

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Метилпреднизолон Софарма 6,31 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор
Метилпреднизолон Софарма 15,78 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор
Метилпреднизолон Софарма 40 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор
Метилпреднизолон Софарма 125 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор
Метилпреднизолон Софарма 250 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор

Methylprednisolone Sopharma 6,31 mg powder and solvent for solution for injection
Methylprednisolone Sopharma 15,78 mg powder and solvent for solution for injection
Methylprednisolone Sopharma 40 mg powder and solvent for solution for injection
Methylprednisolone Sopharma 125 mg powder and solvent for solution for injection
Methylprednisolone Sopharma 250 mg powder and solvent for solution for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Метилпреднизолон Софарма 6,31 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор:

1 ампула с прах за инжекционен разтвор съдържа активно вещество метилпреднизолонов натриев сукцинат, екв. на метилпреднизолон (methylprednisolone) 6,31 mg и 1 ампула с 1 ml стерилизирана вода за инжекции.

Метилпреднизолон Софарма 15,78 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор:

1 ампула с прах за инжекционен разтвор съдържа активно вещество метилпреднизолонов натриев сукцинат, екв. на метилпреднизолон (methylprednisolone) 15,78 mg и 1 ампула с 1 ml стерилизирана вода за инжекции.

Метилпреднизолон Софарма 40 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор:

1 ампула с прах за инжекционен разтвор съдържа активно вещество метилпреднизолонов натриев сукцинат, екв. на метилпреднизолон (methylprednisolone) 40 mg и 1 ампула с 1 ml стерилизирана вода за инжекции.

Метилпреднизолон Софарма 125 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор:

1 ампула с прах за инжекционен разтвор съдържа активно вещество метилпреднизолонов натриев сукцинат, екв. на метилпреднизолон (methylprednisolone) 125 mg и 1 ампула с 2 ml стерилизирана вода за инжекции.

Метилпреднизолон Софарма 250 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор:

1 ампула с прах за инжекционен разтвор съдържа активно вещество метилпреднизолонов натриев сукцинат, екв. на метилпреднизолон (methylprednisolone) 250 mg и 1 ампула с 5 ml стерилизирана вода за инжекции.

Помощно вещество с известно действие

Лекарственият продукт съдържа по-малко от 1 mmol/доза натрий, т.е. практически не съдържа натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Прах за парентерална употреба - бял до почти бял лиофилен прах

Разтворител за инжекционен разтвор - бистра прозрачна течност



4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ендокринни заболявания

- първична или вторична адренокортикална недостатъчност (в комбинация с минералкортикоиди, където е приложимо);
- остра адренокортикална недостатъчност (може да е необходимо добавяне на минералкортикоиди);
- шок в резултат на адренокортикална недостатъчност или шок, неподатлив на конвенционално лечение, при който е възможно да има адренокортикална недостатъчност (когато минералкортикоидното действие е нежелателно);
- предоперативно или в случаите на тежка травма или заболяване при пациенти с установена надбъбречна недостатъчност или със съмнителни адренокортикални резерви;
- вродена надбъбречна хиперплазия;
- негноен тиреоидит;
- хиперкалциемия, свързана с карцином.

Ревматични заболявания – като допълнително лечение за краткосрочно приложение с цел преодоляване на остър епизод или екзацербация при:

- ревматоиден артрит, вкл. ювенилен ревматоиден артрит;
- анкилозиращ спондилит;
- остър и подостър бурсит;
- псориатичен артрит;
- епикондилит;
- остър подагрозен артрит;
- остър неспецифичен тендосиновит;
- посттравматичен остеоартрит;
- синовит при остеоартрит.

Колагенози и имунокомплексни заболявания – по време на екзацербация или като поддържащо лечение при отделни случаи на:

- системен лупус еритематодес (и лупоиден нефрит);
- системен дерматомиозит (полимиозит);
- остър ревматичен кардит;
- синдром на Goodpasture;
- нодозен полиартериит.

Кожни заболявания

- пемфигус;
- тежка форма на еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson;
- ексфолиативен дерматит;
- булозен херпетиформен дерматит;
- тежка форма на псориазис;
- тежка форма на себореен дерматит;
- микозис фунгоидес.

Алергични състояния - при тежки или инвалидизиращи, устойчиви на конвенционална терапия заболявания като:

- бронхиална астма;
- атопичен дерматит;
- контактен дерматит;
- серумна болест;
- сезонен или целогодишен алергичен ринит;
- свръхчувствителност към лекарства;
- едем на Quinke;



- уртикариални трансфузионни реакции;
- анафилаксия.

Очни заболявания – тежки остри и хронични алергични или възпалителни процеси, засягащи окото като:

- алергични язви по корнеалния ръб;
- алергичен конюнктивит;
- херпес зостер офталмикус;
- дифузен заден увеит и хориоидит;
- възпаление на предния очен сегмент;
- офталмия симпатика;
- кератит;
- неврит на *n. opticus*;
- хориоретинит;
- ирит, иридоциклит.

Гастро-интестинални заболявания – за преодоляване на критичния период на заболяването при:

- улцерозен колит;
- регионален ентерит.

Респираторни заболявания

- симптоматична саркоидоза;
- синдром на Loeffler, неподатлив на лечение с други средства;
- берилиоза;
- фулминантна или дисеминирана белодробна туберкулоза (при едновременно приложение на антитуберкулозни средства за химиотерапия);
- аспирационен пневмонит;
- екзацербации на хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ);
- умерена до тежка пневмония, причинена от *Pneumocystis jiroveci* при пациенти със СПИН (като добавъчна терапия, приложена в рамките на първите 72 часа от започването на антипневмоцистна терапия).

Хематологични заболявания

- идиопатична тромбоцитопенична пурпура при възрастни;
- вторична тромбоцитопения при възрастни;
- придобита автоимунна хемолитична анемия;
- еритробластопения (pure red cell aplasia – PRCA);
- вродена (еритроидна) хипопластична анемия.

Онкологични заболявания – за палиативно лечение на:

- левкози и лимфоми при възрастни;
- остра левкоза при деца;
- за подобряване качеството на живот при пациенти с карцином в терминален стадий.

Оточни състояния

- за индукция на диуреза или ремисия на протеинурията при нефрозен синдром – без уремия.

Неврологични заболявания

- остра екзацербация на множествена склероза;
- мозъчен оток, предизвикан от първичен или метастатичен тумор или от хирургично или лъчелечение;
- остра гръбначно-мозъчна травма - лечението трябва да започне в рамките на 8 часа от увреждането.

Други



- туберкулозен менингит със субарахноидален блокаж или заплашващ блокаж (при едновременно приложение на противотуберкулозно лечение);
- органна трансплантация – за предотвратяване отхвърлянето на трансплантирания орган;
- трихинелоза със засягане на нервната система или миокарда;
- профилактика на гаденето и повръщането във връзка с химиотерапия при карцином.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Началната доза варира от 10 mg до 500 mg дневно, в зависимост от тежестта на състоянието и терапевтичния отговор. При спешни състояния се препоръчва интравенозно приложение на продукта в по-високи дози за кратък период от време. Начална доза до 250 mg трябва да бъде прилагана интравенозно за период не по-кратък от 5 минути. Дози, надвишаващи 250 mg трябва да бъдат прилагани за период, не по-кратък от 30 минути. Последващите дози могат да се приложат интравенозно или интрамускулно през интервали от време, зависещи от терапевтичния отговор и клиничните условия. След стабилизиране състоянието на пациента дозата се редуцира и се преминава на лечение с перорални средства.

Кортикостероидната терапия е допълваща и не замества конвенционалната терапия.

Пациенти в напреднала възраст

Метилпреднизолон се използва предимно за кратък период при остри състояния. Не се налага промяна в дозата при пациенти в напреднала възраст. Лечението, особено за продължително време, трябва да се планира и пациентите да бъдат под непрекъснато наблюдение, като се има предвид по-сериозните дългосрочни последици от нежелани реакции на кортикостероидите в тази възраст (вж. точка 4.4). Необходимо е внимателно клинично наблюдение с цел предотвратяване на животозастрашаващи реакции.

Препоръчителни дозировки

Показание	Дозировка
Допълнителна терапия при животозастрашаващи състояния	Прилагат се 30 mg/kg интравенозно за минимум 30 минути. Тази доза може да бъде повтаряна на всеки 4 до 6 часа в рамките на 48 часа.
Ревматични заболявания, рефрактерни на стандартно лечение (или в периодите на екзацербация)	Прилага се едната от схемите като интравенозно пулсово лечение за минимум 30 минути: 1 g/ден в продължение на 1 до 4 дни или 1 g/месец в продължение на 6 месеца. Курсът може да бъде повторен, ако не настъпи подобрене в рамките на 1 седмица след приложеното лечение или ако състоянието на пациента го налага.
Системен лупус еритематодес, рефрактерен на стандартното лечение (или в периодите на екзацербация)	Прилага се 1 g/ден в продължение на 3 дни под формата на интравенозно пулсово лечение за не по-малко от 30 минути. Курсът може да бъде повторен, ако не настъпи подобрене в рамките на 1 седмица след приложеното лечение или ако състоянието на пациента го налага.
Множествена склероза, рефрактерна на стандартното лечение (или в периодите на екзацербация)	Прилага се 1 g/ден в продължение на 3 до 5 дни под формата на интравенозно пулсово лечение за не по-малко от 30 минути. Курсът може да бъде повторен, ако не настъпи подобрене в рамките на 1 седмица след приложеното лечение или ако състоянието на пациента го налага.
Оточни състояния като гломерулонефрит или	Прилага се една от посочените схеми



лупусен нефрит, рефрактерни на стандартното лечение (или в периодите на екзацербация)	формата на интравенозно пулсово лечение за не по-малко от 30 минути: 30 mg/kg през ден за 4 дни или 1 g/ден за 3, 5 или 7 дни. Курсът може да бъде повторен, ако не настъпи подобрене в рамките на 1 седмица след приложеното лечение или ако състоянието на пациента го налага.
Карцином в терминален стадий (за подобряване качеството на живот)	Прилагат се 125 mg/дневно интравенозно за период с продължителност до 8 седмици.
Профилактика на гаденето и повръщането, свързани с химиотерапия при карцином	<i>Леко до умерено-еметогенна химиотерапия</i> Прилагат се 250 mg интравенозно за минимум 5 минути 1 час преди химиотерапията. Дозата метилпреднизолон се повтаря при започване на химиотерапията и непосредствено преди изписването на пациента. За засилване на ефекта едновременно с първата доза метилпреднизолон може да бъде приложена хлорна сол на фенотиазин. <i>Силно-еметогенна химиотерапия</i> Прилагат се 250 mg интравенозно за минимум 5 минути едновременно с метоклопрамид или бутирофенон 1 час преди химиотерапията. Дозата метилпреднизолон се повтаря при започване на химиотерапията и непосредствено преди изписването на пациента.
Остра гръбначно-мозъчна травма	Лечението трябва да започне в рамките на 8 часа от травмата. <u>Пациенти, при които лечението е започнало в рамките на 3 часа от травмата:</u> прилагат се 30 mg/kg под формата на интравенозен болус за период от 15 минути. След 45-минутна пауза следва непрекъснатата интравенозна инфузия на 5,4 mg/kg/час в продължение на 23 часа. <u>Пациенти, при които лечението е започнало в рамките на 3 до 8 часа от травмата:</u> прилагат се 30 mg/kg под формата на интравенозен болус за период от 15 минути. След 45-минутна пауза следва непрекъснатата интравенозна инфузия на 5,4 mg/kg/час в продължение на 47 часа. За прилагане на инфузията с помощта на перфузор трябва да се използва вена, различна от тази, през която е инжектиран венозният болус.
<i>Pneumocystis jiroveci</i> – пневмония при пациенти със СПИН	Лечението трябва да бъде започнато до 72 часа от началото на антипневмоцистното лечение Една от възможните схеми включва приложение на 40 mg интравенозно на всеки 6 до 12 часа с постепенно намаляване на дозата за период не по-дълъг от 21 дни или до приключване на антипневмоцистното лечение. Поради повишената честота на реактивиране на туберкулозата при пациенти със СПИН трябва да се има предвид назначаване на антимикобактериално лечение, ако се прилагат кортикостероиди при тази високорискова група. Пациентът трябва да бъде наблюдаван също за



	белези на активиране на други латентни инфекции.
Екзацербации на хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ)	Проучени са две схеми на дозиране: 0,5 mg/kg интравенозно на всеки 6 часа в продължение на 72 часа или 125 mg/kg интравенозно на всеки 6 часа за 72 часа, след което се преминава на перорален кортикостероид и дозата постепенно се намалява. Общият курс на лечение трябва да бъде минимум 2 седмици.
Трансплантация на органи	За предотвратяване на отхвърлянето на трансплантиран орган се прилагат дози от 0,5 g до 1 g интравенозно дневно. Продължителността на лечение с тези дози не трябва да бъде повече от 48 до 72 часа.

Педиатрична популация

При лечение на хематологични, ревматични, бъбречни и дерматологични заболявания се препоръчват дози от 30 mg/kg до 1 g дневно. Тази доза може да се повтори в 3 пулса всеки ден или през ден. При лечение на реакции за отхвърляне на органи след трансплантация се препоръчват дози от 10 – 20 mg/kg до максимум 1 g дневно в продължение на 3 дни. При лечение на статус астматикус се препоръчват дози от 1 до 4 mg/kg/дневно за 1 до 3 дни.

Дозировката при кърмачета и деца може да бъде намалена, но трябва да бъде съобразена по-скоро с тежестта на състоянието и терапевтичния отговор, отколкото с възрастта и теглото на пациента.

Педиатричната дозировка не трябва да бъде под 0,5 mg/kg/24 часа.

При продължително лечение с метилпреднизолон прекратяването на терапията трябва да се извършва с постепенно намаляване на дозите (вж. т.4.4.).

Начин на приложение:

За указания относно разтварянето и разреждането на лекарствения продукт преди приложение вж. точка 6.6.

Лекарственият продукт може да се прилага чрез интравенозно (i.v.) инжектиране или инфузия, или чрез интрамускулно (i.m.) инжектиране. Предпочитан метод за началното приложение при спешни състояния е интравенозно инжектиране.

4.3 Противопоказания

Метилпреднизолон е противопоказан:

- при свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в т.6.1;
- при пациенти със системни гъбични инфекции, на които не се прилага специфична антиинфекциозна терапия;
- за употреба чрез интратекален път на въвеждане (вж.т.4.4 и 4.8);
- за употреба чрез епидурален път на въвеждане (вж.т.4.4 и 4.8);
- при преждевременно родени и новородени деца.

Приложението на живи или живи атенюирани ваксини е противопоказано при пациенти, приемащи имуносупресивни дози кортикостероиди.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Имуносупресивни ефекти/повишена чувствителност към инфекции

Кортикостероидите могат да маскират някои белези на инфекция и в хода на приложението им е възможна поява на нови инфекции. При употреба на кортикостероиди съществува риск от намаляване резистентността на организма и невъзможност за ограничаване на инфекцията. Употреба



на кортикостероиди като монотерапия или в комбинация с други имуносупресивни средства, които засягат клетъчния, хуморалния имунитет, или функцията на неутрофилите, може да се свърже с появата на инфекции от всякакви патогени, вкл. вирусни, бактериални, микотични, протозойни или хелминтни организми, с всякаква телесна локализация. Тези инфекции могат да бъдат леки, но могат да бъдат тежки и понякога фатални. С повишаване на дозата на кортикостероидите честотата на инфекциозните усложнения също нараства.

Пациенти на имуносупресивна терапия са по-податливи на инфекция в сравнение със здравите. **Морбили и варицела** могат да протекат много по-тежко и дори да завършат фатално при деца без изграден имунитет и възрастни на кортикостероидна терапия.

Убити или инактивирани ваксини могат да бъдат прилагани при пациенти, получаващи имуносупресивни дози кортикостероиди, въпреки че в тези случаи отговорът към ваксините може да бъде намален. Въпреки това, имунизации могат да бъдат правени при пациенти, получаващи неимуносупресивни дози кортикостероиди.

Употребата на кортикостероиди при **активна туберкулоза** трябва да бъде ограничена до случаите на фулминантна или дисеминирана туберкулоза, при които кортикостероидите се прилагат за овладяване на болестния процес едновременно с подходящи антитуберкулозни средства. Необходимо е внимателно проследяване, ако кортикостероиди са показани при пациенти с латентна туберкулоза или туберкулинова реактивност, тъй като може да настъпи реактивиране на заболяването. При продължително кортикостероидно лечение тези пациенти трябва да получават химиопрофилактика.

При пациенти, получаващи кортикостероидна терапия, са описани случаи на **сарком на Kaposi**. Прекратяване на лечението обикновено води до клинична ремисия.

Ролята на кортикостероидите при **септичен шок** е противоречива, като ранните проучвания съобщават както за благоприятни, така и за неблагоприятни ефекти. По-скорошни данни предполагат, че допълващата кортикостероидна терапия е благоприятна при пациенти с разгърнат септичен шок с прояви на надбъбречна недостатъчност. Въпреки това рутинната им употреба при септичен шок не се препоръчва. Един системен обзор на прилагането на кратък курс с високи дози кортикостероиди не подкрепя употребата им. Няколко мета-анализи и един обзор, обаче, предполагат, че по-дълги курсове (5-11 дни) с кортикостероиди в ниски дози могат да понижат смъртността, особено при пациенти със зависим от вазопресори септичен шок.

Ефекти върху имунната система

Поради това, че са наблюдавани макар и в редки случаи кожни реакции и анафилактични /анафилактоидни реакции при пациенти, получаващи лечение с кортикостероиди, се препоръчват съответни предпазни мерки преди приложение, особено при пациенти с анамнеза за лекарствена алергия.

Ендокринни ефекти

При пациенти на кортикостероидна терапия, които са подложени на необичаен стрес, е показано прилагането на повишени дози бързодействащи кортикостероиди преди, по време и след стресова ситуация.

Прилагането на фармакологични дози кортикостероиди за по-продължителни периоди може да доведе до супресия на хипоталамо-питуитарно-адреналната система (**вторична адренокортикална недостатъчност**). Степента и продължителността на предизвиканата адренокортикална недостатъчност може да варира при отделните пациенти и зависи от дозата, честотата, времето на прилагане и продължителността на глюкокортикоидната терапия. Този ефект може да бъде намален, ако се прилага алтернираща терапия през ден.

В допълнение, при рязко спиране на лечението с глюкокортикоиди може да настъпи остър надбъбречна недостатъчност с фатален край.



Лекарствено предизвиканата вторична адренокортикална недостатъчност може да бъде намалена чрез постепенно намаляване на дозата. Този тип относителна недостатъчност може да персистира в продължение на месеци след прекъсване на лечението. По тази причина кортикостероидната терапия трябва да бъде възобновена при появата на каквато и да е стресова ситуация.

След рязко прекратяване на глюкокортикостероидите може да се появи **стероиден синдром на «отнемане»**, който изглежда не е свързан с адренокортикалната недостатъчност. Този синдром включва симптоми като: анорексия, гадене, повръщане, сънливост, главоболие, треска, болка в ставите, десквамация, миалгия, загуба на тегло и/или хипотония. Предполага се, че тези ефекти се дължат по-скоро на внезапна промяна в глюкокортикоидната концентрация, отколкото на ниски кортикостероидни нива.

Глюкокортикостероидите могат да причинят или да влошат синдром на Cushing и по тази причина те трябва да се избягват при пациенти с това заболяване.

При пациенти с хипотиреоидизъм се наблюдава усилен ефект на кортикостероидите.

Метаболизъм и хранене

Кортикостероидите, включително метилпреднизолон, могат да увеличат кръвната захар, да влошат съществуващ диабет и да направят пациентите, подложени на по-продължителна кортикостероидна терапия по-податливи към захарен диабет.

Психични ефекти

При употреба на кортикостероиди могат да настъпят психични разстройства, вариращи от еуфория, безсъние, резки промени на настроението, личностни промени и тежка депресия до истински психотични прояви. Съществуващи емоционална нестабилност или психотични тенденции могат също така да се влошат от кортикостероидите. Симптомите обикновено се появяват в рамките на няколко дни или седмици след започване на лечението. Повечето реакции отшумяват или след понижаване на дозата, или след прекратяване на лечението, въпреки че може да се наложи специфично лечение.

При прекратяване на лечението с кортикостероиди се съобщава за психични ефекти; честотата на тези реакции е неизвестна. Пациентите/грижещите се за тях трябва да бъдат окуражавани да търсят медицинска помощ при поява на психична симптоматика, особено при подозрения за депресивни състояния или суицидни мисли. На пациентите/грижещите се за тях трябва да бъде обърнато внимание за възможни психични нарушения, които могат да се появят или по време, или веднага след понижаване на дозата/спиране на терапията със системни стероиди.

Ефекти върху нервната система

Кортикостероидите трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти с припадъци и с миастения гравис (вж. също информацията за миопатия в раздела за мускулно-скелетни ефекти). Контролирани клинични изпитвания са показали, че кортикостероидите са ефективни за по-бързото овладяване на екзацербации на множествена склероза. Въпреки това тези проучвания не показват, че кортикостероидите повлияват крайния изход или естествения ход на заболяването, а установяват със сигурност, че за получаване на значим ефект са необходими относително високи дози кортикостероиди.

Има съобщения за тежки медицински събития, свързани с интратекален/епидурален път на въвеждане (вж. точка 4.8).

Очни ефекти

Кортикостероидите трябва да бъдат прилагани внимателно при пациенти с очен херпес симплекс поради опасност от перфорация на роговицата.



Продължителната употреба на кортикостероиди може да доведе до задна субкапсуларна катаракта и нуклеарна катаракта (особено при деца), екзофталм или повишено вътреочно налягане, които могат да доведат до глаукома с възможно увреждане на очните нерви.

Проявяването на вторични очни инфекции, причинени от гъбички или вируси, също може да бъде задълбочено при пациенти, получаващи глюкокортикостероиди.

Кортикостероидната терапия е свързана с централна серозна хориоретинопатия, която може да доведе до отлепяне на ретината.

Сърдечни ефекти

Нежеланите реакции на глюкокортикоидите върху сърдечно-съдовата система, като дислипидемия и хипертония, при прилагане на високи дози и продължителен курс на лечение могат да направят пациентите със съществуващи сърдечно-съдови рискови фактори по-податливи към допълнителни сърдечно-съдови нежелани реакции. Прилагането на кортикостероиди трябва да става предпазливо при такива пациенти и вниманието трябва да се насочи към модифицирането на риска и допълнително проследяване на сърдечната функция, ако е необходимо. Честотата на усложненята при кортикостероидната терапия може да бъде намалена чрез ниска доза и алтернираща терапия през ден.

Има съобщения за сърдечни аритмии и/или циркулаторен колапс и/или сърдечен арест при бързо приложение на високи интравенозни дози метилпреднизолон натриев сукцинат (над 0,5 g, приложени за по-малко от 10 минути). Съобщава се за брадикардия по време на или след приложение на високи дози метилпреднизолон натриев сукцинат, която може да не е свързана със скоростта или продължителността на инфузията.

Прилагането на кортикостероиди за системно приложение трябва да става с повишено внимание и само при ясна необходимост в случай на конгестивна сърдечна недостатъчност.

Съдови ефекти

Съобщава се за поява на тромбоза, включително венозен тромбоемболизъм, при лечение с кортикостероиди. По тази причина кортикостероидите трябва да се използват с повишено внимание при пациенти, които имат или може да са предразположени към тромбоемболични нарушения.

Стероидите трябва да се прилагат с внимание при пациенти с хипертония.

Стомашно-чревни ефекти

Няма универсален консенсус дали кортикостероидите сами по себе си предизвикват пептични язви, установявани по време на лечението. Въпреки това глюкокортикоидната терапия може да маскира симптомите на пептична язва, така че перфорация или кръвоизлив могат да настъпят без значима болка. При комбиниране с НСПВС рискът от развитие на стомашно-чревни язви се увеличава.

Кортикостероидите трябва да бъдат използвани с повишено внимание при неспецифичен улцерозен колит, ако съществува вероятност за заплашваща перфорация, абсцес или друг вид пиогенна инфекция, дивертикулит, пресни чревни анастомози.

Хепатобилиарни ефекти

Високи дози кортикостероиди могат да предизвикат остър панкреатит.

Свързано с лекарството чернодробно увреждане, включително остър хепатит или повишаване на чернодробните ензими, може да възникне в резултат на циклична пулсова терапия с метилпреднизолон за интравенозно приложение (обикновено при начална доза ≥ 1 g/ден). Съобщават се редки случаи на хепатотоксичност. Времето до поява може да бъде няколко седмици или по-дълго. В мнозинството от съобщаваните случаи се наблюдава отшумяване на нежеланите събития след спиране на лечението. По тази причина е необходимо съответно проследяване.



Мускулно-скелетни ефекти

Съобщава се за остра миопатия при употреба на високи дози кортикостероиди, настъпваща най-често при пациенти с разстройства на невромускулната трансмисия (напр. миастения гравис) или при пациенти, получаващи едновременно невромускулни блокери (напр. панкуроний). Тази остра миопатия е генерализирана, като може да се включи очната и дихателната мускулатура и да доведе до квадрипареза. Може да настъпи повишение на креатинкиназата. Клиничното подобрене или възстановяване след спиране на кортикостероидите може да изисква седмици или години.

Остеопорозата е честа, но рядко разпознавана нежелана реакция, свързана с дългосрочното приложение на високи дози глюкокортикостероиди.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Кортикостероидите трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти с бъбречна недостатъчност.

Изследвания

Средни и високи дози хидрокортизон или кортизон могат да причинят повишаване на кръвното налягане, задръжка на сол и вода и повишена екскреция на калий. По-малко вероятно е тези ефекти да настъпят при синтетичните производни, с изключение на случаите, в които се прилагат високи дози. Може да се наложи ограничаване приема на сол и заместителен прием на калий. Всички кортикостероиди повишават екскрецията на калций.

Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции

Системните кортикостероиди не са показани и следователно не трябва да се използват за лечение на мозъчни травми. Едно многоцентрово проучване показва повишена смъртност на 2-рата седмица и 6-тия месец след нараняване при пациенти, на които е прилаган метилпреднизолон натриев сукцинат спрямо плацебо. Не е установена причинно-следствена връзка с лечението с метилпреднизолон натриев сукцинат.

Други

Тъй като усложненията от лечението с глюкокортикостероиди са зависими от големината на дозата и продължителността на лечението, за всеки отделен случай трябва да се вземе решение за дозата и продължителността на терапията и дали да се използва ежедневна или алтернираща терапия въз основа на отношението полза/риск.

За овладяване на съответното състояние трябва да се прилага най-ниската възможна доза, а когато е възможно намаляване на дозата, то трябва да става постепенно.

Аспиринът и нестероидните противовъзпалителни средства трябва да се прилагат внимателно в съчетание с кортикостероиди.

Съобщава се за феохромоцитомна криза след приложение на системни кортикостероиди, която може да бъде фатална. На пациенти с подозиран или установен феохромоцитом кортикостероиди трябва да се прилагат само след съответна оценка на съотношението полза/риск.

Очаква се едновременното лечение с инхибитори на СYP3A, включително продукти, съдържащи кобицистат, да увеличи риска от системни кортикостероидни нежелани реакции. Комбинирането трябва да се избягва, освен ако ползата надхвърля повишения риск от системни кортикостероидни нежелани реакции, при което пациентите трябва да бъдат проследявани за системни кортикостероидни нежелани реакции (вж. точка 4.5).

Педиатрична популация

Растежът и развитието на новородени и деца, подложени на продължителна кортикостероидна терапия трябва да се проследява внимателно.



Растежът при деца, приемащи глюкокортикостероидна терапия продължително време в дневна доза, разделена в няколко приема може да бъде потиснат и прилагането на тази дозова схема трябва да става само при най-спешните състояния. При алтернираща терапия през ден обикновено се избягва или минимизира тази нежелана реакция.

Кърмачета и деца на продължителна кортикостероидна терапия са с особено висок риск от повишено вътречерепно налягане.

Високи дози кортикостероиди могат да доведат до панкреатит при деца.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Метилпреднизолон е субстрат на цитохром Р450 ензимната система (CYP) и основно се метаболизира чрез CYP3A4 ензимите. CYP3A4 е доминиращият и в най-голямо количество ензим от най-многобройната CYP подгрупа в черния дроб на възрастни хора. Той катализира 6 β -хидроксилирането на стероидите, основният метаболитен етап във фаза 1, както за ендогенните, така и за синтетичните кортикостероиди. Много други субстанции също са субстрати на CYP3A4, като за някои от тях (както и други лекарства) е установено, че променят глюкокортикоидния метаболизъм чрез индукция или инхибиране на CYP3A4 ензимите.

CYP3A4 инхибитори - лекарствата, които инхибират CYP3A4 активността, обикновено понижават чернодробния клирънс и повишават плазмената концентрация на лекарствата-субстрати на CYP3A4, като например метилпреднизолон. В присъствието на CYP3A4 инхибитор може да е необходимо титриране на дозировката на метилпреднизолон, за да се избегне стероидна токсичност.

CYP3A4 индуктори - лекарствата, индуциращи активността на CYP3A4, обикновено повишават чернодробния клирънс, което има като резултат понижени плазмени концентрации на лекарствата субстрати на CYP3A4. Съвместното прилагане може да изисква повишаване на дозировката на метилпреднизолон, за да се постигне желания резултат.

CYP3A4 субстрати - в присъствието на друг субстрат на CYP3A4, чернодробният клирънс на метилпреднизолон може да бъде повлиян, като това налага необходимите корекции в дозата. Възможно е нежеланите реакции, свързани със самостоятелната употреба на двете лекарства, да е вероятно да настъпят при съвместното им приложение.

Ефекти, които не са медирани от CYP3A4 - други взаимодействия и ефекти, които настъпват при метилпреднизолон са описани в таблица 2.

Най-чести и/или клинично значими лекарствени взаимодействия или ефекти на метилпреднизолон.



Лекарствен клас или тип -Лекарство или субстанция	Взаимодействие или ефект
Антибактериални продукти -Изониазид	CYP3A4 инхибитор. В допълнение метилпреднизолон може да увеличи степента на ацетилиране и клирънса на изониазид.
Антибиотици, противотуберкулозни продукти -Рифампицин	CYP3A4 индуктор
Антикоагуланти (перорални)	Ефектът на метилпреднизолон върху пероралните антикоагуланти е вариабилен. Има съобщения за засилени, както и за отслабени ефекти на антикоагулантите при едновременното прилагане с кортикостероиди. По тази причина коагулационните показатели трябва да бъдат проследявани, за да се поддържат желаните антикоагулантни ефекти.
Антиконвулсанти -Карбамазепин	CYP3A4 индуктор (и субстрат)
Антиконвулсанти -Фенобарбитал -Фенитоин	CYP3A4 индуктор
Антихолинергични продукти -Невромускулни блокери	Кортикостероидите могат да повлияят на антихолинергичните продукти. 1) При едновременното прилагане на високи дози кортикостероиди и антихолинергични продукти, като например невромускулни блокери, се съобщава за случаи на остра миопатия (вж. точка 4.4). 2) При пациенти, приемащи кортикостероиди, се наблюдава антагонизъм на невромускулно блокиращите ефекти на панкуроний и векуроний. Това взаимодействие може да се очаква при всички компетитивни невромускулни блокери.
Антихолинестеразни продукти	Стероидите може да намалят ефекта на антихолинестеразните средства при миастения гравис.
Антидиабетни продукти	Кортикостероидите могат да повишат кръвната захар и по тази причина може да се налага корекция на дозата на антидиабетните лекарства.
Антиеметици -Апрепитант -Фосапрепитант	CYP3A4 инхибитори (и субстрати)
Противогъбични -Итраконазол -Кетоконазол	CYP3A4 инхибитори (и субстрати)
Противовирусни - HIV-протеазни инхибитори	CYP3A4 инхибитори (и субстрати) 1) Протеазни инхибитори, като индинавир и ритонавир, могат да повишат плазмените концентрации на кортикостероидите. 2) Кортикостероидите може да индуцират метаболизма на HIV-протеазните инхибитори, което да доведе до понижени плазмени



	концентрации.
„Фармакокинетични усилватели“ -Кобицистат	CYP3A4 инхибитори
Ароматазни инхибитори -Аминоглутетимид	Аминоглутетимид-индуцираната надбъбречна супресия може да обостри ендокринните промени, предизвикани от продължително лечение с глюкокортикоиди.
Калциеви антагонисти -Дилтиазем	CYP3A4 инхибитор (и субстрат)
Контрацептиви (перорални) - Етинилестрадиол/ норетиндрон	CYP3A4 инхибитор (и субстрат)
Сок от грейпфрут	CYP3A4 инхибитор
Имуносупресори - Циклоспорин	CYP3A4 инхибитор (и субстрат) 1) Взаимно инхибиране на метаболизма настъпва при едновременно прилагане на циклоспорин и метилпреднизолон, като това може да повиши плазмените концентрации на всяко едно или и на двете лекарства. По тази причина е възможно нежеланите реакции, свързани с прилагането на всяко от лекарствата поотделно, да е по-вероятно да настъпят при едновременното им приложение. 2) При едновременното прилагане на метилпреднизолон и циклоспорин има съобщения за гърчове.
Имуносупресори - Циклофосфамид - Такролимус	CYP3A4 субстрат
Макролиди -Кларитромицин -Еритромицин	CYP3A4 инхибитор (и субстрат)
Макролиди -Тролеандомицин	CYP3A4 инхибитор
НСПВС (нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства) -Високи дози аспирин (ацетилсалицилова киселина)	1) Може се повиши рискът от стомашно-чревна кървене и улцерации при едновременно прилагане на кортикостероиди и НСПВС. 2) Метилпреднизолон може да повиши клирънса на високи дози аспирин, което може да доведе до понижени серумни нива на салицилатите. Спирането на лечението с метилпреднизолон може да предизвика повишени серумни нива на салицилатите, което би могло да доведе до повишен риск от салицилатна токсичност
Продукти, намаляващи количеството на калия	При едновременно прилагане на кортикостероиди с продукти, намаляващи количеството на калия (напр. диуретици, ацетазоламид, карбеноксолон), е необходимо пациентите да се мониторират внимателно за развитие на хипокалиемия. Рискът от хипокалиемия е повишен също така и при едновременно прилагане на кортикостероиди с амфотерицин В, ксантени или β_2 -агонисти.



4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Проучвания при животни са показали, че приложени върху майчиния организъм във високи дози, кортикостероидите могат да предизвикат малформации на плода. Въпреки това, когато се прилагат при бременни жени кортикостероидите изглежда не причиняват вродени аномалии.

Въпреки всичко, тъй като проучванията при хора не могат да изключат възможността от увреждане, метилпреднизолон натриев сукцинат трябва да се използва по време на бременност само при доказана необходимост.

Някои кортикостероиди преминават лесно през плацентата. Според едно ретроспективно проучване жени, приемали кортикостероиди по време на бременността си, по-често раждат деца с ниско за гестационната си възраст тегло.

Въпреки, че неонаталната надбъбречна недостатъчност се среща рядко при новородени, изложените на високи дози кортикостероиди *in utero* деца трябва да бъдат внимателно наблюдавани и оценявани за белези на надбъбречна недостатъчност.

Не са известни ефекти на кортикостероидите върху родовата дейност или изгонването на плода. Наблюдавана е поява на катаракта при деца, родени от майки, лекувани продължително време с кортикостероиди по време на бременността.

Кърмене

Кортикостероидите се екскретират в майчиното мляко.

Кортикостероидите, проникнали в кърмата, могат да потиснат растежа и да нарушат ендогенната продукция на глюкокортикоиди при кърмачета. Тъй като при хора не са провеждани съответни репродуктивни проучвания с глюкокортикостероиди, тези лекарства трябва да бъдат прилагани на майки-кърмачки, само ако ползите от терапията превъзхождат потенциалните рискове за детето.

Фертилитет

Данните от проучвания при животни не са достатъчни по отношение на фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Метилпреднизолон Софарма не повлиява или повлиява пренебрежимо малко способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции са изброени по-долу по система орган-клас на MedDRA и по честота.

Честотите са дефинирани като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).



Системо-органен клас	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфестации	Опортюнистична инфекция, инфекция
Нарушения на кръвта и лимфната система	Левкоцитоза
Нарушения на имунната система	Лекарствена свръхчувствителност (включително анафилактична реакция и анафилактоидна реакция)
Нарушения на ендокринната система	Синдром на Cushing, хипопитуитаризъм, стероиден синдром на отнемане
Нарушения на метаболизма и храненето	Задръжка на натрий, задръжка на течности, хипокалиемична алкалоза, дислипидемия, нарушен глюкозен толеранс, повишена нужда от инсулин (или перорални хипогликемични средства при диабетици), отрицателен азотен баланс (в резултат от белтъчен катаболизъм), повишени стойности на урея, повишен апетит (който може да доведе до наддаване на тегло), епидурална липоматоза
Психични нарушения	Афективно разстройство (вкл. депресия, еуфория, афективна лабилност, лекарствена зависимост, суицидни мисли), психотично разстройство (вкл. мания, делюзии, халюцинации и шизофрения), ментално разстройство, личностни промени, объркване, тревожност, промени в настроението, абнормно поведение, безсъние, раздразнителност
Нарушения на нервната система	Повишено вътречерепно налягане (с оток на папилата - доброкачествена интракраниална хипертония), гърчове, амнезия, когнитивно нарушение, замаяност, главоболие
Нарушения на очите	Хориоретинопатия, катаракта, глаукома, екзофталм
Нарушения на ухото и лабиринта	Вертиго
Сърдечни нарушения	Застойна сърдечна недостатъчност (при предразположени пациенти), аритмия
Съдови нарушения	Тромботични инциденти, хипертония, хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Белодробен емболизъм, хълцане
Стомашно-чревни нарушения	Пептична язва (с възможна перфорация на пептична язва и кръвоизлив от пептична язва), чревна перфорация, стомашен кръвоизлив, панкреатит, перитонит, улцерозен езофагит, езофагит, подуване на корема, коремна болка, диария, диспепсия, гадене
Хепатобилиарни нарушения	Хепатит*, повишаване на чернодробните ензими
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Ангиедем, периферен едем, хирзутизъм, петехии, екхимози, кожна атрофия, еритема, хиперхидроза, стрии по кожата, сърбеж, обрив, уртикария, акне, кожна хипопигментация
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулна слабост, миалгия, миопатия, мускулна атрофия, остеопороза, остеонекроза, патологична фрактура, невропатична артропатия, артралгия, забавяне на растежа



Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нередовна менструация
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Нарушено заздравяване на рани, умора, неразположение, реакция на мястото на инжектиране
Изследвания	Повишен калций в урината, понижен калий в кръвта, потискане на реакцията към кожни тестове**
Наранявания,отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Спинална компресионна фрактура, руптура на сухожилие

*Има съобщения за хепатит при интравенозно приложение (вж. точка 4.4).

**Не е предпочитан MedDRA термин

Следните нежелани реакции се съобщават при **противопоказаните интратекален и епидурален пътища на въвеждане**: арахноидит, функционално стомашно-чревно нарушение/нарушена функция на пикочния мехур, главоболие, менингит, парепареза/параплегия, гърчове, сетивни нарушения. Честотата на тези нежелани реакции не е известна.

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 28903417, уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Няма клиничен синдром, съответстващ на остро предозиране с кортикостероиди. Съобщенията за остра токсичност и/или смърт в следствие на предозиране с кортикостероиди са редки. В случай на предозиране няма специфичен антидот, лечението е поддържащо и симптоматично. Метилпреднизолон подлежи на диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: кортикостероиди за системно приложение. Глюкокортикоиди, АТС код: N02AB04

Метилпреднизолон е синтетично производно на преднизолон. Притежава мощно противовъзпалително, противоалергично и имunosупресивно действие. Притежава по-силно изразени глюкокортикоидни ефекти от преднизолон и в същото време по-слабо повлиява минералния обмен. Проявява по-слабо катаболно и психотропно действие. По-слабо повлиява ендокринната система. От молекулните механизми на фармакологичното действие на метилпреднизолон по-важните са: стимулиране продукцията на протеини, които потискат фосфолипаза A2, респективно освобождаването на арахидонова киселина и синтеза на редица медиатори на възпалителния процес; потискане механизма на адхезия на неутрофилните клетки към ендотела; инхибиране на пролиферацията на макрофагите, лимфоцитите и на антиген-представящите клетки; блокиране продукцията на интерлевкин 2; потискане синтеза на инхибиторния фактор на левкоцитната миграция и др.

Притежава изразен ефект върху метаболизма: намалява синтеза и усилюва разграждането на протеини в мускулните клетки, усилюва синтеза на белтъци в черния дроб, синтеза на мастни киселини и триглицериди, стимулира гликонеогенезата, повишава съдържанието на гликоген в черния дроб и мускулите, нарушава минерализирането на костната тъкан.



5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция. Установено е, че степента на абсорбция на свободния метилпреднизолон след интрамускулно и интравенозно приложение е еквивалентна и значително по-голяма от тази след приложение на перорален разтвор и перорални таблетки метилпреднизолон. Тъй като степента на абсорбиране на метилпреднизолон след интрамускулно и интравенозно приложение е еквивалентна, въпреки по-голямото количество хемисукцинатен естер, достигащ до общата циркулация след интравенозно приложение, изглежда естерът се конвертира в тъканите след интрамускулно инжектиране с последваща абсорбция като свободен метилпреднизолон. Плазмените концентрации на метилпреднизолон са измерени чрез HPLC анализ. След доза на метилпреднизолон натриев сукцинат от 40 mg интрамускулно, приложена на 14 здрави доброволци от мъжки пол, средната пикова концентрация от 454 ng/ml е достигната за 1 час. След 12 часа плазмената концентрация на метилпреднизолон намалява до 31,9 ng/ml. 18 часа след прилагане на дозата не се открива метилпреднизолон. На базата на AUC (площта под кривата концентрация/време - показател за тоталната лекарствена абсорбция) е установено, че интрамускулно приложеният метилпреднизолон натриев сукцинат е еквивалентен на същата доза, приложена интравенозно.

Разпределение. Свързва се с плазмените протеини, основно с глобулини и в по-ниска степен с албумини.

Биотрансформация. Метаболизира се главно в черния дроб и по-малка степен в бъбреците. Резултати от проучване показват, че натриево-сукцинатният естер на метилпреднизолон бързо и в голяма степен се превръща в активната молекула метилпреднизолон след всички начини на приложение.

Елиминиране. Метаболитите му се екскретират предимно през бъбреците. Елиминационният полуживот е от 2,4 до 3,5 часа при нормални възрастни доброволци, независимо от начина на приложение.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При опити с животни след венозно приложение метилпреднизолон показва ниска токсичност. Острата LD₅₀ интравенозно при плъхове и мишки е 650, респективно 770 mg/kg телесно тегло. Изследването на тератогенния ефект при плъхове показва, че високите дози кортикостероиди предизвикват фетални уродства, но метилпреднизолон показва минимален тератогенен риск. Липсват данни, които показват, че глюкокортикоидите са канцерогенни, мутагенни или увреждат фертилитета.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах за инжекционен разтвор:

Динатриев хидрогенфосфат дихидрат

Натриев дихидрогенфосфат монохидрат

Разтворител Стерилизирана вода за инъекции:

Вода за инъекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти в една спринцовка, с изключение на посочените в точка 6.6.

Препоръчително е прилагането на метилпреднизолон натриев сукцинат да се извършва отделно от други вещества, които се прилагат чрез интравенозен път на въвеждане, с оглед избягването на проблеми със съвместимостта и стабилността. Лекарствата, между които съществува физическа несъвместимост в разтвор с метилпреднизолон натриев сукцинат, включват, но не се изчерпват с:



алопуринол натрий, доксапрамов хидрохлорид, тигециклин, калциев глюконат, векурониев бромид, рокурониев бромид, цизатракуриумов бромид, гликопиролат, пропофол.

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

В оригиналната опаковка, на защитено от светлина място, при температура под 25°C.
Да не се замразява.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Ампули от безцветно стъкло с прах за инжекционен разтвор, с маркировка за отваряне на ампулата – цветна точка, заедно с ампули с разтворител и листовка в картонена кутия.

Метилпреднизолон Софарма	6,31 mg	15,78 mg	40 mg	125 mg	250 mg
	Прах за инжекционен разтвор				
Брой ампули	5; 10	5; 10	10	5	5
	Разтворител				
Брой ампули	5; 10 (1 ml)	5; 10 (1 ml)	10 (1 ml)	5 (2 ml)	5 (5 ml)

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

Приготвяне на разтвора

Към ампулата с прах за инжекционен разтвор се прибавя приложеният в комплекта разтворител от втората ампула. Ако продуктът се прилага инфузионно, така приготвеният разтвор се прибавя към различно количество инфузионен разтвор – 5% декстроза, изотоничен физиологичен разтвор или 5% декстроза в изотоничен физиологичен разтвор.

Преди приложението на продукта да се проверява цвета и бистротата на разтвора за парентерално приложение.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

СОФАРМА АД

ул. Илиенско шосе 16, 1220 София, България

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Метилпреднизолон Софарма 6,31 mg - 20010951
Метилпреднизолон Софарма 15,78 mg - 20010952
Метилпреднизолон Софарма 40 mg - 20010953
Метилпреднизолон Софарма 125 mg - 20010954
Метилпреднизолон Софарма 250 mg - 20010955



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

25.09.2001/12.04.2007/11.06.2012

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Май, 2017 г.

