

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tolvon 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Tolvon 30 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Tolvon 60 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 10 mg, 30 mg tai 60 mg mianseriinihydrokloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Tolvon 10 mg

Pyöreä, kaksoiskupera tabletti. Tablettien toisella puolella merkintä ”Organon*”, toisella koodi ”CT/4”

Tolvon 30 mg ja 60 mg

Soikea, jakouritettu, kaksoiskupera tabletti. Tablettien toisella puolella merkintä ”Organon”, toisella koodi ”CT/7” (30 mg) ja ”CT/9” (60 mg)

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Depression hoitoon tapauksissa, joissa lääkehoito on indisoitu. Unettomuus depressiopotilailla.

4.2 Annostus ja antotapa

Tabletit otetaan suun kautta, nesteen kera, ja niellään pureskelematta.

Depression hoito

Aikuiset: Annostus määräytyy yksilöllisesti. Aloitusannokseksi suositellaan 30 mg vuorokaudessa.

Annosta voidaan muutaman päivän välein suurentaa optimaalisen hoitovasteen saavuttamiseksi.

Terapeuttinen vuorokausiannos on tavallisesti 60–90 mg.

Vanhukset: Annostus on yksilöllinen. Aloitusannokseksi suositellaan 30 mg vuorokaudessa. Annosta voidaan suurentaa vähitellen muutaman päivän välein. Vanhuksilla tyydyttävä hoitovaste saavutetaan usein aikuisten normaaliannoksia pienemmillä annoksilla.

Pediatriset potilaat:

Mianseriinia ei tule käyttää lapsilla ja alle 18-vuotiaalla nuorilla (ks. kohta 4.4).

Vuorokausiannos otetaan mieluiten kerta-annoksena illalla (sillä on suotuisa vaikutus uneen) tai se voidaan jakaa useampaan annokseen.

Asianmukaisella annostuksella hyvä hoitovaste pitäisi saavuttaa 2–4 viikossa. Vasteen ollessa riittämätön annostusta voidaan suurentaa. Ellei vastetta saada seuraavien 2–4 viikon aikana, hoito tulee lopettaa.

Depressiolääkitystä suositellaan jatkettavaksi 4–6 kuukautta sen jälkeen, kun kliinistä paranemista on

todettu.

Tolvon-hoidon lopettaminen suositellaan tehtäväksi asteittain vieroitusoireiden välttämiseksi.

Unettomuus depressiopotilailla

10–30 mg illalla, vanhuksille alkuannos 10 mg.

Vakava masennustila ja sen oireena oleva unettomuus edellyttää suurempia annoksia.

4.3 Vasta-aiheet

- Mania
- Vaikea maksasairaus
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Mianseriinin samanaikainen käyttö monoamiinioksidaasin (MAO) estäjien kanssa (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Käyttö lapsilla ja alle 18-vuotiailla nuorilla

Tolvon ei tule käyttää lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoitoon. Suisidaalista käyttäytymistä (itsemurhayrityksiä ja itsemurha-ajatuksia) sekä vihamielisyttä (pääasiassa aggressiota, vastustavaa käyttäytymistä ja vihaa) havaittiin kliinisissä tutkimuksissa useammin masennuslääkkeitä saaneilla lapsilla ja nuorilla kuin lumelääkettä saaneilla lapsilla ja nuorilla. Jos hoitopäätös kliinisen tarpeen perusteella silti tehdään, pitäisi potilasta seurata tarkasti suisidaalisten oireiden ilmaantumisen varalta. Lisäksi pitkän aikavälin turvallisuutta koskevat tiedot lasten ja nuorten kasvamisesta, kypsymisestä sekä kognitiivisesta kehityksestä ja käyttäytymisen kehityksestä ovat puutteelliset.

Itsemurha/itsemurha-ajatukset tai masennuksen paheneminen

Masennukseen liittyy lisääntynyt alttius itsemurha-ajatuksiin, itsensä vahingoittamiseen ja itsemurhiin (itsemurhaan liittyvät tapahtumat). Tämä alttius säilyy kunnes itse taudissa tapahtuu merkittävä paranemista. Koska paranemista ei ehkä tapahdu ensimmäisten viikkojen aikana hoidon aloituksesta, tulee potilaita seurata tarkoin siihen saakka, että paranemista tapahtuu. Kliinisen kokemuksen perusteella tiedetään, että itsemurha-alttius kasvaa taudin paranemisen alkuvaiheessa.

Potilaat, joilla on aiemmin ollut itsemurha-ajatuksia tai -käyttäytymistä, tai joilla on merkittävässä määrin itsemurhaan liittyviä ajatuksia ennen hoidon aloitusta, ovat alttiimpia itsemurha-ajatuksille ja -yrityksille, ja heitä tulee tarkkailla tarkoin hoidon aikana. Meta-analyysi lumekontrolloiduilla psykiatrisilla aikuispotilailla tehdyistä masennuslääketutkimuksista osoitti, että alle 25-vuotiailla potilailla alttius itsemurhakäyttäytymiseen lisääntyi masennuslääkettä saaneilla verrattuna lumelääkettä saaneisiin. Riskialttiita potilaita tulee seurata tarkkaan etenkin masennuslääkehoidon alkuvaiheessa ja kun tehdään muutoksia annostukseen. Potilaiden (ja heidän hoitajiensa) tulee kiinnittää huomiota mahdolliseen masennuksen pahenemiseen, itsemurhakäyttäytymisen tai -ajatusten lisääntymiseen tai outoon käytökseen. Jos tällaista esiintyy, tulee välittömästi hakeutua lääkärin hoitoon.

Erityisesti hoidon alkuvaiheessa, itsemurhan mahdollisuus huomioiden, potilaalle tulee antaa ainoastaan rajoitettu määrä Tolvon-tabletteja.

Luuydinsuppressiota, tavallisimmin granulosityopeniaa tai agranulosytoosia on raportoitu Tolvon-hoidon aikana. Näitä reaktioita on esiintynyt tavallisimmin 4–6 viikon hoidon jälkeen ja ne ovat yleensä palautuvia kun hoito lopetetaan; niitä on todettu kaikissa ikäryhmissä, mutta ne näyttävät olevan yleisimpiä vanhuksilla. Mikäli kuumetta, kurkkukipua, stomatiittia tai muita infektio-oireita ilmaantuu, hoito tulee lopettaa ja ottaa täydellinen verenkuvaa.

Tolvon, kuten muutkin depressiolääkkeet, voi aiheuttaa hypomaniaa sille alttiilla bipolaarista depressiota sairastavilla potilailla. Tällaisissa tapauksissa Tolvon-hoito tulee keskeyttää.

Hoidettaessa potilaita, joilla on diabetes tai sepelvaltimotauti tai maksan tai munuaisten vajaatoiminta, tulee noudattaa asianmukaista varovaisuutta ja tarkkailla mahdollisen muun samanaikaisen lääkityksen annostusta.

Markkinoille tulon jälkeen Tolvonin käytön aikana on raportoitu QT-ajan pitenemistä ja kammioperäisiä rytmihäiriöitä (myös kääntyvien kärkien takykardiaa (torsades de pointes)) (ks. kohta 4.8). Tolvonin käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on QT-ajan pitenemisen tai kääntyvien kärkien takykardian riskitekijöitä. Näitä ovat synnynnäinen pitkä QT -oireyhtymä, yli 65 vuoden ikä, naissukupuoli, rakenteellinen sydänsairaus / vasemman kammion vajaatoiminta, munuais- tai maksasairaus, Tolvonin metaboloitumista estävien lääkkeiden käyttö ja muiden QTc-aikaa pidentävien lääkkeiden samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5). Hypokalemia ja hypomagnesemia on korjattava ennen hoidon aloittamista. Tolvon-hoidon lopettamista tai annoksen pienentämistä on harkittava, jos QTc-aika on > 500 ms tai jos se pitenee > 60 ms.

Ahdaskulmaglaukoomapotilaita tai potilaita, joiden oireet viittaavat prostatahypertrofiaan, tulee myös seurata tarkoin, vaikkakaan antikolinergisia haittavaikutuksia ei ole odotettavissa Tolvon-hoidon aikana.

Hoito tulee lopettaa jos ilmaantuu keltaisuutta tai kouristuksia.

Vaikka Tolvon ei aiheuta riippuvuutta, markkinoille tulon jälkeen saatujen kokemusten mukaan pitkäaikaishoidon äkillinen lopettaminen voi joskus aiheuttaa vieroitusoireita kuten huimausta, levottomuutta, ahdistuneisuutta, pahoinvointia ja päänsärkyä. Useimmat vieroitusoireet ovat lieviä ja itsestään rajoittuvia. Tolvon-hoidon lopettaminen suositellaan tehtäväksi asteittain (ks. kohta 4.2).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tolvon saattaa voimistaa alkoholin keskushermostoa lamaavaa vaikutusta ja potilaita tulee kehottaa välttämään alkoholinkäyttöä hoidon aikana.

Mianseriinia ei tule käyttää samanaikaisesti MAO-estäjien (kuten moklobemidin, tranyylysypromiinin ja linetsolidin) kanssa, eikä kahteen viikkoon MAO-estäjähoiton lopettamisen jälkeen. Vastaavasti mianseriinihoidon jälkeen tulee pitää kahden viikon tauko ennen MAO-estäjien aloittamista (ks. kohta 4.3).

Tolvonilla ei ole interaktioita betanidiinin, klonidiinin, metyylidopan, guanetidiinin eikä propranololin kanssa (ei yksin eikä yhdessä hydralatsiinin kanssa). Tästä huolimatta suositellaan verenpainelääkitystä saavien potilaiden verenpaineen seuranta.

Samanaikaisten antiepileptisten lääkkeiden (kuten fenytoiinin ja karbamatsepiinin), jotka ovat CYP3A4-induktoreita, käyttö voi alentaa plasman mianseriinipitoisuutta. Annoksen tarkistus on huomioitava aloitettaessa tai lopetettaessa näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö mianseriinin kanssa.

Kuten muutkin depressiolääkkeet, Tolvon saattaa vaikuttaa kumariinijohdosten, esim. varfariinin metaboliaan, mikä vaatii seuranta.

Muiden QTc-aikaa pidentävien lääkkeiden (esim. joidenkin psykoosilääkkeiden ja antibioottien) samanaikainen käyttö lisää QT-ajan pitenemisen ja/tai kammioperäisten rytmihäiriöiden (esim. kääntyvien kärkien takykardian) riskiä. Tiedot muiden samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden vaikutuksista QTc-aikaan tulisi tarkistaa kunkin lääkkeen valmisteyhteenvedosta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Mianseriinilla ei eläintutkimusten ja rajoitetun humaanitutkimustiedon mukaan ole haitallisia sikiö- tai neonatalivaikutuksia ja erittyminen äidinmaitoon on vain vähäistä. Tästä huolimatta raskauden ja

imetyksen aikaisen Tolvon-hoidon edut tulee punnita mahdollista sikiölle tai vastasyntyneelle koituvaa vaaraa vastaan.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tolvon saattaa heikentää psykomotoriikkaa hoidon ensimmäisinä päivinä. Yleensäkin depressiolääkitystä saavien tulisi välttää heille mahdollisesti vaarallisia tehtäviä, kuten autolla ajoa tai koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Depressiopotilailla on useita itse sairauteen liittyviä oireita (suun kuivuus, ummetus, akkommodaatiohäiriöt). Tämän vuoksi on toisinaan vaikea ratkaista, mitkä oireet ovat sairaudesta ja mitkä Tolvon-lääkityksestä johtuvia.

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen ilmoitetut yleisimmät haittavaikutukset on lueteltu alla olevassa taulukossa.

Elinjärjestelmä	Haittavaikutuksen arvioitu esiintymistiheys		
	Hyvin yleinen (≥1/10)	Yleinen (≥1/100, <1/10)	Frekvenssi tuntematon *
Veri ja imukudos			Verenkuvan häiriöt, jotka ilmenevät tavallisesti joko granulosityopeniana tai agranulositytoosina (ks. myös kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Painonnousu ¹ Lisääntynyt ruokahalu ¹		
Psyykkiset häiriöt			Hypomania Itsemurha-ajatuksia ja -käyttäytymistä ²
Hermosto	Sedaatio ¹ (= uneliaisuus, raukeus, letargia), joka ilmenee hoidon alkuvaiheessa ja vähenee hoidon jatkuessa (Huom.: annoksen pienentäminen ei vähennä sedaatiota, mutta voi vaarantaa antidepressiivisen tehon)		Kouristukset Hyperkinesia (levottomat jalat) Maligni neuroleptioireyhtymä
Sydän			Ensimmäisen lääkeannoksen jälkeen ilmenevä bradykardia Sydänsähkökäyrässä pidentynyt QT-aika Kääntyvien kärkien takykardia
Verisuonisto		Alhainen verenpaine ¹	

Maksa ja sappi			Maksa-arvojen kohoaminen Keltaisuus Hepatiitti Poikkeava maksan toiminta
Iho ja ihonalainen kudος			Ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos			Nivelkipu
Yleisoireet		Astenia ¹	Turvotus

* Näitä haittoja on raportoitu vain markkinoille tulon jälkeen, ei ollenkaan valituissa kliinisissä tutkimuksissa.

¹ Kliinisissä tutkimuksissa näitä haittoja ilmaantui Tolvon-hoitoa saaneilla kaksi kertaa useammin kuin lumelääkettä saaneilla.

² Itsemurha-ajatuksia ja -käyttäytymistä on raportoitu mianseriinihoidon aikana tai pian hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Akuutin yliannostuksen oire on yleensä pitkittynyt sedaatio. Sydämen rytmihäiriötä, konvulsioita, vaikeaa hypotensiota ja hengitystoiminnan lamaantumista esiintyy harvoin. QT-ajan pitenemistä sydänsähkökäyrässä ja kääntyvien kärkien takykardiaa on myös raportoitu. Sydänsähkökäyrää on seurattava. Spesifistä vasta-ainetta ei ole. Hoitona on mahahuuhtelu, oireenmukainen hoito ja elintoimintojen tukeminen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

Farmakoterapeuttinen ryhmä: depressiolääkkeet, ATC-koodi: N06AX03

5.1 Farmakodynamiikka

Tolvonin vaikuttava aine mianseriini kuuluu piperatsiini-atsepiiniryhmään, joka ei ole kemiallisesti sukua trisyklisille depressiolääkkeille (TCA). Sen rakenteeseen ei liity sivuketjua, jonka katsotaan aiheuttavan TCA-valmisteiden antikolinergisyyden. Tolvon lisää sentraalista noradrenergista neurotransmissiota salpaamalla alfa₂-autoreseptoreita ja estämällä noradrenaliinin takaisinottoa. Se ei lisää sentraalista serotoniinitoimintaa, vaan muuntaa olemassa olevaa serotonergista aktiivisuutta 5-HT₂- ja 5-HT₃-reseptoriantagonistina. Tolvonin antidepressiivinen profiili on varmistunut farmakologisissa aivosähkökäyrätutkimuksissa ihmisellä. Tolvonin antidepressiivinen teho on todettu lumekontrolloiduissa tutkimuksissa ja se on osoitettu yhtä tehokkaaksi kuin muutkin käytössä olevat depressiolääkkeet. Lisäksi sillä on anksiolyyttinen ja unta parantava ominaisuus, josta on hyötyä levottomia tai unihäiriöistä kärsiviä depressiivisiä potilaita hoidettaessa. Tolvonin sedatiivisuuden

ajatellaan johtuvan sen histamiini H₁- ja alfa₁-antagonistivaikutuksesta.

Tolvon on hyvin siedetty myös vanhuksilla ja sydän- ja verisuonitautipotilailla. Hoitoannoksilla Tolvonilla ei juuri ole antikolinergista vaikutusta eikä merkittäviä kardiovaskulaarivaikutuksia. TCA-lääkkeisiin verrattuna sillä yliannostustilanteessa on vähemmän kardiotoxisia vaikutuksia. Tolvon ei antagonisoi sympatomimeettejä eikä verenpainelääkkeitä, jotka vaikuttavat noradrenaliinin vaihduntaan (esim. betanidiini) tai alfa₂-reseptoreihin (esim. klonidiini, metyylidopa).

5.2 Farmakokineetiikka

Tolvonin oraalisien annosten jälkeen sen vaikuttavan aineen mianseriinin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 3 tunnissa. Biologinen hyötyosuus on n. 20 %. Mianseriini sitoutuu noin 95 %:sti plasman proteiineihin. Eliminaation puoliintumisaika (21–61 tuntia) riittää kerran vuorokaudessa annosteluun. Vakaa tilan plasmapitoisuus saavutetaan 6 päivässä. Mianseriini metaboloituu voimakkaasti ja eliminoituu virtsaan ja ulosteeseen 7–9 päivässä. Biotransformaatio käsittää pääasiassa demetylaation ja oksidaation ja niitä seuraavan konjugaation.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei tietoja.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ydin: perunatärkkelys, vedetön kolloidinen piidioksidi, magnesiumstearaatti, metyyliiselluloosa, kalsiumvetyfosfaattidihydraatti

Päällyste: hypromelloosi, makrogoli 8000, titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle. Säilytä alkuperäispakkauksessa.

6.5 Pakkaustyypit ja pakkaus koot

10 mg

Läpipainoliuskat, joissa PVC-kalvo ja alumiinifolio, kuumasinetöintipinnoite tablettipuolella

Pakkaus koot: 90 tablettia

30 mg ja 60 mg

Lapsiturvallinen, läpipainoliuskat, joissa läpikuultamaton valkoinen PVC-kalvo ja alumiinifolio, kuumasinetöintipinnoite tablettipuolella

Pakkaus koot: 30 ja 100 tablettia

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

10 mg: 7553, 30mg: 7941, 60 mg: 9827

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10 mg: 8.2.1978, 30 mg: 4.6.1980, 60 mg: 30.11.1988

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10 mg: 2.6.2008, 30 mg: 2.6.2008, 60 mg: 2.6.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

6.8.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tolvon 10 mg filmdragerad tablett
Tolvon 30 mg filmdragerad tablett
Tolvon 60 mg filmdragerad tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 10 mg, 30 mg eller 60 mg mianserinhydroklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Tolvon 10 mg

Rund, bikonvex tablett. Tabletterna är märkta med ”Organon*” på ena sidan och med koden ”CT/4” på andra sidan.

Tolvon 30 mg och 60 mg

Oval bikonvex tablett med brytskåra. Tabletterna är märkta med ”Organon” på ena sidan och med koden ”CT/7” (30 mg) och ”CT/9” (60 mg) på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av depression i fall där läkemedelsbehandling är indicerad. Sömlöshet hos patienter med depression.

4.2 Dosering och administreringsätt

Tabletterna ska tas oralt, tillsammans med vätska, och sväljas utan att tuggas.

Behandling av depression

Vuxna: Dosen bestäms individuellt. Den rekommenderade initiala dosen är 30 mg dagligen. Dosen kan höjas gradvis med några dagars mellanrum för att uppnå optimal klinisk respons. Den terapeutiska dosen ligger vanligtvis mellan 60–90 mg dagligen.

Äldre: Dosen bestäms individuellt. Den rekommenderade initiala dosen är 30 mg dagligen. Dosen kan höjas gradvis med några dagars mellanrum. Hos äldre uppnås ett tillfredsställande behandlingssvar ofta med lägre doser än de normala doserna för vuxna.

Pediatrisk population:

Mianserin ska inte användas till barn och ungdomar under 18 år (se avsnitt 4.4).

Den dagliga dosen ska helst tas som engångsdos på kvällen (med tanke på dess sömnförbättrande effekt) eller delas upp i flera doser.

Behandling med adekvat dos bör ge ett bra behandlingssvar inom 2–4 veckor. Om svaret är otillräckligt kan dosen höjas. Om svaret inte erhålls inom de följande 2–4 veckorna, ska behandlingen avbrytas.

Behandlingen med antidepressiva läkemedel bör pågå ytterligare 4–6 månader efter att klinisk förbättring har uppnåtts.

För att undvika utsättningssymtom rekommenderas att behandlingen med Tolvon avslutas gradvis.

Sömnlöshet hos patienter med depression

10–30 mg på kvällen, hos äldre är den initiala dosen 10 mg.

Svår depression och sömnlöshet som symptom på detta kräver högre doser.

4.3 Kontraindikationer

- Mani
- Svår leversjukdom
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Samtidig behandling med monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Användning hos barn och ungdomar under 18 år

Tolvon ska inte användas vid behandling av barn och ungdomar under 18 år. I kliniska studier förekom självmordsrelaterat beteende (självmordsförsök och självmordstankar) och fientlighet (främst aggression, trots och ilska) mer frekvent hos barn och ungdomar som behandlades med antidepressiva läkemedel än hos dem som behandlades med placebo. Om man på grundval av kliniska behov ändå beslutar att behandla en patient under 18 år, ska patienten noggrant övervakas med avseende på eventuella självmordssymtom. Dessutom saknas uppgifter om säkerhet på lång sikt hos barn och ungdomar beträffande tillväxt och mognad samt kognitiv och beteendemässig utveckling.

Suicid/suicidtankar eller klinisk försämring

Depression är associerat med en ökad risk för suicidtankar, självsador och suicid (självmordsrelaterat beteende). Denna risk kvarstår tills signifikant förbättring inträtt. Eftersom förbättring kan utebli under de första behandlingsveckorna, bör patienten följas noggrant till dess förbättring sker. Det är en generell klinisk erfarenhet att suicidrisken kan öka under de tidiga förbättringsfaserna.

Det är känt att patienter som tidigare uppvisat suicidalitet eller patienter med påtagliga suicidtankar innan behandlingen påbörjas har en ökad risk för suicidtankar eller suicidförsök och bör observeras noga under behandlingen. En meta-analys baserad på placebo-kontrollerade kliniska studier av antidepressiva läkemedel hos vuxna patienter med psykiatriska sjukdomar påvisade en ökad risk för suicidalt beteende under behandling med antidepressiva läkemedel jämfört med placebo hos patienter yngre än 25 år. Patienter som behandlas med antidepressiva läkemedel och som har ökad risk ska följas noga särskilt i de tidiga faserna av behandlingen och vid dosförändringar. Patienter (och vårdgivare) bör uppmanas att vara observanta på tecken på klinisk försämring, suicidalt beteende/suicidtankar eller andra beteendeförändringar och att omgående kontakta läkare om sådana tecken uppkommer.

Särskilt i de tidiga faserna av behandlingen, med tanke på suicidrisken, ska patienten endast ges en begränsad mängd Tolvon-tabletter.

Benmärgsdepression, vanligen i form av granulocytopeni eller agranulocytos, har rapporterats i samband med behandling med Tolvon. Dessa reaktioner har vanligtvis uppträtt efter 4–6 veckors behandling och har generellt varit reversibla efter utsättande. Tillståndet har observerats i alla åldersgrupper men tycks vara mer vanligt bland äldre. Om patienter får feber, halsont, stomatit eller andra tecken på infektion så ska behandlingen avbrytas och ett fullständigt blodstatus tas.

Tolvon kan, liksom andra antidepressiva läkemedel, framkalla hypomani hos känsliga patienter med bipolär sjukdom. I sådana fall ska behandling med Tolvon avbrytas.

Vid behandling av patienter med diabetes eller kranskärslsjukdom, lever- eller njurinsufficiens, ska försiktighet iaktas och eventuell samtidig medicinering nogt övervakas.

Efter godkännande för försäljning har förlängd QT-tid och kammararytmier (även torsades de pointes) (se avsnitt 4.8) rapporterats under behandling med Tolvon. Försiktighet ska iaktas vid användning av Tolvon för patienter med riskfaktorer för förlängd QT-tid eller torsades de pointes. Riskfaktorer är medfött långt QT-syndrom, över 65 års ålder, kvinnligt kön, strukturell hjärtsjukdom/vänsterkammarsvikt, njur- eller leversjukdom, användning av läkemedel som hindrar metabolism av Tolvon och samtidig användning av andra läkemedel som förlänger QTc-tiden (se avsnitt 4.5). Hypokalemi och hypomagnesemi ska korrigeras innan behandlingen inleds. Utsättning av behandlingen med Tolvon eller dosreduktion ska övervägas om QTc-tiden är > 500 ms eller förlängs > 60 ms.

Patienter med trångvinkelglaukom eller symtom som tyder på prostatahypertrofi ska också övervakas nogt även om antikolinerga effekter inte förväntas vid behandling med Tolvon.

Behandlingen ska avbrytas om ikterus eller kramper uppträder.

Även om Tolvon inte orsakar beroende, tyder erfarenheter från användning efter godkännande av försäljning på att abrupt utsättning av långvarig behandling ibland kan orsaka utsättningssymtom, såsom yrsel, oro, ångest, illamående och huvudvärk. De flesta utsättningssymtom är lindriga och självbegränsande. Det rekommenderas att behandlingen med Tolvon utsätts gradvis (se avsnitt 4.2.).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Tolvon kan potentiella den CNS-dämpande effekten av alkohol och patienterna ska uppmanas att undvika att använda alkohol under behandlingen.

Mianserin ska inte användas samtidigt med MAO-hämmare (såsom moklobemid, tranylsypromin och linezolid) eller under två veckor efter avslutad behandling med MAO-hämmare. På motsvarande sätt ska ett två veckors uppehåll göras efter mianserinbehandlingen innan behandling med MAO-hämmare inleds.

Tolvon har inga interaktioner med betanidin, klonidin, metyldopa, guanetid eller propranolol (inte ensamt eller tillsammans med hydralazin). Trots detta rekommenderas övervakning av blodtryck hos patienter som får blodtryckssänkande medel.

Samtidig användning av anti epileptika (såsom fenytoin och karbamazepin) som är CYP3A4-induktorer kan ge lägre plasmanivåer av mianserin. Dos Anpassning ska iaktas när samtidig användning av dessa läkemedel tillsammans med mianserin påbörjas eller avslutas.

Liksom andra antidepressiva kan Tolvon påverka metabolismen av kumarinderivat, såsom warfarin, vilket kräver övervakning.

Samtidig användning av andra läkemedel som förlänger QTc-tiden (t.ex. vissa antipsykotika och antibiotika) ökar risken för förlängd QT-tid och/eller kammararytmier (t.ex. torsades de pointes). Uppgifterna om effekterna av andra läkemedel som används samtidigt ska kontrolleras i produktresumén för respektive läkemedel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Enligt djurstudier och begränsad information från humana studier har mianserin inga skadliga foster- eller neonatala effekter och utsöndringen i bröstmjolk är liten. Trots detta ska fördelarna med behandlingen med Tolvon under graviditet och amning vägas mot eventuell risk för fostret eller den nyfödda.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Under de första behandlingsdagarna kan Tolvon nedsätta psykomotoriken. I allmänhet bör patienter som använder antidepressiva medel undvika uppgifter som kan vara farliga för dem, såsom bilkörning eller användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Patienter med depression uppvisar ett antal symtom som är relaterade till sjukdomen (muntorrhet, förstoppning, anpassningsstörningar). Det är därför svårt att avgöra vilka symtom som är en konsekvens av sjukdomen och vilka som är en konsekvens av behandlingen med Tolvon.

De vanligaste biverkningarna som har rapporterats i kliniska prövningar och efter godkännande av försäljning har angetts i tabellen nedan.

Organsystem	Frekvens		
	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Ingen känd frekvens*
Blodet och lymfsystemet			Störningar i blodstatus, vanligen i form av granulocytopeni eller agranulocytos (se även avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet)
Metabolism och nutrition	Viktökning ¹ Ökad aptit ¹		
Psykiska störningar			Hypomani Suicidtankar och suicidalt beteende ²
Centrala och perifera nervsystemet	Sedation ¹ (= sömnhet, dåsigheit, letargi) som uppträder i början av behandlingen, men avtar sedan. (Observera att dosreduktion i allmänhet inte ger mindre sedation men kan reducera den antidepressiva effekten).		Krampanfall Hyperkinesi (rastlösa ben) Malignt neuroleptikasyndrom
Hjärtat			Bradykardi efter den första dosen Förlängd QT-tid i EKG Torsades de pointes
Blodkärl		Lågt blodtryck ¹	
Lever och gallvägar			Förhöjda leverenzymmer Ikterus Hepatit Avvikande leverfunktion
Hud och subkutan vävnad			Hudutslag
Muskuloskeletal			Artralgi

systemet och bindväv			
Allmänna symtom		Asteni ¹	Odem

*Dessa biverkningar har enbart rapporterats efter godkännande för försäljning, inte alls i de utvalda kliniska prövningarna.

¹ I kliniska prövningar uppträdde dessa biverkningar två gånger oftare hos patienter som fick Tolvon än hos patienter som fick placebo.

² Suicidtankar och suicidalt beteende har rapporterats under behandling med mianserin eller direkt efter avslutad behandling (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Överdoser

Symtom vid akut överdosering är framför allt utdragen sedering. Hjärtarytmier, kramper, allvarlig hypertoni och andningssvårigheter inträffar sällan. Förlängd QT-tid i EKG och torsades de pointes har också rapporterats. EKG ska uppföljas. Det finns ingen specifik antidot. Behandlingen består av ventrikeltömning, lämplig symptomatisk behandling och stöd av vitala funktioner.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk grupp: antidepressiva medel, ATC-kod: N06AX03

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Mianserin, den aktiva substansen i Tolvon, tillhör piperazin-azepingruppen av föreningar, vilka inte är kemiskt besläktade med tricykliska antidepressiva (TCA). Strukturen saknar sidokedjan som anses vara ansvarig för den antikolinerga aktiviteten hos TCA. Tolvon ökar den centrala noradrenerga neurotransmissionen via α_2 -autoreceptorblockad samt en hämning av återupptaget av noradrenalin. Den ökar inte den centrala serotoninaktiviteten, utan omvandlar existerande serotonerg aktivitet som 5-HT₂- och 5-HT₃-antagonist. Farmakologiska humana EEG-studier har bekräftat den antidepressiva profilen för Tolvon. Den antidepressiva effekten av Tolvon har i placebokontrollerade studier visat sig vara jämförbar med den för andra antidepressiva läkemedel. Dessutom har Tolvon anxiolytiska och sömnförbättrande egenskaper som är värdefulla vid behandlingen av patienter med ångest eller sömnstörningar i sin depressiva sjukdom. De histamin-H₁ och α_1 -antagonistiska aktiviteterna hos Tolvon anses ge de sedativa egenskaperna.

Tolvon tolereras väl, också hos äldre och patienter med hjärt/kärlsjukdomar. Vid terapeutiska doser har Tolvon i stort sett inga antikolinerga effekter och praktiskt taget ingen inverkan på det kardiovaskulära systemet. I jämförelse med TCA, har mianserin mindre kardiotoxisk effekt vid överdos. Tolvon motverkar inte effekten hos sympatikomimetika och blodtryckssänkande läkemedel som interagerar med adrenerga receptorer (t.ex. bethanidin) eller α_2 -receptorer (t.ex. klonidin, metyldopa).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter oral administrering av Tolvon uppnås maximal plasmakoncentration av den aktiva substansen mianserin inom ca 3 timmar. Biotillgängligheten är ca 20 %. Proteinbindningsgraden i plasma för mianserin är 95 %. Elimineringshalveringstiden i plasma (21–61 timmar) räcker till för dosering en gång dagligen. Steady-state nivåer uppnås i plasma efter 6 dagar. Mianserin metaboliseras kraftigt och elimineras i urin och i feces i 7–9 dagar. Den huvudsakliga metabolismen sker genom demetylering och oxidation, följt av konjugering.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Okänd data.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna: Potatisstärkelse, vattenfri kolloidal kiseldioxid, magnesiumstearat, metylcellulosa, kalciumvätefosfatdihydrat

Ytterhölje: hypromellos, makrogol 8000, titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt. Förvaras i originalförpackningen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 mg

Blisterremsa med PVC-film och aluminiumfolie, värmeförseglad på tablettidan

Förpackningsstorlekar: 90 tabletter

30 mg och 60 mg

Barnsäker, blisterremsa med opak, vit PVC-film och aluminiumfolie, värmeförseglad på tablettidan

Förpackningsstorlekar: 30 och 100 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10 mg: 7553, 30 mg: 7941, 60 mg: 9827

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10 mg: 8.2.1978, 30 mg: 4.6.1980, 60 mg: 30.11.1988

Datum för den senaste förnyelsen:

10 mg: 2.6.2008, 30 mg: 2.6.2008, 60 mg: 2.6.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

6.8.2020