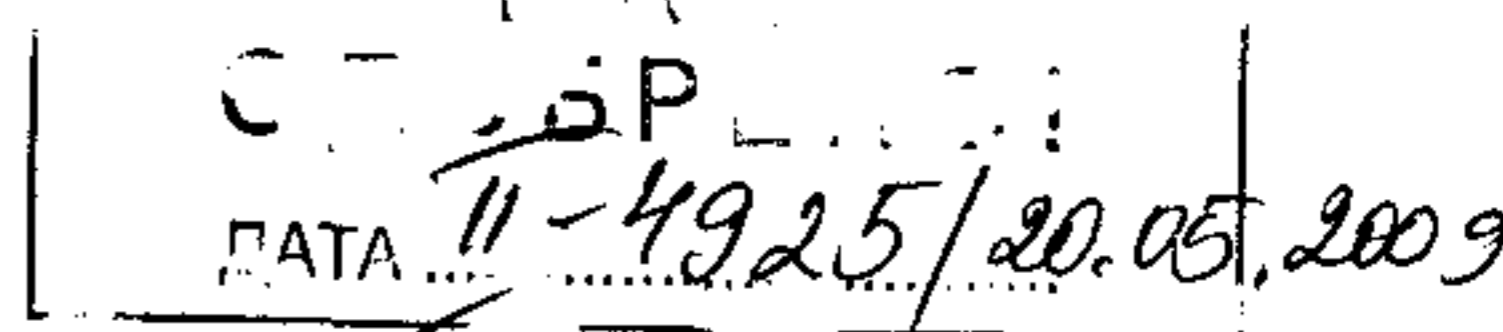


## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

МЕНКАРТ 100 mg/25 mg таблетки

МЕНКАРТ 200 mg/50 mg таблетки



### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една таблетка съдържа 100 mg леводопа и 25 mg бензеразид като бензеразидов хидрохлорид.

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.

100 mg/25 mg: кръгли, двойно изпъкнали, светло червени, пъстри таблетки с две пресичащи се делителни черти от двете страни.

200 mg/50 mg: кръгли, плоски, светло червени, пъстри таблетки с фасетирани 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.

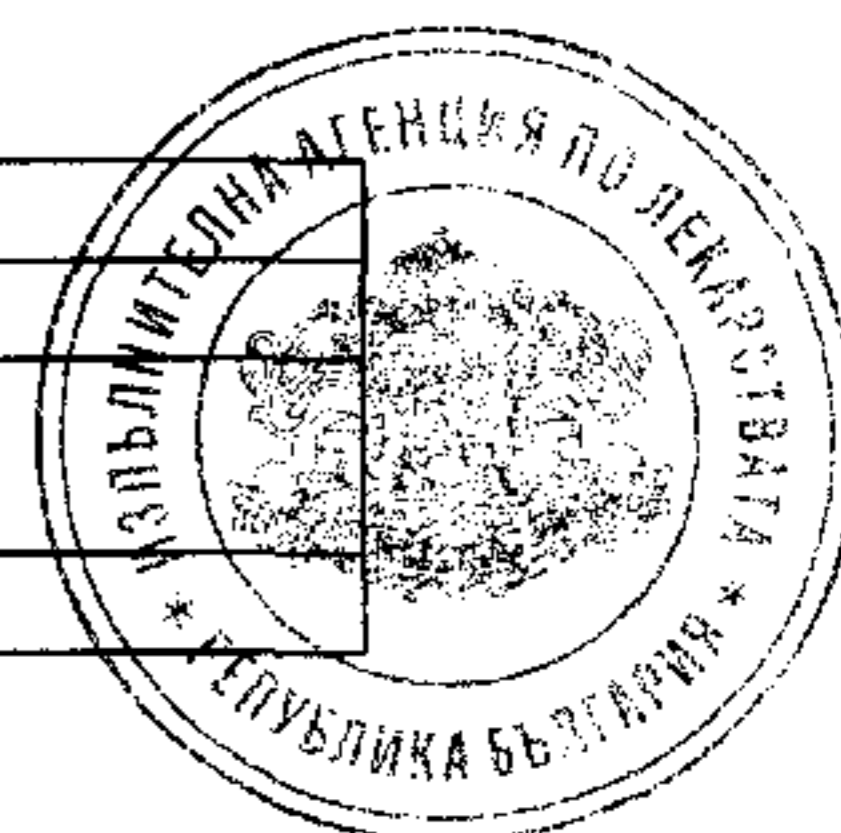
Започването на терапията и повишаването на дозата трябва да става бавно, за да се ограничи появата на нежелани реакции, като не се намалява възможността за постигане на терапевтичен отговор.

#### 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 <sup>ти</sup> до 7 <sup>ми</sup> 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 не-селективни 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 остеомаляция, трябва да се наблюдават особено внимателно.

Пациенти с широко-ъгълна 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.

При пациенти лекувани за болестта на Parkinson с допаминови агонисти, включително леводопа са докладвани случаи на патологична склонност към хазарт, повишено либидо и хиперсексуалност.



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, докогато 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 D<sub>2</sub> 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 трансминаза (SGOT, аспартат аминотрансфераза, AST), серумна глутамат-пируват трансминаза (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 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 детероден 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)

<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	
Много редки	Преходна левкопения, хемолитична анемия, тромбоцитопения
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	
Много редки	Повишена пикочна киселина или BUN (азотни тела в кръвта)
<i>Психични нарушения</i>	
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
	Докладвано е, че пациенти лекувани с допаминови агонисти включително леводопа, особено във високи дози за болестта на Parkinson, проявяват симптоми на патологична склонност към хазарт, повишено либидо и хиперсексуалност, които като цяло са обратими при намаляване на дозата или спиране на терапията.
<i>Нарушения на нервната система</i>	
Чести	Флукутация на терапевтичния отговор, като "freezing", "end of dose" и "on-off" феномени*, дискинезия, неволеви движения (хореиформени или атетотични)*



Много редки	Тежка сънливост през деня, епизоди на внезапно заспиване
<i>Сърдечни нарушения</i>	
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 декарбоксилация. 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 декарбоксилация 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 телно 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**

100/25 mg: бяла, матова, полиетиленова бутилка с TE/SF капачка на винт със силикагел като десикант, съдържаща 20, 30, 50, 60 и 100 таблетки.

200/50 mg: бяла, матова, полиетиленова бутилка с TE/SF капачка на винт със силикагел като десикант, съдържаща 20, 30, 50, 60 и 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**



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

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Май 2009

