

PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE
(Adaptado a la Disposición A.N.M.A.T. N° 5904/96)

Dalcipran ®
Clorhidrato de milnacipran
Roche

Cápsulas

Expendio bajo receta archivada
Industria Francesa

Composición

Cada cápsula contiene 25 mg de clorhidrato de milnacipran en un excipiente de hidrogenofosfato de calcio, carmelosa cálcica, povidona K30, sílice coloidal anhidro, estearato de magnesio y talco c.s.p. 1 cápsula.

Cabeza de la cápsula: color rosa; cuerpo de la cápsula: color rosa.

Cada cápsula contiene 50 mg de clorhidrato de milnacipran en un excipiente de hidrogenofosfato de calcio, carmelosa cálcica, povidona K30, sílice coloidal anhidro, estearato de magnesio y talco c.s.p. 1 cápsula.

Cabeza de la cápsula: color rosa; cuerpo de la cápsula: color pardo rojizo.

Acción terapéutica

Antidepresivo; inhibidor no selectivo de la recaptación de monoaminas.

Indicaciones

Tratamiento de la depresión del adulto.

Características farmacológicas - Propiedades

Acción farmacológica

Propiedades farmacodinámicas

DALCIPRAN (milnacipran) es un inhibidor dual de la recaptación de serotonina (5 – HT) y noradrenalina.

A diferencia de la mayoría de los antidepresivos tricíclicos, *DALCIPRAN* (milnacipran) no tiene afinidad por los receptores colinérgicos (muscarínicos) adrenérgicos α_1 o histaminérgicos H₁.

Además, *DALCIPRAN* (milnacipran) tampoco tiene afinidad por los receptores dopaminérgicos D₁ y D₂ benzodiazepínicos y opioides.

En los seres humanos, a dosis terapéuticas, las concentraciones plasmáticas observadas corresponden a niveles de inhibición de la recaptación de noradrenalina y serotonina del 50 % al 90 %.

Los efectos farmacológicos observados en los sistemas gastrointestinal y genitourinario parecen estar relacionados con la inhibición de la recaptación de noradrenalina que puede ejercer un efecto antagonista sobre la acetilcolina (efecto anticolinérgico indirecto). *DALCIPRAN* (milnacipran) no induce cambios en la repolarización cardíaca o conducción. No afecta a la función cognitiva y tiene poco efecto sedante.

Las alteraciones del sueño mejoran en pacientes depresivos tratados con *DALCIPRAN* (milnacipran). El tiempo de latencia del sueño y el número de despertares nocturnos disminuye y la latencia de aparición del sueño paradójico aumenta. La duración total del sueño se incrementa.

Farmacocinética

Absorción: *DALCIPRAN* (milnacipran) se absorbe bien tras la administración oral. La biodisponibilidad es de aproximadamente el 85 %. No se modifica por la ingesta de alimentos.

Se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas (C_{máx}) aproximadamente 2 horas (T_{máx}) después de la administración oral. Esta concentración es de aproximadamente 120 ng/ml tras una dosis única de 50 mg. Las concentraciones aumentan proporcionalmente hasta 1 dosis de 200 mg por toma.

Después de la administración de dosis repetidas, el estado de equilibrio se alcanza a los 2 ó 3 días con un aumento de la concentración de aproximadamente del 70 % al 100 % en comparación con una dosis única (C_{máx}: 216 ng/ml). La variabilidad interindividual es baja.

Distribución: La unión a proteínas es baja (13 %) y no saturable. El volumen de distribución de *DALCIPRAN* (milnacipran) es de aproximadamente 5 l/kg con un clearance total de aproximadamente 40 l/hora. Los clearances renales y no renales son equivalentes.

Biotransformación: *DALCIPRAN* (milnacipran) se metaboliza principalmente por conjugación con ácido glucurónico. No existe metabólico activo.

Eliminación: La vida media de eliminación plasmática es de aproximadamente 8 horas. La eliminación se produce principalmente por vía renal (90 % de la dosis administrada) con secreción tubular del producto en forma inalterada. Tras dosis repetidas, *DALCIPRAN* (milnacipran) se elimina totalmente dos o tres días después de la interrupción del tratamiento.

Posología y formas de administración

La posología recomendada es de 100 mg por día, dividida en dos tomas de 50 mg.

La posología es de 1 cápsula por la mañana y 1 cápsula por la noche, preferentemente durante las comidas. Las cápsulas deben tragarse enteras acompañadas con un vaso de agua.

En las personas de edad avanzada, no es necesario el ajuste de la posología siempre que la función renal sea normal (véase Propiedades farmacocinéticas).

En pacientes con insuficiencia renal, es necesario un ajuste de la posología. La dosis recomendada se reduce a 50 ó 25 mg dependiendo del grado de alteración de la función renal.

En este caso, utilizar cápsulas de 25 mg.

Clearance de creatinina (Clcr) (ml/min)	Dosis / 24 horas
Clcr \geq 60	50 mg x 2
60 > Clcr \geq 30	25 mg x 2
30 > Clcr \geq 10	25 mg

El tratamiento de un episodio dura varios meses (normalmente unos 6 meses) para prevenir recaídas.

No interrumpir el tratamiento sin orden expresa de su médico, incluso si nota mejoría. En cualquier caso siga las instrucciones de su médico.

Tratamientos psicotrópicos asociados: La prescripción concomitante de una medicación ansiolítica sedante puede ser útil al inicio del tratamiento para prevenir la aparición o empeoramiento de los síntomas de ansiedad. Sin embargo, los ansiolíticos no protegen necesariamente al paciente de la supresión de la inhibición.

Contraindicaciones

Este medicamento nunca debe utilizarse en los casos siguientes:

- hipersensibilidad conocida al milnacipran o algún otro componente de la formulación;
- niños menores de 15 años;
- en asociación con inhibidores de la MAO no selectivos, inhibidores selectivos B de la MAO y sumatriptán (véase Interacciones con otros medicamentos).

Generalmente, esta medicación no debe utilizarse en los casos siguientes:

- en asociación con adrenalina y noradrenalina por vía parenteral, clonidina y sustancias relacionadas, digoxina e inhibidores selectivos A de la MAO (véase Precauciones e Interacciones con otros medicamentos);
- en caso de obstáculo a la evacuación vesical (principalmente hipertrofia prostática);
- en mujeres embarazadas y madres durante la lactancia (véase Embarazo y lactancia).

Advertencias

Como en todos los tratamientos antidepresivos, el riesgo de suicidio en los pacientes deprimidos persiste al empezar el tratamiento, ya que el efecto sobre la inhibición psicomotora puede preceder la acción antidepresiva propiamente dicha.

La administración de *DALCIPRAN* (milnacipran) a pacientes tratados con un glucósido cardiotónico requiere una vigilancia especial (véase Interacciones con otros medicamentos).

Abuso y drogadependencia

“ Los estudios específicos realizados sobre el animal (mono Cinomolgus) han mostrado la ausencia de dependencia psíquica y física a *DALCIPRAN* (milnacipran). Durante los estudios a largo plazo efectuados en clínica no se ha observado ningún síndrome de deshabitación provocado por *DALCIPRAN*.”

Precauciones

Los pacientes con insomnio o nerviosismo al inicio del tratamiento pueden requerir un tratamiento sintomático transitorio.

Si un paciente experimenta un cambio a crisis maníaca, el tratamiento con *DALCIPRAN* (milnacipran) se debe interrumpir y en la mayoría de los casos prescribir un antipsicótico sedante.

Aunque no se han observado interacciones con el alcohol, se recomienda evitar su ingesta al igual que con cualquier otra medicación psicotrópica.

DALCIPRAN (milnacipran) debe administrarse con precaución en los casos siguientes:

- *pacientes con insuficiencia renal:*

La dosis puede tener que reducirse debido a una prolongación de la vida media de eliminación (véase Posología y formas de administración);

- *en pacientes con un obstáculo a la evacuación vesical (principalmente hipertrofia prostática).*

Debido al componente noradrenérgico de su mecanismo de acción, se debe controlar la aparición de alteraciones de la micción y tener especial vigilancia sobre los pacientes con hipertensión arterial o enfermedades cardíacas.

Se recomienda aumentar el monitoreo clínico, ya que *DALCIPRAN* (milnacipran) puede aumentar ligeramente la frecuencia cardíaca en algunos pacientes.

Embarazo y lactancia

Estudios en animales han demostrado que pequeñas cantidades de *DALCIPRAN* (milnacipran) atraviesan la placenta y se excretan en la leche materna.

En ausencia de un efecto teratogénico demostrado en animales no se esperan malformaciones en los seres humanos. En efecto, hasta la fecha, las sustancias que han causado malformaciones en seres humanos han mostrado ser teratogénicas en estudios en animales, correctamente realizados, en dos especies de animales.

Actualmente, no existen datos relevantes que muestren efectos teratogénicos o fetotóxicos de milnacipran cuando se administra durante el embarazo. Por consiguiente, como medida de precaución, es preferible no administrar *DALCIPRAN* (milnacipran) durante el embarazo.

Debido a que se excretan pequeñas cantidades de milnacipran en la leche materna, no se recomienda durante la lactancia.

Si usted está embarazada, cree que pudiera estarlo, o se encuentra en período de lactancia, consulte a su médico antes de iniciar el tratamiento. Si descubre que está embarazada durante el tratamiento, consulte a su médico, dado que sólo él puede juzgar la necesidad de seguir con el mismo.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Asociaciones contraindicadas:

- *Con inhibidores de la MAO no selectivos (iproniazida):*

Riesgo de síndrome serotoninérgico *

Debe haber un intervalo de dos semanas entre el final del tratamiento con un inhibidor de la MAO y el inicio de la terapia con *DALCIPRAN* (milnacipran), y como mínimo una semana entre el final del tratamiento con milnacipran y el inicio con un inhibidor de la MAO.

* Síndrome serotoninérgico: Algunos casos de sobredosificación o ciertas medicaciones (litio) pueden causar un síndrome serotoninérgico que requiere la interrupción inmediata del tratamiento con milnacipran.

El síndrome serotoninérgico consiste en el desarrollo simultáneo o secuencial (a veces repentino) de una serie de síntomas que pueden requerir hospitalización o incluso causar la muerte.

Se pueden producir los síntomas siguientes:

- psiquiátricos (agitación, confusión, hipomanía, posiblemente coma);
- motores (mioclonías, temblor, hiperreflexia, rigidez, hiperactividad);
- vegetativos (hipo o hipertensión, taquicardia, escalofríos, hipertermia, sudoración);
- gastrointestinales (diarrea).

El cumplimiento estricto de la posología prescrita es un factor esencial en la prevención de la aparición de este síndrome.

- *Con inhibidores selectivos B de la MAO (selegilina):*

Riesgo de hipertensión paroxística.

Debe haber un intervalo de dos semanas entre el final del tratamiento con un inhibidor selectivo de la MAO y el inicio de la terapia con milnacipran y como mínimo una semana entre el final del tratamiento con milnacipran y el inicio de la terapia con un inhibidor B de la MAO.

- *Con agonistas de 5-HT (sumatriptán):*

Por extrapolación con inhibidores de la recaptación de serotonina.

Riesgo de hipertensión, vasoconstricción de las arterias coronarias por efectos serotoninérgicos aditivos. Debe haber un intervalo de una semana entre el final del tratamiento con *DALCIPRAN* (milnacipran) y el inicio de la terapia con sumatriptán.

Asociaciones no recomendables:

- *Con adrenalina, noradrenalina (alfa y betasimpaticomiméticos):*

En caso de acción sistémica por vía parenteral.

Hipertensión paroxística con posible arritmia (inhibición de la entrada de adrenalina o noradrenalina con la fibra nerviosa simpática).

- *Con clonidina y sustancias relacionadas (notificados con desipramina e imipramina):*

Inhibición del efecto antihipertensivo de clonidina (antagonismo con receptores adrenérgicos).

- *Con digoxina:*

Riesgo de potenciación de los efectos hemodinámicos, especialmente por vía parenteral.

- *Con inhibidores selectivos A de la MAO (moclobemida, toloxatona):*

Riesgo de desarrollo de un síndrome serotoninérgico* (véase lo citado anteriormente).

Si no se puede evitar esta combinación, se requiere una vigilancia muy estricta. Iniciar esta combinación con la dosis mínima recomendada.

Asociaciones que requieren precaución en su empleo:

- *Con adrenalina, noradrenalina (alfa y betasimpaticomiméticos):*

Cuando se busca la acción hemostática por inyección subcutánea o gingival:

Hipertensión paroxística con posible arritmia (inhibición de la entrada de adrenalina o noradrenalina en la fibra nerviosa simpática).

Limitar la administración, por ejemplo, a menos de 0,1 mg de adrenalina en 10 minutos ó 0,3 mg en una hora, en adultos.

- *Con litio:*

Riesgo de desarrollo de síndrome serotoninérgico * (véase lo citado anteriormente).

Realizar un monitoreo clínico regular del paciente.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas comunicadas durante el tratamiento con *DALCIPRAN* (milnacipran) se observan principalmente durante la primera o las dos primeras semanas de tratamiento y a continuación ceden, concomitantemente con la mejoría del episodio depresivo. Estos efectos generalmente son leves y sólo raramente ocasionan la interrupción del tratamiento.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en monoterapia o en combinación con otros agentes psicotrópicos durante los ensayos clínicos y que aparecen menos frecuentemente en pacientes tratados con placebo, son vértigos, sudoración excesiva, ansiedad, sofocos y disuria.

Las reacciones adversas menos frecuentes son náuseas, vómitos, sequedad de boca, estreñimiento, temblores y palpitaciones.

En casos raros se puede producir lo siguiente:

- un síndrome serotoninérgico, cuando se combina con otros fármacos (véase Interacciones medicamentosas);
- una elevación moderada de las transaminasas, sin impacto clínico.

Además, algunas reacciones adversas están relacionadas con la naturaleza de la enfermedad depresiva:

- eliminación de la inhibición psicomotora, con riesgo de suicidio;
- cambio de humor, con episodios de manía;
- reactivación de delirio en pacientes psicóticos;
- síntomas paroxísticos de ansiedad (con antidepresivos psicoestimulantes).

Si observa cualquier reacción adversa no descrita anteriormente, consulte a su médico.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria: Aunque no se han observado alteraciones en la función cognitiva o psicomotora en voluntarios sanos, esta medicación puede disminuir las capacidades mentales y físicas necesarias para realizar algunas funciones peligrosas, tales como utilizar maquinarias o conducir vehículos de motor.

Sobredosificación

Se han observado pocos casos de sobredosificación con *DALCIPRAN* (milnacipran) nunca han ocasionado la muerte del paciente. Con dosis altas, el efecto emético puede limitar considerablemente el riesgo de sobredosificación.

Con una dosis de 200 mg, se han observado a menudo los siguientes síntomas (> 10 %) náuseas, sudoración excesiva y estreñimiento.

Con dosis de 800 mg a 1 g en monoterapia, los principales síntomas observados fueron vómitos, dificultad respiratoria y taquicardia.

Tras una dosis masiva (1,9 g a 2,8 g), en combinación con otros fármacos (especialmente benzodiazepinas), se producen los síntomas adicionales siguientes: somnolencia, hipercapnia y alteraciones de la conciencia. No se ha notificado toxicidad cardíaca.

Tratamiento en caso de sobredosificación: No existe un antídoto específico para *DALCIPRAN* (milnacipran).

El tratamiento es sintomático, con lavado gástrico lo antes posible tras la administración oral. La monitorización médica durará como mínimo 24 horas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir el Hospital más próximo o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 962-6666/2247; Hospital A.G. Posadas: (011) 654-6648/658-7777.

Condiciones de conservación

Conservar en ambiente seco, a temperatura inferior a 30° C.

Nota: Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños

Presentaciones

Cápsulas envases con 14, 28, 56 y 112.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Elaborado por: Pierre Fabre Medicament
 Progipharm, Rue du Lycée B.P. 77
 45502 Gien Cedex, Francia

Importado por: Productos Roche S. A. Q. e I.
 Fray Justo Sarmiento 2350, Olivos,
 Prov. de Buenos Aires, Argentina
 Director Técnico: Luis A. Cresta, Farmacéutico

Fecha última revisión: 12.12.00