	Tolvon, tabletten 10 / 30 mg	RVG 09041 RVG 09042
	Samenvatting van de productkenmerken	Pagina 1/8

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tolvon, tabletten 10 mg
Tolvon, tabletten 30 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per tablet: 10 of 30 mg mianserinehydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Episode van depressies in engere zin, in het bijzonder die met vitale kenmerken.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De tabletten dienen oraal, eventueel met vloeistof, te worden ingenomen en zonder te kauwen te worden doorgeslikt.


Volwassenen: De begindosering bedraagt 30 of 40 mg per dag, en dient te worden aangepast op geleide van het therapeutisch effect. De werkzame dosis ligt gewoonlijk tussen de 30 en 90 mg per dag. In de meeste gevallen is een dosis van 60 mg per dag voldoende.

Ouderen: De begindosis bedraagt maximaal 30 mg per dag, en dient geleidelijk onder nauwkeurige controle te worden verhoogd. De onderhoudsdosis waarbij een bevredigend therapeutisch effect optreedt kan lager zijn dan de voor volwassenen gebruikelijke dosis.

Kinderen en adolescenten: Tolvon dient niet gebruikt te worden bij kinderen en adolescenten (zie rubriek 4.4).

N.B.:

- De dagdosis kan over de dag verdeeld worden gegeven, of als een eenmalige dosis (maximaal 60 mg) bij het naar bed gaan. Deze eenmalige toediening is soms te prefereren omdat door de (mogelijk optredende) sederende werking de slaap tijdelijk kan worden verbeterd ten opzichte van meerdere toedieningen per dag.
- De respons zal bij behandeling met een doorgaans adequate dosering in de loop van 1-3 weken inzetten. Bij onvoldoende respons kan de dosering worden verhoogd tot de maximale dosering. Wanneer dan na nog eens 1-3 weken geen respons optreedt, heeft verdere voortzetting geen zin.
- Bij voldoende reactie moet dezelfde dosering ten minste vier weken worden gehandhaafd. Daarna kan de dosering over het algemeen geleidelijk worden verminderd, bijvoorbeeld tot de helft, tenzij de symptomen terugkeren.
- De behandeling moet bij voorkeur worden voortgezet totdat de patiënt 4-6 maanden volledig symptomenvrij is. Daarna kan worden uitgesloten.

	Tolvon, tabletten 10 / 30 mg	RVG 09041 RVG 09042
	Samenvatting van de productkenmerken	Pagina 2/8

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Gelijktijdig gebruik van mianserine en monoamine oxidase (MAO) remmers (zie rubriek 4.5).

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Pediatrische patiënten

Tolvon dient niet te worden gebruikt bij de behandeling van kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. In klinische studies werden suïcidaal gedrag (zelfmoordpogingen en zelfmoordgedachten) en vijandigheid (voornamelijk agressie, oppositioneel gedrag en woede) vaker waargenomen bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met antidepressiva dan bij degenen die behandeld werden met placebo. Indien, op grond van een klinische noodzaak, een besluit wordt genomen om te behandelen, dan dient de patiënt zorgvuldig gecontroleerd te worden op het optreden van suïcidale symptomen. Daarnaast ontbreken lange-termijn veiligheidsgegevens bij kinderen en adolescenten over groei, maturatie en cognitieve en gedragsontwikkeling.

Suïcide/suïcidale gedachten of verergering van de aandoening

Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suicide (aan suicide gerelateerde gebeurtenissen). Dit risico blijft bestaan tot een significante remissie optreedt. Omdat het mogelijk is dat gedurende de eerste paar weken of langer geen verbetering optreedt, moeten patiënten zeer goed gevolgd worden tot een dergelijke verbetering wel optreedt. Het is algemene klinische ervaring dat het risico op suicide in de vroege stadia van het herstel kan toenemen.

Van patiënten met een voorgeschiedenis van aan suicide gerelateerde gebeurtenissen, of patiënten die voorafgaand aan het begin van de behandeling een significante mate van suïcidale ideeën vertonen, is bekend dat ze een groter risico lopen op het ontwikkelen van suïcidale gedachten of suicidepogingen en deze patiënten moeten tijdens de behandeling zeer goed gevolgd worden. Een meta-analyse van placebo-gecontroleerde klinische onderzoeken naar antidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische stoornissen toonde een toegenomen risico op suïcidaal gedrag bij het gebruik van antidepressiva aan vergeleken met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar.


Patiënten, in het bijzonder hoog-risico patiënten, dienen nauwkeurig gevolgd te worden tijdens behandeling met deze geneesmiddelen, in het bijzonder in het begin van de behandeling en na dosisaanpassingen. Patiënten (en zorgverleners van patiënten) moeten op de hoogte worden gebracht van de noodzaak om te letten op elke klinische verergering, suïcidaal gedrag of suïcidale gedachten en ongewone gedragsveranderingen en de noodzaak om onmiddellijk medisch advies in te winnen als deze symptomen zich voordoen.

Vanwege de kans op suicide, in het bijzonder aan het begin van de behandeling, dient slechts een beperkt aantal Tolvon tabletten aan de patiënt te worden gegeven.

Tolvon kan een beenmergdepressie veroorzaken. Deze manifesteert zich gewoonlijk als een granulocytopenie of agranulocytose, treedt meestal na 4 tot 6 weken behandeling op en is in het algemeen reversibel na het staken van de behandeling. Wanneer een patiënt verschijnselen vertoont die wijzen op een infectie (bijvoorbeeld koorts, keelpijn of stomatitis), moet het bloedbeeld worden gecontroleerd. Deze bijwerking is waargenomen bij patiënten van alle leeftijden, doch met name bij oudere patiënten.

QT-verlenging en ventriculaire aritmieën

Gevallen van QT-verlenging, torsade de pointes en ventriculaire tachycardie zijn gemeld tijdens post-marketinggebruik van mianserine. De meeste meldingen werden gedaan in verband met een overdosis, of bij

	Tolvon, tabletten 10 / 30 mg	RVG 09041 RVG 09042
	Samenvatting van de productkenmerken	Pagina 3/8

patiënten met andere risicofactoren voor QT-verlenging, waaronder gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die het QT-interval kunnen verlengen (zie rubrieken 4.5, 4.8 en 4.9). Voorzichtigheid moet worden betracht bij het voorschrijven van Tolvon aan patiënten met bekende cardiovasculaire ziekte of een familieanamnese van QT-verlenging, en bij gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die het QTc-interval kunnen verlengen. QT verlenging kan bijdragen aan een toegenomen risico van plotse cardiale dood.

Voorzichtig doseren alsmede regelmatige en zorgvuldige controle is noodzakelijk bij:

- epilepsie en organisch hersensyndroom;
- lever- of nierfunctiestoornissen;
- mictiestoornissen (bijv. prostaathypertrofie, hoewel problemen niet zijn te verwachten omdat de anticholinerge werking van Tolvon slechts gering is);
- acuut nauwe-kamerhoekglaucoom, verhoogde intra-oculaire druk (ook hier weinig kans op problemen met Tolvon vanwege de slechts geringe anticholinerge werking);
- hartaandoeningen, zoals geleidingsstoornissen, angina pectoris en recent myocardinfarct waarbij de normale voorzorgsmaatregelen in acht dienen te worden genomen en gelijktijdig toegediende geneesmiddelen zorgvuldig dienen te worden gedoseerd;
- lage bloeddruk;
- diabetes mellitus.

Bij het optreden van geelzucht dient de behandeling te worden gestaakt.


Voorts moet rekening worden gehouden met:

- Een mogelijke verergering van psychotische symptomen wanneer antidepressiva worden toegepast bij patiënten met schizofrenie of andere psychotische stoornissen. Paranoïde gedachten kunnen worden geïntensiveerd.
- Wanneer de depressieve fase van een manisch-depressieve psychose wordt behandeld, kan deze overgaan in de manische fase.
- In verband met kans op suicide, vooral in het begin van de behandeling, moet slechts een beperkte hoeveelheid aan de patiënt worden meegegeven.
- Hoewel antidepressiva niet verslavend zijn, kan abrupt afbreken van de behandeling na langdurige toediening misselijkheid, hoofdpijn en malaise teweegbrengen.
- Oudere patiënten zijn vaak gevoeliger voor antidepressiva, in het bijzonder komen orthostatische hypotensie en anticholinerge bijwerkingen voor.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het is raadzaam, ook bij gebruik van Tolvon, rekening te houden met interacties, die voor antidepressiva in het algemeen gelden.

- Antidepressiva kunnen de sedatieve werking van antipsychotica, hypnotica, sedativa en anxiolytica, antihistaminica en alcohol versterken, evenals de effecten van parasymphatholytica. De dosering van de genoemde geneesmiddelen dient in voorkomende gevallen te worden verlaagd.
- Gelijktijdige toediening van Tolvon en alcohol kan de centraal sederende werking van beide middelen tijdelijk versterken. Daarom dient tijdens de behandeling het gebruik van alcoholhoudende dranken te worden vermeden.
- Gelijktijdige behandeling met anti-epileptische geneesmiddelen die CYP3A4 induceren (zoals fenytoïne en carbamazepine) kan resulteren in verlaagde plasmaspiegels van mianserine. Doseringaanpassingen dienen te worden overwogen als gelijktijdige behandeling met deze geneesmiddelen wordt gestart of gestopt.
- Orale anticonceptiva en barbituraten induceren door hun effect op de lever een versnelling van het metabolisme van de antidepressiva. Anderzijds remmen o.a. cimetidine en een aantal antipsychotica dit metabolisme.
- Antidepressiva kunnen in combinatie met thyreomimetica aanleiding geven tot verschijnselen van hyperthyreoïdie. Overigens kunnen thyreomimetica het antidepressieve effect versterken.

	Tolvon, tabletten 10 / 30 mg	RVG 09041 RVG 09042
	Samenvatting van de productkenmerken	Pagina 4/8

- Antidepressiva kunnen het metabolisme van levodopa in de darm versnellen, mogelijk door een vertraging van de peristaltiek.
- Evenals tricyclische antidepressiva, moet Tolvon niet worden toegediend gecombineerd met MAO-remmers (zoals moclobemide, tranylcypromine en linezolid) vanwege het gevaar van interacties. Het gevaar bestaat hiervoor tot ongeveer 14 dagen na het staken van de behandeling met een MAO-remmer. Andersom dienen ongeveer twee weken voorbij te gaan voor patiënten, die behandeld worden met mianserine, met MAO-remmers mogen worden behandeld (zie rubriek 4.3).
- Tolvon heeft geen invloed op de bloeddrukverlagende werking van bethanidine, clonidine, methyldopa, guanethidine of propranolol (alleen toegediend of in combinatie met hydralazine). Niettemin is het raadzaam om de bloeddruk van patiënten die gelijktijdig met bloeddrukverlagende middelen worden behandeld regelmatig te controleren.
- Ook de werking van anticoagulantia van het coumarine-type, zoals fenprocoumon, wordt door Tolvon niet beïnvloed.
- Het risico op QT-verlenging en/of ventriculaire aritmieën (bijv. torsade de pointes) kan verhoogd zijn bij gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die het QTc-interval kunnen verlengen (bijv. sommige antipsychotica en antibiotica). Raadpleeg de productinformatie van andere geneesmiddelen over eventuele effecten op het QTc-interval.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Bij de mens bestaan over het gebruik van Tolvon in de zwangerschap en gedurende de periode waarin borstvoeding gegeven wordt onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Er zijn geen aanwijzingen voor schadelijkheid bij dierproeven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken


Tolvon kan het concentratie- en reactievermogen nadelig beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

Depressieve patiënten vertonen een aantal symptomen die samenhangen met de status van de ziekte (droge mond, obstipatie, accommodatiestoornissen). Het is daarom soms moeilijk te bepalen welke symptomen voortkomen uit de ziekte zelf of een gevolg zijn van behandeling met Tolvon.

Frequentie onbekend (kan niet worden bepaald met de beschikbare gegevens):

Systeem/orgaanklassen	Bijwerkingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Acute beenmergstoornissen (eosinofilie, granulocytopenie, agranulocytose, aplastische anemie en trombocytopenie)
Endocriene aandoeningen	SIADH (syndroom of inappropriate antidiuretic hormone secretion)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Gewichtstoename
Psychische stoornissen	Manie Agressiviteit Verergering van wanen Suïcidale ideevorming Suïcidaal gedrag
Zenuwstelselaandoeningen	Sedatie, die zich uit als sufheid of slaperigheid, met name tijdens de eerste dagen van de behandeling (N.B. het verlagen van de dosis leidt in het algemeen niet tot minder sedatie maar doet wel

	Tolvon, tabletten 10 / 30 mg	RVG 09041 RVG 09042
	Samenvatting van de productkenmerken	Pagina 5/8

Systeem/orgaanklassen	Bijwerkingen
	afbreuk aan de antidepressieve werking Convulsies (insulten), tremor, myoclonus Rusteloze benen Neuroleptisch maligne syndroom (NMS) Expressieve afasie
Hartaandoeningen	Bradycardie na de eerste dosering Verlengd QT op het ECG Torsade de pointes
Bloedvataandoeningen	(Orthostatische) hypotensie
Lever- en galaandoeningen	Diffuse enzymverhogingen, soms intrahepatische cholestase Geelzucht Hepatitis Abnormale leverfunctie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Exantheem Zweten
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Artralgie/artritis
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Gynaecomastie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Oedeem

Er zijn gevallen van suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag gemeld tijdens de behandeling met mianserine of vlak na het stoppen van de behandeling.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl


4.9 Overdosering

Symptomen:

De verschijnselen die optreden bij acute overdosering met Tolvon blijven gewoonlijk beperkt tot slaperigheid die langere tijd kan aanhouden. In de literatuur zijn voorts hypotensie, hypertensie, sinus tachycardie, bradycardie, braken, duizeligheid en ataxie, pupilvernauwing of -verwijding, en coma (graad I) beschreven. Deze verschijnselen waren niet van ernstige aard en vereisten geen speciale behandeling. De patiënten herstelden snel. QT-verlenging in het ECG en torsade de pointes zijn eveneens gemeld bij overdosering.

Behandeling:

Er bestaat geen specifiek antidotum tegen Tolvon. Indien mogelijk de patiënt laten braken, gevolgd door toediening van geactiveerde kool en een osmotisch werkend laxans (zoals natriumsulfaat). Maagspoelen kan ook langer dan 12 uur na inname zinvol zijn. Bij gedaald bewustzijn eerst intuberen. Daarna geactiveerde kool en een osmotisch werkend laxans in de maag achterlaten. In verband met de entero-hepatische kringloop kan de toediening van geactiveerde kool regelmatig worden herhaald. De behandeling is verder symptomatisch en ondersteunend. Bij QT-verlenging/torsade de pointes is nauwlettende controle van het ECG aangewezen.

	Tolvon, tabletten 10 / 30 mg	RVG 09041 RVG 09042
	Samenvatting van de productkenmerken	Pagina 6/8

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutisch groep: Antidepressiva. ATC code: N06A X03.

De werkzame stof, mianserinehydrochloride (hierna kortweg mianserine genoemd), behoort tot de groep van piperazino-azepinen. Deze groep is chemisch niet verwant aan de tricyclische antidepressiva. In de structuurformule ontbreekt de basische zijketen waaraan de anticholinerge werking van de tricyclische antidepressiva wordt toegeschreven.

Bij klinisch en farmacologisch onderzoek is vastgesteld dat mianserine antidepressieve eigenschappen heeft. Het werkingsmechanisme blijkt verschillen te vertonen met dat van de tricyclische antidepressiva.

Mianserine verhoogt de omzetting van noradrenaline in de hersenen vermoedelijk via blokkade van de presynaptische alfa₂-receptoren. Ook uit bindingsstudies blijkt dat mianserine alfa₂-noradrenerge receptoren blokkeert. Daarnaast zijn interacties gevonden met serotoninerceptoren in het centrale zenuwstelsel.


Mianserine heeft vrijwel geen anticholinerge effecten, maar wel een krachtig histamine(H₁)-receptorblokkerend vermogen. Dit laatste verklaart het sederend/hypnotisch effect van de stof. Het perifere werkingsprofiel van mianserine wordt gekarakteriseerd door een krachtige anti-serotonine en anti-histamine werking.

Tolvon is een antidepressivum, dat kan worden toegepast ter behandeling van een episode van depressie in engere zin. Aanwezigheid van vitale kenmerken, zoals anhedonie, psychomotorische remming, doorslaapstoornissen (vroeg ontwaken) en gewichtsverlies, vergroten de kans op een positieve respons. Overige vitale kenmerken zijn: interesseverlies, suïcidale gedachten en dagschommeling ('s avonds een betere stemming dan 's morgens). De werking begint over het algemeen pas na 1-3 weken merkbaar te worden.

Tolvon (mianserine) heeft bij de mens vrijwel geen anticholinerge eigenschappen. Het werkt wel hypnosediatief waardoor slaperigheid en stoornissen in het coördinatie- en reactievermogen kunnen optreden. Beide effecten zijn in het algemeen van tijdelijke aard. Tolvon veroorzaakt in therapeutische doseringen geen ongewenste cardiovasculaire effecten en evenmin na overdosering. Tolvon heeft geen remmende invloed op de werking van sympathicomimetica en bloeddrukverlagende middelen zoals het sympathicusblokkerende bethanidine of de centraal werkzame alfa₂-receptor agonisten clonidine en methyldopa. Ook de werking van anticoagulantia van het coumarine-type, zoals fenprocoumon, wordt door Tolvon niet beïnvloed.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na orale toediening (van Tolvon tabletten) wordt mianserine snel uit het maag-darmkanaal geabsorbeerd. De maximale plasmaconcentratie van mianserine wordt 1-3 uur na toediening bereikt. De biologische beschikbaarheid bedraagt ca. 20% tengevolge van niet volledige absorptie en first-pass-effect door de lever. In de lever wordt mianserine omgezet in drie metabolieten: desmethylmianserine, 8-hydroxymianserine en mianserine-N-oxide, waarvan de eerste twee bij dieren zowel antidepressieve als sederende eigenschappen bleken te bezitten. Mianserine wordt in plasma voor ongeveer 96% aan eiwit gebonden. De eliminatie van oraal toegediend mianserine verloopt bi-fasisch met een terminale halveringstijd van 32 (21-61) uur. Na zes dagen bereiken de plasmaspiegels een constante waarde (steady-state). De variatie in plasmaspiegels tussen patiënten is groot en neemt met name toe bij oudere patiënten. Er is tot dusver geen eenduidigheid over het verband tussen de hoogte van plasmaspiegels en de klinisch-therapeutische werkzaamheid. Van de toegediende dosering mianserine wordt 64-74% nagenoeg geheel als biotransformatieproducten via de urine uitgescheiden, voornamelijk in geconjugeerde vorm. 58% daarvan reeds binnen 24 uur. Over de uitscheiding in de moedermelk is bij de mens niets bekend, evenmin als over het passeren van de placenta.

	Tolvon, tabletten 10 / 30 mg	RVG 09041 RVG 09042
	Samenvatting van de productkenmerken	Pagina 7/8

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen speciale bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tolvon 10 en 30 mg tabletten bevatten:

Kern: aardappelzetmeel, colloïdaal silica (E551), magnesiumstearaat (E470B), methylcellulose (E461), calciumwaterstoffsfaat (E341).

Deklaag: hydroxypropylmethylcellulose (E464), polyethyleenglycol 8000, titaandioxide (E171).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte tabletten voorzien van een deklaag, met aan een kant de naam Organon en aan de andere kant een code.

10 mg: 90 tabletten (3 doordrukstrips met 30 tabletten: code CT 4).

30 mg: 60 tabletten (6 doordrukstrips met 20 gleuftabletten: code CT 7).


Materiaal doordrukstrip: PVC met aluminium folie.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nederland

	Tolvon, tabletten 10 / 30 mg	RVG 09041 RVG 09042
	Samenvatting van de productkenmerken	Pagina 8/8

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Tolvon 10 mg, in het register ingeschreven onder RVG 09041.

Tolvon 30 mg, in het register ingeschreven onder RVG 09042.

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING / VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 7 oktober 1981.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste volledige herziening: **9 november 2005**

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 4.4, 4.5, 4.8 en 4.9: **29 april 2016**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, www.geneesmiddeleninformatiebank.nl