

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	26052217
Разрешение №	23585/07-10-2013
Одобрение №	/

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

МЕНКАРТ 200 mg/50 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една таблетка съдържа 200 mg леводопа и 50 mg бензеразид като бензеразидов хидрохлорид.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Кръгли, плоски, светло червени, пъстри таблетки с фасетираны ръбове, с две пресичащи се делителни черти от двете страни и маркирани с В и L в две от секциите.

Таблетката може да бъде разделена на равни четвъртини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на симптоми на болестта на Parkinson.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировката и прилагането са променливи и не могат да се дават повече от препоръчаните.

Дозата зависи от тежестта на екстрапирамидните симптоми и индивидуалната поносимост. Трябва да се избягват високите еднократни дози.

Започването на терапията и повишаването на дозата трябва да става бавно, за да се ограничи появата на нежелани реакции, като не се намалява възможността за постигане на терапевтичен отговор.

Стандартна дозировка

За дози, които не е възможно да се постигнат/ не са практични с тази концентрация на лекарствения продукт, са налични други концентрации и лекарствени форми.

Пациенти, които не са лекувани досега с леводопа

	Доза на леводопа	Доза на бензеразид
Начална доза	100 - 200 mg	25 - 50 mg
Повишаване на всеки 3 ^{ти} до 7 ^{ми} ден с	50 - 100 mg	12,5 - 25 mg
Максимална доза	800 mg	200 mg

Първоначално всеки отделен прием не трябва да превишава 50 mg/12,5 mg. Постепенно дневната доза трябва да бъде разделена на поне 4 приема.



Ако се появят нежелани реакции (вж. точка 4.8), дозата не трябва да се повишава повече или може да бъде намалена временно и отново да се титрира по-бавно. Ако се развият нежелани реакции от страна на стомашно-чревния тракт, може да се прилагат антиеметици като домперидон.

Ефективната доза обикновено се намира в интервала от 400-800 mg леводопа/100-200 mg бензеразид дневно в отделни дози, като повечето пациенти се нуждаят от не повече от 600 mg леводопа/150 mg бензеразид дневно.

Оптимално подобрене обикновено се наблюдава в рамките на една до три седмици, но за появата на пълен терапевтичен ефект може да е необходимо известно време. Затова, преди да се обмисли повишаване на дозата над средната, се препоръчва да изминат няколко седмици. Ако все още не е настъпило задоволително подобрене, дозата може да бъде предпазливо повишавана веднъж месечно. Рядко се налага приложение на дози по-високи от 800 mg леводопа/200 mg бензеразид.

Терапията трябва да продължи не по-малко от шест месеца, преди да се приеме, че е неуспешна поради липса на клиничен отговор.

Пациенти лекувани предварително с леводопа

След не по-малко от 12-часов период без лечение, самостоятелното приложение на леводопа може да бъде спряно и да се започне терапия с леводопа/бензеразид. За постигане на сходен клиничен отговор е необходимо дозата на леводопа в комбинация с бензеразид да е приблизително 20% от предшестващата доза. Наблюдавайте пациента поне една седмица и след това, ако се налага повишете дозата по същия начин, както е описано по-горе.

Пациенти лекувани предварително с други комбинации на леводопа/декарбоксилазни инхибитори

Предходната терапия трябва да бъде спряна за поне 12 часа. С цел да се намали вероятността от поява на симптоми на отнемане на леводопа, може би ще е безопасно лечението да се спре през нощта, а на следващата сутрин да започне прилагането на леводопа/бензеразид. Започването на терапията и повишаването на дозата трябва да става по начина описан за пациентите, които не са получавали леводопа.

Леводопа/бензеразид могат да се използват едновременно при пациенти, които вече са на друга антипаркинсонова терапия. Когато се прояви терапевтичният ефект на леводопа/бензеразид, трябва да се оцени дозировката на другото лекарство и да се намалява постепенно, а ако е необходимо да се спре.

Специални препоръки за дозиране

При пациенти с големи вариации в отговора, може да е от полза разделянето на дневната доза на по-малки дози, приемани по-често (т.е. повече от четири пъти дневно), без обаче това да променя общата дневна доза.

Пациенти в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст титрирането на дозата трябва да става бавно.

Деца и юноши

Опитът при деца и юноши е ограничен (вж. точка 4.4).

Употреба при чернодробно и бъбречно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата.

Начин и продължителност на приложение

Този лекарствен продукт е за перорално приложение.



Когато това е възможно, леводопа/бензеразид трябва да се приема 30 минути до 1 час преди храна. Стомашно-чревните нежелани реакции, които се проявяват обикновено в началото на лечението, могат да се контролират чрез прием на лекарствения продукт с храна или напитка или чрез по-бавно титриране на дозата.

МЕНКАРТ обичайно трябва да се приема продължително време (субституираща терапия). Ако се понася добре, лечението не е ограничено във времето.

4.3 Противопоказания

МЕНКАРТ не трябва да се използва в следните случаи:

- Свръхчувствителност към леводопа, бензеразид или някое от помощните вещества
- Тежък хипертиреоидизъм, тахикардия или феохромоцитом
- Тежко ендокринно, сърдечно, чернодробно или бъбречно заболяване
- Ендогенни или екзогенни психози
- Лечение с резерпин или неселективни инхибитори на моноамино оксидазата (MAO) (вж. точка 4.5). Прилагането на тези MAO-инхибитори трябва да бъде преустановено поне 2 седмици преди започване на терапията с леводопа/бензеразид.
- Закритоъгълна глаукома.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Употребата на леводопа/бензеразид не се препоръчва за лечение на фармакогенни екстрапирамидни реакции или хореа на Huntington.

В началния етап от лечението, чернодробната, бъбречната и хемопоетичната функции трябва да се контролират често и периодично в хода на терапията.

При пациенти с анамнеза за инфаркт на миокарда, сърдечна аритмия или заболявания на коронарните артерии, трябва редовно да се контролират хемодинамиката и електрокардиограмата (ЕКГ).

При пациенти с анамнеза за ортостатична хипотония, се налага непосредствено наблюдение особено при започване на терапията. Симптоматичната ортостатична хипотония може да изисква лечение.

Пациенти с анамнеза за язви в стомашно-чревния тракт, конвулсии или остеомалация, трябва да се наблюдават особено внимателно.

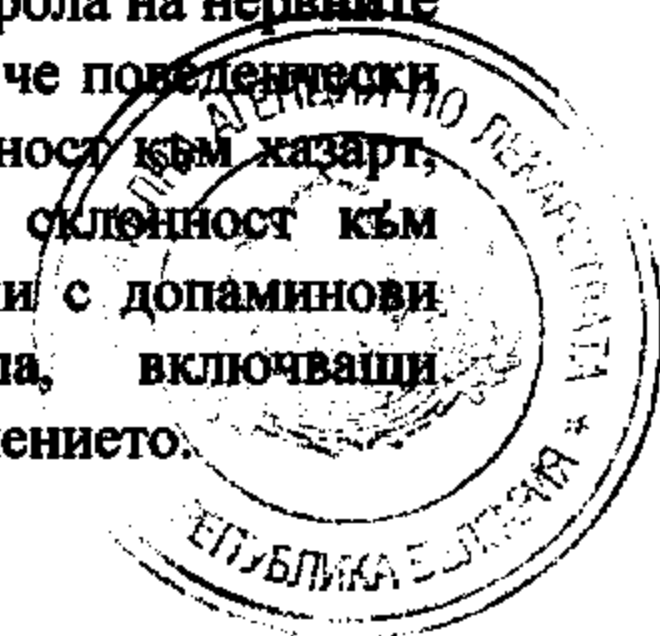
Пациенти с широкоъгълна глаукома трябва да се лекуват с леводопа/бензеразид особено внимателно, независимо, че вътреочното налягане е добре контролирано. Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани по време на лечението с цел откриване на промени на вътреочното налягане.

При пациенти с диабет трябва често да се контролира нивото на кръвната захар и ако е необходимо да се направи корекция на дозата на антидиабетната терапия.

Всички пациенти трябва да се наблюдават внимателно за промени в психичното състояние, поява на депресия и суицидни мисли. В хода на лечението с леводопа/бензеразид може да се появи депресия, но тя може да е следствие и на основното заболяване.

Нарушения в контрола на импулсите

Пациентите трябва да бъдат редовно мониторираны за развитие на нарушения в контрола на нервните импулси. Пациентите и хората, които се грижат за тях трябва да са предупредени, че поведенчески симптоми на нарушения в контрола на импулсите, включващи патологична склонност към хазарт, повишено либидо и хиперсексуалност, компулсивно харчене или пазаруване, склонност към преяждане и принудителното хранене могат да се появят при пациенти лекувани с допаминови агонисти и/или други допаминергични лекарства, съдържащи леводопа, включващи леводопа/бензеразид. При поява на такива симптоми се препоръчва преоценка на лечението.



Внезапното спиране на терапията с леводопа/бензеразид след продължително приемане на лекарствени продукти, съдържащи леводопа, може да доведе до малигнен синдром на отнемане на леводопа (с хиперпирексия, мускулна ригидност, понякога психични промени и повишена серумна креатин фосфокиназа) или акинетични кризи. Двете състояния може да са животозастрашаващи. Затова, терапевтично-индикираните дни без леводопа трябва да се провеждат само в болница.

Тъй като леводопа/бензеразид може да предизвика уморяемост и в редки случаи изключително тежка сънливост през деня, с моменти на внезапно заспиване, понякога без предупредителни признаци, пациентите трябва да бъдат съветвани да бъдат особено внимателни при шофиране или работа с машини (вж. точка 4.8). В такива случаи може да се обмисли намаляване на дозата или спиране на лечението.

Ако предстои обща анестезия, лечението с леводопа/бензеразид може да продължи дотогава, докато пациентът е в състояние да приема храна и течности през устата. Ако се налага временно спиране на терапията, приемът на леводопа/бензеразид може да бъде подновен веднага след като е допустим прием на храна и течности.

Всеки път когато терапията е била прекъсната за по-дълги периоди от време, дозата трябва отново постепенно да се адаптира; в много случаи обаче пациентът може бързо да достигне до неговата предшестваща терапевтична дозировка.

Ако на пациент му се наложи спешна оперативна интервенция и леводопа/бензеразид не е бил предварително спрял, трябва да се избягва анестезия с халотан.

При чувствителни индивиди може да се появят реакции на свръхчувствителност.

Опитът с пациенти под 25 годишна възраст е ограничен.

Едновременното приложение на антипсихотици, блокиращи допаминовите рецептори, предимно D₂ рецепторни антагонисти, трябва да става предпазливо, а пациента трябва да се наблюдава внимателно за загуба на антипаркинсоновия ефект или влошаване на симптомите (вж. точка 4.5).

Има съмнения, че леводопа може да активира малигнен меланом. Затова, при пациенти с анамнеза за или които са с малигнен меланом, не се препоръчва употребата на леводопа/бензеразид.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакокинетични взаимодействия

Едновременното приложение на антихолинергичното вещество трихексифенидил с леводопа/бензеразид намалява скоростта на абсорбция на леводопа.

Железният сулфат намалява пиковата плазмена концентрация и областта под кривата (AUC) на леводопа с 30-50%. Фармакокинетичните промени наблюдавани по време на придружаващо лечение с железен сулфат изглежда достигат клинична значимост при някои, но не при всички пациенти.

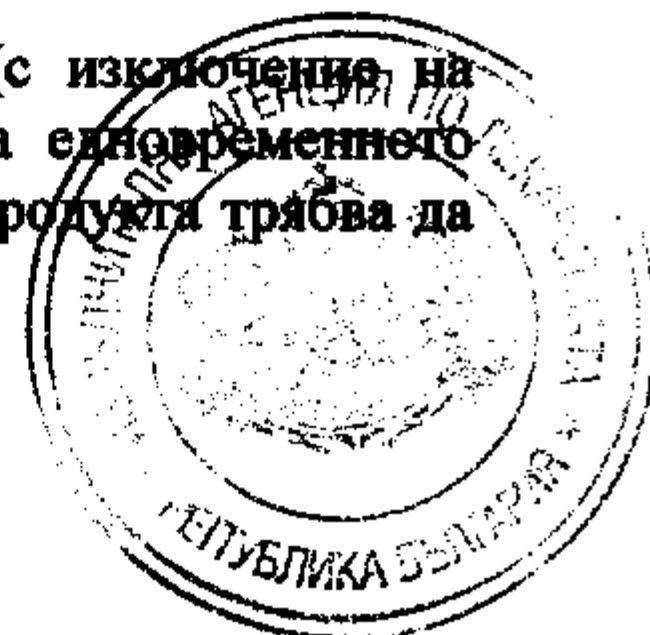
Метоклопрамид повишава скоростта на абсорбция на леводопа.

Фармакодинамични взаимодействия

Вещества, действащи върху екстрапирамидната моторна система

Опиоиди, резерпин-съдържащи антихипертензивни лекарства и невролептици (с изключение на клозапин) може да намалят ефекта на леводопа/бензеразид. Не се препоръчва едновременното приложение на леводопа/бензеразид с невролептици. Ако е необходимо и двата продукта трябва да се прилагат в най-ниската дозировка.

MAO-инхибитори



Леводопа/бензеразид не трябва да се прилага едновременно с не-селективни MAO-инхибитори. Употребата на чисти MAO-B инхибитори (напр. селегилин до 10 mg дневно) или селективни MAO-A инхибитори (напр. моклобемид) не е противопоказана. В определени случаи селегилин може да повиши антипаркинсоновия ефект на леводопа, без да предизвика опасни взаимодействия.

Едновременното приложение на MAO-A и MAO-B инхибитори е еквивалентно на действието на неселективен MAO-инхибитор. Следователно, такава комбинация не трябва да се прилага заедно с леводопа/бензеразид.

Едновременното приложение на неселективни, необратими MAO-инхибитори (напр. транилципромин) може да предизвика хипертонична криза до 2 седмици след като MAO-инхибиторът е бил спрян.

Антихипертензивни лекарства

Когато към лечението на пациенти, получаващи антихипертензивно лекарство бъде добавена комбинация от леводопа и декарбоксилазен инхибитор се развива симптоматична постурална хипотония. Може да се наложи адаптиране на дозата на антихипертензивното лекарство.

Симпатикомиметици

Леводопа/бензеразид не трябва да се използва в комбинация със симпатикомиметици. Комбинацията може да усилва ефекта на симпатикомиметичния продукт. Ако такава комбинация е необходима, трябва да се наблюдава сърдечно-съдовата функция и да се намали дозата на симпатикомиметика.

Други антипаркинсонови лекарства

Леводопа/бензеразид може да бъде комбиниран с всички известни антипаркинсонови продукти (напр. допаминови агонисти, амантадин, антихолинергични продукти), като дозировката на леводопа/бензеразид или на другото лекарство трябва да бъде редуцирана. Ако се стартира адювантна терапия с инхибитор на катехол-О-метил трансфератаза (COMT), може да се наложи намаляване на дозата на леводопа/бензеразид. Антихолинергичните лекарства не трябва да бъдат спирани внезапно при започване на лечение с леводопа/бензеразид, тъй като ефектът на леводопа не настъпва веднага.

Храни с високо съдържание на протеини

Приемът на храни богати на протеини може да намали ефекта на леводопа/бензеразид.

Промени в лабораторните изследвания

Леводопа/бензеразид може да взаимодейства с много диагностични лабораторни изследвания:

- Определяне на катехоламини, креатинин, пикочна киселина, глюкоза, алкална фосфатаза, серумна глутамат-оксалацетат трансaminaза (SGOT, аспартат аминотрансфераза, AST), серумна глутамат-пируват трансaminaза (SGPT, аланинаминотрансфераза, ALT), лактат дехидрогеназа (LDH) и билирубин;
- С леводопа/бензеразид е било наблюдавано повишение на нивата на азотните тела в кръвта (*Blood urea nitrogen BUN*);
- Фалшиво-положителни резултати за наличие на кето тела в урината при бърз тест (с лента) (реакцията не се променя, ако урината бъде затоплена);
- Фалшиво-отрицателни резултати за наличие на глюкоза в урината при използване на глюкозо-оксидазен метод;
- Фалшиво-положителен тест на Coombs.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност



Данните за употреба на леводопа/бензеразид при бременни жени са недостатъчни. Резултатите от проучванията при животни са показали тератогенност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск за ембриона и плода е неизвестен.

Леводопа/бензеразид не трябва да се използва по време на бременност освен, ако ползата за майката надхвърля възможните рискове за плода. Препоръчително е употребата на леводопа/бензеразид да се отложи до след първия триместър; ако отлагането на терапията е невъзможно, както и при липса на алтернатива, е необходимо пренатално наблюдение. Жени с детороден потенциал трябва да използват надеждни методи за контрацепция.

Кърмене

Леводопа се секретира в кърмата в значителни количества. Доказано е, че кърменето се потиска по време на лечение с леводопа. Безопасността на леводопа и бензеразид за бебето не е известна. Жените не трябва да кърмят докато са на лечение с леводопа/бензеразид.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

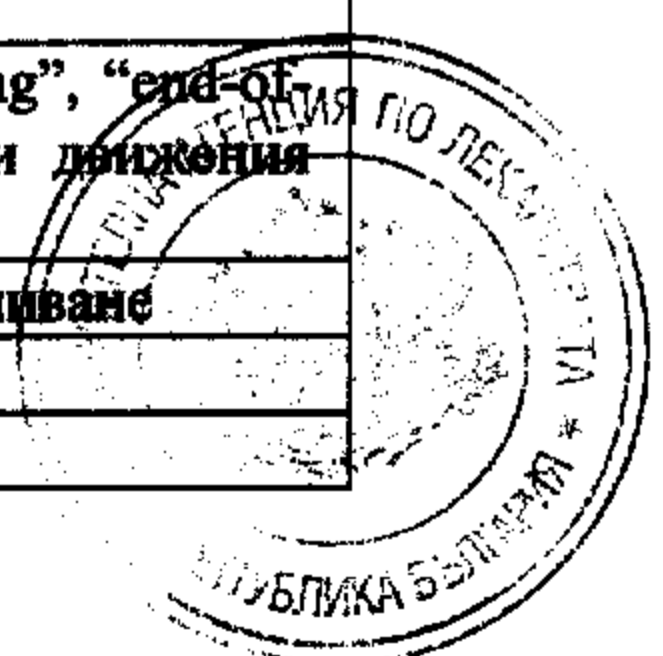
Пациенти, които получават изключително тежка сънливост през деня или епизоди на внезапно заспиване по време на лечението с леводопа/бензеразид трябва да бъдат съветвани да не шофират или работят с машини докато тези епизоди не отзвучат, тъй като могат да изложат на риск себе си или околните (вж. точка 4.4).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са групирани по честота съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$; $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$; $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), неизвестни (не може да бъде определена от наличните данни).

а)

Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много редки	Преходна левкопения, хемолитична анемия, тромбоцитопения
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много редки	Повишена пикочна киселина или BUN (азотни тела в кръвта)
Психични нарушения	
Редки	Халюцинации, дезориентация за време
Много редки	Възбуда, тревожност, нарушения на съня, налудности*, депресивно настроение*, анорексия
Неизвестни	Леко въодушевено настроение, сънливост, агресия, "сваляне на маската" на психоза
Нарушения в контрола на импулсите Патологична склонност към хазарт, повишено либидо и хиперсексуалност, компулсивно харчене или пазаруване, склонност към преяждане или принудително хранене могат да се проявят при пациенти, лекувани с допаминови агонисти и/или други допаминергични лекарства съдържащи леводопа включително МЕНКАРТ. (вж. точка 4.4 „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“).	
Нарушения на нервната система	
Чести	Флукутация на терапевтичния отговор, като "freezing", "end-of-dose" и "on-off" феномени*, дискинезия, неволеви движения (хореиформни или атетотични)*
Много редки	Тежка сънливост през деня, епизоди на внезапно заспиване
Сърдечни нарушения	
Много редки	Сърдечна аритмия



<i>Съдови нарушения</i>	
Много редки	Ортостатична хипотония *
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	
Много редки	Загуба на вкуса, променен вкус*, гадене, повръщане, диария*
Неизвестни (от наличните данни не могат да бъдат изчислени)	Кървене от стомашно-чревния тракт
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>	
Много редки	Повишени нива на чернодробните трансаминази и алкалната фосфатаза
<i>Нарушения на кожата и подкожните тъкани</i>	
Редки	Алергични кожни реакции като пруритус, обрив
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>	
Много редки	Промяна в цвета на урината*
Неизвестни (не може да бъдат изчислени от наличните данни)	Уремия
<i>Други</i>	
Неизвестни	Зачервяване и изпотяване

* виж подраздел б)

** виж точка 4.4

б) Нежеланите реакции типични за началото на терапията (загуба на апетит, гадене, повръщане, промяна на вкуса) обикновено могат да бъдат контролирани чрез прилагане на леводопа/бензеразид с храна или напитка или чрез по-бавно повишаване на дозата.

Неволевите движения (т.е. хореиформени или атетозни), които могат да се развият на по-късен етап от заболяването могат да се контролират чрез намаляване на дозата.

Флуктуациите в терапевтичния отговор може да се развият след продължително лечение и обичайно се редуцират или се правят поносими като се раздели дозировката на по-малки, но по-често приемани дози. След това, с цел да се повиши ефикасността, дозата на леводопа може да се повиши внимателно и постепенно.

Възбуда, тревожност, нарушения на съня, халюцинации, налудности и времева дезориентация се появяват главно при пациенти в старческа възраст със съответната анамнеза.

Циркулаторни нарушения с ортостатична хипотония обикновено могат да се повлияят чрез намаляване на дозата на леводопа/бензеразид.

Може да се появи лека промяна на цвета на урината. Обичайно червеникава, при престой става тъмна.

4.9 Предозиране

Симптоми на предозиране

Симптомите на предозиране отговарят на профила на по-тежките нежелани реакции, предимно влошена дискинезия, объркване, халюцинации и нарушения на съня. След предозиране с леводопа/бензеразид рядко са били наблюдавани гадене, повръщане и сърдечни аритмии.

Лечение на предозиране

След остро предозиране с леводопа/бензеразид се препоръчва незабавен стомашен лаваж, интензивно наблюдение, поддържаща терапия и главно контрол на сърдечно-съдовата функция. Сърдечните



аритмии може да наложат прилагането на антиаритмични продукти като бета-блокери. Не съществува специфичен антидот.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Анти-паркинсонови лекарства, леводопа и декарбоксилазен инхибитор

АТС код: N04B A02

Аминокиселината леводопа се използва за заместване на допаминовия дефицит при болестта на Parkinson. Тъй като поне 95% от перорално приложената леводопа се декарбоксилира в екстрацеребралните органи (тънки черва, черен дроб, бъбреци, сърце, стомах) след прилагането на монотерапия с леводопа до централната нервна система достигат само малки количества. Екстрацеребралното натрупване на допамин и съответните адренергични вещества води до множество стомашно-чревни и сърдечно-съдови нежелани реакции при монотерапия с леводопа.

В терапевтични дози декарбоксилазният инхибитор бензеразид не преминава в мозъка в доловими количества (по-малко от 6% от плазмената концентрация). Едновременното приложение на бензеразид инхибира периферната декарбоксилация на леводопа (главно в лигавицата на тънките черва) на практика напълно. Като следствие, дозата леводопа необходима за получаване на сходен клиничен ефект може да бъде намалена с около 20% в сравнение с дозата при монотерапия. Стомашно-чревните и сърдечно-съдови ефекти на периферното натрупване на допамин също се избягват до голяма степен.

Бензеразид в комбинацията може да доведе до повишаване на концентрацията на пролактин благодарение на декарбоксилазното инхибиране.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Леводопа се абсорбира главно в проксималната част на тънките черва, независимо от участъка. Пикови плазмени концентрации се достигат приблизително 1 час след дозата при лекарствена форма с незабавно освобождаване. Пиковата плазмена концентрация и площта под кривата (AUC) за леводопа се повишават пропорционално на дозата в диапазона от 50-200 mg леводопа.

Приемът на храна намалява скоростта и степента на абсорбция на леводопа. Пиковите плазмени концентрации на леводопа намаляват с приблизително 30% и достигането им се забавя два- или трикратно след храна. Степента на абсорбция намалява с около 15% след прием на храна. Абсорбцията на леводопа се повлиява от промени във времето за евакуация на стомашното съдържимо.

Разпределение

Леводопа преминава кръвно-мозъчната бариера по механизма на наситения транспорт. Не се свързва с плазмените протеини. Обемът на разпределение е 57 l. Площта под кривата (AUC) за леводопа в церебро-спиналната течност е 12% от стойността в плазмата.

Противоположно на леводопа, бензеразид не преминава кръвно-мозъчната бариера в терапевтични дози. Най-високите концентрации на бензеразид са в бъбреците, белите дробове, тънките черва и черния дроб. Бензеразид преминава плацентарната бариера.

Метаболизъм



Леводопа се метаболизира чрез декарбоксилиране, *O*-метиране, трансаминиране и оксидация. Основният метаболитен път за леводопа е декарбоксилиране до допамин от ароматна аминокиселинна декарбоксилаза. Нейните главни метаболити са хомованилова киселина и дихидроксифенилоцетна киселина. Метирането на леводопа до 3-*O*-метилдопа от COMT е вторичен метаболитен път. Елиминационният полуживот на 3-*O*-метилдопа е 15 часа. Затова този метаболит кумулира при пациенти, получаващи терапевтични дози леводопа/бензеразид.

Едновременното прилагане на леводопа и бензеразид редуцира периферната декарбоксилиация. Това се проявява с повишени плазмени нива на аминокиселините (леводопа, 3-*O*-метилдопа) и понижени плазмени нива на катехоламините (допамин, норадреналин) и фенилкарбонилни киселини (хомованилова киселина и дихидроксифенилоцетна киселина).

Бензеразид се хидролизира до трихидроксибензилхидразин в стената на тънкото черво и черния дроб. Този метаболит е активен инхибитор на ароматната аминокиселинна декарбоксилаза.

Елиминиране

След инхибиране на периферната декарбоксилиация на леводопа, елиминационният полуживот на леводопа е около 15 часа. При пациенти в старческа възраст (65-78 години), елиминационният полуживот се удължава с около 25%. Клирънсът на леводопа е 430 ml/min.

Бензеразид се екскретира почти изцяло под формата на метаболити. Метаболитите се екскретират главно през бъбреците (64%) и в по-малка степен във фецеса (24%).

Бионаличност

Абсолютната бионаличност на леводопа, когато се прилага в комбинация с бензеразид за инхибиране на периферната декарбоксилаза е 98% средно (в диапазон, 74-112%).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Хронична токсичност

В проучвания за хронична токсичност при плъхове, перорално приложена леводопа/бензеразид води до дозо-зависими скелетни промени, произхождащи от незатворени епифизиални дискове. Костните промени са настъпвали само при растящи животни и са били предизвикани от бензеразид. При кучета са били наблюдавани дозо-зависимо повишаване на чернодробните ензими, мастна дегенерация на черния дроб, удължено протромбиново време и намаление на хемопоетичния костен мозък.

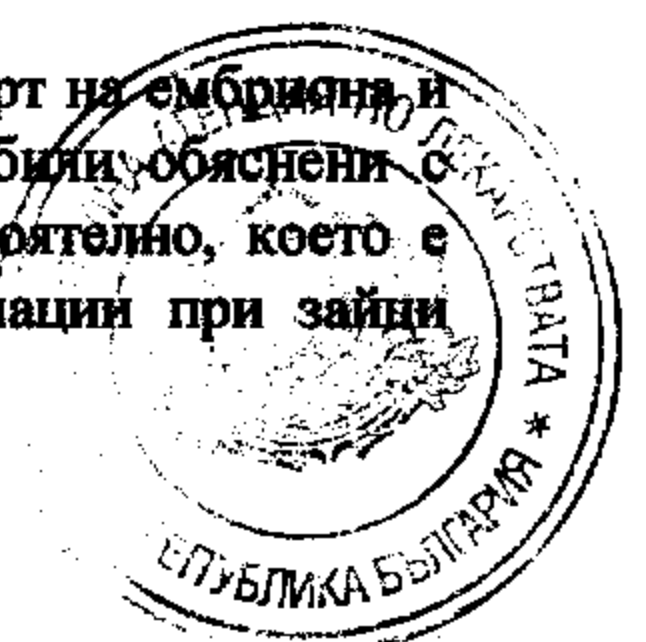
Генотоксичност

Проучванията *in vitro* проведени с бактерии и клетъчни култури показват, че леводопа и бензеразид притежават слаб генотоксичен потенциал. Няма индикации, че клиничната употреба би била свързана с генотоксичен потенциал.

Репродуктивна токсичност

Проучванията с леводопа/бензеразид проведени при плъхове не са показали каквито и да са тератогенни ефекти. Дози токсични за майката са довели до раждането на плод с ниско тегло.

При зайци, токсични за майката дози на леводопа/бензеразид са предизвикали смърт на ембриона и повишена честота на феталните скелетни аномалии. Тези токсични ефекти са били обяснени с леводопа, въз основа на предишни резултати с леводопа или бензеразид самостоятелно, което е показало повишена честота на скелетни аномалии и сърдечно-съдови малформации при зайци получавали високи (токсични за майката) дози леводопа.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол
Микрокристална целулоза
Прежелатинизирано нишесте
Калциев хидроген фосфат, безводен
Повидон К-25
Кросповидон
Силициев диоксид, безводен
Железен оксид, червен (E172)
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Бяла, матова, полиетиленова бутилка с TE/SF капачка на винт със силикагел като десикант, съдържаща 20, 30, 50, 60, 100, 200 (2 бутилки x 100) таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тева Фармасютикълс България ЕООД
ул. "Н.В.Гогол" № 15, ет. 1
София 1124
България

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

20090214

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20.05.2009



10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

