

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Мериоферт ПФС 900 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
Meriofert PFS 900 IU powder and solvent for solution for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки многодозов флакон с лиофилизиран прах съдържа човешки фоликулостимулиращ хормон (ФСХ) с активност 900 IU и човешки лутеинизиращ хормон (ЛХ) с активност 900 IU. Човешкият менопаузален гонадотропин (ЧМГ) е екстрахиран от урина на жени в постменопауза. Човешкият хорионгонадотропин (ЧХГ), екстрахиран от урината на бременни жени, се добавя с цел да се допринесе към цялостната активност на ЛХ.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор.

Прах във флакон: бял лиофилизиран пълнител или прах
Разтворител в предварително напълнена спринцовка: бистър и безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Индукция на овулация: за индукция на овулация при жени с аменорея или ановулаторни жени, които не са отговорили на лечение с кломифен цитрат.

Контролирана овариална стимулация (КОС) в рамките на медицински асистирана репродуктивна технология (АРТ): индуциране на развитие на множествени фоликули при жени, подложени на асистирани репродуктивни технологии, като например *in vitro* оплождане (ИВО).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Лечението с Мериоферт ПФС трябва да започне под надзора на лекар с опит в лечението на проблеми при безплодие.

Съществуват големи междуиндивидови и вътреиндивидови вариации в отговора на яйчниците към екзогенни гонадотропини. Поради тази причина не е възможно да се утвърди единна схема за дозиране. Ето защо дозата трябва да бъде индивидуално адаптирана в зависимост от отговора на яйчниците. За това се изисква ултразвуково изследване, като може да се включи и проследяване на нивата на естрадиол.

Ановулаторни жени:

Целта на лечението с Мериоферт ПФС е да се развие един-единствен зрял фоликул, от който да бъде освободена яйцеклетка след прилагане на човешки хорионгонадотропин.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20230009
Разрешение №	65898
BG/MA/MP -	03-07-2024
Одобрение №	411-29373/03-07-2024



(ЧХГ).

Мериоферт ПФС може да се прилага като ежедневни инжекции. При пациентки с менструация лечението трябва да започне през първите 7 дни от менструалния цикъл.

Често използвана схема започва със 75 до 150 IU ФСХ на ден и се повишава при необходимост с 37,5 IU (до 75 IU), през интервали, които се предпочитат да бъдат от 7 или 14 дни, за да се постигне адекватен, но не прекомерен отговор.

Максималните дневни дози на човешки менопаузален гонадотропин (ЧМГ) Мериоферт ПФС по принцип не трябва да надвишават 225 IU.

Лечението трябва да се адаптира според индивидуалния отговор на всяка пациентка, оценен чрез измерване на големината на фоликула чрез ехограф и/или нивата на естрогените.

След това дневната доза се поддържа до постигане на предовулаторни състояния. Обикновено за достигане на такова състояние са достатъчни от 7 до 14 дни.

След това прилагането на Мериоферт ПФС се прекратява и овулацията може да се индуцира чрез прилагане на човешки хорионгонадотропин (ЧХГ).

Ако броят на отговорилите фоликули е твърде голям или естрадиолните нива се повишават твърде бързо, т.е. повече от двойно нарастване на ден на естрадиола в продължение на два или три последователни дни, дневната доза трябва да бъде намалена. Тъй като фоликулите над 14 mm могат да доведат до бременност, множествени предовариални фоликули над 14 mm носят риск от многоплодни бременности. В този случай ЧХГ трябва да се прекъсне и да се избегне забременяване, за да се предотвратят многоплодни бременности. Пациентката трябва да прилага бариерен метод за контрацепция или да се въздържа от полови актове до започване на следващото менструално кръвотечение (вж. точка 4.4). Лечението в следващия терапевтичен цикъл трябва да започне отначало с по-ниска доза, отколкото в предишния цикъл.

Ако след 4-седмично лечение пациентката не отговори адекватно на лечението, цикълът трябва да се прекрати и тя трябва да започне отначало с по-висока начална доза, отколкото в предишния цикъл.

След постигане на идеален отговор трябва да се приложи еднократна инжекция с 5 000 IU до 10 000 IU ЧХГ в срок от 24 до 48 часа след последната инжекция Мериоферт ПФС.

На пациентката се препоръчва да осъществи няколко полови акта в деня на инжектиране на ЧХГ и на следващия ден.

Като алтернатива може да се извърши вътрематочна инсеминация.

Жени, които се подлагат на стимулация на яйчниците за индукция на развитието на множествени фоликули — в рамките на асистирана репродуктивна технология:

В наши дни понижаването на поддържаното чрез хипофизна регулация ниво на подтискане на ендогенния връх на ЛХ и контролиране на изходните нива на ЛХ



постига най-често чрез прилагане на агонист на гонадотропин-освобождаващия хормон (агонист на GnRH) или антагонист на гонадотропин-освобождаващия хормон (антагонист на GnRH).

В често използван протокол прилагането на Мериоферт ПФС започва приблизително две седмици след началото на лечението с агонист, след което и двете лечения продължават до постигане на подходящо развитие на фоликула. Например, след двуседмично понижаване на нивото на хипофизна регулация с агонист през първите пет до седем дни се прилагат от 150 до 225 IU Мериоферт ПФС. След това дозата се адаптира според отговора на яйчниците при пациентката.

Друг алтернативен протокол за контролирана хиперстимулация на яйчниците включва прилагане на 150 до 225 IU Мериоферт ПФС дневно, като се започва на 2-ия или на 3-ия ден от цикъла. Лечението продължава до постигане на достатъчно развитие на фоликули (което се оценява чрез наблюдение на серумните концентрации на естрогена и/или с ултразвуково изследване) с адаптиране на дозата според отговора на пациентката (обикновено не повече от 450 IU дневно). Подходящо развитие на фоликули обикновено се постига средно около десетия ден от лечението (5 до 20 дни).

След постигане на оптимален отговор трябва да се приложи еднократна инжекция с 5 000 IU до 10 000 IU ЧХГ в срок от 24 до 48 часа след последната инжекция Мериоферт ПФС, за да се индуцира окончателно узряване на фоликулите.

Вземането на ооцити се извършва 34-35 часа след това.

Педиатрична популация

Лекарството не е предназначено за педиатрична употреба.

Начин на приложение

Мериоферт ПФС е предназначен за подкожно приложение.

За да се предотвратят болезнени инжекции и да се намали до минимум изтичането от мястото на инжектиране, Мериоферт ПФС трябва да се прилага бавно. Мястото на инжектиране трябва да се променя, за да не се допусне мастна атрофия.

Тъй като този флакон съдържа лекарство за няколко дни лечение, са предоставени 12 спринцовки за приложение, градуирани във ФСХ/ЛХ IU (единици), за да се изготви точната единична доза Мериоферт ПФС в IU (единици). Мериоферт ПФС може да се препоръча за самоприложение от пациентките. Пациентките трябва да бъдат обучени на подходящите техники за реконституиране/инжектиране преди употреба.

За указания относно реконституирането и приложението на лекарствения продукт вижте точка 6.6 и указанията за употреба, включени в листовката.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към менотропин или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Уголемяване на яйчниците или кисти, които не са свързани със синдром на поликистоза на яйчниците
- Гинекологично кръвотечение с неизяснена причина



- Карциноми на яйчника, матката или гърдата
- Тумори на хипоталамуса или хипофизната жлеза

Мериоферт ПФС е противопоказан при невъзможност да се получи ефективен отговор, например:

- Първична недостатъчност на яйчниците
- Малформации на половите органи, които са несъвместими с бременност
- Фиброидни тумори (миоми) на матката, които са несъвместими с бременност

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Възможно е да се развият анафилактични реакции, особено при пациентки с установена свръхчувствителност към гонадотропини. Първата инжекция Мериоферт ПФС трябва винаги да се постави под пряко лекарско наблюдение и в заведения, където съществуват условия за кардио-пулмонална реанимация.

Първата инжекция Мериоферт ПФС трябва да се постави под пряко медицинско наблюдение.

Самоинжектирането на Мериоферт ПФС трябва да се извършва само от мотивирани, обучени и добре информирани пациентки. Преди самоинжектирането на пациентката трябва да бъде показано как да си поставя подкожна инжекция, като ѝ се покаже на кое място трябва да се инжектира и как да се приготвя инжекционният разтвор.

Преди започване на лечението трябва да се направи оценка на безплодието на двойката по подходящ начин и да се преценят и предполагаемите противопоказания за бременност. По-конкретно, пациентите трябва да се оценят за хипотиреоидизъм, адренална недостатъчност, хиперпролактинемия и хипофизарни или хипоталамусни тумори, за които се прилагат подходящи специфични видове лечение.

Синдром на хиперстимулация на яйчника (СХСЯ)

Преди лечението трябва да се извърши и ехографска оценка на развитието на фоликулите, да се определят естрадиоловите нива и да се следят редовно през равни интервали по време на провеждане на лечението. Това е особено важно в началото на стимулацията (вж. по-долу).

Освен развитие на голям брой фоликули, може да настъпи и много бързо повишаване на нивата на естрадиола, напр. повече от два пъти за ден в продължение на два или повече последователни дни, като има вероятност да достигнат прекомерно високи стойности. Диагнозата на хиперстимулация на яйчниците може да се потвърди чрез ехографско изследване. Ако се появи такава нежелана хиперстимулация на яйчниците (т.е. не в рамките на контролирана стимулация на яйчниците при програмите на медицински асистирана репродукция), прилагането на Мериоферт ПФС трябва да спре. В този случай трябва да се избягва забременяване и ЧХГ трябва да се прекъсне, тъй като освен множествената овулация, може да стимулира и синдром на хиперстимулация на яйчника (СХСЯ). Клиничните симптоми и признаци на леката форма на синдром на хиперстимулация на яйчника са коремни болки, гадене, диария и леко до умерено уголемяване на яйчниците и яйчниковите кисти. В редки случаи настъпва тежък синдром на хиперстимулация на яйчника, който може да бъде фатален животозастрашаващ. Характеризира се с големи яйчникови кисти (със синдром на руптура), асцит, често хидроторакс и повишаване на телесното тегло. В редки случаи може да настъпи артериален тромбоемболизъм във връзка със СХСЯ (вж. точка 4.5).

Многоплодни бременности



При пациентките, провеждащи АРТ, рискът от многоплодни бременности е свързан предимно с броя на заместените ембриони. При пациентки, лекувани за индукция на овулацията, честотата на поява на многоплодни бременности и раждания е по-висока в сравнение с тази при естествено зачатие. Повечето от многоплодните зачатия са близнаци. За намаляване до минимум на риска от многоплодна бременност се препоръчва внимателно следене на отговора на яйчниците (вж. точка 4.2).

Загуба на плода

Честотата на спонтанните помятания е по-висока при пациентките, лекувани с ЧМГ, отколкото сред общата популация, но е сравнима с честотата при жени с други фертилитетни нарушения.

Ектопична бременност

Тъй като безплодните жени, които провеждат асистирана репродукция и конкретно ИВО, често страдат от тубарни аномалии, честотата на ектопични бременности може да е по-висока. Поради това е важно да има ранно ехографско потвърждаване, че бременността е вътрематочна.

Неоплазми на репродуктивната система

Съобщава се за яйчникови и други репродуктивни неоплазми, както доброкачествени, така и злокачествени, при жени, които са провели множествени схеми за медикаментозно лечение на безплодие. За момента не е установено дали лечението с гонадотропини повишава изходния риск за такива тумори при безплодни жени.

Вродени малформации

Честотата на вродените малформации след АРТ може да е малко по-висока, отколкото при спонтанните зачатия. Приема се, че това се дължи на различията в родителските характеристики (напр. майчина възраст, спермални характеристики) и многоплодни бременности.

Тромбоемболични събития

Жени с общопризнати рискови фактори за тромбоемболични събития, като например лична или фамилна анамнеза, тежко затлъстяване (индекс на телесната маса $>30 \text{ kg/m}^2$) или тромбофилия, може да имат повишен риск от венозни или артериални тромбоемболични събития по време на лечение или след лечение с гонадотропини. При такива жени ползите от прилагането на гонадотропин трябва да се преценяват спрямо рисковете (вж. точка 4.8).

Проследимост

За да се подобри проследимостта на този биологичен лекарствен продукт, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Мериоферт ПФС е вещество с биологична активност, което може да генерира от несериозни до сериозни нежелани реакции (вж. точка 4.8) и трябва да се използва само от лекари с опит в лечението на безплодие.

Допълнителна информация

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в реконституирания разтвор, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие



Не са провеждани проучвания за взаимодействията с Мериоферт ПФС при хора. Въпреки липсата на клиничен опит се очаква, че едновременно прилагане на Мериоферт ПФС 900 IU и кломифен цитрат може да усили фоликуларния отговор. При използване на агонист на GnRH за хипофизна десенситизация за постигане на подходящ фоликуларен отговор може да е необходима по-висока доза от 900 IU Мериоферт ПФС.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Мериоферт ПФС не трябва да се прилага по време на бременност.

На базата на опита при хора след контролирана яйчникова стимулация с уринни гонадотропини в клинични условия не се съобщава за тератогенен риск. За момента няма други относими данни от епидемиологични проучвания.

Проучванията при животни не показват тератогенен ефект.

Кърмене

Мериоферт ПФС не трябва да се използва в периода на кърмене.

Секрецията на пролактин в периода на кърмене може да доведе до незадоволителен отговор към яйчниковата стимулация.

Фертилитет

Мериоферт ПФС е показан за употреба при безплодие (вж. точка 4.1).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Малко вероятно е Мериоферт ПФС да повлияе върху способността на пациентките за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често настъпващата (несериозна) нежелана лекарствена реакция в условията на клинични изпитвания при Мериоферт ПФС е (дозозависима) хиперстимулация на яйчниците (ХСЯ), обикновено лека, с малко уголемяване на яйчниците и коремен дискомфорт или болки. Имало е само два сериозни случая на СХСЯ.

Най-честите нежелани лекарствени реакции с Мериоферт ПФС са главоболие и раздуване на корема, както и гадене, умора, замайване и болка на мястото на инжектиране.

В таблицата по-долу са представени главните нежелани лекарствени реакции (>1%) при жени, лекувани с Мериоферт ПФС в условията на клинични изпитвания, групирани в системно-органични класове и по честота. Във всяка категория по честота нежеланите реакции са представени по реда на намаляване на тяхната сериозност.

Във всяка от категориите по системно-органични класове НЛР са подредени под съответните посочващи честотата заглавия, като в началото са най-честите реакции, които се спазва следната конвенция:

Много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $\leq 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $\leq 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $\leq 1/1\,000$); много редки ($\leq 1/10\,000$), с неизвестна честота (от непознатите)



данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органични класове*	Честота	Нежелана лекарствена реакция
Нарушения на нервната система	Много чести Чести	Главоболие Замайване
Стомашно-чревни нарушения	Много чести Чести	Раздуване на корема Коремна дискомфорт, коремна болка, гадене
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Болки в гърба, чувство на тежест
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Чести	Синдром на хиперстимулация на яйчниците, болки в таза, напрежение в гърдите
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Болка на мястото на инжектиране, реакции на мястото на инжектиране, умора, общо неразположение, жажда
Съдови нарушения	Чести Редки	Горещи вълни Тромбоемболични събития

*При отразяване на конкретна реакция в списъка е използван най-подходящият термин от MedDRA. В списъка не фигурират синоними и свързани състояния, но също трябва да се имат предвид.

Следните нежелани лекарствени реакции са били наблюдавани според публикуваните данни от изпитвания при пациентките, лекувани с човешки менопаузални гонадотропини.

*Умерена до тежка хиперстимулация на яйчниците (ХСЯ) с изразено уголемяване на яйчниците и/или образуване на кисти, остри коремни болки, асцит (нечесто), и усложнение като плеврален излив, хиповолемиа, торзия на яйчник и тромбоемболични нарушения (редки) (вж. също и точка 4.4). В две клинични изпитвания, включващи 231 пациентки, лекувани с Мериоферт ПФС, са докладвани два сериозни случая на СХСЯ (0,9%).

*Алергични реакции, включително и с генерализирани симптоми, са съобщавани след лечение с гонадотропин-съдържащи продукти (вж. също и точка 4.4).

Местните реакции на мястото на инжектиране, като болка, зачервяване, кръвонасядане (синини), подуване и/или дразнене, са сред очакваните НЛР от прилагането на гонадотропини.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата



ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Липсват данни за остра токсичност на менотропин при хора, но в проучвания с животни е установено, че острата токсичност на уринни гонадотропинови препарати е много ниска. Прекалено високата доза менотропин може да доведе до хиперстимулация на яйчниците (вж. точка 4.4).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Гонадотропини.

АТС код: G03GA02

Активното вещество в Мериоферт ПФС е високопречистен човешки менопаузален гонадотропин.

Активността на ФСХ в Мериоферт ПФС се получава от урина на жени в постменопауза; активността на ЛХ се получава от урина на жени в постменопауза и от урина на бременни жени. Препаратът е стандартизиран така, че да има съотношение от приблизително 1 между активностите на ФСХ/ЛХ.

В яйчниците компонентът ФСХ индуцира повишаване на броя на растящите фоликули и стимулира тяхното развитие. ФСХ повишава производството на естрадиол в гранулозните клетки чрез процес на ароматизация на андрогените, които произлизат от Тека клетките под действието на компонента ЛХ.

5.2 Фармакокинетични свойства

Биологичната ефективност на менотропин се дължи предимно на компонента ФСХ. Фармакокинетиката на менотропин след подкожно приложение показва големи междуиндивидови различия.

Според данни, събрани от проучвания върху менотропин, след еднократна подкожна инжекция на 300 IU максималното серумно ниво на ФСХ се достига след приблизително 22 часа. Постигнатата пикова концентрация на ФСХ (C_{max}) е $7,5 \pm 2,8$ IU/l при AUCO-t от $485,0 \pm 93,5$ IUxh/l. След това серумното ниво намалява с полуживот от приблизително 40 часа. Откритите нива на ЛХ се оказват много ниски (близо до или под границите на откриване), с голяма вътре- и междуиндивидова вариабилност.

Екскрецията на менотропин след приложение е предимно през бъбреците.

Не са провеждани фармакокинетични проучвания при пациентки с нарушена чернодробна или бъбречна функция.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани неклинични проучвания с Мериоферт ПФС.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах: лактоза монохидрат, полисорбат 20, динатриев фосфат дихидрат, фосфорна киселина и натриев хидроксид

Разтворител: метакрезол и вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години.

След реконституиране разтворът може да се съхранява в продължение на максимум 28 дни при не повече от 25°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Преди реконституиране: Да се съхранява при 2-8°C.

За условията на съхранение след реконституиране на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

Да не се замразява преди или след реконституиране.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

1 комплект съдържа:

- Прах във флакон (стъкло тип I), запечатан със силиконизирана бромобутилова гумена запушалка и обкатен с отчупваща се капачка (алуминий и оцветена пластмаса);
- Разтворител в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с предпазна капачка (изопрен и бромобутил) и корпус на буталото (хлоробутил със силикон), опаковани в блистер (PVC) с 1 игла за реконституиране;
- 12 тампона, напоени със спирт;
- 12 спринцовки за еднократна употреба с поставена игла за подкожно приложение, градуирани във ФСХ/ЛХ единици.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Всеки флакон е предназначен за многократна употреба.

Прахът трябва да се реконституира непосредствено преди първата инжекция, като се използва асептична техника. За реконституиране трябва да се използва само предоставеният в опаковката разтворител.

Гумената запушалка на флакона не трябва да се пробива повече от 13 пъти при реконституирането, 12 пъти при изтеглянето на доза).

Реконституираният разтвор трябва да бъде бистър, безцветен и практически без видими частици. Разтворът не трябва да се прилага, ако съдържа частици или ако не е бистър и



безцветен.

Реконституиране на праха за инжекционния разтвор

Пригответе разтвора за инжектиране:

- Отстранете капачката от предварително напълнената спринцовка, съдържаща разтворителя; прикрепете иглата за реконституиране с предпазната капачка все още върху иглата.
- Отстранете цветната пластмасова отчупваща се капачка от флакона, като внимателно я натиснете нагоре с палец, дезинфекцирайте гумената запушалка с подходящ дезинфектант и оставете да изсъхне.
- Вземете спринцовката, отстранете предпазната капачка от иглата и прокарайте иглата през средата на гумената запушалка върху горната част на флакона. Добавете разтворителя, като натиснете силно буталото надолу, за да изпразните целия разтвор върху праха.
- Внимателно завъртете флакона, докато разтворът стане бистър. Обикновено прахът се разтваря веднага. Проверете дали приготвеният разтвор е бистър.
- След като прахът се разтвори, вземете една от предоставените спринцовки за еднократна употреба с поставена игла, отстранете предпазната капачка от иглата и вкарайте иглата вертикално в центъра на горната част на флакона. Обърнете флакона с горната част надолу и изтеглете предписаната доза Мериоферт ПФС в спринцовката за приложение.

ЗАПОМНЕТЕ:

- Тъй като този флакон съдържа лекарство за няколко дни лечение, трябва да се уверите, че сте изтеглили само предписаното количество лекарство.
- Не отстранявайте белия ограничител от предварително напълнената спринцовка, тъй като той предотвратява неволното изваждане на буталото и подобрява работата със спринцовката по време на инжектирането.

За пълни подробни указания относно употребата прочетете листовката (точка 3).

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания в подходящ контейнер.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

IBSA Farmaceutici Italia srl
Via Martin di Cefalonia, 2
26900 Lodi - Италия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. № 20230009



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

Дата на първо разрешаване: 01/2023

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

06/2024

