

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Mianserin 10 mg Holsten
Mianserin 30 mg Holsten

Filmtabletten mit 10/30 mg
Mianserinhydrochlorid

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Filmtablette

Mianserin 10 mg Holsten enthält
10 mg Mianserinhydrochlorid.

1 Filmtablette

Mianserin 30 mg Holsten enthält
30 mg Mianserinhydrochlorid.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Depressive Störungen

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierungsrichtlinien

Mianserin muss individuell, je nach Schwere der Erkrankung und dem Ansprechen des Patienten, dosiert werden. Es wird für alle Patienten sowohl bei stationärer als auch bei ambulanter Behandlung empfohlen, mit einer Tagesdosis von 3mal 1 Filmtablette Mianserin 10 mg Holsten oder abends 1 Filmtablette Mianserin 30 mg Holsten (entsprechend 30 mg Mianserinhydrochlorid) zu beginnen und diese entsprechend der antidepressiven Wirkung anzupassen. Die Erhaltungsdosis für Erwachsene liegt zwischen 30 und 90 mg Mianserinhydrochlorid. In den meisten Fällen hat sich eine Tagesdosis von 3mal 2 Filmtabletten Mianserin 10 mg Holsten oder morgens und abends 1 Filmtablette Mianserin 30 mg Holsten (entsprechend 60 mg Mianserinhydrochlorid) als ausreichend erwiesen. Die gesamte Tagesdosis kann in drei Einzeldosen aufgeteilt werden oder als Einmaldosis am Abend (bis max. 60 mg Mianserinhydrochlorid) vor dem Schlafengehen gegeben werden. Bei älteren Patienten empfiehlt sich eine einschleichende, langsame und stufen-

weise Erhöhung der Dosis. Bei Patienten mit einer Einschränkung der Leber- oder Nierenfunktion sowie Patienten im höheren Lebensalter sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen wegen einer evtl. notwendigen Dosisanpassung vorzunehmen. Dies trifft insbesondere auf Patienten mit vorangegangenem Herzinfarkt und Erregungsleitungsstörungen zu.

Art und Dauer der Anwendung

Die Filmtabletten werden mit etwas Flüssigkeit zu den Mahlzeiten eingenommen. Die Behandlungsdauer wird vom Arzt bestimmt und kann mehrere Wochen bis Monate betragen. Ein vom Patienten selbständiges, zu frühes Absetzen von Mianserin kann zu Rückfällen führen und dadurch den Behandlungserfolg gefährden.

4.3 Gegenanzeigen

Mianserin 10/30 mg Holsten darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Mianserinhydrochlorid oder einen der sonstigen Bestandteile
- schweren Lebererkrankungen
- akuten Alkohol-, Schlafmittel-, Analgetika- und Psychopharmakaintoxikationen (z.B. Antidepressiva, Neuroleptika, Lithium).

Mianserin darf nicht gleichzeitig mit MAO-Hemmern angewendet werden: siehe Abs. "Wechselwirkungen".

Mianserin darf nur unter besonderer Vorsicht verabreicht werden an Patienten mit schweren Nierenschäden, Anfallsleiden, Engwinkelglaukom und Prostatahypertrophie.

Mianserin wird nicht für die Anwendung bei Kindern empfohlen, da es keine klinischen Erfahrungen in dieser Altersgruppe gibt.

Vorsichtsmaßnahmen bei weiteren Risikogruppen

Ältere Patienten sowie Patienten mit vorangegangenem Herzinfarkt und Erregungsleitungsstörungen sind sorgfältig zu überwachen: siehe Abs. 4.4.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Über Blutbildveränderungen, vorwiegend in Form einer Verminderung der weißen Blutkörperchen, ist berichtet worden. Diese Reaktionen traten meist nach 4- bis 6-wöchiger Behandlung

auf und bildeten sich im Allgemeinen nach Absetzen der Therapie wieder zurück. Es werden daher wöchentliche Kontrollen des weißen Blutbildes in den ersten Behandlungsmonaten empfohlen. Bei einer Leukozytenzahl unter 3000/ml soll Mianserin abgesetzt und ein Differentialblutbild angefertigt werden. Diese Nebenwirkungen können in allen Altersgruppen auftreten, sie scheinen aber bei älteren Patienten häufiger zu sein. Der Patient ist darauf hinzuweisen, dass er beim Auftreten grippeähnlicher Erscheinungen (wie z. B. Fieber, Halsschmerzen usw.) seinen behandelnden Arzt aufsuchen muss. Die Therapie muss sofort abgebrochen und umgehend ein Differentialblutbild angefertigt werden.

Kontrollmaßnahmen bei Risikogruppen

- Patienten mit hohem Suizidrisiko erfordern eine strenge Überwachung.
- Der Blutzuckerspiegel ist bei Diabetikern regelmäßig zu überprüfen.
- Patienten mit Krampfneigung sind sorgfältig zu überwachen. Vor Behandlungsbeginn sollte ein EEG durchgeführt werden.
- Blutdruck und Puls sind wegen der möglichen orthostatischen Hypotonie regelmäßig im Liegen und Stehen zu überprüfen.
- Vor Behandlungsbeginn sollte auch dann eine EKG-Ableitung durchgeführt werden, wenn kein Verdacht auf eine kardiovaskuläre Störung besteht. Insbesondere bei älteren Patienten sollten mögliche EKG-Veränderungen in vierteljährlichen Abständen verfolgt werden.
- Patienten mit Engwinkelglaukom sollten regelmäßig wegen möglicher anticholinergischer Nebenwirkungen vom Augenarzt untersucht werden.
- Patienten mit Verdacht auf Prostatahypertrophie sollten ebenfalls regelmäßig untersucht werden.
- Während der Behandlung, besonders in den ersten 3 - 4 Monaten, sind regelmäßig Blutbildkontrollen durchzuführen (siehe oben).

Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung

Depressive Erkrankungen sind mit einem erhöhten Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizid (Suizid-bezogene Ereignisse) verbunden. Dieses erhöhte Risiko besteht,

bis es zu einer signifikanten Linderung der Symptome kommt. Da diese nicht unbedingt schon während der ersten Behandlungswochen auftritt, sollten die Patienten daher bis zum Eintritt einer Besserung engmaschig überwacht werden. Die bisherige klinische Erfahrung zeigt, dass das Suizidrisiko zu Beginn einer Behandlung ansteigen kann.

Bei Patienten mit suizidalem Verhalten in der Anamnese oder solchen, die vor der Therapie ausgeprägte Suizidabsichten hatten, ist das Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken oder -versuchen erhöht. Sie sollten daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden. Eine Meta-Analyse von Placebo-kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Antidepressiva bei Erwachsenen mit psychiatrischen Störungen zeigte für Patienten unter 25 Jahren, die Antidepressiva einnahmen, ein erhöhtes Risiko für suizidales Verhalten im Vergleich zu Placebo.

Die Arzneimitteltherapie sollte mit einer engmaschigen Überwachung der Patienten, vor allem der Patienten mit hohem Suizidrisiko, insbesondere zu Beginn der Behandlung und nach Dosisanpassungen einhergehen. Patienten (und deren Betreuer) sind auf die Notwendigkeit einer Überwachung hinsichtlich jeder klinischen Verschlechterung, des Auftretens von suizidalem Verhalten oder Suizidgedanken und ungewöhnlicher Verhaltensänderungen hinzuweisen. Sie sollten unverzüglich medizinischen Rat einholen, wenn derartige Symptome auftreten.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren

Mianserin 10/30 mg Holsten 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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mianserin darf nicht gleichzeitig mit MAO-Hemmern angewendet werden. Diese sollten mindestens 2 Wochen vor dem Beginn einer Mianserin-Behandlung abgesetzt werden. Auf Alkohol ist während der Behandlung mit Mianserin wegen der wechselseitigen Wirkungsverstärkung zu verzichten. Mianserin kann die blutdrucksenkende Wirkung von Antihypertonika vermindern. Mit Guanethidin, Clonidin, Methyl dopa sind keine Interaktionen bekannt. Bei gleichzeitiger Anwendung wird jedoch empfohlen, den Blutdruck zu überwachen. Bei gleichzeitiger Einnahme mit einer Phenytoin-Phenobarbital- oder Phenytoin-Carbamazepin-Kombination sind die Mianserin-Plasmaspiegel und die Eliminationshalbwertszeit signifikant erhöht.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Obwohl sich in tierexperimentellen Studien keine teratogenen Wirkungen zeigten, sollte eine Anwendung von Mianserin während der Schwangerschaft nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Bisher liegen keine klinischen Erkenntnisse vor. Der Arzt soll daher Patientinnen auffordern, eine während der Behandlung eintretende Schwangerschaft sofort mitzuteilen, um über Weiterführen oder Beenden der Therapie zu entscheiden. Obwohl nur minimale Mengen von Mianserin mit der Muttermilch ausgeschieden werden, sollte bei zwingender Indikation abgestellt werden.

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

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder

zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Gelegentlich treten Benommenheit, Zittern, unwillkürliche Bewegungen und orthostatische Hypotonie auf. Vorübergehende Müdigkeit wurde in den ersten Behandlungstagen beobachtet. Eine Reduzierung der Mianserin-Dosis ist nicht erforderlich. Daneben wurde vereinzelt über folgende Nebenwirkungen bei therapeutischen Dosen berichtet: Blutbildveränderungen, wie Leukopenie, Agranulozytose oder Thrombozytopenie, Krampfanfälle, Hypotonie, Gynäkomastie, Hypomanie, Hautausschlag, Ödeme, Gelenkschmerzen und -schwellungen sowie Störungen der Leberfunktion. Beim Auftreten solcher Erscheinungen soll Mianserin abgesetzt werden. Mianserin kann bei Patienten mit bipolarer Depression das Auftreten einer Hypomanie beschleunigen. In einem solchen Fall sollte die Behandlung mit Mianserin abgebrochen werden.

Fälle von suizidalen Gedanken oder suizidalem Verhalten während der Therapie mit Mianserin oder kurze Zeit nach Beendigung der Behandlung sind berichtet worden (siehe Abschnitt 4.4. „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Besondere Hinweise

Patienten mit Engwinkelglaukom oder Symptomen einer Prostatahypertrophie sollten regelmäßig den Arzt aufsuchen. Dies gilt auch für Patienten mit Krampfeigung. Patienten mit Diabetes mellitus sollten regelmäßig beim Arzt den Blutzuckerspiegel kontrollieren lassen, da unter Mianserin leichte Veränderungen der Glukosetoleranz beobachtet worden sind.

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 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei jeder Beurteilung einer Intoxikation sollte in Betracht gezogen werden, dass möglicherweise mehrere Arzneimittel (Mehrfachintoxikation), beispielsweise in suizidaler Absicht, eingenommen wurden.

Symptome einer Überdosierung

Bei Überdosierung wurden folgende Symptome beobachtet: Schläfrigkeit, Koma, Hypo- und Hypertension, Tachykardie und Bradykardie sowie Störung der Atmung.

Therapie bei Überdosierung

Ein spezifisches Antidot ist für Mianserin nicht bekannt. Im Falle der Überdosierung sollte der Magen sobald wie möglich entleert werden. Anschließend steht die symptomatische Behandlung eventuell gestörter Vitalfunktionen im Vordergrund. Eine Hämodialyse ist wegen der hohen Proteinbindung von Mianserin unwirksam.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Antidepressiva

ATC-Code: N06AX03

Mianserin ist ein tetrazyklisches Antidepressivum, das antiserotonerge und antihistaminische Eigenschaften hat. Anticholinerge Eigenschaften sind nur gering ausgeprägt. Auf diese pharmakologischen Eigenschaften sind die sedativ-anxiolytische Wirkung, die bereits in den ersten Tagen der Behandlung zum Tragen kommt, sowie die in geringem Maße auftretenden, vegetativen Nebenwirkungen, zurückzuführen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

Nach oraler Gabe beträgt die systemische Verfügbarkeit von Mianserin ca. 30 %. Mianserin wird nach oraler Gabe rasch und vollständig resorbiert und unterliegt einem "First-pass-effect" in der Leber. Maximale Plasmaspiegel wurden 3 Stunden nach der Einnahme erreicht. Die Plasmakonzentration nimmt bei einer regelmäßigen Einnahme progressiv zu und erreicht den Steady state innerhalb von 2 - 3 Wochen. Bei durchschnittlicher, therapeutischer Dosis von 60 mg pro Tag erscheinen die höchsten Plasmaspiegel von Mianserin mit einem Steady state nach 2 Wochen mit etwa 60 ng/ml.

Verteilung

Ca. 90 % werden in vitro an Plasmaproteine gebunden. Die Bindung wird durch die gleichzeitige Verabreichung anderer Medikamente wie Benzodiazepine, Phenothiazine und Butyrophenone nicht wesentlich beeinflusst. Das Verteilungsvolumen liegt bei $13,8 \pm 7,8$ l/kg. Die totale systemische Plasma-Clearance liegt bei 79 ± 43 ml/min.

Metabolismus

Die Biotransformation von Mianserin erfolgt beim Menschen hauptsächlich über aromatische Hydroxylierung, N-Oxidation und N-Demethylierung. Der größte Dosisanteil wird metabolisiert, nur etwa 4 - 7 % werden im Urin unverändert eliminiert. Bislang ist nicht bekannt, ob Metaboliten von Mianserin pharmakologisch aktiv sind. Die Halbwertszeit verläuft biexponential und beträgt durchschnittlich 1,4 h (0,5 - 2,6 h) und 17 h (8 - 19 Stunden). Der Hauptanteil wird zu 64 - 74 % im Harn ausgeschieden, der Rest (14 - 28 %) über die Faeces. 58 % der Gesamtdosis wurden innerhalb von 24 Stunden ausgeschieden.

Liquorgängigkeit

Im Tierversuch penetrierte radio-markiertes Mianserin rasch in das Zentralnervensystem. Bereits innerhalb von 3 Minuten wurde eine starke Konzentration der Radioaktivität in der grauen Substanz festgestellt. Nach 60 Minuten fand man eine annähernd gleichmäßige Verteilung im ZNS mit einer etwas höheren Konzentration im thalamischen Bereich.

Plazentagängigkeit/Laktation

Es liegen keine Untersuchungen / Studien über die Plazentapassage vor. Mianserin geht in die Muttermilch über.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxikologische Eigenschaften

Akute Toxizität

Die LD₅₀ liegt bei Mäusen 50 - 700mal höher als die niedrigste klinisch effektive Dosis beim Menschen und bei der Ratte (etwa 0,5 - 1 mg/kg KG). Die LD₅₀ bei Ratten liegt 50 - 2400mal über diesem Dosisbereich. Bei sehr hohen Dosen kommt es zu verminderter Aktivität und Tremor, tödliche Dosen führen zu Krampfanfällen und Atemversagen. Sehr hohe Dosen können innerhalb von 30 bis 50 Minuten nach Applikation bei Rhesusaffen zu Erbrechen führen.

Subchronische und chronische Toxizität

15wöchige Toxizitätsstudien an Ratten und Hunden sind in den Dosisbereichen 0,3, 3 und 30 mg/kg KG/Tag durchgeführt worden. Es fand sich kein Einfluss auf die Nahrungsaufnahme, hämatologische Parameter, Blutgerinnung, klinisch-chemische Blutuntersuchungen und Urinanalysen. Weder Organgewicht oder Organgröße noch deren mikroskopische Untersuchung zeigten irgendwelche wirkstoffbezogenen Effekte. Bei Hunden und Rhesusaffen wurden über 6 Monate Toxizitätsstudien bei oraler Gabe der Wirksubstanz durchgeführt. Obwohl das Lebergewicht geringfügig bei den Hunden anstieg, fanden sich keine Leberfunktionsstörungen oder Veränderungen in der mikroskopischen Struktur. Die Nahrungsaufnahme, Hämatologie, Blutgerinnung, Blutchemie und Urinanalysen blieben unverändert, und wirkstoffbedingte Effekte auf das Gewicht oder die mikroskopische Struktur der Organe traten nicht auf.

Tumorerzeugendes und mutagenes Potential

Nach bis zu 2jähriger Gabe von Mianserin bei Ratten in Dosen bis zu 40 mg/kg KG/Tag wurde keine tumor-erzeugende Aktivität gefunden. Ergebnisse aus Mutagenitätstests weisen nicht auf ein mutagenes Potential von Mianserin hin.

Reproduktionstoxizität

In tierexperimentellen Studien zeigte Mianserin keine teratogene Wirkung. Es wurden Untersuchungen an Mäusen (Dosen bis zu 30 mg/kg KG/Tag vom 6. bis zum 15. Trächtigkeitstag), an Ratten (Dosen bis zu 100 mg/kg KG/Tag vom 7. bis zum 21. Trächtigkeitstag) und an Kaninchen (Dosen bis zu 30 mg/kg KG/Tag vom 6. bis zum 18. Trächtigkeitstag) durchgeführt. Während der Trächtigkeit wurde ein geringeres Durchschnittsgewicht der Muttertiere sowie ein geringeres Durchschnittsgewicht der Föten bei höheren Dosen beobachtet. Unter einer Dosis von 100 mg/kg KG/Tag über 9 Wochen zeigten männliche Ratten keine wirkstoffbedingten Beeinträchtigungen der Fruchtbarkeit. Weibliche Ratten zeigten Zyklusstörungen bei einer Dosis von 30 mg/kg KG/Tag. Dies könnte durch die Hemmung der Ovulation bedingt gewesen sein. Obwohl bei weiblichen Ratten bei Dosen von 30 mg/kg KG/Tag größere Präimplantationsverluste auftraten als in der Kontrollgruppe, waren die Nachkommen der behandelten Tiere unauffällig, und es wurden keine anderen substanzbedingten Effekte festgestellt.

Beim Menschen liegen keine Erfahrungen bei Anwendung in der Schwangerschaft vor.

6. Pharmazeutische Angaben**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Methylcellulose, Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Glycerol, Hypromellose, Macrogol 6000, Talkum, Titandioxid, Cellulosepulver, vorverkleisterte Maisstärke, hochdisperses Siliciumdioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Mianserin 10 mg Holsten:
4 Jahre

Mianserin 30 mg Holsten:
3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Durchdrückpackung im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Mianserin 10/30 mg Holsten
Packungen mit 20 (N1), 50 (N2) und 100 (N3) Filmdoublets

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. Inhaber der Zulassung

Holsten Pharma GmbH
Hahnstraße 31-35
D-60528 Frankfurt am Main

8. Zulassungsnummern

Mianserin 10 mg Holsten:
Zul.-Nr.: 10838.00.00

Mianserin 30 mg Holsten:
Zul.-Nr.: 10838.01.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung / Verlängerung der Zulassung

Mianserin 10 mg Holsten:
Zulassung erteilt am 30.04.1991
Verlängerung erteilt am 17.11.2003

Mianserin 30 mg Holsten:
Zulassung erteilt am 30.04.1991
Verlängerung erteilt am 06.06.2003

10. Stand der Information

Oktober 2018

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig