

# 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, jakourrettu, 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-vuotialla 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

Tolvonia 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 merkittävää 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 verenkuva.

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 häirtävaikutuksia 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-estäjähoitoon 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 *
<b>Veri ja imukudos</b>			Verenkuvan häiriöt, jotka ilmenevät tavallisesti joko granulosityopeniana tai agranulositytoosina (ks. myös kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet)
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	Painonnousu <sup>1</sup> Lisääntynyt ruokahalu <sup>1</sup>		
<b>Psyykkiset häiriöt</b>			Hypomania Itsemurha-ajatuksia ja -käyttäytymistä <sup>2</sup>
<b>Hermosto</b>	Sedaatio <sup>1</sup> (= 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
<b>Sydän</b>			Ensimmäisen lääkeannoksen jälkeen ilmenevä bradykardia Sydänsähkökäyrässä pidentynyt QT-aika Kääntyvien kärkien takykardia
<b>Verisuonisto</b>		Alhainen verenpaine <sup>1</sup>	

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

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

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

<sup>2</sup> 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](http://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 rytmihäiriöitä, 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 alfa<sub>2</sub>-autoreseptoreita ja estämällä noradrenaliinin takaisinottoa. Se ei lisää sentraalista serotoniinitoimintaa, vaan muuntaa olemassa olevaa serotonergista aktiivisuutta 5-HT<sub>2</sub>- ja 5-HT<sub>3</sub>-reseptori-antagonistina. 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 H<sub>1</sub>- ja alfa<sub>1</sub>-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 alfa<sub>2</sub>-reseptoreihin (esim. klonidiini, metyylidopa).

## **5.2 Farmakokineetiikka**

Tolvonin oraalisen annon 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. Vakaan 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**

1.4.2016