моногидрат.

50 шт. - флаконы темного стекла (1) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Нейротропные средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Трициклический антидепрессант, производное дибензоазепина. Имипрамин подавляет синаптический обратный захват норадреналина и серотонина, высвобождающихся в синаптическую щель, и таким образом облегчает норадренергическую и серотонинергическую передачу нервного импульса. Имипрамин также угнетает м-холинорецепторы и гистаминовые H_2-рецепторы, в связи с чем обладает антихолинергическим и умеренным седативным эффектами.

Антидепрессивное действие препарата развивается постепенно. Оптимальное терапевтическое действие может наступить после 2-4 (возможно, 6-8) недель лечения.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь имипрамин хорошо всасывается из ЖКТ. Активно метаболизируется при "первом прохождении" через печень с образованием дезипрамина. Прием препарата вместе с пищей не влияет на его всасывание.

Распределение и метаболизм

Кажущийся V_d имипрамина составляет 10-20 л/кг.

Имипрамин и дезипрамин в значительной степени связываются с белками плазмы крови (имипрамин 60-96%; дезипрамин 73-92%).

Основной метаболит дезипрамин образуется путем деметилирования и обладает фармакологической активностью. Концентрации имипрамина и дезипрамина в плазме крови характеризуются значительной индивидуальной вариабельностью. После введения препарата по 50 мг 3 раза/сут в течение 10 дней C_{ss} имипрамина в плазме крови составляет 33-85 нг/мл, дезипрамина - 43-109 нг/мл.

Выведение

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 неизмененном виде и в виде активного метаболита дезипрамина. После однократного введения $T_{1/2}$ имипрамина составляет около 19 ч (9-28 ч) .

Имипрамин проникает через плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Вследствие сниженного метаболизма концентрации препарата в плазме крови обычно выше у пациентов пожилого возраста, чем у молодых.

После однократного введения препарата возможно значительное увеличение $T_{1/2}$ имипрамина у пациентов пожилого возраста и в случае передозировки.

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 исключены органические нарушения).

Относится к болезням:

- Депрессия
- Паническое расстройство
- Энурез

Противопоказания:

— острый и подострый периоды инфаркта миокарда;

— тяжелые нарушения внутрисердечной проводимости (блокада ножек пучка Гиса, AV-блокада II степени);

— тяжелые нарушения функции почек и/или печени;

— закрытоугольная глаукома;

— острая алкогольная интоксикация;

— острая интоксикация снотворными средствами, опиоидными анальгетиками и другими препаратами, оказывающими угнетающее влияние на ЦНС;

— беременность;

— период лактации (грудного вскармливания);

— одновременный прием ингибиторов МАО и период до 14 дней после их отмены;

— детский возраст до 6 лет;

— повышенная чувствительность к компонентам препарата;

— повышенная чувствительность к другим трициклическим антидепрессантам из группы дибензоазепина.

С *осторожностью* следует назначать препарат при хроническом алкоголизме, биполярных расстройствах (маниакально-депрессивный психоз), бронхиальной астме, угнетении костномозгового кроветворения, стенокардии, аритмии, блокадах сердца, сердечной недостаточности, после перенесенного инфаркта миокарда, при феохромоцитоме и нейробластоме (риск развития гипертонического криза), инсульте, нарушении моторной функции ЖКТ (риск возникновения паралитической непроходимости), тиреотоксикозе, внутриглазной гипертензии, при легких и умеренных нарушениях функции печени и/или почек, доброкачественной гиперплазии предстательной железы (сопровождающейся задержкой мочи), шизофрении (возможна активация психоза), эпилепсии, а также пациентам пожилого возраста.

Способ применения и дозы:

Суточную дозу и схему применения препарата устанавливают индивидуально в соответствии с показаниями и тяжестью течения заболевания. Адекватный терапевтический эффект может быть достигнут через 2-4 недели (возможно, через 6-8 недель) после начала терапии. Лечение следует начинать с низкой дозы, которую следует постепенно увеличивать до достижения минимальной эффективной и поддерживающей дозы. Повышение дозы до достижения эффективного уровня требует особой осторожности у **пациентов пожилого возраста, а также у детей и подростков от 6 до 18 лет.**

Депрессия

Амбулаторные пациенты в возрасте от 18 до 60 лет: начальная доза - по 25 мг 1-3 раза/сут с последующим постепенным повышением до 150-200 мг/сут к концу первой недели лечения. Поддерживающая доза составляет, как правило, 50-100 мг/сут.

Стационарные пациенты в возрасте от 18 до 60 лет: *в особо тяжелых случаях* начальная доза составляет 75 мг/сут с последующим повышением по 25 мг/сут до достижения 200 мг/сут, в исключительных случаях – до 300 мг/сут.

У **пациентов старше 60 лет или моложе 18 лет** лечение следует начинать с наименьшей возможной дозы. Начальную дозу можно постепенно увеличить до 50-75 мг/сут. Подбор оптимальной дозы рекомендуется провести 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 применением бензодиазепинов, которые затем можно постепенно отменить по мере устранения симптомов тревоги. Дозу препарата Мелипрамин можно постепенно повышать до 75-100 мг/сут, в исключительных случаях - до 200 мг/сут. Минимальная продолжительность курса лечения - 6 месяцев. В конце курса лечения рекомендуется постепенная отмена препарата Мелипрамин.

Энурез у детей в возрасте старше 6 лет

Препарат следует назначать **детям только старше 6 лет** и только для *кратковременной адъювантной терапии энуреза,* когда исключены органические поражения. Рекомендуемые дозы **для детей в возрасте от 6 до 8 лет (масса тела 20-25 кг)** - 25 мг/сут; **в возрасте от 9 до 12 лет (масса тела - 20-35 кг)** - 25-50 мг/сут; **в возрасте старше 12 лет (масса тела 35 кг)** - 50-75 мг/сут.

Дозы, более высокие, чем рекомендуемые, оправданы только при отсутствии удовлетворительного ответа после 1 недели приема препарата в наименьшей дозе. Максимальная суточная доза **для детей** – 2.5 мг/кг массы тела. Рекомендуется применять самую низкую дозу из указанного выше диапазона доз.

Суточную дозу желательно давать за 1 прием после обеда или перед сном. Если недержание мочи случается в начале ночного сна, рекомендуется делить суточную дозу на 2 приема (первую порцию давать после полудня, а вторую - перед сном). Продолжительность лечения составляет не менее 3 месяцев. Поддерживающую дозу можно снизить в зависимости от изменений клинической картины. В конце курса лечения Мелипрамин следует отменять 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, утомляемость, нарушения сна, возбуждение, тревога, сухость во рту).

Определение частоты побочных реакций: часто (≥ 10%), иногда (>1% и < 10%), редко (>0.001%-1%), очень редко (< 0.001%).

Антихолинергические эффекты: часто - сухость во рту, потливость, запор, нарушение аккомодации, снижение остроты зрения, горячие приливы; иногда – нарушение мочеиспускания; очень редко - мидриаз, глаукома, паралитическая кишечная непроходимость.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: часто – тремор; иногда - 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, парестезии, головная боль, головокружение; редко - эпилептические припадки, активация психотических симптомов, деперсонализация; очень редко - агрессивность, изменения ЭЭГ, миоклония, слабость, экстрапирамидные симптомы, атаксия, нарушения речи, гиперпирексия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - синусовая тахикардия и клинически незначимые изменения ЭКГ (зубца Т и интервала ST) у пациентов со здоровым сердцем, ортостатическая гипотензия; иногда - аритмии, нарушения проведения (расширение комплекса QRS, удлинение интервала PR, блокада ножки пучка Гиса), сердцебиение; очень редко - повышение АД, декомпенсация сердечной деятельности, спазм периферических кровеносных сосудов.

Со стороны пищеварительной системы: иногда - тошнота, рвота, отказ от пищи, повышение активности печеночных трансаминаз; очень редко - стоматит, поражение языка, желудочно-кишечные расстройства, гепатит с желтухой или без нее.

Аллергические реакции: иногда - сыпь, крапивница; очень редко – ангионевротический отек (локальный или генерализованный), аллергический альвеолит (пневмонит) с эозинофилией или без нее, системные анафилактические реакции (в т.ч. артериальная гипотензия).

Дерматологические реакции: очень редко - фотосенсибилизация, петехии, выпадение волос.

Со стороны эндокринной системы: очень редко - увеличение молочных желез, галакторея, синдром нарушения секреции АДГ, повышение или снижение уровня глюкозы в крови, увеличение в размерах (отек) тестикул.

Со стороны обмена веществ: часто - увеличение массы тела; очень редко – уменьшение массы тела.

Со стороны системы кроветворения: очень редко - эозинофилия, лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения и пурпура.

Прочие: шум в ушах, гипопротеинемия.

Передозировка:

Симптомы: системное головокружение, сонливость, бессонница, галлюцинации, спутанность сознания, ступор, кома, атаксия, беспокойство, возбуждение, гиперрефлексия, ригидность мышц, атетоидные и хореоформные 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.

Дети, по сравнению со взрослыми, более чувствительны к острой передозировке, которую следует считать опасной и потенциально летальной для них.

Лечение: при подозрении на передозировку имипрамина пациента следует госпитализировать и оставить под тщательным наблюдением на срок не менее 72 ч. Специфического антидота нет, поэтому показана симптоматическая и поддерживающая терапия. Поскольку антихолинергический эффект препарата может задержать эвакуацию содержимого желудка (на 12 ч и более), 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, допамин или добутамин; в исключительных случаях может возникнуть необходимость в реанимации.

Гемодиализ и перитонеальный диализ неэффективны 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 Мелипрамина.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Препарат противопоказан к применению при беременности и в период лактации.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

При сочетании Мелипрамина с ингибиторами МАО проявляется синергизм действия, вследствие которого их периферические норадренергические эффекты чрезмерно усиливаются, при этом возможно развитие гипертонического криза, гиперпирексии, миоклонии, возбуждения, судорог, делирия, комы. Комбинация препаратов противопоказана. Применение имипрамина следует начинать не ранее чем через 3 недели после отмены ингибиторов МАО (за исключением обратимого ингибитора МАО моклобемида, после которого достаточно соблюдения интервала 24 ч). Интервал 3 недели между приемами препаратов следует также соблюдать при переводе пациента с имипрамина на ингибитор МАО. Назначение нового препарата ингибитора МАО или препарата Мелипрамин следует начинать с низких доз, которые затем можно постепенно повышать при тщательном наблюдении за клиническими эффектами.

При сочетании с Мелипрамином ингибиторы изофермента CYP2D6 замедляют метаболизм имипрамина, что может привести к повышению его концентрации в плазме крови. К ингибиторам этого типа относятся также лекарственные вещества, которые не являются субстратами CYP2D (циметидин или метилфенидат), но метаболизирующиеся этим ферментом, например, многие другие антидепрессанты, фенотиазины, антиаритмические препараты класса I C (пропафенон, флекаинид). Все антидепрессанты класса избирательных ингибиторов обратного захвата серотонина в различной 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 $T_{1/2}$. Трициклические антидепрессанты могут повышать концентрации антипсихотических препаратов в плазме крови из-за конкуренции на уровне печеночных ферментов.

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 сочетании этих средств, доза того или другого препарата должна быть снижена при появлении токсических эффектов.

Индукторы печеночных ферментов (в т.ч. этанол, никотин, мепробамат, барбитураты, противоэпилептические средства) усиливают метаболизм имипрамина, снижают его концентрацию в плазме и уменьшают антидепрессивный эффект.

Антихолинергические препараты (например, фенотиазины, антипаркинсонические средства, антигистаминные препараты, атропин, беперидин) усиливают антихолинергические и побочные эффекты (например, паралитическая кишечная непроходимость) при совместном применении с имипрамином. При данной комбинации требуется тщательный контроль состояния пациентов и осторожный подбор дозы.

При сочетании имипрамина с препаратами, оказывающими угнетающее влияние на ЦНС (например, с опиоидными анальгетиками, бензодиазепинами, барбитуратами и средствами для общей анестезии), с этанолом значительно усиливается основное и побочное действие этих препаратов.

Антипсихотические препараты способны повышать концентрации трициклических антидепрессантов в плазме крови и усиливать их основное и побочное действие. При данных комбинациях может потребоваться снижение дозы препарата. При одновременном применении с тиоридазином возможно развитие тяжелой аритмии.

Препараты гормонов щитовидной железы могут усиливать антидепрессивное действие имипрамина и его побочное действие на сердце. Поэтому при данной комбинации требуется особая осторожность.

Блокаторы адренергических нейронов: имипрамин может снизить антигипертензивные эффекты совместно применяемых блокаторов адренергических нейронов (гуанетидина, бетанидина, резерпина, клонидина и альфа-метилдопы). Поэтому пациентам, нуждающимся в сопутствующей антигипертензивной терапии, следует назначать антигипертензивные средства других классов (например, мочегонные, вазодилататоры или бета-адреноблокаторы).

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

Имипрамин ослабляет противосудорожный эффект фенитоина.

Во избежание нарушений проводимости и развития аритмий трициклические антидепрессанты не следует применять в сочетании с хинидиноподобными антиаритмическими препаратами.

Трициклические антидепрессанты угнетают метаболизм пероральных антикоагулянтов и удлиняют их $T_{1/2}$. Это повышает риск кровотечения, поэтому при такой комбинации рекомендуется тщательный метаболический контроль и наблюдение за уровнем протромбина плазмы крови.

При назначении Мелипрамина пациентам, получающим гипогликемические препараты, следует учитывать, что имипрамин при длительном применении может изменять содержание глюкозы в крови. Поэтому рекомендуется

контроль содержания глюкозы в крови в начале и конце курса лечения, а также при изменении дозы препарата.

При сочетании с альфа-адреностимуляторами для интраназального введения или для применения в офтальмологии (при значительном системном всасывании) может усиливаться их сосудосуживающее действие.

На фоне лечения Мелипрамином м-холиноблокаторы и антипсихотические препараты (нейролептики) повышают риск развития гиперпирексии (особенно при жаркой погоде).

При совместном назначении Мелипрамина с другими гематотоксичными препаратами возможно усиление гематотоксичности.

Особые указания и меры предосторожности:

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. Мелипрамин 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, Мелипрамин 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.

Прием Мелипрамина повышает риск при электросудорожной терапии, в связи с чем препарат 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.

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

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

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

При ИБС, нарушении функции печени и почек, а также сахарном диабете 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 артериальной гипотензии при общей анестезии следует перед хирургической операцией уведомить анестезиолога, что пациент принимает имипрамин.

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. Пациенты пожилого возраста более чувствительны к антихолинергическим, неврологическим, психиатрическим и сердечно-сосудистым эффектам. У таких пациентов может быть снижен метаболизм и выведение лекарственных веществ, что повышает риск увеличения их концентраций в плазме крови.

Имипрамин вызывает фотосенсибилизацию, поэтому в течение 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.

Пациентам запрещается употреблять алкоголь во время курса лечения имипрамином.

Драже содержит сахарозу, поэтому препарат не рекомендуется назначать пациентам с редкими наследственными явлениями непереносимости фруктозы, нарушения всасывания глюкозы/галактозы, а также с недостаточностью сахаразы/изомальтазы.

До начала лечения и регулярно во время проведения курса лечения следует контролировать АД (особенно у пациентов с лабильным кровообращением или артериальной гипотензией); функцию печени (особенно при наличии заболеваний печени); клеточный состав 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).

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В начале лечения Мелипрамином пациент долженотказаться от вождения транспортных средств и от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. В дальнейшем степень ограничения определяется для каждого пациента индивидуально.

При нарушениях функции почек

Противопоказан при выраженной почечной недостаточности, с осторожностью при умеренной.

При нарушениях функции печени

Противопоказан при выраженной печеночной недостаточности, с осторожностью при умеренной.

Применение в пожилом возрасте

Повышение дозы до достижения эффективного уровня требует особой осторожности у **пациентов пожилого возрастат.**

Применение в детском возрасте

Противопоказание: детский возраст до 6 лет. Повышение дозы до достижения эффективного уровня требует особой осторожности у **у детей и подростков от 6 до 18 лет.**

Условия хранения:

Список Б. Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре от 15°до 25°С.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Melipramin_drazhe