

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Мериоферт 150 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Meriofert 150 IU powder and solvent for solution for injection

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рев. № 20160092
Разрешение № 1-322623-03-2015
Субстанция № /

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон с лиофилизиран прах съдържа човешки фоликулостимулиращ хормон (ФСХ) с активност 150 IU и човешки лутеинизиращ хормон (ЛХ) с активност 150 IU. Човешкият хорионгонадотропин (ЧХГ), естествено съществуващ хормон в 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: бял до почти бял лиофилизиран прах
Разтворител: 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 асистиран репродуктивни технологии, като например *in vitro* оплождане (IVF).



4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Лечението с Мериоферт 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 естрадиола.

Ановулаторни жени:

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

Мериоферт 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 по принцип не трябва да надвишават 225 IU.

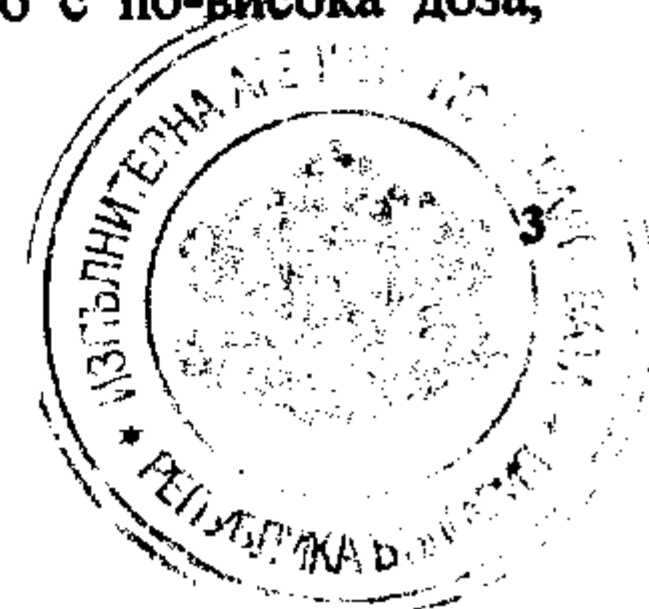
Лечението трябва да се адаптира според индивидуалния отговор на всяка пациентка, оценен чрез измерване на големината на фоликула чрез ехограф и/или нивата на естрогените.

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

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

Ако броят на отговорилите фоликули е твърде голям или нивата на естрадиол 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 и 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 последния 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 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.

На пациентката се препоръчва да осъществи полови актове 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 съвременните практики функционалното потискане на хипофизата с цел предотвратяване на ендогенния пик на ЛХ и контролиране на базалните нива на ЛХ най-често се постига 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 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 от пет до седем дни се прилагат от 150 до 225 IU Мериоферт. 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 дневно, като се започва на 2-ия или на 3-ия ден от началото на менструалния цикъл. Лечението продължава до постигане на достатъчно развитие на фоликули (което се оценява чрез проследяване 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). Задоволително развитие на фоликули обикновено се постига средно около десетия ден от лечението (5 до 20 дни).

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

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

Педиатрична популация

Няма съответно приложение на Мериоферт в педиатричната популация.

Начин на приложение

Мериоферт е предназначен за подкожно или интрамускулно приложение.



Прахът трябва да се разтвори непосредствено преди приложение с предоставения разтворител.

За да се предотврати болката от инжектирането и да се намали до минимум изтичането на разтвор от мястото на инжектиране, Мериоферт трябва да се прилага бавно подкожно. Мястото на подкожната инжекция трябва да се променя, за да не се допусне мастна атрофия. Неизползваното количество от разтвора трябва да се изхвърля.

Подкожните инжекции могат да се прилагат самостоятелно от пациентките, при условие че стриктно се спазват дадените от лекаря указания и препоръки.

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 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 пациенти с установена свръхчувствителност към гонадотропини. Първата инжекция Мериоферт винаги трябва да се поставя под пряко лекарско наблюдение и на места, където има условия за кардио-пулмонална реанимация.

Първата инжекция Мериоферт трябва да се постави под пряко лекарско наблюдение.

Самоинжектирането на Мериоферт 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 мястото на което трябва да се инжектира и как да си приготвя инжекционния разтвор.

Преди започване на лечението трябва по подходящ начин да се направи оценка на безплодието на двойката и да се преценят и предполагаемите противопоказания за бременност. По-конкретно, пациентите трябва да се изследват за хипотиреоидизъм, адренкортикална недостатъчност, хиперпролактинемия, тумори на хипофизната жлеза и тумори на хипоталамуса, за които се прилагат подходящи специфични видове лечение.



Синдром на хиперстимулация на яйчника (СХСЯ)

Преди лечението трябва да се извърши ехографска оценка на развитието на фоликулите, да се определят нивата на естрадиола 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 двойно нарастване на 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 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 животозастрашаващ. Характеризира се с големи кисти на яйчниците (със склонност към руптура), асцит, често хидроторакс и повишаване на телесното тегло. В редки случаи може да настъпи венозен или артериален тромбоемболизъм във връзка със СХСЯ (вж. точка 4.8).

Многоплодни бременности

При пациентки, провеждащи АРТ, рискът от многоплодни бременности е свързан предимно с броя върнати в матката 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 зачеване. В повечето случаи става въпрос за близнаци. За намаляване до минимум на риска от многоплодна бременност се препоръчва внимателно следене на отговора на яйчниците.

Загуба на плода

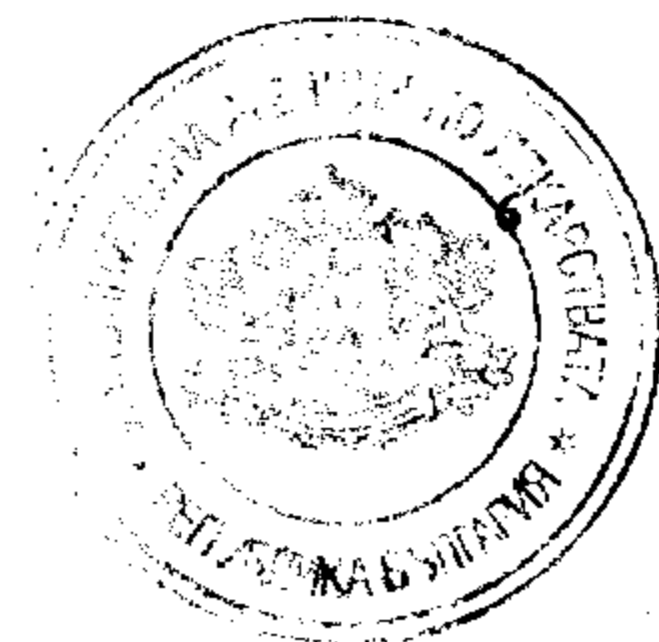
Честотата на спонтанните помятания е по-висока при пациентките, лекувани с ФСХ, отколкото сред общата популация, но е сравнима с честотата при жени с други фертилитетни нарушения.

Ектопична бременност

Тъй като жени, страдащи от безплодие, които провеждат асистирана репродукция и конкретно IVF, често страдат от аномалии (заболявания) на маточните тръби, 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 доброкачествени и злокачествени тумори (неоплазми) на яйчниците и други репродуктивни органи при жени, които са били подложени на множество схеми за медикаментозно лечение на безплодие. За момента не е установено дали лечението с



гонадотропини повишава основния риск за такива тумори при жени, страдащи от безплодие.

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 особеностите на родителите (напр. възраст на майката, характеристики на спермата) 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 kg/m²) 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).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействия с Мериоферт при хора. Въпреки липсата на клиничен опит се очаква, че едновременното прилагане на Мериоферт 75-150 IU и кломифен цитрат може да усилва фоликуларния отговор. При използване на агонист на GnRH за потискане функцията на хипофизата и постигане на подходящ фоликуларен отговор може да е необходима по-висока доза от 75-150 IU Мериоферт.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Мериоферт не трябва да се прилага по време на бременност.

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

Проучванията при животни не показват тератогенен ефект.

Кърмене

Мериоферт не трябва да се използва в периода на кърмене.

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

Не се очаква обаче Мериоферт да повлияе върху способността на пациентките да шофират и да работят с машини.



4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

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

На таблицата по-долу са представени главните нежелани лекарствени реакции (>1%) при жени, лекувани с Мериоферт 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, и се спазва следната конвенция:

Много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $\leq 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $\leq 1/100$); редки ($\geq 1/10000$ до $\leq 1/1000$); много редки ($\leq 1/10000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системно-органични класове*	Честота	Нежелана лекарствена реакция
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
	Чести	Замайване
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Раздуване на корема
	Чести	Коремен 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	Горещи вълни

*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 пациентите, лекувани с човешки менопаузални гонадотропини.

*Тежка хиперстимулация на яйчниците (ХСЯ) с изразено уголемяване и образуване на кисти, остри коремни болки, асцит, плеврален излив, хиповолемия, шок и тромбоемболични нарушения. (Вижте също и точка 4.4)

* Торзия на яйчник, обикновено във връзка с тежки случаи на СХСЯ

* Руптура на яйчникови кисти с интраперитонеален кръвоизлив – съобщава се за фатални изходи след руптура на яйчникова киста.

*Алергични реакции, включително и с генерализирани симптоми, са съобщавани след лечение с гонадотропинсъдържащи продукти. (Вижте също и точка 4.4)

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

Очаква се при интрамускулно приложение честотата на тези събития да бъде по-висока, отколкото при подкожно приложение.

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 националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. Дамян Груев 8
София 1303, България
тел.: +359 2 8903555
www.bda.bg

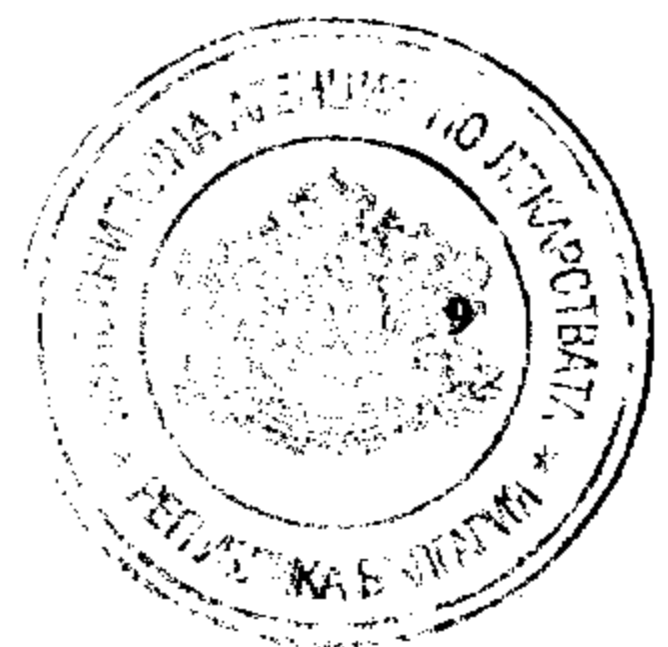
4.9 Предозиране

Липсват данни за остра токсичност на менотропин при хора, но в проучвания с животни е установено, че острата токсичност на уринарни 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 е високопречистен човешки менопаузален гонадотропин.

Активността на ФСХ в Мериоферт 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 между активностите ФСХ/ЛХ приблизително 1.

В яйчниците 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 ЛХ.

5.2 Фармакокинетични свойства

Биологичната ефективност на менотропин се дължи предимно на ФСХ-компонента. Фармакокинетиката на менотропин след интрамускулно или подкожно приложение показва големи междуиндивидови различия. Според данни, събрани от проучвания върху менотропин, след еднократна инжекция на 300 IU максималното серумно ниво на ФСХ се достига 19 часа след интрамускулна инжекция и 22 часа след подкожна инжекция. Постигнатите пикови концентрации на ФСХ след интрамускулно приложение са $6,5 \pm 2,1$ IU/l при AUC_{0-t} от $438,0 \pm 124,0$ IUxh/l. След подкожно приложение C_{max} достига $7,5 \pm 2,8$ IU/l при AUC_{0-t} от $485,0 \pm 93,5$ IUxh/l.

Нивата на AUC и на C_{max} за ЛХ се оказват статистически значимо по-ниски при групата за подкожно в сравнение с групата за интрамускулно приложение. Възможно е този резултат да се дължи на много ниските установени нива (близо до или под границите на откриваемост) и в двете групи, а също и на големите междуиндивидови и вътреиндивидови вариации.

След това серумното ниво намалява с полуживот от приблизително 45 часа след интрамускулно приложение и 40 часа след подкожно приложение.

Екскрецията на менотропин след приложение е предимно през бъбреците.

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

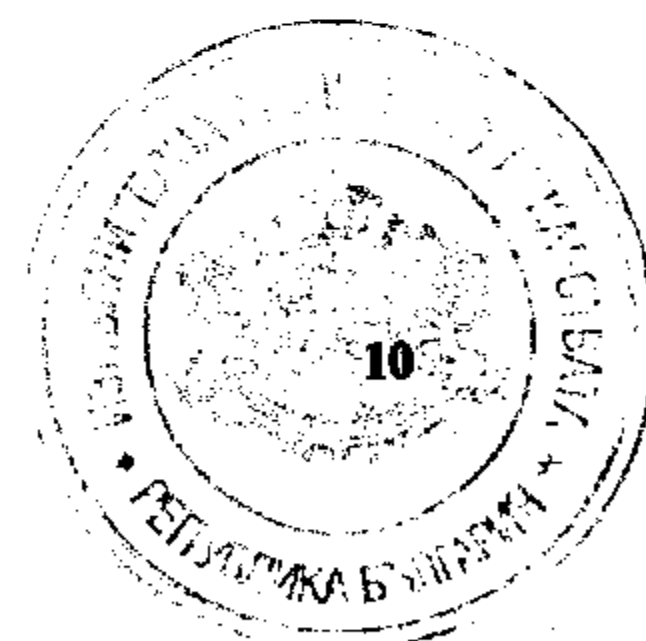
Не са провеждани неклинични проучвания с Мериоферт.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах: лактоза монохидрат

Разтворител: 0,9 процентен разтвор на натриев хлорид



6.2 Несъвместимости

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

6.3 Срок на годност

2 години.

Препоръчва се да се използва веднага след разтваряне.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C. Съхранявайте флакона и ампулата с разтворителя в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

За условията на съхранение след разтваряне на лекарствения продукт вижте т. 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

1 комплект съдържа: Прах в стъклен флакон (тип I), запечатан с гумена запушалка и фиксиран с отчупваща се капачка (алуминий и тъмнозелена пластмаса) + 1 ml разтворител в ампула (стъкло тип I); големина на опаковката по 1, 5 и 10 комплекта. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Разтворът трябва да се приготви непосредствено преди инжектиране.

Всеки флакон е само за еднократна употреба. Лекарственият продукт трябва да се разтвори при спазване на асептични условия.

Мериоферт трябва да се разтваря само с разтворителя, предоставен в опаковката.

Преди разтваряне трябва да се подготви чиста работна повърхност и да измиете ръцете си.

Подредете на чистата повърхност всички изброени предмети:

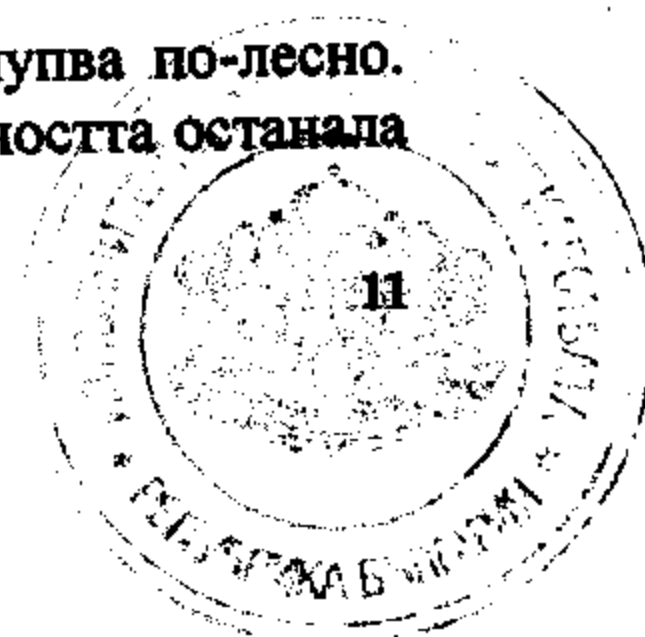
- два памучни тампона, напоени със спирт (не са включени в опаковката)
- един флакон, съдържащ Мериоферт прах
- една ампула с разтворител
- една игла за приготвяне на инжекцията (не е включена в опаковката)
- фина пробощаща игла за подкожна инжекция (не е включена в опаковката)

Приготвяне на инжекционния разтвор

Отворете ампулата с разтворител, съдържаща бистра течност.

В горната част на ампулата с разтворител е поставен цветен знак:

На това място шийката на ампулата е специално направена да се счупва по-лесно. Потупайте внимателно върха на ампулата, за да отстраните изцяло течността останала



в горната част. Натиснете силно ампулата над шийката и счупете, като притискате при цветния знак. Внимателно поставете отворената ампула върху подготвената повърхност.

Изтегляне на разтворителя:

Поставете иглата за приготвяне на разтвора (дългата игла) на спринцовката. Като държите спринцовката с една ръка, вземете отворената ампула със разтворител, поставете иглата вътре и изтеглете цялото количество разтворител.

Поставете внимателно спринцовката върху приготвената повърхност, като избягвате да докосвате иглата.

Подготовка на разтвора за инжектиране:

1. Отстранете алуминиевата обкатка от флакона, съдържащ Мериоферт прах, и дезинфекцирайте гумената повърхност на запушалката с памучен тампон, напоен със спирт.
2. Вземете спринцовката и бавно инжектирайте разтворителя във флакона с прах през гумената запушалка.
3. Леко въртете флакона между дланите си, до пълно разтваряне на праха, като избягвате образуване на пяна.
4. След разтваряне на праха (което по принцип става веднага) бавно изтеглете разтвора в спринцовката.

Ако разтваряте повече от 1 флакон Мериоферт, изтеглете обратно получения разтвор от първия флакон в спринцовката и бавно инжектирайте във втория флакон, след като сте повторили стъпки от 1 до 4.

При използване на повече от един флакон количеството менотропин, съдържащо се в 1 ml от получения разтвор, ще бъде следното:

Мериоферт 150 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор	
Брой на използваните флакони	Общо количество менотропин в 1 ml от разтвора
1	150 IU
2	300 IU
3	450 IU

Разтворът трябва да бъде бистър и безцветен.

Изхвърлете всички употребени предмети:

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания (след завършване на инжекцията всички игли и празни спринцовки трябва да се изхвърлят в подходящ контейнер).



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Laboratoires Genévrier SA
280 rue de Goa – ZI Les Trois Moulins
Parc de Sophia – Antipolis
06600 Antibes – Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

