

FACHINFORMATION **(Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tolvon 30 mg – Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 30 mg Mianserinhydrochlorid.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Ovale, bikonvexe, weiße Tabletten mit Bruchrille*. Sie sind auf einer Seite mit Organon, auf der anderen Seite mit CT/7 gekennzeichnet.

*Die Bruchrille dient nur zum Teilen der Tablette für ein erleichtertes Schlucken und nicht zum Aufteilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Linderung depressiver Symptome bei unipolaren depressiven Erkrankungen, welche eine medikamentöse Therapie erfordern.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Die Dosierung muss individuell festgelegt werden. Es wird empfohlen, mit einer Dosis von 30 mg täglich zu beginnen und langsam zu steigern, um eine optimale Wirkung zu erzielen. In den meisten Fällen hat sich eine Tagesdosis zwischen 60 und 90 mg bewährt.

Ältere Patienten

Die Dosierung muss individuell festgelegt werden. Es wird empfohlen, mit einer Dosis von 30 mg täglich zu beginnen und langsam zu steigern. Bei älteren Patienten kann eine niedrigere Dosis für die optimale Wirkung ausreichend sein.

Kinder und Jugendliche

Tolvon sollte bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

- Die Tagesdosis kann auf Einzeldosen verteilt oder als Einmaldosis am Abend vor dem Schlafengehen verabreicht werden.
- Bei ausreichender Dosierung sollte die Behandlung nach 2 bis 4 Wochen zu einer Besserung des Krankheitszustandes führen. Bei unzureichender Wirkung kann die Dosis erhöht werden. Sollte es nach weiteren 2 bis 4 Wochen zu keiner Besserung kommen, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

- Nach Besserung des Krankheitszustandes wird eine Behandlung für weitere 4 bis 6 Monate empfohlen.
- Ein plötzliches Absetzen der Behandlung mit Tolvon kann in ganz seltenen Fällen zu Entzugsymptomen führen (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Die Tabletten sollen unzerkaut mit etwas Flüssigkeit geschluckt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Manie (manisch depressive Patienten können in die manische Phase kommen).
- Akute Alkohol-, Schlafmittel-, Analgetika- und Psychopharmaka-Intoxikationen.
- Schwere Leberfunktionsstörungen, z. B. cholestatischer Ikterus, Hepatitis (oder eine entsprechende Erkrankung in der Vergangenheit, wenn sich die Leberfunktionstests nicht normalisiert haben); Leberzelltumore; Rotor-Syndrom und Dubin-Johnson-Syndrom.
- Akute Delirien.
- Gleichzeitige Anwendung von Mianserin mit Monoaminoxidase (MAO) Inhibitoren (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren
Tolvon sollte nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden. Suizidale Verhaltensweisen (Suizidversuch und Suizidgedanken) sowie Feindseligkeit (vorwiegend Aggressivität, oppositionelles Verhalten und Wut) wurden in klinischen Studien häufiger bei mit Antidepressiva behandelten Kindern und Jugendlichen beobachtet als bei Kindern und Jugendlichen, die mit Placebo behandelt wurden. Sollte aufgrund klinischer Notwendigkeit dennoch die Entscheidung für eine Behandlung getroffen werden, ist der Patient im Hinblick auf das Auftreten suizidaler Symptome sorgfältig zu überwachen. Darüber hinaus fehlen Langzeitdaten zur Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen in Bezug auf Wachstum, Reifung sowie kognitive Entwicklung und Verhaltensentwicklung.
- Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung
Depression ist mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizid (suizidale Ereignisse) verbunden. Dieses Risiko dauert an, bis es zu einer signifikanten Besserung der Symptome der Depression kommt. Da die Besserung der Symptomatik nicht während der ersten Wochen der Behandlung auftritt, sollen Patienten bis zum Eintritt der Besserung engmaschig überwacht werden. Es ist eine generelle klinische Erfahrung, dass das Suizidrisiko in den frühen Stadien einer Besserung steigt.
Bei Patienten mit suizidalen Ereignissen in der Anamnese oder solchen, die vor Beginn der Therapie stark suizidgefährdet waren, ist das Risiko von Suizidgedanken oder –versuchen erhöht. Diese Patienten sollen daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden. Eine Meta-Analyse von Placebo-kontrollierten klinischen Studien mit Antidepressiva bei erwachsenen Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen zeigte bei Patienten, die jünger als 25 Jahre sind, ein erhöhtes Suizidrisiko verglichen mit Placebo.
Eine sorgfältige Überwachung der Patienten, vor allem bei jenen Patienten, die ein erhöhtes Risiko aufweisen, soll im speziellen bei Therapiebeginn und bei Dosisänderungen durchgeführt werden. Patienten (und deren Betreuer) sollen auf die Notwendigkeit aufmerksam gemacht werden, jede klinische Verschlechterung, suizidales Verhalten oder Suizidgedanken und ungewöhnliche Verhaltensänderungen sorgsam zu

überwachen und bei Auftreten derartiger Symptome unverzüglich medizinischen Rat zu suchen.

Wegen eines möglichen Suizids vor allem zu Behandlungsbeginn soll der Patient nur eine begrenzte Anzahl von Tolvon Tabletten bekommen.

- **Blutbildveränderungen**

Während der Behandlung mit Tolvon wurde über das Auftreten einer Knochenmarksuppression, normalerweise in Form von Granulozytopenie oder Agranulozytose, berichtet. Solche Reaktionen traten meist innerhalb von 4 bis 6 Wochen nach Behandlungsbeginn auf und waren im Allgemeinen mit Abbruch der Behandlung reversibel. Sie wurden in allen Altersgruppen beobachtet, scheinen aber bei älteren Patienten häufiger zu sein. Vor Behandlungsbeginn soll bei allen Patienten eine Kontrolle des weißen Blutbilds erfolgen. Personen mit Leukozytenanzahl im unteren Normbereich sollen sich in den ersten 3 Behandlungsmonaten regelmäßig einer Blutbildkontrolle unterziehen.

Der Patient ist darauf hinzuweisen, dass er bei Auftreten von Fieber, Halsentzündung, Stomatitis oder anderen Zeichen einer Infektion seinen behandelnden Arzt aufsuchen muss. Die Behandlung muss abgebrochen und ein komplettes Blutbild erstellt werden.

- **Bipolare Erkrankungen**

Tolvon kann wie andere Antidepressiva bei dafür anfälligen Patienten mit bipolaren Erkrankungen zu einer Hypomanie führen. In diesen Fällen sollte die Behandlung mit Tolvon abgebrochen werden.

- **Die Überwachung folgender Patienten ist notwendig**

Bei Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus oder Herzerkrankungen sollten die üblichen Vorsichtsmaßnahmen beachtet und die Dosis jeglicher begleitenden Therapie laufend kontrolliert werden. Die Clearance von Mianserin kann bei Patienten mit hepatischer oder renaler Insuffizienz herabgesetzt sein. Das sollte bei der Verschreibung von Tolvon bei diesen Patienten berücksichtigt werden.

- QT-Verlängerung und ventrikuläre Arrhythmien (einschließlich Torsades de Pointes, TdP) wurden bei der Anwendung von Tolvon nach Markteinführung beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Tolvon soll mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit folgenden Risikofaktoren: QT-Verlängerung/TdP einschließlich angeborenem Long-QT-Syndrom (Verlängerung des QT Intervalls), Alter über 65 Jahren, weibliches Geschlecht, strukturelle Herzerkrankung/linksventrikuläre Dysfunktion, renale oder hepatische Erkrankung, Anwendung von Arzneimitteln, die den Stoffwechsel von Tolvon beeinträchtigen und die gleichzeitige Anwendung anderer Arzneimittel, welche die QTc-Zeit verlängern (siehe Abschnitt 4.5). Hypokaliämie und Hypomagnesiämie müssen vor Behandlungsbeginn korrigiert werden. Bei QTc-Intervall >500 msec oder Anstieg um >60 msec sollte die Behandlung abgebrochen oder die Dosis reduziert werden.
- Patienten mit Engwinkelglaukom oder Symptomen, die auf eine Prostatahypertrophie hinweisen, sollten ebenfalls überwacht werden, obwohl anticholinerge Nebenwirkungen unter Tolvon nicht zu erwarten sind.
- Bei Auftreten von Ikterus sollte die Behandlung abgebrochen werden.
- Eine sorgfältige Dosierung sowie regelmäßige und engmaschige Überwachung bei Epileptikern ist erforderlich. Bei Auftreten von Krämpfen sollte die Behandlung abgebrochen werden.
- Ältere Patienten reagieren oft stärker, insbesondere hinsichtlich der Nebenwirkungen von Antidepressiva. In klinischen Prüfungen hat Tolvon die Nebenwirkungsrate bei älteren Patienten im Vergleich zu anderen Altersgruppen nicht erhöht.
- **Entzugssymptome**
Ein plötzliches Absetzen der Behandlung mit Tolvon kann in ganz seltenen Fällen zu Entzugssymptomen wie Schwindel, Unruhe, Angst, Übelkeit und Kopfschmerzen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

- Tolvon kann die dämpfende Wirkung von Alkohol auf das ZNS verstärken. Patienten sollten während der Behandlung keinen Alkohol zu sich nehmen.
- Mianserin soll nicht gleichzeitig mit MAO-Hemmern (wie Moclobemid, Tranylcypromin und Linezolid) oder innerhalb von 2 Wochen nach Beendigung einer Therapie mit MAO-Hemmern angewendet werden. Umgekehrt sollten 2 Wochen vergehen bevor ein mit Mianserin-behandelter Patient eine Therapie mit MAO-Hemmern beginnt (siehe Abschnitt 4.3).
- Tolvon interagiert nicht mit Bethanidin, Clonidin, Methyldopa, Guanethidin oder Propranolol (entweder alleine oder in Kombination mit Hydralazin). Trotzdem wird die Überwachung des Blutdrucks von Patienten, die gleichzeitig mit Antihypertensiva behandelt werden, empfohlen.
- Wie auch andere Antidepressiva kann Tolvon den Stoffwechsel von Cumarinderivaten wie z. B. Warfarin beeinflussen und macht eine Überwachung notwendig.
- Über eine Abnahme der Plasmaspiegel von Mianserin bei gleichzeitiger Behandlung mit Antiepileptika wie Phenytoin wurde berichtet.
- Die gleichzeitige Behandlung mit Antiepileptika, die CYP3A4-Induktoren sind (wie Phenytoin und Carbamazepine), kann eine Abnahme des Plasmaspiegels von Mianserin verursachen. Eine Dosisanpassung sollte erwogen werden, wenn eine gleichzeitige Behandlung mit diesen Substanzen begonnen oder unterbrochen wird.
- Das Risiko einer QT-Verlängerung und/oder ventrikulärer Arrhythmien (z.B. Torsades de Pointes) ist erhöht, wenn andere Arzneimittel, die das QTc Intervall verlängern (wie z.B. bestimmte Antipsychotika und Antibiotika) gleichzeitig angewendet werden. Beachten Sie bitte die Fachinformationen anderer Arzneimittel hinsichtlich ihrer Effekte auf das QTc Intervall.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Obwohl Tierversuche und in beschränktem Ausmaß zur Verfügung stehende Daten vom Menschen zeigen, dass Mianserin zu keiner Schädigung des Feten oder Neugeborenen führt und in vernachlässigbaren Mengen über die Muttermilch ausgeschieden wird, soll Tolvon während der Schwangerschaft nur bei strenger medizinischer Indikationsstellung und nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Ist die Anwendung von Tolvon während der Stillzeit notwendig, so soll abgestillt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tolvon kann in den ersten Tagen der Behandlung die psychomotorische Leistung mindern. Generell sollten depressive Patienten, die mit Antidepressiva behandelt werden, potenziell gefährliche Tätigkeiten wie Autofahren oder das Bedienen von Maschinen vermeiden.

4.8 Nebenwirkungen

An Depressionen erkrankte Patienten zeigen eine Vielzahl von Symptomen, die mit der Krankheit selbst einhergehen (Mundtrockenheit, Obstipation, Akkommodationsstörungen). Aus diesem Grund ist es manchmal schwierig festzustellen, welche Symptome auf die Krankheit und welche auf die Behandlung mit Tolvon zurückzuführen sind.

Systemorganklasse	Häufigkeit von unerwünschten Wirkungen			
	Häufig > 1%	Gelegentlich 0,1 – 1%	Selten < 0,1%	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Blutbildveränderungen (Granulozytopenie, aplastische Anämie,	

			Thrombozytopenie oder Agranulozytose; siehe Abschnitt 4.4)	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gewichtszunahme	Veränderung der Glukosetoleranz		
Psychiatrische Erkrankungen		Unruhe, Schlafstörungen, Schwindel	Hypomanie, Suizidgedanken und suizidales Verhalten*	
Erkrankungen des Nervensystems	Sedierung zu Beginn der Behandlung; Abnahme bei längerer Behandlung (PS: eine Dosisreduktion verringert normalerweise die Sedierung nicht, stellt aber die Wirksamkeit der Behandlung in Frage)	Schwitzen, Tremor	Konvulsionen, Hyperkinesie (Restless Legs), neuroleptisches malignes Syndrom (NMS)	
Herzerkrankungen			Bradykardie nach Anfangsdosis	QT Verlängerung im EKG Torsades de Pointes
Gefäßerkrankungen		Hypotonie		
Leber- und Gallenerkrankungen	Erhöhte Leberenzymwerte		Ikterus	Hepatitis, gestörte Leberfunktion
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Erythema multiforme		Exantheme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Arthralgie		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Gynäkomastie Galaktorrhoe		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ödeme			

Fallberichte von Suizidgedanken und suizidales Verhalten wurden während der Behandlung mit Tolvon oder kurz nach Beendigung der Behandlung berichtet (siehe auch Abschnitt 4.4). Fallberichte von Exanthemen wurden während der Behandlung mit Tolvon oder kurz nach Beendigung der Behandlung berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesamt für Sicherheit im

Gesundheitswesen,

Institut Pharmakovigilanz,

Trisengasse 5, 1200 Wien,

Fax: +43 (0) 50 555 36207

<http://www.basq.gv.at/>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Symptome einer akuten Überdosierung beschränken sich in der Regel auf eine längere Sedierung. Herzarrhythmien, Krämpfe, schwere Hypotonie, Atemdepression und Koma treten selten auf. QT Verlängerung im Elektrokardiogramm (EKG) und Torsades des Pointes wurden ebenfalls berichtet. EKG Überwachung ist indiziert.

Es gibt kein spezifisches Antidot. Die Behandlung erfolgt durch Magenspülung mit entsprechenden symptomatischen und unterstützenden Maßnahmen zur Erhaltung der Vitalfunktionen.

Bei der Behandlung einer Überdosierung sollte in Betracht gezogen werden, dass verschiedene Arzneimittel eingenommen worden sein könnten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidepressiva.
ATC-Code: N06A X03.

Mianserin ist die Wirksubstanz von Tolvon und gehört zur Piperazino-Azepin-Gruppe, die chemisch nicht mit den trizyklischen Antidepressiva verwandt ist. In seiner Struktur fehlt die basische Seitenkette, die für die anticholinerge Wirkung der trizyklischen Antidepressiva verantwortlich sein dürfte.

Tolvon steigert die zentrale noradrenerge Neurotransmission durch eine Blockade des Alpha_2 Autorezeptors und eine Hemmung der Noradrenalinwiederaufnahme. Zusätzlich wurden Interaktionen mit den Serotoninrezeptoren im ZNS festgestellt. EEG Messungen am Menschen haben das antidepressive Profil von Tolvon bestätigt. Die antidepressive Wirksamkeit von Tolvon wurde in plazebokontrollierten Studien festgestellt und ist vergleichbar mit jener anderer derzeit verwendeter Antidepressiva. Tolvon besitzt anxiolytische und schlaffördernde Eigenschaften, die bei der Behandlung depressiver Patienten mit Angst- oder Schlafstörungen von Wert sind. Die Histamin₁ und Alpha₁ antagonistische Wirkung von Tolvon dürfte für den sedierenden Effekt verantwortlich sein.

In therapeutisch wirksamen Dosen hat Tolvon keine anticholinerge Wirkung und praktisch keinen Effekt auf das kardiovaskuläre System. Im Vergleich zu trizyklischen Antidepressiva ist die kardiotoxische Wirkung bei Überdosierung geringer. Tolvon antagonisiert nicht die Wirkung von Sympathomimetika und Antihypertensiva, die mit adrenergen Rezeptoren (z. B. Bethanidin) oder Alpha₂ Rezeptoren (z. B. Clonidin, Methyldopa) interagieren.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Einnahme wird Mianserin rasch resorbiert und erreicht innerhalb von 3 Stunden die Plasmaspitzenpiegel.

Verteilung

Die Bioverfügbarkeit beträgt etwa 20%, die Plasmaeiweißbindung etwa 95%. Die Plasmawerte im Steady State werden nach 6 Tagen erreicht.

Biotransformation

Mianserin wird extensiv metabolisiert. Die Biotransformation erfolgt hauptsächlich durch Demethylierung und Oxidation, danach durch Konjugation.

Elimination

Mianserin wird innerhalb von 7 bis 9 Tagen über Harn und Faeces ausgeschieden. Die Eliminations-Halbwertszeit (21 bis 61 Stunden) rechtfertigt die Einmalgabe pro Tag.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besondere Gefahr für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tolvon 30 mg – Filmtabletten enthalten:

Kern: Kartoffelstärke, kolloidales Siliziumdioxid, Magnesiumstearat, Methylcellulose, Kalziumhydrogenphosphat.

Filmschicht: Hydroxypropylmethylcellulose, Polyäthylenglykol 8000, Titandioxid (E171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Filmtabletten sind in kindersicheren Blisterstreifen aus undurchsichtiger, weißer PVC/Aluminiumfolie, die auf der mit den Filmtabletten in Kontakt stehenden Seite mit Heißsiegelack überzogen ist, verpackt. Packungsgrößen 20 und 60 Stück.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Organon Healthcare GmbH
Pestalozzistr. 31
80469 München, Deutschland
E-Mail: dpoc.austria@organon.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z. Nr. 17.054

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung 02. Dezember 1981

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung 01. August 2013

10. STAND DER INFORMATION

03/2024

REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.