

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Diptivil 50 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține vildagliptin 50 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat conține lactoză 48 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate rotunde, plate, cu margini teșite, de culoare albă până la aproape albă (diametru de aproximativ 8 mm), marcate cu „M” pe o față și cu „V11” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Vildagliptin este indicat ca terapie asociată la dietă și exerciții fizice pentru a îmbunătăți controlul glicemic la adulții cu diabet zaharat de tip 2:

- ca monoterapie la pacienții la care metforminul este inadecvat din cauza contraindicațiilor sau intoleranței.
- în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat, inclusiv insulina, atunci când acestea nu asigură un control glicemic adecvat (vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.1 pentru datele disponibile despre diferite combinații).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Când se utilizează în monoterapie, în asociere cu metformin, în combinație cu tiazolidindionă, în combinație cu metformină și o sulfoniluree sau în combinație cu insulină (cu sau fără metformină), doza zilnică recomandată de vildagliptin este de 100 mg, administrată ca o doză de 50 mg dimineața și o doză de 50 mg seara.

Când se utilizează în dublă asociere cu o sulfoniluree, doza recomandată de vildagliptin este de 50 mg administrată o dată pe zi dimineața. La această populație de pacienți, doza zilnică de vildagliptin de 100 mg nu s-a dovedit mai eficace decât doza de vildagliptin de 50 mg administrată o dată pe zi.

Atunci când se utilizează în asociere cu o sulfoniluree, poate fi avută în vedere o doză mai mică de sulfoniluree pentru a reduce riscul apariției hipoglicemiei.

Nu se recomandă doze mai mari de 100 mg.

În cazul în care se omite o doză de Diptivil, aceasta trebuie administrată imediat ce pacientul își amintește. Nu trebuie administrată o doză dublă în aceeași zi.

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea vildagliptinei ca tratament oral triplu în asociere cu metformină și o tiazolidindionă.

Informații suplimentare privind populațiile speciale

Vârstnici (≥ 65 ani)

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vezi și pct. 5.1 și 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei ≥ 50 ml/minut). La pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă sau cu boală renală în stadiu terminal (BRST), doza recomandată de Diptivil este de 50 mg administrată o dată pe zi (vezi și pct. 4.4, 5.1. și 5.2).

Insuficiență hepatică

Diptivil nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică, inclusiv la pacienții cu valori pretratament ale alanin aminotransferazei (ALT) sau aspartat aminotransferazei (AST) > 3x limita superioară a valorii normale (LSVN) (vezi și pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Diptivil nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani). Siguranța și eficacitatea la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani) nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date (vezi și pct. 5.1).

Mod de administrare

Administrare orală.

Diptivil poate fi administrat împreună cu sau fără alimente (vezi și pct. 5.2).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre componentele enumerate la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generalități

Diptivil nu este un substitut al insulinei la pacienții dependenți de insulină. Diptivil nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

Insuficiență renală

Există experiență limitată în rândul pacienților cu BRST care efectuează hemodializă. Prin urmare, Diptivil trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți (vezi și pct. 4.2, 5.1 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Diptivil nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică, inclusiv la pacienții cu valori pretratament ale ALT sau AST > 3x LSVN (vezi și pct. 4.2 și 5.2).

Monitorizarea enzimelor hepatice

Au fost raportate rare cazuri de disfuncție hepatică (inclusiv hepatită). În aceste cazuri, pacienții au fost, în general, asimptomatici, fără sechele clinice și valorile testelor funcției hepatice au revenit la normal după întreruperea tratamentului. Testele funcției hepatice trebuie efectuate înainte de inițierea tratamentului cu Diptivil pentru a cunoaște valorile inițiale ale pacienților. În timpul tratamentului cu Diptivil funcția hepatică trebuie monitorizată la intervale de trei luni în primul an și periodic după

aceea. Pacienții care dezvoltă valori crescute ale transaminazelor trebuie monitorizați printr-o a doua evaluare a funcției hepatice pentru a confirma rezultatul și trebuie monitorizați ulterior prin teste frecvente ale funcției hepatice până la revenirea la normal a valorii(lor) crescute. În cazul în care persistă o creștere a valorilor AST sau ALT de 3x LSVN sau mai mare, se recomandă întreruperea tratamentului cu Diptivil.

Pacienții care dezvoltă icter sau alte semne sugestive de disfuncție hepatică trebuie să întrerupă administrarea Diptivil.

După renunțarea la tratamentul cu Diptivil și normalizarea valorilor testelor funcției hepatice, tratamentul cu Diptivil nu trebuie reinițiat.

Insuficiență cardiacă

Un studiu clinic cu vildagliptin la pacienți din cadrul New York Heart Association (NYHA), cu clasa funcțională I-III, a evidențiat faptul că tratamentul cu vildagliptin nu a fost asociat cu modificarea funcției ventriculului stâng sau cu agravarea insuficienței cardiace congestive preexistente (ICC) comparativ cu placebo. Experiența clinică la pacienții cu clasa funcțională NYHA III tratați cu vildagliptin este încă limitată, iar rezultatele sunt neconcludente (vezi pct. 5.1).

Nu există experiență privind utilizarea de vildagliptin în cadrul studiilor clinice la pacienți cu clasa funcțională NYHA IV și, prin urmare, nu se recomandă utilizarea la acești pacienți.

Boli cutanate

În cadrul studiilor non-clinice toxicologice, la nivelul extremităților maimuțelor, s-a raportat apariția de leziuni cutanate, incluzând pustule și ulceratii (vezi pct. 5.3). Deși nu a fost observată o incidență crescută a leziunilor cutanate în studiile clinice, există experiență limitată la pacienții cu complicații cutanate diabetice. Cu toate acestea, au existat raportări după punerea pe piață privind apariția leziunilor cutanate buloase și exfoliative.

Astfel, în conduita de îngrijire a pacientului cu diabet zaharat, se recomandă menținerea monitorizării bolilor cutanate, cum sunt pustulele sau ulceratia.

Pancreatită acută

Administrarea de vildagliptin a fost asociată cu riscul apariției pancreatitei acute. Pacienții trebuie informați cu privire la simptomul caracteristic al pancreatitei acute.

Dacă se suspectează pancreatita, tratamentul cu vildagliptin trebuie întrerupt; dacă se confirmă diagnosticul de pancreatită acută, tratamentul cu vildagliptin nu trebuie reluat. Trebuie acordată atenție pacienților cu antecedente de pancreatită acută.

Hipoglicemie

Se cunoaște că administrarea de sulfoniluree determină hipoglicemie. La pacienții cărora li se administrează vildagliptin în asociere cu o sulfoniluree poate exista riscul apariției hipoglicemiei. Prin urmare, poate fi avută în vedere o doză mai mică de sulfoniluree pentru a reduce riscul apariției hipoglicemiei.

Excipienți

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Vildagliptina are un potențial mic de interacțiuni cu medicamentele administrate concomitent. Deoarece vildagliptina nu este un substrat enzimatic al citocromului P (CYP) 450 și nu inhibă sau induce enzimele CYP 450, nu este probabilă interacțiunea acestuia cu substanțe active care sunt substraturi, inhibitori sau inductori ai acestor enzime.

Asocierea cu pioglitazonă, metformină și gliburidă

Rezultatele studiilor efectuate asupra acestor antidiabetice cu administrare orală nu au indicat interacțiuni farmacocinetice relevante din punct de vedere clinic.

Digoxină (substrat Pgp), warfarină (substrat CYP2C9)

Studiile clinice efectuate la subiecți sănătoși nu au indicat interacțiuni farmacocinetice relevante din punct de vedere clinic. Cu toate acestea, acest lucru nu a fost stabilit în rândul populației țintă.

Asocierea cu amlodipină, ramipril, valsartan sau simvastatină

La subiecți sănătoși, au fost efectuate studii privind interacțiunile cu alte medicamente, cu amlodipină, ramipril, valsartan și simvastatină. În aceste studii, nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice relevante din punct de vedere clinic în urma administrării concomitente cu vildagliptin.

Administrarea concomitentă cu inhibitori ai ECA

Poate apărea un risc crescut de apariție a angioedemului la pacienții care utilizează concomitent inhibitori ai ECA (vezi pct. 4.8).

Similar altor medicamente antidiabetice cu administrare orală, efectul hipoglicemic al vildagliptinei poate fi redus de anumite substanțe active, incluzând tiazide, corticosteroizi, medicamente tiroidiene și simpatomimetice.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea vildagliptinei la femeile gravide. Studiile la animal au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere la doze mari (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Datorită lipsei de date la om, Diptivil nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă vildagliptina se excretă în laptele uman. Studiile la animal au indicat excreția vildagliptinei în lapte. Diptivil nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii pentru Diptivil privind efectul asupra fertilității la om (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții care prezintă amețală, ca reacție adversă, trebuie să evite conducerea de vehicule sau folosirea de utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Datele de siguranță au fost obținute de la un total de 5451 de pacienți expuși la vildagliptin la o doză zilnică de 100 mg (50 mg de două ori pe zi) în studii randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, cu o durată de cel puțin 12 săptămâni. Dintre acești pacienți, 4622 pacienți au primit vildagliptin în monoterapie și 829 pacienți au primit placebo.

Majoritatea reacțiilor adverse din aceste studii au fost ușoare și tranzitorii, nefiind necesar întreruperea tratamentului. Nu a fost găsită nicio asociere între reacțiile adverse și vârsta, etnia, durata expunerii sau doza zilnică. S-a raportat hipoglicemie la pacienții cărora li s-a administrat vildagliptin concomitent cu sulfoniluree și insulină. Riscul de pancreatită acută a fost raportat la utilizarea vildagliptinului (vezi pct. 4.4).

Lista reacțiilor adverse prezentate sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate la pacienți cărora li s-a administrat vildagliptin în cadrul studiilor dublu-orb în monoterapie și tratament adjuvant sunt enumerate mai jos, pentru fiecare indicație, pe clase de aparate, sisteme și organe și după frecvența absolută. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1 Reacții adverse raportate la pacienții cărora li s-a administrat vildagliptin în monoterapie sau ca terapie suplimentară în studii clinice controlate și în experiența de după punerea pe piață

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență
Infecții și infestări	
Nazofaringită	Foarte frecvente
Infecții ale tractului respirator superior	Frecvente
Tulburări de metabolism și nutriție	
Hipoglicemie	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	
Amețeală	Frecvente
Dureri de cap	Frecvente
Tremor	Frecvente
Tulburări oculare	
Vedere încețoșată	Frecvente
Tulburări gastrointestinale	
Constipație	Frecvente
Greață	Frecvente
Boli de reflux gastro esofagian	Frecvente
Diaree	Frecvente
Abdominal pain, including upper	Frecvente
Stare de vomă	Frecvente
Flatulență	Mai puțin frecvente
Pancreatită	Rare
Tulburări hepatobiliare	
Hepatită	Cu frecvență necunoscută *
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat	
Hiperhidroză	Frecvente
Mâncărimi	Frecvente
Prurit	Frecvente
Dermatită	Frecvente
Urticarie	Mai puțin frecvente
Leziuni cutanate exfoliative și buloase, inclusiv pemfigoid bulos	Cu frecvență necunoscută *
Vasculită cutanată	Cu frecvență necunoscută*
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Atralgie	Frecvente
Mialgie	Frecvente
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Disfuncție erectilă	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Astenia	Frecvente
Edem periferic	Frecvente
Oboseală	Mai puțin frecvente
Furnicături	Mai puțin frecvente

Investigații	
Teste anormale ale funcției hepatice	Mai puțin frecvente
Creștere în greutate	Mai puțin frecvente
*Bazată pe experiența post punere pe piață.	

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Insuficiență hepatică

Au fost raportate cazuri rare de disfuncție hepatică (inclusiv hepatită). În aceste cazuri, pacienții au fost în general asimptomatici, fără sechele clinice, iar funcția hepatică a revenit la normal după întreruperea tratamentului. În datele din studiile controlate cu monoterapie și terapie suplimentară cu o durată de până la 24 de săptămâni, incidența creșterilor ALT sau AST $\geq 3 \times$ LSN (clasificată ca prezentă la cel puțin 2 măsurători consecutive sau la vizita finală în timpul tratamentului) a fost de 0,2 %, 0,3% și 0,2% pentru vildagliptin 50 mg o dată pe zi, vildagliptin 50 mg de două ori pe zi și, respectiv, toți comparatorii. Aceste creșteri ale transaminazelor au fost în general asimptomatice, de natură neprogresivă și nu sunt asociate cu colestază sau icter.

Angioedem

Au fost raportate cazuri rare de angioedem la vildagliptin cu o rată similară cu cea a grupului de control. O proporție mai mare de cazuri a fost raportată când vildagliptinul a fost administrat în asociere cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (inhibitorul ECA). Majoritatea evenimentelor au fost ușoare ca severitate și s-au rezolvat cu tratamentul continuu cu vildagliptin

Hipoglicemie

Hipoglicemia a fost mai puțin frecventă când vildagliptin (0,4%) a fost utilizat ca monoterapie în studii comparative controlate de monoterapie cu un comparator activ sau placebo (0,2%). Nu au fost raportate evenimente severe sau grave de hipoglicemie. Când a fost utilizat ca adjuvant la metformină, hipoglicemia a apărut la 1% dintre pacienții tratați cu vildagliptin și la 0,4% dintre pacienții tratați cu placebo. Când a fost adăugată pioglitazonă, hipoglicemia a apărut la 0,6% dintre pacienții tratați cu vildagliptin și la 1,9% dintre pacienții tratați cu placebo. Când s-a adăugat sulfoniluree, hipoglicemie a apărut la 1,2% dintre pacienții tratați cu vildagliptin și la 0,6% dintre pacienții tratați cu placebo. Când s-au adăugat sulfoniluree și metformină, hipoglicemie a apărut la 5,1% dintre pacienții tratați cu vildagliptin și la 1,9% dintre pacienții tratați cu placebo. La pacienții care au luat vildagliptin în asociere cu insulină, incidența hipoglicemiei a fost de 14% pentru vildagliptin și de 16% pentru placebo.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Informații privind supradozajul cu vildagliptin sunt limitate.

Simptome

Informațiile privind simptomele probabile ale supradozajului au fost preluate dintr-un studiu de tolerabilitate la doze crescute realizat la subiecți sănătoși cărora li s-a administrat vildagliptin timp de 10 zile. La doze de 400 mg, au existat trei cazuri de dureri musculare și cazuri individuale de parestezie ușoară și trecătoare, febră, edem și o creștere temporară a valorilor lipazei. La doze de 600 mg, un subiect a prezentat edem la picioare și mâini și creșteri ale valorilor creatin-fosfokinazei (CPK), aspartat-aminotransferazei (AST), proteinei C-reactive (PCR) și ale valorilor mioglobinei. Alți trei subiecți au prezentat edem la nivelul picioarelor, cu parestezie în două cazuri. Toate simptomele și

valorile anormale ale analizelor de laborator au dispărut fără tratament după întreruperea medicamentului din cadrul studiului.

Tratament

În cazul unui supradozaj se recomandă tratament de susținere. Vildagliptina nu poate fi eliminată prin hemodializă. Cu toate acestea, principalul metabolit rezultat prin hidroliză (LAY 151) poate fi eliminat prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente utilizate pentru tratamentul diabetului, inhibitori ai dipeptidil-peptidazei 4 (DPP-4), codul ATC: A10BH02

Vildagliptina, membru al clasei de potențatori ai celulelor insulare, este un inhibitor puternic și selectiv al DPP-4.

Mecanism de acțiune

Administrarea de vildagliptin conduce la o inhibare rapidă și completă a activității DPP-4, determinând valori endogene crescute *à jeun* și postprandiale ale hormonilor de tip incretin GLP-1 („glucagon-like peptide 1”, peptidă de tipul glucagonului 1) și GIP („glucose-dependent insulintropic polypeptide”, polipeptidă insulintropică dependentă de glucoză).

Efecte farmacodinamice

Prin creșterea valorilor endogene ale acestor hormoni de tip incretin, vildagliptina crește sensibilitatea celulelor beta la glucoză, conducând la o secreție îmbunătățită de insulină dependentă de glucoză. Tratamentul cu vildagliptin 50-100 mg zilnic la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 a îmbunătățit semnificativ marker-ii funcției celulelor beta, incluzând HOMA- β („Homeostasis Model Assessment β ”, Modelul β de evaluare a homeostaziei), raportul dintre proinsulină și insulină și determinările responsivității celulelor beta în urma efectuării testului de toleranță orală cu determinări frecvente. La persoanele non-diabetice (cu valori glicemice normale), vildagliptina nu stimulează secreția de insulină și nu reduce valorile glucozei.

Prin creșterea valorilor endogene de GLP-1, vildagliptina crește sensibilitatea celulelor alfa la glucoză, determinând o mai mare secreție de glucagon adecvată glucozei.

Creșterea îmbunătățită a raportului insulină/glucagon în timpul hiperglicemiei datorită valorilor crescute ale hormonilor de tip incretin determină o scădere a producerii de glucoză hepatică *à jeun* și postprandiale, conducând la o valoare redusă a glicemiei.

În timpul tratamentului cu vildagliptin nu se observă efectul cunoscut de întârziere a golirii conținutului gastric determinat de valorile crescute de GLP-1.

Siguranță și eficacitate clinică

Peste 15000 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 au participat la studii clinice dublu-orb, controlate cu placebo sau tratament activ, cu o durată de tratament de peste 2 ani. În cadrul acestor studii, vildagliptina a fost administrată unui număr de peste 9000 de pacienți în doze zilnice de 50 mg o dată pe zi, 50 mg de două ori pe zi sau 100 mg o dată pe zi. Peste 5000 de pacienți bărbați și peste 4000 de pacienți femei li s-a administrat vildagliptin 50 mg o dată pe zi sau 100 mg zilnic. Peste 1900 de pacienți cărora li s-a administrat vildagliptin 50 mg o dată pe zi sau 100 mg zilnic au avut vârsta ≥ 65 de ani. În cadrul acestor studii, vildagliptina a fost administrată ca monoterapie la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 care nu mai utilizaseră medicamente sau în asociere la pacienți cu diabet necontrolat în mod adecvat de alte medicamente antidiabetice.

În general, vildagliptina a ameliorat controlul glicemic când a fost administrată ca monoterapie sau când a fost utilizată în asociere cu metformină, o sulfoniluree și o tiazolidindionă, fapt demonstrat de reducerile relevante din punct de vedere clinic ale HbA1c la sfârșitul studiului față de valoarea inițială (vezi tabelul 2).

În studiile clinice, gradul de reducere al HbA1c datorat vildagliptinei a fost mai mare la pacienții cu valoarea inițială a HbA1c mai mare.

Într-un studiu controlat dublu-orb cu durata de 52 săptămâni, vildagliptina (50 mg de două ori pe zi) a redus valoarea inițială a HbA1c cu -1% față de -1,6% în cazul metforminei (stabilită treptat la 2 g pe zi), neobținându-se non-inferioritatea statistică. Pacienții tratați cu vildagliptin au raportat incidențe semnificativ mai mici ale reacțiilor adverse gastro-intestinale, comparativ cu cei tratați cu metformină.

Într-un studiu controlat dublu-orb cu durata de 24 săptămâni, vildagliptina (50 mg de două ori pe zi) a fost comparată cu rosiglitazonă (8 mg o dată pe zi). Reducerile medii au fost de -1,20% pentru vildagliptin și de -1,48% pentru rosiglitazonă la pacienții cu o valoarea medie inițială a HbA1c de 8,7%. Pacienții tratați cu rosiglitazonă au prezentat o creștere medie în greutate (+1,6 kg), în timp ce pacienții tratați cu vildagliptin nu au prezentat creșteri în greutate (-0,3 kg). Incidența edemului periferic a fost mai mică în grupul tratat cu vildagliptin, comparativ cu grupul tratat cu rosiglitazonă (2,1% comparativ cu, respectiv 4,1%).

Într-un studiu clinic cu durată de 2 ani, administrarea de vildagliptin (50 mg de două ori pe zi) a fost comparată cu administrarea de gliclazidă (până la 320 mg/zi). După doi ani, reducerea medie a valorii HbA1c a fost de -0,5% pentru vildagliptin și 0,6% pentru gliclazidă față de valoarea medie inițială HbA1c de 8,6%. Nu s-a atins non-inferioritate statistică. Vildagliptina a fost asociată cu mai puține evenimente hipoglicemice (0,7%) decât gliclazida (1,7%).

Într-un studiu de 24 săptămâni, vildagliptina (50 mg de două ori pe zi) a fost comparată cu pioglitazonă (30 mg o dată pe zi) la pacienți insuficient controlați cu tratamentul cu metformină (doza zilnică medie: 2020 mg). La pacienții cu valoarea inițială a HbA1c de 8,4%, reducerile medii ale HbA1c au fost de -0,9% cu vildagliptin adăugată la metformină și de -1,0% cu pioglitazonă adăugată la metformină. S-a observat o creștere medie a greutatei de +1,9 kg la pacienții care au primit pioglitazonă adăugată la metformină comparativ cu +0,3 kg la pacienții care au primit vildagliptin adăugată la metformină.

Într-un studiu clinic cu durată de 2 ani, vildagliptina (50 mg de două ori pe zi) a fost comparată cu glimepiridă (până la 6 mg/zi - doza medie la 2 ani: 4,6 mg) la pacienți tratați cu metformină (doza zilnică medie: 1894 mg). După 1 an, reducerile medii ale HbA1c au fost de -0,4% cu vildagliptin administrat suplimentar metforminei și de -0,5% cu glimepiridă administrată suplimentar metforminei, față de o valoare inițială de HbA1c 7,3%. Modificările de greutate au fost de -0,2 kg la administrarea de vildagliptin comparativ cu +1,6 kg la administrarea de glimepiridă. Incidența hipoglicemiei a fost semnificativ mai mică în grupul tratat cu vildagliptin (1,7%) comparativ cu grupul tratat cu glimepiridă (16,2%). La sfârșitul studiului (2 ani), valoarea HbA1c a fost similară valorilor inițiale în ambele grupuri de tratament, dar modificările privind greutatea și hipoglicemia au fost menținute.

În cadrul unui studiu clinic cu durata de 52 de săptămâni, vildagliptina (50 mg de două ori pe zi) a fost comparată cu gliclazidă (doză medie zilnică: 229,5 mg) la pacienți controlați neadecvat cu metformină (doză inițială de metformină 1928 mg/zi). După un an, reducerile medii ale HbA1c au fost de -0,81% în cazul vildagliptinei adăugată tratamentului cu metformină (valoarea HbA1c la începutul tratamentului 8,4%) și de -0,85% în cazul gliclazidei adăugată tratamentului cu metformină (valoarea HbA1c la începutul tratamentului 8,5%); s-a obținut non-inferioritate statistică (95% ÎI -0,11 – 0,20). Modificările de greutate au fost de +0,1 kg în cazul administrării de vildagliptin, comparativ cu modificările de greutate de +1,4 kg în cazul administrării de gliclazidă.

În cadrul unui studiu clinic cu durata de 24 de săptămâni, a fost evaluată eficacitatea administrării în combinație de doze fixe de vildagliptin și metformină (doze crescute treptat la 50 mg/500 mg de două

ori pe zi sau 50 mg/1000 mg de două ori pe zi) ca tratament inițial la pacienții neexpuși la medicament. Combinația vildagliptin/metformină 50 mg/1000 mg de două ori pe zi a scăzut valoarea HbA1c cu -1,82%, combinația vildagliptin/metformină 50 mg/500 mg de două ori pe zi a scăzut cu -1,61%, metformină 1000 mg de două ori pe zi cu -1,36% și vildagliptin 50 mg de două ori pe zi a scăzut cu -1,09% față de valoarea medie a HbA1c de la începutul studiului de 8,6%. Scăderea HbA1c observată la pacienți cu o valoare inițială $\geq 10,0\%$ a fost mai mare.

A fost efectuat un studiu clinic, multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, cu durata de 24 de săptămâni pentru a evalua efectul tratamentului cu vildagliptin 50 mg administrat o dată pe zi comparativ cu placebo, la 515 pacienți cu diabet zaharat de tip II și insuficiență renală moderată (N= 294) sau insuficiență renală severă (N= 221). 68,8%, respectiv 80,5% dintre pacienții cu insuficiență renală moderată și severă au fost tratați cu insulină (doza medie zilnică de 56 unități, respectiv 51,6 unități) la momentul inițial. La pacienții cu insuficiență renală moderată, vildagliptina a redus semnificativ HbA1c comparativ cu placebo (diferență de -0,53%) față de valoarea inițială de 7,9%. La pacienții cu insuficiență renală severă, vildagliptina a redus semnificativ HbA1c comparativ cu placebo (diferență -0,56%) față de valoarea inițială de 7,7%.

A fost efectuat un studiu cu durata de 24 de săptămâni, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, la 318 pacienți pentru a evalua eficacitatea și siguranța utilizării vildagliptinei (50 mg de două ori pe zi) în asociere cu metformină (≥ 1500 mg zilnic) și glimepiridă (≥ 4 mg zilnic). Vildagliptina administrată în asociere cu metformină și glimepiridă a redus semnificativ HbA1c comparativ cu placebo. Scăderea medie ajustată de placebo de la valoarea inițială medie a HbA1c de 8,8% a fost de -0,76%.

A fost efectuat un studiu cu durata de 24 de săptămâni, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, la 449 pacienți pentru a evalua eficacitatea și siguranța utilizării vildagliptinei (50 mg de două ori pe zi) în asociere cu o doză dublă de insulină bazală sau premixată (doza zilnică medie 41 unități), cu administrarea concomitentă de metformină (N= 276) sau fără administrarea concomitentă de metformină (N= 173). Vildagliptina administrată în asociere cu insulină a redus semnificativ HbA1c comparativ cu placebo. În cadrul populației generale, scăderea medie ajustată de placebo de la valoarea inițială medie a HbA1c de 8,8% a fost de -0,72%. În cadrul subgrupurilor tratate cu insulină, cu sau fără administrarea concomitentă de metformină, scăderea medie ajustată de placebo de la valoarea inițială medie a HbA1c a fost de -0,63%, respectiv -0,84%. Incidența hipoglicemiei la populația generală a fost de 8,4% și 7,2% în grupele în care s-a administrat vildagliptin, respectiv placebo. Pacienții cărora li s-a administrat vildagliptin nu au prezentat luare în greutate (+0,2 kg), în timp ce pacienții la care s-a utilizat placebo au prezentat scădere în greutate (-0,7 kg).

În cadrul unui alt studiu cu durata de 24 de săptămâni, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 mai avansat, necontrolat în mod corespunzător cu insulină (cu acțiuni de scurtă și lungă durată, doza medie zilnică de insulină 80 UI/zi), scăderea medie a HbA1c când s-a adăugat vildagliptin (50 mg de două ori pe zi) la insulină a fost statistic semnificativ mai mare la administrarea de placebo plus insulină (0,5% comparativ cu 0,2%). Incidența hipoglicemiei a fost mai redusă în grupul în care s-a administrat vildagliptin decât în cea în care s-a utilizat placebo (22,9% comparativ cu 29,6%).

Un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, cu durata de 52 săptămâni, a fost efectuat la pacienți cu diabet zaharat tip 2 și insuficiență cardiacă congestivă (clasa funcțională NYHA I-III) pentru a se evalua efectul vildagliptinei 50 mg administrat de două ori pe zi (N= 128) comparativ cu placebo (N= 126) asupra fracției de ejeție de la nivelul ventriculului stâng (LVEF). Vildagliptina nu a fost asociată cu modificarea funcției ventriculului stâng sau cu agravarea ICC preexistente. Per total, evenimentele cardiace stabilite au fost echilibrate. Au existat mai multe evenimente cardiace la pacienții tratați cu vildagliptin cu insuficiență cardiacă NYHA III comparativ cu placebo. Cu toate acestea, au existat dezechilibre ale riscului inițial cardiovascular care au favorizat placebo, iar numărul de evenimente a fost redus, ceea ce a împiedicat ajungerea la concluzii ferme. Vildagliptina a scăzut în mod semnificativ HbA1c comparativ cu placebo (diferență de 0,6%) față de valoarea inițială medie de 7,8% în săptămâna 16. În cadrul subgrupe de pacienți cu NYHA clasa III, scăderea HbA1c comparativ cu placebo a fost mai mică (diferență 0,3%), dar această concluzie este limitată de numărul mic de pacienți (n= 44). Incidența hipoglicemiei la populația totală a fost de 4,7% și 5,6% în grupurile cărora li s-au administrat vildagliptin respectiv placebo.

La pacienții cu diabet zaharat de tip 2 s-a efectuat un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb (VERIFY), cu durată de cinci ani, pentru a evalua efectul unei terapii combinate precoce cu vildagliptin și metformin (N = 998) în raport cu terapia inițială standard cu metformin, urmată de o combinație cu vildagliptin (grup de tratament secvențial) (N = 1003) la pacienții recent diagnosticați cu diabet zaharat de tip 2. Regimul combinat cu vildagliptin 50 mg de două ori pe zi, plus metformin, a dus la o reducere relativă semnificativă statistic și clinic a pericolului pentru "timpul până la confirmarea eșecului tratamentului inițial" (valoarea HbA1c $\geq 7\%$) față de metformin în monoterapie la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, care nu au administrat tratament, pe durata studiului de 5 ani (RR [ÎI 95%]: 0,51 [0,45, 0,58]; $p < 0,001$). Incidența eșecului inițial al tratamentului (valoare HbA1c $\geq 7\%$ a fost de 429 (43,6%) pacienți din grupul de tratament la care s-a administrat terapie asociată și de 614 (62,1) pacienți din grupul de tratament secvențial.

Risc cardiovascular

A fost efectuată o meta-analiză a evenimentelor cardiovasculare evaluate în mod independent și prospectiv din 37 studii clinice de fază III și IV în monoterapie și terapie combinată, cu durată de până la 2 ani (expunerea medie 50 săptămâni pentru vildagliptin și 49 de săptămâni pentru comparatori) și a arătat că tratamentul cu vildagliptin nu a fost asociat cu o creștere a riscului cardiovascular față de comparatori. Criteriul final compozit al evenimentelor cardiovasculare adverse majore adjuocate (MACE), incluzând infarctul miocardic acut, accidentul vascular cerebral sau decesul de cauză cardiovasculară, a fost similar pentru vildagliptin comparativ cu combinațiile active și placebo combinate [raportul riscului Mantel-Haenszel (M-H RR) 0,82 (interval de încredere 95%)]. Un MACE a apărut la 83 din 9599 (0,86%) pacienți tratați cu vildagliptin și la 85 din 7102 (1,20%) pacienți tratați cu comparator. Evaluarea fiecărui component individual MACE nu a evidențiat un risc crescut (similar M-H RR). Evenimente confirmate de insuficiență cardiacă (IC) definite ca IC care au necesitat spitalizare sau debut nou de IC au fost raportate la 41 (0,43%) pacienți tratați cu vildagliptin și la 32 (0,45%) pacienți tratați cu comparator cu MH RR 1,08 (ÎI 95% ÎI 0,68-1,70).

Tabel nr. 2 - Rezultate principale privind eficacitatea vildagliptinei în cadrul studiilor cu monoterapie, controlate cu placebo și în cadrul studiilor cu terapie adăugată sau în combinație (eficacitatea principală în rândul populației în analiza în intenția de tratament - ITT)

Studii cu monoterapie, placebo controlate	Valoarea inițială medie a HbA1c (%)	Modificare medie față de valoarea inițială a HbA1c (%) în săptămâna 24	Modificare medie, corectată în funcție de placebo a HbA1c (%) în săptămâna 24 (95% ÎI)
Studiul 2301: Vildagliptin 50 mg de două ori pe zi (N= 90)	8,6	-0,8	-0,5* (-0,8, -0,1)
Studiul 2384: Vildagliptin 50 mg de două ori pe zi (N= 79)	8,4	-0,7	-0,7* (-1,1, -0,4)
* $p < 0,05$ pentru compararea cu placebo			

Studii cu tratament adjuvant/de asociere	Valoarea inițială medie a HbA1c (%)	Modificare medie față de valoarea inițială a HbA1c (%) în săptămâna 24	Modificare medie, corectată în funcție de placebo a HbA1c (%) în săptămâna 24 (95% ÎI)
Vildagliptin 50 mg de două ori pe zi + metformină (N= 143)	8,4	-0,9	-1,1* (-1,4, -0,8)

Vildagliptin 50 mg zilnic + glimepiridă (N= 132)	8,5	-0,6	-0,6* (-0,9, -0,4)
Vildagliptin 50 mg de două ori pe zi + pioglitazonă (N= 136)	8,7	-1,0	-0,7* (-0,9, -0,4)
Vildagliptin 50 mg de două ori pe zi + metformină + glimepiridă (N= 152)	8,8	-1,0	-0,8* (-1,0, -0,5)
* p< 0,05 pentru compararea cu placebo + comparator			

Copii și adolescenți

Agentia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu vildagliptin la toate subgrupele de copii și adolescenți cu diabet zaharat de tip 2 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

În urma administrării orale în condiții de repaus alimentar, vildagliptina se absoarbe rapid, cu concentrații plasmatice maxime observate după 1,7 ore. Alimentele întârzie puțin timpul până la atingerea concentrației plasmatice maxime, până la 2,5 ore, dar nu modifică expunerea totală (ASC). Administrarea vildagliptinei împreună cu alimente a condus la o scădere a C_{max} (19%). Cu toate acestea, amploarea modificării nu este semnificativă din punct de vedere clinic, astfel încât vildagliptina se poate administra cu sau fără alimente. Biodisponibilitatea absolută este de 85%.

Distribuție

Proporția de legare de proteinele plasmatice a vildagliptinei este mică (9,3%) și vildagliptina se distribuie în mod egal între plasmă și eritrocite. În urma administrării intravenoase, la starea de echilibru, volumul mediu de distribuție al vildagliptinei (V_{ss}) este de 71 litri, ceea ce sugerează o distribuție extravasculară.

Metabolizare

La om, metabolizarea este principala cale de eliminare pentru vildagliptin, reprezentând 69% din doză. Principalul metabolit (LAY 151) este farmacologic inactiv și este produsul de hidroliză al porțiunii ciano, reprezentând 57% din doză, urmat de metabolitul glucuronoconjugat (BQS867) și produsele de hidroliză al amidei (4% din doză). Datele *in vitro* asupra microzomilor renali umani sugerează faptul că rinichiul poate fi unul dintre principalele organe care contribuie la hidroliza vildagliptinei la metabolitul său principal inactiv, LAY151. DPP-4 contribuie parțial la hidroliza vildagliptinei după cum rezultă dintr-un studiu *in vivo* în care s-a utilizat șobolan cu deficit de DPP-4. Vildagliptina nu este metabolizată de enzimele CYP 450 într-o măsură cuantificabilă. În consecință, clearance-ul metabolic al vildagliptinei nu se anticipează a fi afectat de medicamente administrate concomitent care sunt inhibitori și/sau inductori ai CYP 450. Studiile *in vitro* au demonstrat că vildagliptina nu inhibă/înduce enzimele CYP 450. Prin urmare, este puțin probabil ca vildagliptina să afecteze clearance-ul metabolic al medicamentelor administrate concomitent metabolizate de CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 sau CYP 3A4/5.

Eliminare

În urma administrării orale de [^{14}C] vildagliptin, aproximativ 85% din doză s-a excretat în urină și 15% din doză s-a regăsit în fecale. Excreția renală de vildagliptin nemetabolizată a reprezentat 23% din doză în urma administrării orale. În urma administrării intravenoase la subiecți sănătoși, clearance-ul plasmatic și renal total al vildagliptinei este de 41, respectiv de 13 l/oră. Timpul mediu de înjumătățire prin eliminare în urma administrării intravenoase este de aproximativ 2 ore. Timpul de înjumătățire prin eliminare în urma administrării orale este de aproximativ 3 ore.

Linearitate/Non-linearitate

C_{max} a vildagliptinei și aria de sub curba concentrațiilor plasmatice în funcție de timp (ASC) au crescut într-un mod aproximativ proporțional cu doza în intervalul de doze terapeutice.

Caracteristici la grupe speciale de pacienți

Sex

Nu au fost observate diferențe relevante din punct de vedere clinic în farmacocinetica vildagliptinei între subiecții sănătoși bărbați și femei în cadrul unei mari varietăți de grupe de vârstă și de indici ai masei corporale (IMC). Inhibarea DPP-4 de către vildagliptin nu este afectată de sex.

Vârstnici

La subiecții sănătoși vârstnici (≥ 70 ani), expunerea totală la vildagliptin (100 mg o dată pe zi) a crescut cu 32%, cu o creștere de 18% a concentrației plasmatice maxime, comparativ cu subiecții sănătoși tineri (18-40 ani). Însă, aceste modificări nu sunt considerate relevante din punct de vedere clinic. Inhibarea DPP-4 de către vildagliptin nu este afectată de vârstă.

Insuficiență hepatică

Insuficiență hepatică ușoară, moderată și severă, pe baza scorurilor Child-Pugh (variind de la 6 pentru forma ușoară până la 12 pentru forma severă), în comparație cu subiecții sănătoși. La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată, după o singură doză, expunerea la vildagliptin a fost redusă (20%, respectiv 8%), în timp ce pentru pacienții cu insuficiență severă expunerea la vildagliptin a crescut cu 22%. Variația maximă (creștere sau reducere) a expunerii la vildagliptin este de ~30% și nu se consideră relevantă din punct de vedere clinic. Nu a existat nicio corelare între severitatea bolii hepatice și variațiile expunerii la vildagliptin.

Insuficiență renală

A fost efectuat un studiu clinic, deschis, cu doze multiple, pentru a evalua farmacocinetica dozei terapeutice mai mici de vildagliptin (50 mg o dată pe zi), la pacienții cu diverse grade de insuficiență renală cronică, definită de clearance-ul creatininei (ușoară: 50 până la < 80 ml/minut, moderată: 30 până la < 50 ml/minut și severă: < 30 ml/minut) comparativ cu subiecții sănătoși, cu valori normale ale Cl creatininei ca grup de control.

ASC a vildagliptinei a crescut, în medie, de 1,4, 1,7 și 2 ori la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată, respectiv severă, comparativ cu subiecții sănătoși, cu valori normale ale Cl creatininei. ASC a metaboliților LAY151 și BQS867 a crescut, în medie, cu aproximativ 1,5, 3 și 7 ori la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată, respectiv severă. Datele limitate provenite de la pacienți cu boală renală în stadiu terminal (BRST) indică faptul că expunerea la vildagliptin este similară cu cea a pacienților cu insuficiență renală severă. Concentrațiile LAY151 au fost de aproximativ 2-3 ori mai mari decât la pacienții cu insuficiență renală severă.

Vildagliptina a fost eliminată prin hemodializă într-o măsură limitată (3% în timpul unei sesiuni de hemodializă de 3-4 ore începând la 4 ore de la administrarea dozei).

Etnie

Date limitate sugerează că etnia nu are o influență importantă asupra farmacocineticii vildagliptinei.

5.3 Date preclinice de siguranță

La câine, au fost observate întârzieri în conducerea impulsurilor intra-cardiace, cu o doză „fără efect toxic” de 15 mg/kg (de 7 ori expunerea la om pe baza C_{max}).

S-a observat acumularea de macrofagi alveolari spongioși în plămâni la șobolan și șoarece. La șobolan, doza fără efect toxic a fost de 25 mg/kg (de 5 ori expunerea la om pe baza ASC) și la șoarece de 750 mg/kg (de 142 ori expunerea la om).

La câine s-au observat simptome gastro-intestinale, în special fecale moi, fecale mucoide, diaree și, la doze mai mari, sânge în fecale. Nu a fost stabilită o doză fără efect toxic.

Vildagliptina nu s-a dovedit a fi mutagenă în testele convenționale *in vitro* și *in vivo* privind genotoxicitatea.

Un studiu privind fertilitatea și dezvoltarea embrionară timpurie la șobolan nu a indicat semne de afectare a fertilității, a capacității reproductive sau a dezvoltării embrionare timpurii cauzată de vildagliptin. Toxicitatea embrio-fetală a fost evaluată la șobolan și iepure. La șobolan, s-a observat o incidență crescută a semnelor de rahitism, în asociere cu parametri reduși ai greutateii corporale materne, la o doză fără efect toxic de 75 mg/kg (de 10 ori expunerea la om). La iepure, s-au observat scăderea greutateii fetale și modificări scheletice care indică întârzieri de dezvoltare numai în prezența toxicității materne severe, cu o doză fără efect toxic de 50 mg/kg (de 9 ori expunerea la om). Un studiu de dezvoltare pre- și postnatală a fost realizat la șobolan. Rezultatele au fost observate numai în asociere cu toxicitatea maternă la doze ≥ 150 mg/kg și au inclus o scădere temporară a greutateii corporale și o activitate motorie redusă la generația F1.

Un studiu de doi ani privind carcinogenitatea a fost realizat la șobolan, cu doze orale de până la 900 mg/kg (de aproximativ 200 ori mai mari decât expunerea la om la doza maximă recomandată). Nu s-au observat creșteri ale incidenței tumorilor care să poată fi atribuite vildagliptinei. Un alt studiu de doi ani privind carcinogenitatea a fost realizat la șoarece, cu doze orale de până la 1000 mg/kg. S-a observat o incidență crescută a hemangiosarcoamelor și adenocarcinoamelor mamare, la o doză fără efect toxic de 500 mg/kg (de 59 ori expunerea la om), respectiv, de 100 mg/kg (de 16 ori expunerea la om). Incidența crescută a acestor tumori la șoarece nu se consideră a reprezenta un risc semnificativ pentru om pe baza absenței genotoxicității vildagliptinei și a principalului său metabolit, a apariției tumorilor numai la o singură specie și a valorilor mari de expunere sistemică la care au fost observate tumorile.

În cadrul unui studiu toxicologic cu durată de 13 săptămâni la maimuțe cynomolgus, s-au înregistrat leziuni cutanate la doze ≥ 5 mg/kg și zi. Acestea au apărut în mod constant la extremități (mâini, picioare, urechi și coadă). La doze de 5 mg/kg și zi (aproximativ echivalente cu expunerea ASC la om la doza de 100 mg), s-au observat numai pustule. Acestea au fost reversibile în pofida continuării tratamentului și nu au fost asociate cu anormalități histopatologice. Exfolieri cutanate, descumări, cruste și ulceratii la nivelul cozii, cu modificări histopatologice asociate, au fost observate la doze ≥ 20 mg/kg și zi (de aproximativ 3 ori mai mari decât expunerea ASC la om la doza de 100 mg). Leziuni necrotice la nivelul cozii au fost observate la doze ≥ 80 mg/kg și zi. Leziunile cutanate nu au fost reversibile la maimuțele tratate cu doze de 160 mg/kg și zi în timpul unei perioade de recuperare de 4 săptămâni.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză
Celuloză microcristalină
Hidroxiopropil celuloză de joasă substituție
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din OPA-Al-PVC/Al

Disponibil în ambalaje ce conțin 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 112, 180 sau 336 comprimate și în ambalaje multiple ce conțin 336 (3 ambalaje a câte 112) comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

MSN Labs Europe Limited,
KW20A, Corradino Park,
Paola PLA 3000,
Malta

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16109/2025/01-10

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: iunie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2025