

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Tolvon 30 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 30 mg mianserinijevega klorida.
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložene tablete

Zdravilo Tolvon filmsko obložene tablete so ovalne z razdelilno zarezo in obojestransko izbočene. Vse tablete imajo na eni strani napis Organon, na drugi pa oznako.
Tableta se lahko deli na enaki polovici.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Za lajšanje simptomov depresije v primerih, ko je indicirano medikamentozno zdravljenje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Tablete naj bolnik jemlje peroralno, če je potrebno s tekočino, in naj jih pogoltne cele, brez žvečenja.

Odrasli: Odmerke določite individualno. Priporočen začetni odmerek je 30 mg dnevno. Odmerek lahko postopno zvišujete vsakih nekaj dni, dokler ne dosežete optimalnega kliničnega odziva. Običajno je učinkovit dnevni odmerek od 60 do 90 mg.

Starejši bolniki: Odmerke določite individualno. Začetni odmerek je 30 mg dnevno. Odmerek lahko postopno zvišujete vsakih nekaj dni. Za zadovoljiv klinični odziv lahko pri starostnikih lahko zadošča že manjši odmerek od običajnega za odrasle.

Otroci: Zdravila Tolvon ne smete uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let (glejte poglavje 4.4).

- Dnevni odmerek lahko bolnik razdeli na dele, še bolje pa je, da ga vzame v enkratnem odmerku zvečer (zaradi pozitivnega učinka na spanje).
- Učinek zdravljenja z ustreznimi odmerki mora biti viden po 2 do 4 tednih. V primeru nezadostnega odziva lahko odmerek povečate. Če v naslednjih 2 do 4 tednih ni odziva na zdravljenje, morate zdravljenje prekiniti.
- Po doseženem kliničnem izboljšanju priporočamo nadaljevanje zdravljenja z antidepresivom še 4 do 6 mesecev.
- Nenadna prekinitev zdravljenja z zdravilom Tolvon lahko v zelo redkih primerih povzroči odtegnitvene simptome.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov,
- manija,
- huda jetrna bolezen,

- sočasna uporaba mianserina z zaviralci monoaminoksidaze (MAO) (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

- **Uporaba pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let**

Zdravila Tolvon ne smete uporabljati pri zdravljenju otrok in mladostnikov, mlajših od 18 let. V kliničnih preskušanjih so samomorilno obnašanje (poskus samomora in samomorilne misli) ter sovražnost (predvsem agresivnost, nasprotovno vedenje in jezo) pogosteje opažali pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih z antidepresivi, kot pri bolnikih, zdravljenih s placebom. Če se na podlagi kliničnega stanja kljub temu odločite za tovrstno zdravljenje, morate bolnika skrbno spremljati, da ugotovite morebiten pojav samomorilnih simptomov. Poleg tega ni podatkov o dolgoročni varnosti tega zdravila za otroke in mladostnike kar zadeva rast in zorenje ter kognitivni in vedenjski razvoj.

- **Samomor/samomorilne misli ali klinično poslabšanje**

Depresija je povezana z večjim tveganjem za pojav samomorilnih misli, samopoškodovanja in samomorilnosti (s samomorom povezani dogodki). Takšno tveganje obstaja vse dokler ne pride do znatnega izboljšanja zdravstvenega stanja. Ker se prvih nekaj tednov zdravljenja ali dlje zdravstveno stanje morda še ne bo izboljšalo, je treba bolnike skrbno nadzirati vse dokler ne pride do izboljšanja. Splošne klinične izkušnje kažejo, da se tveganje za samomor v zgodnji fazi izboljšanja lahko poveča.

Znano je, da pri bolnikih s samomorom povezanimi dogodki v anamnezi, ali bolnikih, ki kažejo znatno stopnjo samomorilne miselnosti pred uvedbo zdravljenja, obstaja večje tveganje za pojav samomorilnih misli ali poskusov samomora in jih je treba med zdravljenjem skrbno spremljati.

Metaanaliza s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj antidepresivov pri odraslih bolnikih s psihiatričnimi motnjami je pokazala, da pri bolnikih, mlajših od 25 let, pri uporabi antidepresivov obstaja večje tveganje za pojav samomorilnega vedenja kot pri uporabi placeba.

Med zdravljenjem, še posebej po uvedbi zdravljenja z antidepresivi in pri vsaki spremembi odmerka, je treba bolnike skrbno nadzorovati. Še posebej skrbno je treba nadzirati bolnike z velikim tveganjem. Bolnike (in skrbnike bolnikov) je treba opozoriti, da morajo biti pozorni na kakršnokoli klinično poslabšanje, pojav samomorilnega vedenja, misli na samomor in pojav neobičajnih vedenjskih sprememb, ter da se morajo v primeru, da takšni simptomi ne minejo, nemudoma posvetovati z zdravnikom.

Glede na možno tveganje za samomor, posebno v začetku zdravljenja, sme bolnik prejeti le omejeno število tablet zdravila Tolvon.

- Med zdravljenjem z zdravilom Tolvon so poročali o depresiji kostnega mozga, ki se običajno kaže kot granulocitopenija in agranulocitoza. Te reakcije so najpogosteje nastopile po 4 do 6 tednih zdravljenja in so bile običajno reverzibilne po prekinitvi zdravljenja. Opažali so jih pri vseh starostnih skupinah, vendar se zdijo pogostejše pri starejših bolnikih. Če se pojavijo znaki, kot so zvišana telesna temperatura, vnetje žrela, stomatitis ali drugi znaki okužbe, je treba zdravljenje ustaviti in opraviti preiskavo celotne krvne slike.
- Kot drugi antidepresivi lahko tudi zdravilo Tolvon sproži hipomanijo pri občutljivih bolnikih z bipolarno depresivno boleznijo. V takem primeru je treba zdravljenje z zdravilom Tolvon ukiniti.
- Pri zdravljenju bolnikov s sladkorno boleznijo in srčnih bolnikov ter pri ali in ledvični insuficienci je treba upoštevati običajne previdnostne ukrepe in skrbno spremljati odmerke morebitnih drugih zdravil, ki jih ti bolniki jemljejo sočasno.
- Spremljati je treba tudi bolnike z glavkomom z ozkim zakotjem ali s simptomi, ki kažejo na hipertrofijo prostate, čeprav pri zdravljenju z zdravilom Tolvon ne pričakujemo antiholinergičnih neželenih učinkov.

- Zdravljenje je treba prekiniti, če se pojavi zlatenica.
- Zdravljenje je treba prekiniti, če se pojavijo konvulzije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

- Zdravilo Tolvon lahko okrepi zaviralne učinke alkohola na osrednje živčevje, zato bolnikom odsvetujte uživanje alkohola med zdravljenjem.
- Mianserin se ne sme uporabljati sočasno z zaviralci monoaminoksidaze (MAO) (kot je moklobemid, tranilcipromin in linezolid) ali v dveh tednih po prekinitvi zdravljenja z zaviralci MAO. Nasprotno pa mora miniti približno dva tedna, da se lahko bolniki, ki so se zdravili z mianserinom lahko začnejo zdraviti z inhibitorji MAO (glejte poglavje 4.3).
- Zdravilo Tolvon nima medsebojnega delovanja z betanidinom, klonidinom, metildopo, gvanetidom, propranololom (bodisi samim ali v kombinaciji s hidralazinom). Kljub temu pa pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z antihipertenzivi, priporočamo spremljanje krvnega tlaka.
- Sočasno zdravljenje z antiepileptičnimi zdravili, ki inducirajo CYP3A4 (kot fenitoin in karbamazepin) lahko povzroči znižanje plazemske koncentracije mianserina. Potrebno je upoštevati prilagoditev odmerka, ko se sočasno zdravljenje s temi zdravili začne ali prekine.
- Kot drugi antidepresivi lahko tudi zdravilo Tolvon vpliva na presnovo kumarinskih derivatov (npr. varfarina), zato je potreben zdravniški nadzor.

4.6 Nosečnost in dojenje

Čeprav poskusi na živalih in omejeni podatki za ljudi kažejo, da mianserin nima škodljivih učinkov na plod ali novorojenčka in da se v materino mleko izloča le v zelo majhnih količinah, pretehtajte koristi uporabe zdravila Tolvon v času nosečnosti in dojenja v primerjavi z morebitnimi tveganji za plod ali novorojenčka.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

V prvih dneh zdravljenja lahko zdravilo Tolvon pomembno zmanjša psihofizične sposobnosti bolnika. Na splošno se morajo depresivni bolniki, ki jemljejo antidepresivna sredstva, izogibati opravljanju potencialno nevarnih dejavnosti, kot so vožnja motornih vozil ali upravljanje strojev.

4.8 Neželeni učinki

Bolniki z depresijo imajo številne simptome, ki so povezani s samo boleznijo (suha usta, zaprtje, motnje akomodacije), zato je včasih težko ugotoviti, kateri simptomi so posledica same bolezni in kateri se pojavijo zaradi zdravljenja z zdravilom Tolvon.

Razporeditev po organskih sistemih	Ocenjena pogostnost neželenih učinkov
	Neznana
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	krvna diskrazija, ki običajno nastopi v obliki granulocitopenije ali agranulocitoze (glejte tudi poglavje 4.4 "Posebna opozorila in previdnostni ukrepi")
Presnovne in prehranske motnje	povečanje telesne mase
Psihiatrične motnje	hipomanija

Bolezni živčevja	sedacija, ki nastopi na začetku zdravljenja in se zmanjšuje z nadaljevanjem zdravljenja (Opomba: z zmanjšanjem odmerka običajno ne dosežemo zmanjšanja sedacije, ampak lahko ogrozimo učinkovitost antidepresiva) konvulzije hiperkinezija (nemirne noge) nevroleptični maligni sindrom (NMS)
Srčne bolezni	bradikardija (po začetnem odmerku)
Žilne bolezni	hipotenzija
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišane vrednosti jetrnih encimov zlatenica hepatitis nenormalno delovanje jeter
Bolezni kože in podkožja	eksantem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija
Splošne težave	edem

Med zdravljenjem ali kmalu po prenehanju zdravljenja z mianserinijevim kloridom so bili opaženi primeri razmišljanja o samomoru in samomorilno obnašanje (glejte poglavje 4.4).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi akutnega prevelikega odmerjanja so običajno omejeni na daljšo sedacijo. Redko se pojavljajo motnje srčnega ritma, konvulzije, huda hipotenzija in depresija dihanja. Specifičnega antidota ni. Bolnika zdravite z izpiranjem želodca ter z ustrezno simptomatsko terapijo in podporo vitalnim funkcijam.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

Farmakoterapevtska skupina: Antidepresivi, oznaka ATC: N06A X03.

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Mianserinijev klorid, ki je zdravilna učinkovina zdravila Tolvon, sodi v skupino spojin piperazino-azepini, ki kemično niso sorodni tricikličnim antidepresivom (TCA). V njegovi strukturi manjka osnovna stranska veriga, za katero menijo, da je odgovorna za antiholinergično delovanje tricikličnih antidepresivov.

Zdravilo Tolvon v osrednjem živčevju poveča prenašanje živčnih impulzov prek noradrenalina z blokado α_2 -avtoreceptorjev in z zaviranjem ponovnega privzema noradrenalina. Odkrili so tudi interakcije s serotoninskimi receptorji v osrednjem živčnem sistemu. Farmakološko-EEG raziskave pri ljudeh so potrdile antidepresivni profil zdravila Tolvon. Antidepresivno učinkovitost zdravila Tolvon so dokazala tudi s placebom nadzorovana preskušanja, ki so pokazala, da je podobna antidepresivni učinkovitosti drugih antidepresivov, ki se trenutno uporabljajo na tržišču. Zdravilo Tolvon ima tudi

anksiolitično delovanje ter izboljšuje spanje, kar je koristno pri zdravljenju bolnikov s tesnobo ali motnjami spanja, povezanih z depresijo. Menijo, da je sedativno delovanje zdravila Tolvon posledica njegovega antagonističnega delovanja na histaminske receptorje H_1 in receptorje α_1 .

Bolniki dobro prenašajo zdravilo Tolvon, tudi starejši in bolniki s srčnožilnimi obolenji. V terapevtsko učinkovitih odmerkih zdravilo Tolvon nima praktično nikakršnega anitolinergičnega delovanja in praktično ne vpliva na srčnožilni sistem. Preveliko odmerjanje zdravila Tolvon ima v primerjavi s TCA manj toksičnih učinkov na srce. Zdravilo Tolvon ne preprečuje delovanja simpatikomimetikov ali antihipertenzivov, ki imajo medsebojno delovanje z adrenergičnimi receptorji (na primer betanidin) ali z receptorji α_2 (na primer klonidin, metildopa).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

ABSORPCIJA

Po peroralnem jemanju zdravila Tolvon se njegova zdravilna učinkovina mianserin hitro in dobro absorbira in doseže največjo plazemsko koncentracijo v 3 urah. Njegova biološka uporabnost je približno 20 %.

PORAZDELITEV

Približno 95 % mianserina se veže na plazemske beljakovine.

PRESNOVA

Razpolovna doba izločanja (od 21 do 61 ur) je zadostna, da dovoljuje enkrat dnevno odmerjanje zdravila. Plazemske koncentracije dinamičnega ravnovesja doseže zdravilo v 6 dnevih.

IZLOČANJE

Mianserin se obsežno presnovi in se izloči s sečem in blatom v 7 do 9 dneh. Njegova biotransformacija poteka predvsem z demetilacijo in oksidacijo, ki jima sledi konjugacija.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Zdravilo Tolvon 30 mg filmsko obložene tablete vsebujejo:

Jedro:

krompirjev škrob,
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551),
magnezijev stearat (E572),
metilceluloza (E461),
kalcijev hidrogenfosfat dihidrat (E341).

Obloga:

hipromeloza (E464),
makrogol 8000,
titanov dioksid (E171).

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Ne zamrzujte. Shranjujte v originalni ovojnini, za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pakiranje za 30 mg tablete (oznaka CT/7):

Za otroke varni pretisni omoti iz neprozorne bele PVC plasti in aluminijeve folije, ki imajo toplotno skrčljivo prevleko na strani, ki je v stiku s tabletami.

30 tablet; 3x10 tablet v pretisnem omotu.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

5363-I-1467/08

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve pridobitve dovoljenja za promet: 15.10.2003

Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja za promet: 07.05.2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE NAVODILA

11.3.2011