

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Madopar 100 mg/25 mg Dispersible Tablets
Мадопар 100 mg/25 mg диспергиращи се таблетки

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение
Към РУ... 11-4171, 06.02.09
Одобрено: 30/27.01.09

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка диспергираща се таблетка съдържа 100 mg леводопа (*levodopa*) и 25 mg бензеразид (*benserazide*) (като бензеразидов хидрохлорид).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Диспергиращи се таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Паркинсонизъм – идиопатичен, постенцефалитен. Прекарана неврохирургическа операция не е противопоказание за приложение на Madopar. Пациентите, които се нуждаят от по-бързо начало на действието, напр. болни, страдащи от ранна сутрешна или следобедна акинезия, или които показват “delayed on” или “wearing off” явления, е по-вероятно да имат полза от Madopar диспергиращи се таблетки.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировката и начинът на приложение варират и е възможно единствено да се дадат препоръки.

Възрастни

Пациенти, които преди това не са лекувани с леводопа

Препоръчваната начална доза е ½ диспергираща се таблетка Madopar три или четири пъти дневно. Ако заболяването е в напреднал стадий, началната доза трябва да бъде една диспергираща се таблетка Madopar три пъти дневно.

След това дневната доза трябва да се увеличи с една диспергираща се таблетка Madopar или техния еквивалент веднъж или два пъти седмично до получаване на пълен терапевтичен ефект или до появата на нежелани реакции.



При някои пациенти в старческа възраст може да е достатъчно да се започне лечение с $\frac{1}{2}$ диспергираща се таблетка Madopar веднъж или два пъти дневно, като се увеличава с една диспергираща се таблетка през три или четири дни.

Ефективната доза обикновено е в границите между четири до осем диспергиращи се таблетки Madopar дневно в разделени приеми, като повечето пациенти се нуждаят от не повече от шест диспергиращи се таблетки Madopar дневно.

Оптимално подобрене обикновено се наблюдава след една до три седмици, но пълният терапевтичен ефект на Madopar може да не се прояви известно време. Поради това се препоръчва да минат няколко седмици, преди да се мисли за увеличение на дозата над средната дозова граница. Ако все още не е постигнато задоволително подобрене, дозата на Madopar може да се увеличи внимателно. Рядко е необходимо да се дават повече от десет диспергиращи се таблетки Madopar дневно.

Лечението трябва да продължи най-малко шест месеца, преди да се отчете неуспех поради липса на клиничен отговор.

Пациенти, които преди това са лекувани с леводопа

Препоръчва се следната процедура: Трябва да се прекъсне самостоятелното приложение на леводопа и на следващия ден да се започне лечение с Madopar. Лечението трябва да се започне с общо една диспергираща се таблетка Madopar дневно по-малко от общия брой таблетки леводопа, вземани преди това (напр., ако пациентът преди това е вземал 2 g леводопа дневно, тогава на следващия ден той трябва да започне с три диспергиращи се таблетки Madopar дневно). Пациентът трябва да се наблюдава в продължение на една седмица и след това, ако е необходимо, дозата да се увеличи по начина, описан за новите пациенти.

Пациенти, лекувани преди това с други комбинации леводопа/инхибитор на декарбоксилазата

Предшестващата терапия трябва да се преустанови за 12 часа. За да се сведе до минимум възможността за поява на някакви ефекти от спирането на леводопа, може да бъде от полза предишната терапия да се прекъсне през нощта и лечението с Madopar да се започне на следващата сутрин. Началната доза Madopar трябва да бъде $\frac{1}{2}$ диспергираща се таблетка Madopar три или четири пъти дневно. След това тази доза може да се увеличи по начина, описан за пациентите, които не са били лекувани преди това с леводопа.

С Madopar може да се дават други антипаркинсонови лекарства. Съществуващото лечение с други антипаркинсонови лекарства, напр. антихолинергици или амантадин, трябва да продължи по време на началната терапия с Madopar. С напредването на лечението с Madopar, обаче, и при появата на терапевтичен ефект може да се наложи дозата на другите лекарства да се намали или лекарствата постепенно да се спрат.

Пациенти с бъбречно увреждане

И леводопа, и бензеразид се метаболизират в голяма степен, като по-малко от 10% от непроменената леводопа се отделя в бъбреците. Поради това не се налага понижаване на дозата при леко или умерено бъбречно увреждане.



Няма фармакокинетични данни с леводопа при пациенти с бъбречно увреждане. Madopar се понася добре от уремични пациенти на хемодиализа.

Пациенти с чернодробно увреждане

Леводопа се метаболизира основно чрез декарбоксилазата на ароматните аминокиселини, която се намира в голяма степен в чревния тракт, в бъбреците и сърцето, както и в черния дроб.

Няма фармакокинетични данни с леводопа при пациенти с чернодробно увреждане.

Пациенти в старческа възраст

Въпреки че при пациенти в старческа възраст може да има свързана с възрастта понижена поносимост към леводопа, Madopar по принцип се понася добре и нежеланите реакции обикновено не са обезпокоителни.

Деца

Не се препоръчва употребата при пациенти под 25-годишна възраст и поради това липсват препоръки за дозиране на Madopar при деца.

Madopar диспергиращи се таблетки са предназначени за перорално приложение. Madopar трябва да се приема по възможност 30 минути преди или един час след хранене. Нежеланите ефекти от страна на стомашно-чревния тракт, които може да възникнат главно в началните етапи на лечението, могат да бъдат контролирани в голяма степен, когато Madopar се приема с лека закуска (напр. бисквити) или течности, или когато дозата бавно се увеличава.

Madopar диспергиращи се таблетки трябва да се диспергират в най-малко 25 ml вода за една таблетка. Според предпочитанията, те могат да се приемат с разреден прясно изстискан портокал (най-малко 25 ml за една таблетка), но не и с портокалов сок. Madopar диспергиращи се таблетки са особено подходящи за пациенти, които не обичат да приемат капсули или имат затруднения с преглъщането на твърди лекарствени форми. Таблетките ще се диспергират напълно след няколко минути, като се превръщат в бяла, подобна на мляко течност. Поради бързото утаяване е добре пациентът да разбърка дисперсията, преди да я изпие. Madopar диспергиращи се таблетки трябва да се приемат до половин час след приготвяне на дисперсията.

4.3. Противопоказания

Madopar не трябва да се дава на пациенти с известна свръхчувствителност към леводопа или бензеразид.

Madopar е противопоказан при закритоъгълна глаукома (той може да се използва при широкоъгълна глаукома, ако вътреочното налягане остане под контрол); тежки психоневрози или психози; тежки ендокринни, бъбречни, чернодробни или сърдечни заболявания.



Той не трябва да се дава едновременно или до 2 седмици след преустановяване на лечението с инхибитори на моноаминооксидазата (МАО), с изключение на селективните МАО-В инхибитори (напр. селегилин) или селективни МАО-А инхибитори (напр. моклобемид).

Той не трябва да се дава на пациенти под 25-годишна възраст.

Той не трябва да се дава на бременни жени или на жени с детороден потенциал при отсъствие на адекватна контрацепция. Ако настъпи бременност при жена, която приема Madopar, лекарството трябва да се преустанови.

Има съмнения, че леводопа може да активира злокачествен меланом. Поради това Madopar не трябва да се прилага при лица с анамнеза или със заболяване от злокачествен меланом.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Когато други лекарства трябва да се прилагат едновременно с Madopar, пациентът трябва да бъде наблюдаван внимателно за необичайни нежелани реакции или потенциране на ефектите.

Ако се налага обща анестезия, обичайното лечение с Madopar трябва да се продължи колкото е възможно по-скоро след хирургичната интервенция, освен в случай на приложение на халотан. При обща анестезия с халотан приемът на Madopar трябва да се преустанови 12-48 часа преди операцията, тъй като може да възникнат колебания в кръвното налягане и/или аритмия при пациенти, които се лекуват с Madopar. Лечението с Madopar може да се възобнови след операцията, като дозата трябва да се увеличава постепенно до достигане на предоперативното ниво.

Лечението с Madopar не трябва да се преустановява внезапно. Внезапното преустановяване на лечението с лекарството може да доведе до невролептичен малигнено-подобен синдром (хиперпирексия и мускулна скованост, вероятност от промени в психологичното състояние и повишение на серумния креатинин фосфокиназа), който може да бъде животозастрашаващ. При проява на комбинация от такива симптоми и признаци пациентът трябва да бъде поставен под лекарско наблюдение, а при необходимост и в болнични условия, като му се приложи подходящо симптоматично лечение. То може да включва възобновяване на лечението с Madopar, след като бъде направена съответната оценка на състоянието.

Пиридоксин (витамин В₆) може да се дава едновременно с Madopar, тъй като наличието на инхибитор на декарбоксилазата защитава от периферна трансформация на леводопа, която се ускорява от пиридоксин.

Приложението на леводопа е било свързано със сънливост и епизоди от внезапни пристъпи на сън. Внезапно настъпване на сън по време на дневната дейност, в някои случаи без да се осъзнава и без предупредителни признаци, се съобщава много рядко.



Пациентите трябва да са уведомени за това и да бъдат съветвани да внимават, когато шофират или работят с машини по време на лечение с леводопа. Пациентите, които са имали сънливост и/или епизод на внезапно настъпване на сън, трябва да се въздържат от шофиране или работа с машини. Може да се обмисли допълнително намаление на дозата или прекратяване на лечението.

При пациенти с болестта на Паркинсон, лекувани с допаминови агонисти, се съобщава за патологична страст към хазарт, повишено либидо и хиперсексуалност. Не е установена причинно-следствена връзка между приложението на Madopar, който не е допаминов агонист, и тези събития. Все пак се препоръчва повишено внимание, тъй като Madopar е допаминергично лекарство.

Трябва да се внимава, когато Madopar се използва при следните обстоятелства: при ендокринни, бъбречни, белодробни или сърдечносъдови заболявания, особено при наличие на анамнеза за инфаркт на миокарда или аритмия; психични нарушения (напр. депресия); чернодробно нарушение; пептична язва; остеомалация; когато се налага използването на лекарства със симпатикомиметично действие (напр. бронхиална астма) поради възможното потенциране на сърдечносъдовите ефекти на леводопа; когато се използват антихипертензивни лекарства, поради възможно засилване на хипотензивното действие.

Препоръчва се периодично изследване на чернодробната, хемопоетичната, бъбречната и сърдечносъдовата функция.

Пациентите с диабет трябва да си изследват често кръвната захар, а дозата на антидиабетните средства трябва да се коригира в съответствие с нивата на кръвната захар.

Пациентите, които се подобряват от лечение с Madopar, трябва да бъдат съветвани да възобновят нормалната си активност постепенно, тъй като бързото раздвижване може да увеличи риска от нараняване.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Железният сулфат намалява максималната плазмена концентрация и AUC на леводопа с 30-50%. Фармакокинетичните промени, наблюдавани по време на едновременно лечение с железен сулфат, изглежда са клинично значими при някои, но не при всички пациенти.

Няма фармакокинетични взаимодействия между леводопа и следните вещества: бромокриптин, амантадин, селегилин и домперидон.

Невролептици, опиати и антихипертензивни средства, които съдържат резерпин, потискат действието на Madopar.

Доказано е, че метоклопрамид засилва скоростта на резорбция на леводопа.

Ако Madopar се приема от пациенти, получаващи ирверзибилни неселективни MAO-инхибитори, трябва да се предвиди интервал поне от 2 седмици между преустановяването на MAO-инхибитора и началото на лечението с Madopar, в противен случай е възможно да



възникнат нежелани реакции като хипертонични кризи (вж. точка 4.3 Противопоказания). Madopar не трябва да се прилага едновременно с MAO инхибитори. Селективните MAO-B инхибитори, като селегилин и разагилин, и селективните MOA-A инхибитори, като моклобемид, могат да бъдат предписвани на пациенти, които се лекуват с Madopar. Препоръчва се да се промени дозата на леводопа в съответствие с индивидуалното състояние на пациента както по отношение на ефикасността, така и на поносимостта към лекарството. Комбинация от MOA-A и MAO-B инхибитори е равностойна на неселективно MAO-инхибиране и поради това тази комбинация не трябва да се използва едновременно с Madopar.

Madopar не трябва да се прилага едновременно и със симпатикомиметици (такива като епинефрин, норепинефрин, изопротеренол или амфетамин, които стимулират симпатичната нервна система), тъй като леводопа може да засили техния ефект. В случай, че едновременното приложение се окаже необходимо, много е важно да се наблюдава внимателно реакцията на сърдечносъдовата система, а дозата на симпатикомиметиците може да се наложи да бъде намалена.

Комбинирането с други антипаркинсонови лекарства, като антихолинергични средства, амантадин и допаминови антагонисти е допустимо, въпреки че може да се засилят както желаните, така и нежеланите реакции от лечението. Може да се наложи да се намали дозировката на Madopar или на другите вещества. Когато се започва адювантно лечение с инхибитор на COMT, може да се наложи намаление на дозата на Madopar. Лечението с антихолинергичните лекарства не трябва да се преустановява внезапно, когато се започва терапия с Madopar, тъй като трябва да измине известно време, преди да започне ефектът на леводопа.

Рядко се съобщава за възможен антагонизъм между леводопа и диазепам.

Леводопа може да повлияе резултатите от лабораторни изследвания, включително тестове за катехоламини, креатинин, пикочна киселина и глюкоза.

Тестът на Coombs може да даде фалшиво-положителен резултат при пациенти, които приемат Madopar.

Обща анестезия с халотан: Приемът на Madopar трябва да се преустанови 12-48 часа преди хирургична операция, която изисква обща анестезия с халотан, тъй като може да възникнат колебания в кръвното налягане и/или аритмия.

4.6. Бременност и кърмене

Лечението с Madopar е противопоказано при бременност и при жени с детороден потенциал, които не използват адекватна контрацепция, тъй като има данни за вредни ефекти при изследвания върху бременни зайци и е доказано, че приложението на бензеразид се свързва със скелетни малформации при плъхове. Ако настъпи бременност при жена, приемаща Madopar, приложението на лекарството трябва да се преустанови.

Пациентки, които приемат Madopar, не трябва да кърмят. Тъй като не е известно дали бензеразид преминава в кърмата, майки, при които се налага лечение с Madopar, не трябва да кърмят, защото не може да се изключи възможността от възникване на скелетни малформации при бебетата.



4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите, които се лекуват с леводопа и получат сънливост и/или епизоди на внезапно настъпване на сън, трябва да са предупредени да се въздържат от шофиране или участие в дейности, при които нарушената бдителност може да изложи тях или други хора на риск от сериозно нараняване или смърт (напр. работа с машини), до отзвучаването на такива рецидивиращи епизоди и на сънливостта (вж. точка 4.4.).

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нарушения на кръвта и лимфната система: В редки случаи се съобщава за хемолитична анемия, преходна левкопения и тромбоцитопения. Поради това, както при всяко продължително лечение с леводопа-съдържащи лекарства, периодично трябва да се проследяват кръвната картина и чернодробната и бъбречната функция.

Нарушения на метаболизма и храненето: Съобщава се за анорексия.

Психични нарушения: Депресията може да бъде част от клиничната картина на пациенти с болестта на Паркинсон и синдром на неспокойните крака (RLS), а може също да възникне и при болни, лекувани с Madopar. Може да се появят ажитация, тревожност, безсъние, халюцинации, нелудности и временна дезориентация, особено при пациенти в старческа възраст и болни с анамнеза за такива нарушения.

Нарушения на нервната система: Съобщава се за отделни случаи на липса на вкус или промяна на вкуса. В по-късните стадии на лечението може да възникне дискинезия (напр. хореиформена или атетозна). Тези реакции може да се преодолеят или да станат поносими чрез намаление на дозата. При продължително лечение може да се наблюдава също и флуктуации в терапевтичния отговор. Това включва епизоди на „замръзване“, влошаване в края на дозата и ефекта “on-off”. Те обикновено може да се преодолеят или се станат поносими чрез коригиране на дозата и като се прилагат по-малки еднократни дози по-често. След това може да се направи отново опит за повишаване на дозата за засилване на терапевтичния ефект. Приложението на Madopar е свързано със сънливост, като много рядко е било свързано с прекомерна сънливост през деня, и с епизоди на внезапно настъпващо заспиване.

Сърдечни нарушения: Има отделни съобщения за сърдечни аритмии.

Съдови нарушения: Има отделни съобщения за ортостатична хипотония. Ортостатичните нарушения обикновено се подобряват след намаляване на дозата на Madopar.

Стомашно-чревни нарушения: При лечение с Madopar се съобщава за гадене, повръщане и диария. Нежеланите стомашно-чревни реакции, които може да се появят предимно в ранните стадии на лечението, може да се контролират в значителна степен, като Madopar се приема с храна или течност, или чрез бавно увеличение на дозата.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан: В редки случаи може да възникнат кожни алергични реакции като сърбеж и обрив.



Изследвания: Може да възникне преходно увеличение на чернодробните трансаминази и алкалната фосфатаза.

При лечение с Madopar се наблюдава и повишение на уреята в кръвта.

Цветът на урината може да се промени, като обикновено добива червен оттенък, който потъмнява, когато урината престои.

4.9. Предозиране

Симптоми и признаци

Симптомите и признаците на предозиране са качествено сходни с нежеланите реакции, наблюдавани при прием на Madopar в терапевтични дози, но могат да бъдат и по-силно изразени. Предозирането може да доведе до: сърдечносъдови нежелани реакции (напр. сърдечна аритмия), психични нарушения (напр. объркване и безсъние), стомашно-чревни нарушения (напр. гадене и повръщане) и необичайни произволни движения (вж. точка 4.8).

Лечение

В зависимост от клиничния статус на пациента, лечението може да включва мониториране на жизнените функции и назначаване на общи поддържащи мерки. При някои пациенти може да се наложи симптоматично лечение на сърдечносъдовите прояви (напр. с антиаритмични средства) или средства, повлияващи централната нервна система (напр. с респираторни стимуланти и невролептици).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антипаркинсонови лекарства, допаминергични лекарства, АТС код: N04BA02.

Madopar е антипаркинсоново лекарство. Леводопа (3,4-дихидрокси L-фенилаланин) е междинен продукт на биосинтезата на допамина. Леводопа (прекурсор на допамина) се използва за повишаване на допаминовите нива, тъй като той може да премине кръвно-мозъчната бариера, докато самият допамин не може. След навлизане на леводопа в централната нервна система (ЦНС), той се метаболизира до допамин чрез декарбоксилазата на ароматните L-аминокиселини. Допаминът в striatum pallidum и substantia nigra е изчерпан в значителна степен при паркинсонизи и се счита, че приложението на леводопа повишава нивото на допамина в тези центрове. Превръщането на леводопа в допамин от ензима допа декарбоксилаза обаче се извършва и в екстрацеребралните тъкани. Поради това не може да се постигне пълен терапевтичен ефект и се появяват нежелани реакции.

Приложението на инхибитор на периферната декарбоксилаза, който блокира екстрацеребралното дексарбоксилиране на леводопа, едновременно с леводопа, има значителни предимства. Те включват намалени нежелани реакции от страна на стомашно-чревната система, по-бърз отговор при започване на лечението и по-прости схеми на



дозирание. Madopar е комбинация от леводопа и бензеразид в съотношение 4:1, което в клинични изпитвания е доказано, че е най-задоволително.

Както при всяка заместителна терапия, ще бъде нужно хронично лечение с Madopar.

5.2. Фармакокинетични свойства

Резорбция

В кръвните проби преди приложение на лекарството се измерват ниски нива на ендогенна леводопа. След перорално приложение на Madopar леводопа и бензеразид бързо се резорбират, главно в горните отдели на тънките черва, като резорбцията там е независима от мястото. Проучванията на взаимодействията показват, че по-голяма част от леводопа се резорбира, когато се прилага в комбинация с бензеразид в сравнение със самостоятелното приложение. Максималните плазмени концентрации на леводопа се достигат приблизително един час след приема на Madopar. Абсолютната бионаличност на леводопа от стандартно приложен Madopar е приблизително 98%.

Максималната плазмена концентрация на леводопа и степента на резорбция (AUC) се увеличават пропорционално на дозата (50 – 200 mg леводопа). Максималната плазмена концентрация на леводопа е с 30% по-ниска и се достига по-късно, когато Madopar се прилага със стандартна закуска. Приемът на храна обикновено намалява степента на резорбция на леводопа с 15% , но това може да варира.

Разпределение

Леводопа преминава кръвно-мозъчната бариера с помощта на насищаща се транспортна система. Тя не е свързана с плазмените протеини. Бензеразид в терапевтични дози не преминава кръвно-мозъчната бариера. Бензеразид се концентрира предимно в бъбреците, белите дробове, тънките черва и черния дроб.

Метаболизъм

Двата основни пътя на метаболизиране на леводопа са декарбоксилиране до образуване на допамин, който на свой ред се превръща в по-малка степен в норадреналин и в по-голяма степен в неактивни метаболити, и О-метиране с образуване на 3-О-метилдопа, който има елиминационен полуживот от приблизително 15 часа и кумулира при пациентите, получаващи терапевтични дози Madopar. Намаленото периферно декарбоксилиране на леводопа при приложение с бензеразид се отразява в по-високите плазмени нива на леводопа и 3-О-метилдопа.

Бензеразид се хидроксилира до трихидроксибензилхидразин в чревната лигавица и черния дроб. Този метаболит е мощен инхибитор на декарбоксилазата на ароматните аминокиселини.

Елиминиране

При наличие на бензеразид, инхибитор на периферната декарбоксилаза, елиминационният полуживот е приблизително 1.5 часа. При пациенти в напреднала възраст елиминационният полуживот е малко (25%) по-дълъг. Клирънсът на леводопа е 430 ml/min.



Бензеразид се елиминира почти напълно чрез метаболизиране. Метаболитите се екскретират предимно с урината (64%) и в малка степен с фекалиите (24%).

5.3. Предклинични данни за безопасност

Карциногенност

Не са провеждани изследвания с Madopar по отношение на карциногенността.

Мутагенност

При тест на Ames не е наблюдавано Madopar (леводопа и бензеразид) да проявяват мутагенна активност. Други данни не са налични.

Увреждане на фертилитета

Не са провеждани изпитвания с Madopar по отношение на фертилитета при животните.

Тератогенност

Изследванията за тератогенност не са показали тератогенен ефект или ефекти върху развитието на скелета при мишки (400 mg/kg), плъхове (600 mg/kg; 250 mg/kg) и зайци (120 mg/kg; 150 mg/kg).

При стойности на дози, токсични за майката, е установено повишение на вътрематочната смъртност (зайци) и/или намаляване на теглото на фетуса (плъхове).

Други

Общите токсикологични изследвания при плъхове са показали възможно нарушение на развитието на скелета.

В тази връзка, не са налични други данни при животни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Лимонена киселина, безводна
Царевично нишесте
Микрокристална целулоза
Магнезиев стеарат

6.2. Несъвместимости

Неприложимо

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални условия на съхранение



Да се съхранява под 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Съхранявайте бутилката плътно затворена.

6.5. Данни за опаковката

Madopar 100 mg/ 25 mg диспергиращи се таблетки са кръгли, бели таблетки, с надпис Roche 125, отпечатан от едната страна, и единична делителна черта от другата.

Бутилки от тъмно стъкло с HDPE капачка, с включен сушител, съдържащи 100 диспергиращи се таблетки.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рош България ЕООД, ул. "Бяло поле" № 16, София 1618, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Разрешение за употреба № П-8402

Регистрационен № 9800255

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

18.12.2003

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Януари 2009 г.

Madopar е регистрирана търговска марка.

