

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

**Madopar 200 mg/50 mg tablets**  
**Мадопар 200 mg/50 mg таблетки**

РЕПУБЛИКАНСКА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
и кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
№ на РУ: 4563	24.03.09
Одобрено: 29 / 13.01.09	

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Madopar е комбинация от леводопа (*levodopa*) и декарбоксилазния инхибитор бензеразид (*benserazide*) (под формата на хидрохлорид) в съотношение 4:1.

Всяка таблетка Madopar 200 mg/50 mg съдържа 200 mg леводопа и 57,0 mg бензеразидов хидрохлорид (еквивалентен на 50 mg база).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Терапевтични показания

Паркинсонизъм – идиопатичен, постенцефалитен.

Предхождаща неврохирургична интервенция не е противопоказание за приложение на Madopar.

#### 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 62,5 mg, три или четири пъти дневно. Ако заболяването е в напреднал стадий, началната доза трябва да бъде 125 mg, три пъти дневно.

След това дневната доза се повишава със 125 mg, един или два пъти седмично, до постигане на пълен терапевтичен ефект или до появата на тежки нежелани реакции.

При някои пациенти в старческа възраст може да се окаже достатъчно лечението да започне с 62,5 mg, един или два пъти дневно, повишавайки дозата с 62,5 mg през 3-4 дни.

Ефективната доза обикновено се намира в границите на две до четири таблетки Madopar 200 mg/50 mg дневно, разделена в няколко дози, като повечето от пациентите не се нуждаят повече от три таблетки Madopar 200 mg/50 mg дневно.



Оптимално подобрене обикновено се наблюдава след една до три седмици, но пълен терапевтичен ефект от 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 бъде повишена, но внимателно. Рядко се налага да се прилагат повече от пет таблетки Madopar 200 mg/50 mg дневно.

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

На пациентите, които показват колебания в отговора, може да се помогне, като дневната доза се раздели на по-малки, по-често прилагани дози, без обаче да се променя общата дневна доза.

***Пациенти, които преди това са лекувани с леводопа***

***Препоръчва се следната схема:*** Трябва да се прекъсне самостоятелното приложение на леводопа и на следващия ден да се започне лечение с Madopar. Лечението на пациента трябва да се започне с общо една доза 125 mg Madopar дневно по-малко, отколкото е общият брой на таблетките или капсули леводопа 500 mg, прилагани преди това (например, ако пациентът преди това е приемал 2 g леводопа дневно, тогава на следващия ден той/тя трябва да започне с три пъти по 125 mg 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, провеждали предхождащо лечение с други комбинации леводопа/инхибитор на декарбоксилазата***

Предшестващата терапия трябва да се преустанови за 12 часа. За да се сведе до минимум вероятността от поява на някакви ефекти от прекратяване на лечението с леводопа, може да бъде от полза да се прекрати предхождащото лечение през нощта и лечението с Madopar да се започне на следващата сутрин. Началната доза Madopar трябва да бъде 62,5 mg, три или четири пъти дневно. След това тази доза може да бъде повишена по начина, описан за пациентите, които не са били лекувани преди това с леводопа.

С Madopar могат да бъдат прилагани и други антипаркинсонови лекарства. Провежданото лечение с други антипаркинсонови лекарства, напр. антихолинергици или амантадин, трябва да продължи при започване на лечение 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 таблетки са предназначени за перорално приложение. Те трябва да се приемат 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.

### **4.3. Противопоказания**

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

Madopar е противопоказан при тесноъгълна глаукома (той може да се прилага при широкоъгълна глаукома, ако вътреочното налягане се контролира); тежки психоневрози или психози; тежки ендокринни, бъбречни, чернодробни или сърдечни увреждания.

Той не трябва да се прилага едновременно или до 2 седмици след преустановяване на лечението с инхибитори на моноаминооксидазата (MAO), с изключение на селективните MAO-B инхибитори (напр. селегилин) или селективни MAO-A 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 детероден 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 внимателно да бъде наблюдаван 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 на лечение 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 и да 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 В<sub>6</sub>) може да се прилага 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, които се подобряват при лечение с Madopar, трябва да бъдат съветвани да възобновяват постепенно нормалната си активност, тъй като бързото раздвижване може да увеличи риска от нараняване.

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

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

Едновременното приложение на антихолинергичното лекарство трихексифенидил с Madopar намалява скоростта, но не и степента на резорбция на леводопа.

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.



Метоклопрамид засилва скоростта на резорбция на леводопа.

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.

Рядко се съобщава за възможен антагонизъм между леводопа и диазепам.

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 ефекти 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 стриктно реакцията на сърдечносъдовата система, а дозата на симпатикомиметиците може да се наложи да бъде намалена.

Комбинирането с други 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.

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



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, налудности 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. хореоформена 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 флукуации 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. като сърдечна аритмия), психични нарушения (напр. като объркване и безсъние), стомашно-чревни нарушения (напр. като 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. като респираторни стимуланти и невroleптици).

Освен това, по-нататъшната адсорбция на форми с контролирано освобождаване трябва да се предотврати с подходящи методи.

### **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 striatum pallidum и substantia nigra е изчерпан в значителна степен в 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 декарбоксилиране на леводопа, едновременно с леводопа, има значителни предимства. Те включват намалени нежелани реакции от страна на стомашно-чревната система по време на прием при започване на лечението и по-прости схеми на дозиране. 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 старческа 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 изследвания 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.

Вижте точка 4.6. Бременност и кърмене.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. Списък на помощните вещества**

#### ***Всяка таблетка съдържа:***

Манитол  
Калциев хидрогенфосфат  
Микрокристална целулоза  
Прежелатинизирано царевично нишесте  
Кросповидон  
Етилцелулоза  
Железен оксид (E172)  
Силициев диоксид, колоиден безводен  
Натриев докузат  
Магнезиев стеарат

### **6.2. Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3. Срок на годност**

4 години

### **6.4. Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 25 °С.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.  
Съхранявайте бутилката плътно затворена.



#### **6.5. Данни за опаковката**

Madopar 200 mg/50 mg таблетки са цилиндрични, плоски таблетки, бледочервени на цвят.

Тъмни, стъклени бутилки с полипропиленова капачка и свободно поставен сушител, съдържащи 100 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-0676  
Регистрационен № 20020187

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

26.09.2007 г.

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Юли 2008 г.

Madopar е регистрирана търговска марка.

