

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Madopar HBS 100 mg/25 mg hard prolonged-release capsules
Мадопар HBS 100 mg/25 mg твърди капсули с удължено освобождаване

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула Madopar HBS 100 mg/25 mg съдържа 100,0 mg леводопа (*levodopa*) и 25 mg бензеразид (*benserazide*) (като бензеразидов хидрохлорид).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърди капсули с удължено освобождаване.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Лечение на всички стадии на болестта на Паркинсон. Пациенти с флуктуации, свързани с плазмените концентрации на леводопа или с времето на дозиране, напр. влошаване в края на дозовия период или с off-ефекти, е по-вероятно да имат полза от преминаване към лечение с Madopar HBS.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Възрастни, включително и пациенти в старческа възраст

Дозировката и начинът на приложение варират значително и трябва да се титрират според нуждите на отделния пациент.

Madopar HBS 100 mg/25 mg твърди капсули с удължено освобождаване трябва винаги да се поглъщат цели, без да се дъвчат, за предпочитане с малко вода. Те може да се приемат със или без храна, но трябва да се избягват антиацидните средства. 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.

Съобщават се положителни резултати при пациенти с нощно обездвижване след постепенно увеличаване на последната вечерна доза до две твърди капсули Madopar HBS 100 mg/25 mg с удължено освобождаване преди лягане.

Пациенти, които не се лекуват в момента с леводопа

При пациенти с леко до умерено изразено заболяване препоръчваната начална доза е една твърда капсула Madopar HBS 100 mg/25 mg с удължено освобождаване, три пъти дневно, по време на хранене. По правило, поради намалената бионаличност, ще са необходими по-високи дози Madopar HBS 100 mg/25 mg твърди капсули с удължено освобождаване в

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	11-3290 / 30.10.08
Одобрено:	23 / 30.09.08



сравнение с конвенционалните комбинации на леводопа с инхибитор на декарбоксилазата. Началната доза не трябва да надхвърля 600 mg дневно.

Някои пациенти може да се нуждаят от допълнителна доза конвенционален Madopar или диспергиращ се Madopar заедно с първата сутрешна доза Madopar HBS 100 mg/25 mg твърди капсули с удължено освобождаване за компенсирание на по-постепенното начало на ефекта при лекарствената форма с удължено освобождаване.

При лош отговор към Madopar HBS 100 mg/25 mg твърди капсули с удължено освобождаване при обща дневна доза Madopar HBS плюс допълнителния конвенционален Madopar, съответстваща на 1 200 mg леводопа, приложението на Madopar HBS трябва да се преустанови и да се помисли за алтернативно лечение.

Пациенти, които се лекуват в момента с леводопа

Madopar HBS 100 mg/25 mg твърди капсули с удължено освобождаване трябва да замени стандартното лечение с леводопа-инхибитор на декарбоксилазата, като се използва една твърда капсула Madopar HBS на 100 mg леводопа. Например, ако пациентът преди това е получавал дневни дози от 200 mg леводопа с инхибитор на декарбоксилазата, тогава лечението трябва да започне с две твърди капсули Madopar HBS. Терапията трябва да продължи със същата честота на дозиране както преди това.

Установено е, че с Madopar HBS 100 mg/25 mg твърди капсули с удължено освобождаване е подходящо 50% увеличение на дневната доза на леводопа в сравнение с предишната терапия. Дозата трябва да се титрира през 2 до 3 дни, като се прилага увеличение на дозата на Madopar HBS твърди капсули и се предвиди период до 4 седмици за оптимизиране на дозата.

Пациентите, които вече прилагат лечение с леводопа, трябва да знаят, че тяхното състояние може първоначално да се влоши до установяване на оптималната схема на дозиране. През началния период на коригиране на дозата се препоръчва внимателно лекарско наблюдение на пациента.

Деца

Не се препоръчва употребата при пациенти под 25-годишна възраст и поради това липсват препоръки за дозиране на Madopar HBS 100 mg/25 mg твърди капсули с удължено освобождаване при деца.

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.

4.3. Противопоказания

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

Madopar е противопоказан при тесногълна глаукома (той може да се използва при широкогълна 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 (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 детороден потенциал при отсъствие на адекватна контрацепция. Ако настъпи бременност при жена, която приема Madopar, лекарственият продукт 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 лекарствени продукти 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 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 лекарствения продукт 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.

Има отделни съобщения за невролептичен малигнено-подобен синдром, включващ хипертермия, при внезапно прекъсване на лечение с продукти, съдържащи леводопа. Поради това внезапно преустановяване на лечението с Madopar без стриктно наблюдение или тъй наречена "лекарствена ваканция" трябва да се избягва.



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 миокарден инфаркт 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 от лечение с Madopar, трябва да бъдат съветвани да възобновят нормалната си активност постепенно, тъй като бързото раздвижване може да увеличи риска от нараняване.

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.

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: бромкриптин, 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.

Когато Madopar HBS 100 mg/25 mg твърди капсули с удължено освобождаване се приема с антиацидни средства, бионаличността на леводопа се намалява в сравнение с конвенционалния Madopar HBS.

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 лекарствения продукт трябва да се преустанови. Жени, 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 лекарствени продукти, 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. 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 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 да 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 трансминази 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. Ако пациентът е предозирал Madopar HBS, който е с контролирано освобождаване, проявата на симптомите и признаците може да се забави поради забавената адсорбция на активните съставки в стомаха.

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 невролептици). 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 в striatum pallidum и substantia nigra е изчерпан в значителна степен при пациенти с болестта на Паркинсон 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 лечение с леводопа и по-прости схеми на



дозирание. Мадораг 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 продължително лечение с Мадораг.

5.2. Фармакокинетични свойства

Мадораг HBS е лекарствена форма с контролирано освобождаване, която осигурява по-продължителни, но по-ниски максимални плазмени концентрации на леводопа в сравнение със стандартния Мадораг или други конвенционални форми на леводопа.

Резорбция

Активните съставки на Мадораг HBS 100 mg/25 mg твърди капсули с удължено освобождаване се освобождават бавно в стомаха и максималната плазмена концентрация на леводопа се достига приблизително 3 часа след приема. Кривата плазмена концентрация-време на леводопа показва по-дълга „полу-продължителност“ (= периода от време, когато плазмените концентрации са равни или по-високи от половината от максималната концентрация) в сравнение със стандартния Мадораг, което е признак за наличие на подчертани свойства на контролирано освобождаване. Бионаличността на Мадораг HBS 100 mg/25 mg твърди капсули с удължено освобождаване е приблизително 50-70% от тази на стандартния Мадораг и не се влияе от храната. Максималните плазмени концентрации на леводопа не се повлияват от храната, но се достигат по-късно (пет часа) след постпрандиално приложение. Едновременното приложение на антиациди с Мадораг HBS намалява степента на резорбция на леводопа с 32%.

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 Мадораг. 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

Съдържимо на капсулата:

Калциев хидрогенфосфат, безводен

Метилхидроксипропилцелулоза

Хидрогенирано растително масло

Манитол

Талк

Повидон

Магнезиев стеарат

6.2. Несъвместимости

Неприложимо.

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25° С.



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

6.5. Данни за опаковката

Мадорат HBS 100 mg/25 mg твърди капсули с удължено освобождаване са със сивосиньо, непрозрачно тяло и тъмнозелено, непрозрачно капаче, с надпис ROCHE.

Бутилки от тъмно стъкло с полиетиленова капачка на винт, с включен сушител. Бутилките съдържат 100 капсули.

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-6916
Регистрационен № 20030139

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

17.02.2003

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Октомври 2008 г.

Мадорат е регистрирана търговска марка.

