

**Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu.** Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

## **LEVOTONINE, tvrdé tobolky**

### **Souhrn údajů o přípravku**

ANSM – Aktualizováno ke dni: 3. 12. 2018

#### **1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

LEVOTONINE, tvrdé tobolky

#### **2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 100 mg oxitriptanu.

Pomocné látky se známým účinkem: oxid siřičitý [siřičitan (E220)].

Úplný seznam pomocných látek [viz bod 6.1](#).

#### **3. LÉKOVÁ FORMA**

Tvrdé tobolky.

#### **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

##### **4.1. Terapeutické indikace**

Syndrom postanoxického myoklonu Lance a Adamse.

##### **4.2. Dávkování a způsob podání**

###### **Způsob podání**

PERORÁLNÍ.

Tvrdé tobolky se užívají při jídle, je třeba zapít je vodou.

Tato léková forma není určena pro děti do šesti let (riziko vdechnutí).

V případě potřeby je možné u dítěte do šesti let tobolky rozevřít a jejich obsah rozmíchat ve vodě.

###### **Dávkování**

Dávkování je třeba individuálně upravit na základě klinické odpovědi a snášenlivosti. Dávku je třeba v průběhu dvou až čtyř týdnů postupně zvyšovat. Účinky se zpravidla dostaví během sedmi dnů.

###### Dávkování u dospělých a dětí starších 15 let:

Obvyklé dávkování představuje 700 mg a 1 g denně (7 až 10 tvrdých tobolek).

###### Dávkování u dětí do 15 let:

U dětí se doporučené dávkování pohybuje zpravidla od 0,3 do 7 mg/kg/den. Maximální dávkování je 10 mg/kg/den.

##### **4.3. Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku tohoto přípravku či jednu z pomocných látek uvedených v bodě 6.1;

- Závažné poškození ledvin;
- Karcinoidní tumor tenkého střeva;
- Současné podávání neselektivních inhibitorů monoaminoxidázy (IMAO).

#### **4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Levotonine není určen k léčbě depresivních stavů.

Před začátkem léčby se ujistěte, že netrpíte onemocněním srdce či ledvin.

Přítomnost metabolitu kyseliny 5-hydroxy-indol-octové (5-HIAA) v moči může interferovat s některými testy nezbytnými pro diagnostikování karcinoidních tumorů.

Periferní inhibitor dekarboxylázy (benserazid a karbidopa) způsobuje částečnou inhibici extracerebrální dekarboxylace oxitriptanu a zvyšuje tak plazmatickou koncentraci oxitriptanu (viz bod 5.2).

#### **Abstinenční syndrom:**

U pacientů léčených vyšší než doporučenou maximální dávkou se u náhlého zastavení léčby může objevit syndrom z vysazení léčiva (třes, rýma, zmatenost a u pacientů s predispozicí status epilepticus).

Léčivý přípravek obsahuje siřičitan a může vyvolávat závažné alergické reakce, které mohou zahrnovat bronchospasmus.

#### **4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

##### **Kontraindikované kombinace**

+ neselektivní inhibitory monoaminoxidázy MAO

Riziko vzniku serotoninového syndromu: průjem, tachykardie, pocení, zmatenost či kóma. Dodržujte lhůtu dvou týdnů od vysazení IMAO a začátkem léčby a lhůtu jednoho týdne od ukončení léčby a začátkem léčby IMAO.

##### **Nedoporučené kombinace**

+ Selektivní inhibitory MAO-A

Riziko vzniku serotoninového syndromu: průjem, tachykardie, pocení, zmatenost či kóma. Pokud se současně podává léčivých přípravků nelze vyhnout, je požadováno pečlivé klinické sledování. Léčba se v tomto případě začíná na minimálních doporučených dávkách.

+ Linezolid

Riziko vzniku serotoninového syndromu: průjem, tachykardie, pocení, zmatenost či kóma. Pokud se současně podává léčivých přípravků nelze vyhnout, je požadováno pečlivé klinické sledování. Léčba se v tomto případě začíná na minimálních doporučených dávkách.

+ Alfa a beta sympatomimetika (injekční podání)

Paroxysmální hypertenze s možnou arytmií (inhibice vstupu sympatomimetika do sympatického nervového zakončení).

##### **Kombinace vyžadující dodržování preventivních opatření**

+ Adrenalin (podání ústní nebo podkožní)

Závažné komorové arytmie, které zvyšují dráždivost srdečního svalu. Snižte limit příjmu, například méně než 0,1 mg adrenalinu za 10 minut či 0,3 mg během jedné hodiny u dospělých pacientů.

#### **4.6. Fertilita, těhotenství a kojení**

##### **Těhotenství**

Vzhledem k tomu, že nejsou k dispozici dostatečná data, doporučuje se přípravek Levotonine během těhotenství nepoužívat.

Podrobně:

- neexistují dostatečné klinické údaje,
- studie na zvířatech jsou povzbudivé.

##### **Kojení**

Není znám přechod Levotoninu do mateřského mléka. Přesto se doporučuje během používání přípravku kojení přerušit.

#### **4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Levotonine může způsobit nežádoucí účinky, které mohou ovlivnit zrak či bdělost. Doporučuje se opatrnost při řízení či při obsluze strojů.

#### **4.8. Nežádoucí účinky**

Hodnocení výskytu nežádoucích účinků vychází z této klasifikace jejich frekvence:

Velmi časté	( $\geq 1/10$ )
Časté	( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
Méně časté	( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )
Vzácné	( $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$ )
Velmi vzácné	( $< 1/10000$ )
Není známo	(z dostupných údajů nelze určit)

Přibližně u 30 % pacientů se mohou vyskytnout nežádoucí účinky v důsledku užívání Levotoninu. Tyto účinky mohou poukazovat na příliš vysoké dávky a lze jim zpravidla předcházet postupným zvyšováním dávky.

Mohou být zmírněny snížením dávky nebo symptomatickou léčbou.

##### **Poruchy krve a lymfatického systému**

Méně časté: asymptomatická eozinofilie.

Vzácné: leukocytóza, krvácení.

##### **Poruchy imunitního systému**

Méně časté: syndrom eozinofilie/myalgie. Syndrom eozinofilie/myalgie se projevuje kopřivkou, někdy sklerodermií, bolestí svalů, kloubů a ztuhlostí. Mohou být přítomny dýchací potíže s dušností, kašlem a horečkou. Přítomna je leukocytóza a periferní eozinofilie. V biopsii je přítomen leukocytární zánět (s velmi málo eozinofily) a svalová fibróza.

Vzácné: rýma, dušnost.

## **Psychiatrické poruchy**

Časté: disinhibice, neklid, podrážděnost, agresivita, euforie, zmatenost.

Méně časté: halucinace, bludy.

Vzácné: deprese.

Velmi vzácné: serotoninový syndrom.

## **Poruchy nervového systému**

Časté: ospalost, bolest hlavy.

Méně časté: nespavost, třes, ataxie, rozmazané vidění, mydriáza.

Vzácné: dystonie, zhoršení myoklonu, noční můry.

## **Gastrointestinální poruchy (23 %)**

Velmi časté: nevolnost, zvracení.

Časté: průjem, bolest břicha.

Vzácné: nechutenství.

Žaludeční problémy zpravidla vymizí po několika týdnech léčby.

## **Poruchy kůže a podkožní tkáně:**

Méně časté: kopřivka,

Vzácné: alergie, pocení, sklerodermie. Tento syndrom sdružuje pseudobulózní morfy, eozinofilii, svědění, pocit ztlustění kůže, brnění hrudníku a břicha, ale bez sklerodaktylie nebo teleangiektázie. Klinické vyšetření odhalí edematózní infiltrace předloktí a jasně ohraničené pigmentované skvrny připomínající morfy, které se nacházejí na bocích, stehnech, nohách a zádech. Na některých skvrnách se mohou nacházet puchýře s výrazným edémem povrchové dermis, který způsobuje odlupování puchýřů, a s fibrózou střední a hluboké dermis. Tento syndrom má blízko k syndromu eozinofilie/myalgie.

## **Celkové poruchy**

Méně časté: periferní vazodilatace, edém, zvýšení tělesné hmotnosti, horečka.

Vzácné: bradykardie.

Vzhledem k přítomnosti siřičitanu hrozí riziko alergické reakce včetně anafylaxe a bronchospasmu.

## **Hlášení podezření na nežádoucí účinky**

Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře

<https://sukl.gov.cz/nezadouciucinky>

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

#### **4.9. Předávkování**

Nejsou k dispozici údaje u člověka, ale kombinace s léčivými přípravky zvyšujícími koncentraci serotoninu mohou způsobit serotoninový syndrom (například periferní inhibitor dekarboxylázy používaný během klinických studií ke zlepšení biologické dostupnosti Levotoninu. Téměř úplná inhibice dekarboxylázy je pozorována u dávek 100–150 mg/den u dospělé osoby).

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1. Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: ATC kód: jiné léky pro nervový systém: N07XX.

Oxitriptan či L-5 hydroxytryptofan je bezprostředním prekursorem serotoninu (5-hydroxytryptamin), neurotransmiteru podílejícím se na řadě neurotransmisních systémů.

Působení levotočivé formy 5-HTP je účinnější než racemická forma.

#### **5.2. Farmakokinetické vlastnosti**

##### **Vstřebávání**

Při pouhém ústním podání je oxitriptan rychle metabolizován na serotonin periferními dekarboxylázami (žaludeční sliznice, tenké střevo, játra a ledviny) a jeho biologická dostupnost je velmi nízká. Lepší, byť velmi proměnlivé biologické dostupnosti (od 47 do 84 %) lze dosáhnout kombinací s periferním inhibitorem dekarboxylázy (benserazid a karbidopa) při vstřebávání.

##### **Distribuce – biotransformace**

Po ústním podání je oxitriptan rychle metabolizován na serotonin periferními dekarboxylázami aromatických aminokyselin či 5-HTP dekarboxylázou. V mozku se nachází v katecholaminergních jádrech a v hematoencefalické bariéře.

Oxitriptan tedy hematoencefalickou membránou proniká jen částečně, aby se pomocí mozkové dekarboxylázy v mozku přeměnil na serotonin. Existuje přímá úměra mezi plazmatickými koncentracemi 5-HTP a mozkomíšní tekutinou.

Podávání 5-hydroxytryptofanu tedy umožňuje zvyšovat koncentraci 5-HT v mozku. Přesto je největší část 5-hydroxytryptofanu rozložena působením periferních dekarboxyláz ještě před dosažením oblastí mozku. Proto jsou inhibitory periferní dekarboxylázy aromatických aminokyselin (benserazid a karbidopa), jež nepronikají hematoencefalickou bariérou, schopny zvýšit nahromadění 5-HT v krvi po ústním podání.

Při dodržení klinických dávek je 19 % 5-HTP navázáno na sérové bílkoviny. 5-HTP ze sérových bílkovin neodstraňuje tryptofan. Koncentrace 5-HTP v mozkomíšní tekutině byly vyhodnoceny na 24 % plazmatických koncentrací 5-HTP.

Biologický poločas oxitriptanu se u každého člověka liší.

5-HTP se v plazmě hromadí nelineárně.

##### **Eliminace**

Serotonin je metabolizován monoaminoxidázou na kyselinu 5-hydroxy-indol-octovou (5-HIAA), která se nachází v moči.

#### **5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku**

U hlodavců a opic má při ústním podání L-5 hydroxytryptofan nízkou toxicitu.

Studie toxicity L-5 hydroxytryptofanu po opakovaném podání probíhaly až šest měsíců u potkanů, psů a tři měsíce u opic. U potkanů má L-5 hydroxytryptofan nefrotoxický vliv; nefrotoxicita nebyla zjištěna u psů ani u opic, které jsou nejméně citlivým zvířecím druhem na toxicitu L-5 hydroxytryptofanu. Zdá se, že rozdíl citlivosti závisí na schopnosti přeměny L-5 hydroxytryptofanu na serotonin.

L-5 hydroxytryptofan byl předmětem teratologických studií u potkanů a myši. U potkanů byl zaznamenán teratogenní účinek projevující se viscerálními a skeletálními malformacemi, které se objevily po dávce silně toxické pro matku v jedné ze dvou studií. Tento účinek nebyl zaznamenán ve dvou studiích na myších, kde byl při vysokých dávkách zpozorován pouze fetotoxický účinek.

Během Amesova testu a testu lymfomu u myši L-5 hydroxytryptofan neprokázal žádný mutagenní potenciál in vitro.

K dispozici nejsou žádné údaje karcinogeneze.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1. Seznam pomocných látek**

Mastek, pyrogenní oxid křemičitý, stearan hořečnatý.

#### Složení obalu tvrdé tobolky:

- Modrá část:
  - želatina
  - oxid titaničitý
  - indigokarmín
  - oxid siřičitý ( $\leq 0,1$  procenta)
- Bílá část:
  - želatina
  - oxid titaničitý
  - oxid siřičitý ( $\leq 0,1$  procenta)

### **6.2. Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3. Doba použitelnosti**

Tři roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Žádná zvláštní opatření pro uchovávání.

### **6.5. Druh obalu a obsah obalu**

10 nebo 100 tvrdých tobolek ve skleněné lahvičce.

### **6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

PANPHARMA

ZI DU CLAIRAY  
35133 LUITRE

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO (A)**

324 372-0 či 34009 324 372 0 7: 10 tvrdých tobolek ve skleněné lahvičce.  
333 380-2 či 34009 333 380 2 2: 100 tvrdých tobolek ve skleněné lahvičce.

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**  
20. února 1981

**10. DATUM REVIZE TEXTU**  
16. září 2016