# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

# 1.ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ДАЛМЕВИН 50 mg таблетки

DALMEVIN 50 mg tablets

# 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 50 mg вилдаглиптин (vildagliptin).

Помощно вещество с известно действие: всяка таблетка съдържа 48 mg лактоза.

# 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Бели до светло жълти, кръгли с плоски скосени ръбове нефилмирани таблетки, гладки от двете страни с диаметър 8 mm.

# 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

## 4.1. Терапевтични показания

Вилдаглиптин е показан като допълнение към диетата и упражненията за подобрение на гликемичния контрол при възрастни със захарен диабет тип 2:

* като монотерапия при пациенти, за които метформин е неподходящ поради противопоказания или непоносимост.
* в комбинация с други лекарствени продукта за лечение на диабет, включително инсулин, когато те не осигуряват адекватен гликемичен контрол (вж. точка 4.4,4.5 и 5.1 за налични данни относно различните комбинации)

## 4.2. Дозировка и начин на приложение

### Дозировка

*Възрастни*

Когато се прилага като монотерапия, в комбинация с метформин, в комбинация с тиазолидиндион, в комбинация с метформин и сулфонилурея или в комбинация с инсулин (със или без метформин) препоръчителната дневна доза вилдаглиптин е 100 mg, приемани като една доза от 50 mg сутрин и една доза от 50 mg вечер.

Когато се прилага в двойна комбинация със сулфонилурея, препоръчителната доза вилдаглиптин е 50 mg веднъж дневно, приемани сутрин. В тази група пациенти вилдаглиптин 100 mg дневно не е бил по-ефективен от вилдаглиптин 50 mg веднъж дневно.

Когато се прилага в комбинация със сулфонилурея, може да се обмисли по-ниска доза сулфонилурея, за да се намали рискът от хипогликемия.

Дози по-високи от 100 mg не се препоръчват.

Ако се пропусне приема на доза вилдаглиптин, той трябва да бъде приет веднага след като пациентът си спомни. Не трябва да се приема двойна доза в един ден.

Безопасността и ефикасността на вилдаглиптин като тройна перорална терапия в комбинация с метформин и тиазолидиндион не е установена.

Допълнителна информация при специални популации

*Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)*

Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вижте точки 5.1 и 5.2).

*Бъбречно увреждане*

Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≥50 ml/min). При пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане, или с терминална бъбречна недостатъчност (ESRD) препоръчителната доза вилдаглиптин е 50 mg веднъж дневно (вижте също точки 4.4,5.1 и 5.2).

*Чернодробно увреждане*

ДАЛМЕВИН не трябва да бъде прилаган при пациенти с чернодробно увреждане, включително при пациенти със стойности на аланин аминотрансфераза (ALT) и аспартат аминотрансфераза (AST) преди лечение >3 пъти горната граница на нормата (ГГН) (вижте също точки 4.4 и 5.2).

*Педиатрична популация*

ДАЛМЕВИН не се препоръчва за употреба при деца и юноши (<18 години). Безопасността и ефикасността на вилдаглиптин при деца и юноши (<18 години) не са установени. Няма налични данни (вижте също точка 5.1).

### Начин на приложение

Перорално приложение.

ДАЛМЕВИН може да се прилага със или без храна (вижте също точка 5.2).

## 4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.

## 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Вилдаглиптин не е заместител на инсулин при инсулин-зависими пациенти. ДАЛМЕВИН не трябва да се прилага при пациенти с диабет тип 1 или за лечение на диабетна кетоацидоза.

Бъбречно увреждане

Опитът при пациенти с ESRD на хемодиализа е ограничен. Поради това, ДАЛМЕВИН трябва да се прилага с внимание при тези пациенти (вижте също точки 4.2, 5.1 и 5.2).

Чернодробно увреждане

ДАЛМЕВИН не трябва да се прилага при пациенти с чернодробно увреждане, включително пациенти със стойности преди лечение на ALT или AST > Зх ГГН (вижте също точки 4.2 и 5.2).

Мониторинг на чернодробните ензими

Съобщавани са редки случаи на чернодробна дисфункция (включително хепатит). В тези слиачи пациентите обичайно са били асимптоматични, без клинични последствия и стойностите на изследванията на чернодробната функция са се върнали към нормалните след преустановяване на лечението. Трябва да се извършват чернодробни изследвания преди започване на лечението с вилдаглиптин, за да се знае изходното ниво на пациента. Чернодробната функция трябва да бъде проследявана по време на лечението с вилдаглиптин на тримесечни интервали през първата година и периодично след това. Пациентите, при които се повишат стойностите на трансаминазите, трябва да бъдат контролирани с повторно изследване на чернодробната функция за потвърждаване на резултатите и след това да бъдат проследявани с често изследване на чернодробната функция до достигане на нормални стойности. Препоръчва се преустановяване на лечението с вилдаглиптин, ако повишаването на AST или ALT три пъти над ГГН или повече персистира.

Пациентите, които развият жълтеница или други признаци, предполагащи чернодробна дисфункция, трябва да преустановят лечението с вилдаглиптин.

След преустановяване на лечението с вилдаглиптин и нормализиране на тестовете за чернодробна фунция, лечението с вилдаглиптин не трябва да бъде започвано отново.

Сърдечна недостатъчност

Клинично изпитване на вилдаглиптин при пациенти с функционален клас I-III според Нюйоркската кардиологична асоциация (NYHA) показва, че лечението с вилдаглиптин не е свързано с промяна във функцията на лявата камера или с влошаване на съществуваща застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН) спрямо плацебо. Клиничният опит при пациенти с функционален клас III по NYHA, лекувани с вилдаглиптин все още е ограничен и от резултатите не могат да бъдат направени никакви изводи (вижте точка 5.1).

Няма опит с приложението на вилдаглиптин при клинични изпитвания при пациенти с функционален клас IV по NYHA и поради това приложението му не се препоръчва при тези пациенти.

Нарушения на кожата

При неклинични токсикологични проучвания са съобщавани нарушения на кожата по крайниците при маймуни, в това число мехури и разязвявания (вижте точка 53). Въпреки че при клиничните изпитвания не е наблюдавана повишена честота на кожни лезии, опитът при пациенти с кожни усложнения в резултат на диабет е ограничен. В допълнение, са налични постмаркетингови съобщения за булозни и ексфолиативни кожни лезии. Поради това, при спазване на рутинните здравни грижи за пациентите с диабет, се препоръчва мониторинг за нарушения на кожата като мехури и разязвявания.

Остър панкреатит

Употребата на вилдаглиптин се свързва с риск от развиване на остър панкреатит. Пациентите трябва да бъдат информирани са характерните симптоми на остър панкреатит.

Ако се подозира панкреатит, вилдаглиптин трябва да бъде преустановен; ако се потвърди остър панкреатит, вилдаглиптин не трябва да бъде започван отново. Необходимо е повишено внимание при пациенти с анамнеза за остър панкреатит.

Хипогликемия

Известно е, че сулфонилурейните продукти могат да причинят хипогликемия. Пациентите, които приемат вилдаглиптин в комбинация със сулфонилуреен продукт може да са изложени на риск от хипогликемия. Поради тази причина може да се обмисли по-ниска доза на сулфонилурейния продукт, за да се намали рискът от хипогликемия.

Помощни вещества

ДАЛМЕВИН съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий *(23 mg) на* таблетка, т.е. се счита, че не съдържа натрий.

## 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Вилдаглиптин има нисък потенциал за взаимодействие със съвместно приемани лекарствени продукти. Тъй като вилдаглиптин не е субстрат на цитохром Р (CYP) 450 ензима и не инхибира или индуцира CYP 450 ензимите, няма вероятност за взаимодействие с активните вещества, които са субстрати, инхибитори или индуктори на тези ензими.

Комбинация с пиоглитазон. метформин и глибурид

Резултатите от проведени проучвания с тези перорални антидиабетици не показват клинично значими фармакокинетични взаимодействия.

Дигоксин (субстрат на Рgp), варфарин (CYP2C9 субстрат)

Клиничните проучвания, проведени при здрави субекти не показват клинично значими фармакокинетични взаимодействия. Въпреки това, това не е установено в таргетната популация.

Комбинация с амлодипин, рамиприл. валсартан или симвастатин

Проучвания за лекарствени взаимодействия при здрави субекти са проведени с амлодипин, рамиприл, валсартан и симвастатин. При тези проучвания не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия след съвместно приложение с вилдаглиптин.

Комбинация с АСЕ инхибитори

Може да съществува риск от ангиоедем при пациенти, които приемат съвместно АСЕ инхибитори (вижте точка 4.8).

Както и при останалите перорални антидиабетни лекарствени продукти хипогликемичният ефект на вилдаглиптин може да бъде намален от определени активни вещества, включително тиазиди, кортикостероиди, продукти за щитовидната жлеза и симпатикомиметици.

## 4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

### Бременност

Няма адекватни данни от употребата на вилдаглиптин при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност при високи дози (вижте точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Поради липса на данни при хора, ДАЛМЕВИН не трябва да се използва по време на бременност.

### Кърмене

Не е известно дали вилдаглиптин се екскретира в кърмата. Проучванията при животни показват екскреция на вилдаглиптин в кърмата. ДАЛМЕВИН не трябва да се използва при кърмене.

### Фертилитет

Не са провеждани проучвания на ефектите на вилдаглиптин върху фертилитета при хора (вижте точка 5.3).

## 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания на ефектите върху способността за шофиране и работа с машини Пациентите, които почувстват замаяност като нежелана лекарствена реакции, трябва да избягват да шофират или да използват машини.

## 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Данните за безопасност са получени от общо 3784 пациента, с експозиция на вилдаглиптин дневна доза 50 mg (веднъж дневно) или 100 mg (50 mg два пъти дневно или 100 mg веднъж дневно) в контролирани изпитвания с продължителност от поне 12 седмици. От тези пациенти 2264 пациенти са получавали вилдаглиптин като монотерапия и 1520 пациенти са получавали вилдаглиптин в комбинация с друг лекарствен продукт. 2682 пациента са лекувани с вилдаглиптин 100 mg дневно (или 50 mg два пъти дневно, или 100 mg веднъж дневно) и 1102 пациента са лекувани с вилдаглиптин 50 mg веднъж дневно.

Повечето от нежеланите лекарствени реакции при тези изпитвания са били леки и преходни, без да изискват преустановяване на лечението. Не е установена връзка между нежеланите лекарствени реакции и възраст, ентическа принадлежност, продължителност на експозицията или дневна доза.

Съобщавани са редки случаи на чернодробна дисфункция (включително хепатит). При тези случаи пациентите обичайно са били асимптоматични, без клинични последствия и стойностите на изследванията на чернодробната функция са се върнали към нормалните след преустановяване на лечението. В данните от контролираните изпитвания при монотерапия и добавъчна терапия с продължителност до 24 седмици, честотата на повишения на ALT или AST

≥3 х ГГН (класифицирана като наличие на най-малко 2 последователни измервания или при финалната on-treatment визита) е била 0,2%, 0,3% и 0,2% респективно за вилдаглиптин 50 mg веднъж дневно, вилдаглиптин 50 mg два пъти дневно и при всички компаратори. Тези повишения в трансаминазите обичайно са били без симптоми, непрогресиращи като характер и несвързани с холестаза или жълтеница.

Съобщавани са редки случаи на ангиоедем при вилдаглиптин със сходна честота с тази в групите със сравнителните лекарства. Повечето от тези случаи са съобщавани, когато вилдаглиптин е приеман в комбинация с инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ инхибитор). По- голямата част от събитията са били леки и са преминали в хода на лечение с вилдаглиптин.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции, съобщавани при пациенти, които са приемали вилдаглиптин, в двойнослепи проучвания като монотерапия и като добавъчна терапия са посочени по-долу за всяка индикация съобразно класификацията система-орган-клас и по абсолютна честота. Категориите за честота са дефинирани като много чести (≥1/10), чести (≥1/100 до <1/10), нечести (≥1/1 000 до <1/100), редки (≥1/10 000 до <1/1 000), много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (честотата не може да бъде установена от наличните данни). Във всяка от групите по честота нежеланите лекарствени реакции са посочени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

*Комбинация с метформин*

Таблица 1 - Нежелани реакции, съобщавани при пациенти, които са приемали вилдаглиптин 100 mg дневно в комбинация с метформин в двойнослепи проучвания (N=208)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Система орган клас** | **Честота** | **Нежелани реакции** |
| Нарушения на метаболизма и храненето | Чести | Хипогликемия |
| Нарушения на нервната система | Чести | Тремор |
| Чести | Главоболие |
| Чести | Замаяност |
| Нечести | Умора |
| Стомашно-чревни нарушения | Чести | Гадене |

*Описание на избрани нежелани реакции*

При контролираните клинични изпитвания на комбинация вилдаглиптин 100 mg дневно + тиазолидиндион, не е съобщавано за преустановяване на лечението поради нежелани реакции нито в трупата на вилдаглиптин 100 mg дневно + тиазолидиндион, нито в групата на плацебо + тиазолидиндион.

При клиничните проучвания честотата на хипогликемия е била нечеста при пациентите, получавали вилдаглиптин + пиоглитазон (0,6%), но честа при пациентите, получавали плацебо + пиоглитазон (1,9%). Не са съобщавани тежки хипогликемични събития в терапевтичните гупи с вилдаглиптин.

При проучване с добавяне на пиоглитазон абсолютното повишение на теглото при плацебо и вилдаптин е било съответно 1,4 kg и 2,7 kg.

Честотата на периферен оток, когато вилдаглиптин 100 mg дневно е добавен към максимална доза на фоново приеман пиоглитазон (45 mg веднъж дневно) е била 7,0% в сравнение с 2,5% при самостоятелно приеман фонов пиоглитазон.

*Монотерапия*

Таблица 4-Нежелани реакции, съобщавани при пациенти, които са приемали вилдаглиптин 100 mg дневно като монотерапия при двойнослепи проучвания (N=1855)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Система орган клас** | **Честота** | **Нежелани реакции** |
| Инфекции и инфестации | Много редки | Инфекция на горните дихателни пътища |
| Много редки | Назофарингит |
| Нарушения на метаболизма и храненето | Нечести | Хипогликемия |
| Нарушения на нервната система | Чести | Замаяност |
| Нечести | Главоболие |
| Съдови нарушения | Нечести | Периферен оток |
| Стомашно-чревни нарушения | Нечести | Констипация |
| Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан | Нечести | Артралгия |

*Описание на избрани нежелани реакции*

В допълнение, при контролираните изпитвания на вилдаглиптин като монотерапия общата честота на преустановяване на лечението поради нежелани реакции не е била по-висока при пациенти, лекувани с вилдаглиптин в дози от 100 mg дневно (0,3%), отколкото при плацебо (0,6%) и компараторите (0,5%).

При сравнителните проучвания на монотерапия хипогликемията е била нечеста, съобщавана при 0,4% (7 от 1 855) от пациентите, лекувани с вилдаглиптин 100 mg дневно в сравнение с 0,2% (2 от 1 082) от пациентите в групите, лекувани с активен компаратор или плацебо без да са съобщавани сериозни или тежки събития.

При клиничните изпитвания теглото не се е променило спрямо изходните стойности, когато вилдаглиптин е прилаган като монотерапия (-0,3 kg и -1,3 kg съответно за вилдаглиптин и вилдаглиптин и плацебо).

Клиничните изпитвания с продължителност над 2 години не показват допълнителни сигнали, свързани с безопасността, или непредвидени рискове при монотерапия с вилдаглиптин.

*Комбинация с метформин и сулфонилуреен продукт*

Таблица 5 - Нежелани реакции, съобщавани при пациенти, които приемат вилдаглиптин 50 mg два пъти дневно в комбинация с метформин и сулфонилуреен продукт (N=157)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Система орган клас** | **Честота** | **Нежелани реакции** |
| Нарушения на метаболизма и храненето | Чести | Хипогликемия |
| Нарушения на нервната | Чести | Замаяност |
| система | Чести | Тремор |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | Чести | Хиперхидроза |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | Чести | Астения |

*Описание на избрани нежелани реакции*

Не е съобщавано за преустановяване на лечението поради нежелани реакции в групата на вилдаглиптин + метформин + глимепирид срещу 0,6% в групата наплацебо + метформин + глимепирид.

Честотата на хипогликемия е била честа в двете групи (5,1% за вилдаглиптин + метформин + глимепирид срещу 1,9% за плацебо + метформин + глимепирид). Едно сериозно хипогликемично събитие е съобщено в групата на вилдаглиптин.

В края на проучването ефектът върху средното телесно тегло е бил неутрален (+0,6 kg в групата на вилдаглиптин и -0,1 kg в плацебо групата).

*Комбинация с инсулин*

Таблица 6 - Нежелани реакции при пациенти, които са получавали вилдаглиптин 100 mg дневно в комбинация с инсулин (със или без метформин) при двойнослепи проучвания (N=371)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Система орган клас** | **Честота** | **Нежелани реакции** |
| Нарушения на метаболизма и храненето | Чести | Понижени нива на глюкоза в кръвта |
| Нарушения на нервната система | Чести | Главоболие |
| Чести | Треска |
| Стомашно-чревни нарушения | Чести | Гадене |
| Чести | Гастроезофагеална рефлуксна болест |
| Нечести | Диария |
| Нечести | Газове |

*Описание на избрани нежелани реакции*

При контролираните клинични изпитвания, при които вилдаглиптин 50 mg два пъти дневно е прилаган в комбинация с инсулин, със или без съпътстващ метформин, общата честота на преустановяване на лечението поради нежелани реакции е била 0,3% в групата на вилдаглиптин, а в групата на плацебо няма случаи на преустановяване на лечението.

Честотата на хипогликемия е била сходна в двете групи (14,0% в групата на вилдаглиптин срещу 16,4% в плацебо групата). Двама пациенти са съобщили сериозни хипогликемични събития в групата на вилдаглиптин и 6 пациенти в плацебо групата.

В края на проучването ефектът върху средното телесно тегло е бил неутрален (+0,6 kg промяна спрямо изходните стойности в групата на вилдаглиптин и без промяна в плацебо групата).

Постмаркетингов опит

Таблица 7 - Нежелани реакции от постмаркетинговия опит

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Система орган клас** | **Честота** | **Нежелани реакция** |
| Стомашно-чревни нарушения | С неизвестна честота | Панкреатит |
| Чернодробни нарушения | С неизвестна честота | Хепатит (обратим при преустановяване на лекарствения продукт) |
| С неизвестна честота | Отклонения от чернодробните функционални изследвания (обратими при преустановяване на лекарствения продукт) |
| Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан | С неизвестна честота | Миалгия |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | С неизвестна честота | Уртикария |
| С неизвестна честота | Ексфолиативни и булозни кожни лезии, включително булозен пемфигоид |

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул.,Дамян Груев” № 8,

1303 София,

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

## 4.9. Предозиране

Информацията по отношение на предозиране с вилдаглиптин е ограничена.

### Симптоми

Информация за вероятните симптоми при предозиране е получена от изпитване за поносимост на покачваща се доза при здрави субекти, на които е прилаган вилдаглиптин за 10 дни. При доза 400 mg има три случая на болка в мускулите и индивидуални случаи на лека до преходна парестезия, треска, оток и преходно повишение в липазните нива. При 600 mg един субект е получил оток на краката и ръцете и повишени нива на креатинин фосфокиназата (СРК), аспартат аминотрансферазата (AST), С-реактивния протеин (CRP) и нивата на миоглобин. Трима други пациенти са имали оток на краката, с парестезия при два случая. Всички симптоми и отклонения в лабораторните изследвания са отзвучали без лечение след преустановяване на изпитвания лекарствен продукт.

### Овладяване

В случай на предозиране се препоръчва поддържащо лечение. Вилдаглиптин не може да бъде отстранен чрез хемодиализа. Въпреки това, главният му метаболит след хидролиза (LAY 151) може да бъде отстранен чрез хемодиализа.

# 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

## 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за лечение на диабет, инхибитори на дипептидил пептидаза 4 (DPP-4), АТС код: А10ВН02.

Вилдаглиптин, като представител на класа лекарствени продукти, стимулиращи лангерхансовите клетки в панкреаса, е мощен и селективен DPP-4 инхибитор.

Механизъм на действие

След приложение на вилдаглиптин се наблюдава бързо и пълно инхибиране на DPP-4 активността, което има за резултат повишаване на ендогенните нива на инкретиновите хормони GLP-1 (glucagon-like peptide 1) и GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide), както на гладно, така и след хранене.

Фармакодинамични ефекти

Посредством повишаване на ендогенните нива на тези инкретинови хормони, вилдаглиптин повишава чувствителността на бета клетката към кръвната захар, което води до подобряване на зависимата от кръвната захар инсулинова секреция. Лечението с вилдаглиптин 50-100 mg дневно при пациенти с диабет тип 2 значимо подобрява маркерите за функция на бета клетките, включително НОМА-р (Homeostasis Model Assessment - р), отношението проинсулин към инсулин и измерванията на отговора на бета клетките при кръвнозахарен профил с чести проби. При лица без диабет (нормогликемични), вилдаглиптин не стимулира инсулиновата секреция и не намалява стойностите на кръвната захар.

Чрез повишаване на едногенните нива на GLP-1 вилдаглиптин също повишава чувствителността на алфа клетките към кръвната захар, което води до по-адекватна секреция на глюкагон спрямо нивото на кръвната захар.

Подчертаното увеличение на съотношението инсулин/ глюкагон в хода на хипергликемия, поради завишеното ниво на инкретинови хормони, води до намаляване на синтеза на глюкоза от черния дроб, както на гладно, така и след хранене, което води до намаляване на гликемията.

Известният ефект на повишените нива на GLP-1, които забавят стомашното изпразване, не се наблюдава при лечение с вилдаглиптин.

Клинична ефикасност и безопасност

Над 15 000 пациенти със захарен диабет тип 2 участват в двойнослепи плацебо- или активно контролирани клинични изпитвания с продължителност на лечението над 2 години. При тези проучвания вилдаглиптин се прилага на повече от 9 000 пациенти в дневни дози от 50 mg веднъж дневно, 50 mg два пъти дневно или 100 mg веднъж дневно. Над 5 000 мъже и над 4 000 жени приемат вилдаглиптин 50 mg веднъж дневно или 100 mg дневно. Над 1 900 пациенти, приемащи вилдаглиптин 50 mg веднъж дневно или 100 mg дневно са ≥65 години. При тези изпитвания вилдаглиптин е прилаган като монотерапия при пациенти със захарен диабет тип 2, които никога не са приемали лекарствено лечение за диабет, или в комбинация при пациенти, чиито контрол не е задоволителен при лечение с други антидиабетни лекарствени продукти.

Като цяло, вилдаглиптин подобрява гликемичния контрол, когато се прилага като монотерапия или когато се прилага в комбинация с метформин, сулфонилуреен продукт и тиазолидиндионкоето се оценява по клинично значимото понижение на стойностите на HbA1c в края на изпитването спрямо изходните стойности (вижте Таблица 8).

В хода на клиничните изпитвания степента на понижение на HbAlc с вилдаглиптин е била *по-* голяма при пациенти с по-висока изходна стойност на HbAlc.

При 52-седмично двойносляпо контролирано изпитване, където вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) намалява изходния HbAlc с -1% в сравнение с -1,6% за метформин (титриран до 2 g дневно), не се достига статистическия показател за не по-малка ефикасност. Пациентите, лекувани с вилдаглиптин, съобщават за значимо по-ниска честота на стомашно-чревни нежелани лекарствени реакции спрямо тези, лекувани с метформин.

При 24-седмично двойносляпо контролирано изпитване вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) е сравнен с розиглитазон (8 mg ведъж дневно). Средното намаление е -1,20% за вилдаглиптин и -1,48% за розиглитазон при пациенти с изходен HbAlc от 8,7%. Пациентите, които получават розиглитазон, повишават телесното си тегло средно с (+1,6 kg), докато тези, които получават вилдаглиптин, не повишават телесното си тегло (-0,3 kg). Честотата на периферни отоци е по- ниска в групата на вилдаглиптин в сравнение с групата на розиглитазон (2,1% срещу 4,1%).

При клинично изпитване с продължителност 2 години вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) е сравнен с гликлазид (до 320 mg дневно). На втората година средното понижение на нивата на HbAlc е -0,5% за вилдаглиптин и -0,6% за гликлазид от средни изходни стойности на HbAlc 8,6%. Вилдаглиптин не показва статистически значима не по-малка ефективност спрямо гликлазид. Вилдаглиптин се свързва с по-малко случаи на хипогликемия (0,7%) отколкото гликлазид (1,7%).

При 24-седмично изпитване вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) е сравнен с пиоглитазон (30 mg веднъж дневно) при пациенти, при които не е постигнат задоволителен гликемичен контрол с метформин (средна дневна доза: 2020 mg). Средното понижение на нивата на HbA1c при среден изходен HbAlc от 8,4% е -0,9% при добавяне на вилдаглиптин към метформин и -1,0% при добавяне на пиоглитазон към метформин. Следното повишение на телесното тегло, наблюдавано при пациентите, приемащи пиоглитазон в допълнение към метформин е +1,9 kg, спрямо +0,3 kg при пациентите, приемащи вилдаглиптин в допълнение към метформин.

В клинично изпитване с продължителност 2 години вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) е сравнен с глимепирид (до 6 mg дневно - средна доза през 2те години: 4,6 mg) при пациенти, лекувани с метформин (средна дневна доза: 1894 mg). След 1 година средното понижение на нивата на HbAlc е -0,4% при добавяне на вилдаглиптин към метформин и -0,5% при добавяне на глимепирид към метформин, при среден изходен НbА1с от 7,3%. Промяната в телесното тегло при вилдаглиптин е -0,2 kg спрямо +1,6 kg при глимепирид. Честотата на случаите на хипогликемия е съществено по-ниска в групата на вилдаглиптин (1,7%) в сравнение с групата на глимепирид (16,2%). В крайната точка на проучването (след 2 години) стойностите на промяна на HbAlc спрямо изходното ниво са еднакви с изходните стойности в двете терапевтични групи, а различията по отношение на промяната в телесното тегло и случаите на хипогликемия се запазват.

При 52-седмично изпитване вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) е сравнен с гликлазид (средна дневна доза: 229.5 mg) при пациенти, непостигнали контрол с метформин (изходна доза на метформин 1928 mg дневно). След 1 година средното понижение на HbAlc е -0,81% при добавяне на вилдаглиптин към метформин (среден изходен HbAlc 8,4%) и -0,85% при добавяне на гликлазид към метформин (при среден изходен HbAlc 8,5%); показана е статистически значима не по-малка ефикасност (95% CI-0,11 -0,20). Промяната в телесното тегжйт+угр^щщ вилдаглиптин спрямо +1,4 kg при гликлазид.

При 24-седмично изпитване е оценена ефикасността на фиксираната дозова комбинация от

вилдаглиптин и метформин (постепенно титрирана до доза от 50mg/500 mg два пъти дневно или 50 mg/1000 mg два пъти дневно), приложена като първоначална терапия при пациенти, неприемали преди това други лекарства. Комбинацията вилдаглиптин/ метформин 50 mg/1000 mg, приложена два пъти дневно, понижава HbAlc с -1,82%, вилдаглиптин/ метформин 50 mg/500 mg, приложена два пъти дневно, с -1,61%, метформин 1000 mg, приложен два пъти дневно, с - 1,36%, а вилдаглиптин 50 mg, приложен два пъти дневно, с -1,09% при изходен HbAlc 8,6%. Понижението на HbAlc, наблюдавано при пациенти с изходен HbAlc >10,0% е по-голямо.

Проведено е 24-седмично многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо контролирано изпитване, за да се оцени терапевтичният ефект на вилдаглиптин 50 mg веднъж дневно спрямо плацебо при 515 пациенти с диабет тип 2 и умерено бъбречно увреждане (N=294) или тежко бъбречно увреждане (N=221). Съответно 68,8% и 80,5% от пациентите с умерено и тежко бъбречно увреждане са лекувани с инсулин на изходно ниво (средна дневна доза съответно 56 единици и 51,6 единици). При пациентите с умерено бъбречно увреждане вилдаглиптин значимо понижава HbAlc спрямо плацебо (разлика от -0,53%) от средна стойност на изходно ниво 7,9%. При пациентите с тежко бъбречно увреждане вилдаглиптин значимо понижава HbAlc спрямо плацебо (разлика -0,56%) от средна стойност на изходно ниво 7,7%.

Проведено е 24-седмично рандомизирано, двойносляпо, плацебо контролирано изпитване при 318 пациенти, за да се оцени ефикасността и безопасността на вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) в комбинация с метформин (>1500 mg дневно) и глимепирид (>4 mg дневно). Вилдаглиптин в комбинация с метформин и глимепирид значимо понижава HbAlc спрямо плацебо. Коригираната спрямо плацебо разлика в понижението на HbAlc спрямо изходно ниво от 8,8% е-0,76%.

Проведено е 24-седмично рандомизирано, двойносляпо, плацебо контролирано изпитване при 449 пациенти, за да се оцени ефикасността и безопасността на вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) в комбинация със стабилна доза базален или смесен инсулин (средна дневна доза от 41 единици), със съпътстващ прием на метформин (N=276) или без съпътстващ прием на метформин (N=173). Вилдаглиптин в комбинация с инсулин значимо понижава HbA1c спрямо плацебо. В общата популация коригираното спрямо плацебо понижение от средна изходна стойност на HbA1c 8,8% е 0,72%. В подгрупите, лекувани с инсулин с или без съпътстващ прием на метформин, коригираното спрямо плацебо средно понижение на HbA1c е съответно -0,63% и -0,84%. Честотата на хипогликемия в общата популация е 8,4% и 7,2%, съответно в групите на вилдаглиптин и плацебо. При пациентите, приемащи вилдаглиптин, не се наблюдава повишение на теглото (+0,2 kg), докато при приемащите плацебо се наблюдава понижение на теглото (-0,7 kg).

При друго 24-седмично проучване при пациенти с по-напреднал захарен диабет тип 2, при които не е постигнат адекватен контрол с лечението с инсулин (кратко и дългодействащ, средна доза на инсулин от 80 IU дневно), средното понижение на HbAlc при добавяне на вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) към инсулин е статистически значимо по-голямо отколкото при комбинацията плацебо плюс инсулин (0,5% спрямо 0,2%). Честотата на хипогликемия е по- ниска в групата на вилдаглиптин спрямо плацебо групата (22,9% спрямо 29,6%).

Проведено е 52-седмично многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо изпитване при пациенти с диабет тип 2 и застойна сърдечна недостатъчност (функционален клас по NYHA I-III), за да се оцени ефекта на вилдаглиптин 50 mg два пъти дневно (N=128) спрямо плацебо N=126) върху фракцията на изтласкване на лявата камера (LVEF). Приложението на вилдаглиптин не е свързано с промяна във функцията на лявата камера или с влошаване на съществуваща ЗСН. Като цяло предварително определените нежелани сърдечно-съдови събития са балансирани. Наблюдават се повече сърдечно-съдови събития при пациенти със сърдечна недостатъчност клас III по NYHA, лекувани с вилдаглиптин спрямо плацебо. Въпреки това на изходно ниво съществува дисбаланс по отношение на сърдечно-съдовия риск в полза на плацебо и броят на събитията е нисък, което изключва категорични заключения. Вилдаглиптин значимо понижава HbAlc спрямо плацебо на 16-та седмица (разлика от 0,6%) при средно изходно ниво от 7,8%. В подгрупата с клас III по NYHA понижението HbAlc, сравнено с плацебо е по-ниско (0,3% разлика), но не може да се направи заключение поради малкия брой пациенти (n=44). Честотата на случаите на хипогликемия в общата популация е съответно 4,7% и 5,6% в групите на вилдаглиптин и плацебо.

Проведено е петгодишно, многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо проучване (VERIFY) при пациенти със захарен диабет тип 2, за да се оцени ефектът на ранно лечение с комбинацията вилдаглиптин и метформин (N=998) спрямо стандартна първоначална монотерапия с метформин, последвана от комбинация с вилдаглиптин (група на последователно лечение) (N=1003) при новодиагностицирани пациенти със захарен диабет тип 2.

Схемата с комбинацията на вилдаглиптин 50 mg два пъти дневно плюс метформин води до статистически и клинично значимо относително намаляване на риска “време до потвърден неуспех на първоначалното лечение“ (стойност на HbAlc ≥7%), спрямо монотерапия с метформин при нелекувани до момента пациенти със захарен диабет тип 2 през 5-годишната продължителност на проучването (HR [95%СI]: 0,51 [0,45,0,58]; р<0.001). Честотата на неуспех на първоначалното лечение (стойност на HbA1c ≥7%) е 429 (43,6%) пациенти в групата на лечение с комбинацията и 614 (62,1%) пациенти в групата на последователно лечение.

*Сърдечно-съдов риск*

Мета анализ на независимо и предварително определените сърдечно-съдови нежелани събития от 37 фаза III и IV клинични изпитвания при монотерапия и комбинирана терапия, с продължителност над 2 години (средна експозиция 50 седмици за вилдаглиптин и 49 седмици за сравнителните продукти), показва, че лечението с вилдаглиптин не е свързано с повишаване на сърдечно-съдовия риск спрямо сравнителните продукти. Съставната крайна точка на предварително определените големи сърдечно-съдови събития (major adverse cardiovascular events - MACE), включително миокарден инфаркт, инсулт или смърт поради сърдечно-съдова причина е подобна при вилдаглиптин спрямо комбинирани активни и плацебо сравнителни продукти [Относителен риск по Mantel-Haenszel (М-Н RR) 0,82 (95% CI 0,61-1,11)]. МАСЕ настъпва при 83 от 9 599 (0,86%) пациенти, лекувани с вилдаглиптин и при 85 от 7 102 (1,20%) пациенти, лекувани със сравнителен продукт. Оценката на всеки отделен компонент на МАСЕ не показва повишен риск (подобен М-Н RR). Събития с потвърдена сърдечна недостатъчност (СН), дефинирана като СН, изискваща хоспитализация, или новопоявила се СН се съобщават при 41 (0,43%) от пациентите, лекувани с вилдаглиптин и при 32 (0,45%) от пациентите, лекувани със сравнителен продукт М-Н RR 1,08 (95 CI 0,68-1,70).

Таблица 8 - Основни резултати за ефикасност на вилдаглиптин при плацебо контролирани изпитвания за монотерапия и при изпитвания за допълваща терапия (първична ГГТ популация за ефикасност)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Плацебо контролирани изпитвания - монотеряпия** | **Средни изходни стойности на HbA1c**  **(%)** | **Средна промяна спрямо изходните стойности на HbAlc (%) на 24-та седмица** | **Плацебо коригирана средна промяна на HbAlc (%) на 24-та седмица (95%С1)** |
| Проучване 2301: вилдаглиптин 50 mg два пъти дневно (N=90) | 8.6 | -0.8 | -0.5\* (-0.8, -0.1) |
| Проучване 2384: вилдаглиптин 50 mg два пъти дневно (N=79) | 8.4 | -0.7 | -0.7\* (-1.1,-0.4) |
| \*р<0.05 за сравнение спрямо плацебо | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Проучвания зя комибинирана/ допълваща терапия** | **Средни изходни стойности на HbA1c**  **(%)** | **Средна промяна спрямо изходните стойности на HbAlc (%) на 24-та седмица** | **Плацебо коригирана средна промяна на HbAlc (%) на 24-та седмица (%) иа 24- та седмица (95%СI)** |
| вилдаглиптин 50 mg два пъти дневно + метформин (N=143) | 8.4 | -0.9 | -1.1\* (-1.4,-0.8) |
| вилдаглиптин 50 mg дневно + глимепирид (N=132) | 8.5 | -0.6 | -0.6\* (-0.9, -0.4) |
| вилдаглиптин 50 mg два пъти дневно + пиоглитазон (N=136) | 8.7 | -1.0 | -0.7\* (-0.9, -0.4) |
| вилдаглиптин 50 mg два пъти дневно + метформин + глимепирид (N=152) | 8.8 | -1.0 | -0.8\* (-1.0, -0.5) |
| \*р<0.05 за сравнение спрямо плацебо + компаратор | | | |

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с вилдаглитггин във всички подгрупи на педиатричната популация със захарен диабет тип 2 (вижте точка 4,2 за информация относно употреба в педиатрията).

## 5.2. Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

След перорално приложение на гладно вилдаглиптин се абсорбира бързо, като пикови плазмени концентрации се наблюдават след 1,7 часа. Храната леко забавя времето за достигане на пикови плазмени концентрации до 2,5 часа, но не повлиява общата експозиция (AUC). Приложението на вилдаглиптин *с* храна води до намаляване на Стах (19%). Въпреки това, степента на тази промяна не е клинично значима, така че вилдаглиптин може да бъде приеман със или без храна Абсолютната бионаличност е 85%.

### Разпределение

Свързването на вилдаглиптин с плазмените протеини е слабо (9,3%), като вилдаглиптин се разпределя поравно между плазмата и червените кръвни клетки. Средният обем на разпределение на видаглиптин при стабилно състояние след интравенозно приложение (Vss) е 71 литра, което предполага извънсъдово разпределение.

### Биотрансформация

69% от дозата вилдаглиптин се метаболизира, което е основният път на елиминиране при хора. Основният метаболит (LAY 151) е фармакологично неактивен и е продукт на хидролизата на цианогрупата на 57% от дозата вилдаглиптин, преследван от глюкоронид (BQS867) и продуктите на амидна хидролиза (4% от дозата). In vitro данни от човешки бъбречни микрозомални системи сочат, че бъбрекът може да е един от основните органи, допринасящи за хидролизата на вилдаглиптин до неговия основен неактивен метаболит LAY151. DPP-4 допринася частично за хидролизата на вилдаглиптин въз основа на in vivo изпитване, в което са използвани плъхове с дефицит на DPP-4. Вилдаглиптин не се метаболизира в значима степен от CYP 450 енизимите. Следователно, метаболитния клирънс на вилдаглиптин не се очаква да бъде повлиян от съвместно приложение с CYP 450 инхибитори и/ или индуктори. In vitro проучвания демонстрират, че вилдаглиптин не инхибира/ индуцира CYP 450 ензимите. Поради това, вилдаглиптин няма вероятност да повлияе метаболитния клирънс на съвместно прилагани лекарства, метаболизирани от CYP 1А2, CYP 2С8, CYP 2С9, CYP 2С19, CYP 2D6, CYP 2Е1 или CYP3A4/5.

### Елиминиране

След перорално приложение на (14С] вилдаглиптин, приблизително 85% от дозата се екскретира в урината и 15% от дозата се установява в изпражненията. Бъбречната екскреция на непроменен вилдаглиптин е 23% от дозата след перорално приложение. След интравенозно приложение при здрави субекти общия плазмен и бъбречен клирънс на вилдаглиптин е съответно 41 и 13 1/h. Следният елиминационен полуживот след интравенозно приложение е приблизително 2 часа. Елиминационният полуживот след перорално приложение е приблизително 3 часа.

### Линейност/ нелинейности

Сmax на вилдаглиптин и площта под кривата на плазмените концентрации спрямо времето (AUC) се увеличава приблизително пропорционално на дозата в рамките на терапевтичния дозов интервал.

Характеристики при специфични групи пациенти

*Пол*

Не се наблюдават клинично значими разлики във фармакокинетиката на вилдаглиптин при здрави мъже и жени в широк възрастов диапазон и индекс на телесната маса (ИТМ). DPP-4 инхибирането на вилдаглиптин не се повлиява от пола.

*Пациенти в старческа възраст*

При здрави пациенти в старческа възраст (≥ 70 години) общата експозиция на виладглиптин (100 mg веднъж дневно) се повишава с 32%, при 18% повишение на пиковите плазмени концентрации в сравнение с тези при млади здрави субекти (18-40 години). Тези промени обаче не се считат за клинично значими. DPP-4 инхибирането на вилдаглиптин не се повлиява от възрастта.

*Чернодробно увреждане*

Ефектът на увредената чернодробна функция върху фармакокинетиката на вилдаглиптин е проучен при пациенти с леко, умерено и тежко чернодробно увреждане, въз основа на скалата Child-Pugh (вариращ от 6 за леките до 12 за тежките) в сравнение със здрави лица. Експозицията на вилдаглиптин след еднократна доза при пациенти с леко и умерено чернодробо увреждане е намалена (съответно 20% и 8%), докато експозицията на вилдаглиптин при пациенти с тежко увреждане е повишена с 22%. Максималната промяна (увеличаване или намаляване) в експозицията на вилдаглиптин е ~30%, което не се счита за клинично значимо. Няма корелация между тежестта на чернодробното заболяване и промяната в експозицията на вилдаглиптин.

*Бъбречно увреждане*

Проведено е отворено изпитване с многократно дозиране, за да се оцени фармакокинетиката на по-ниската терапевтична доза вилдаглиптин (50 mg веднъж дневно) при пациенти с различна степен на хронично бъбречно увреждане, дефинирано чрез креатининовия клирънс (леко: 50 до <80 ml/min, умерено: 30 до <50 ml/min и тежко: <30 ml/min) спрямо нормални здрави контроли.

AUC на вилдаглиптин се повишава средно 1,4; 1,7 и 2 пъти съотневтно при леко, умерено и тежко бъбречно увреждане спрямо нормални здрави контроли. AUC на метаболитите LAY151 и BQS867 се повишава средно с 1,5; 3 и 7 пъти съответно при пациенти с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане. Ограничените данни от приложение при пациенти с терминално бъбречно заболяване (ESRD) показват, че експозицията на вилдаглиптин е сходна с тази при пациенти с тежко бъбречно увреждане. Концентрациите на LAY151 са приблизително 2-3 пъти по-високи отколкото при пациента с тежко бъбречно увреждане.

Вилдаглиптин се отстранява в ограничена степен при хемодиализа (3% при 3-4 часова хемодиализа с начало 4 часа след прилагане на дозата).

*Етническа група*

Ограничените данни предполагат, че расата не оказва сериозно влияние върху фармакокинетиката на вилдаглиптин.

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

При кучета се наблюдава забавяне на провеждането на импулси в сърцето при доза без клиничен ефект от 15 mg/kg (7 пъти над експозицията при хора въз основа на Сmax).

Кумулиране на пенести алвеоларни макрофаги в белите дробове се наблюдава при плъхове и мишки. Дозата без клиничен ефект при плъхове е 25 mg/kg (5 пъти над експозицията при хора въз основа на AUC) и 750 mg/kg при мишки (142 пъти над експозицията при хора).

Стомашно-чревни симптоми, особено меки изпражнения, изпражнения със слуз, диария и, при високи дози, кръв в изпражненията са наблюдавани при кучета. Ниво без клиничен ефект не е достигнато.

Вилдаглиптин не е бил мутагенен при конвенционални in vitro и in vivo изпитвания за генотоксичност.

Изпитване за ферtилитет и ранно ембрионално развитие при плъхове не дава данни за нарушения във фертилитета, репродуктивното представяне или ранното ембрионално развитие в резултат на лечение с вилдаглиптин. Ембриофеталната токсичност е оценена при плъхове и зайци. Повишена честота на вълнообразни ребра се наблюдава при плъхове във връзка с намалени параметри на телесното тегло на майките при доза без клиничен ефект от 75 mg/kg (10 пъти над експозицията при хора). При зайци намалено телесно тегло и промени на скелета, показателни за забавяне на развитието са отбелязани само при наличие на тежка майчина токсичност с доза без клиничен ефект от 50 mg/kg (9 пъти над експозицията при хора). При плъхове е проведено проучване на пре- и постнаталното развитие. Промени се наблюдават само

във връзка с майчина токсичност при ≥150 mg/kg и включват преходно намаляване на телесното тегло и намалена двигателна активност на F1 поколението.

Двугодишно проучване за карциногенност е проведено при плъхове с перорални дози до 900 mg/kg (приблизително 200 пъти експозицията при хора при максимално препоръчителната доза). Не се наблюдава увеличение на честотата на туморите, които биха могли да са в резултат на вилдаглиптин. Друго двугодишно проучване за карциногенност е проведено при мишки, с перорални дози до 1000 mg/kg. Повишена честота на аденокарцином на гърдата и хемангиосарком се наблюдава при доза без клиничен ефект от съответно 500 mg/kg (59 пъти над експозицията при хора) и 100 mg/kg (16 пъта над експозицията при хора). Счита се, че повишената честота на тези тумори при мишки не представлява съществен риск за хората поради липсата на генотоксичност на вилдаглиптин и основният му метаболит, появата на туморите само при един вид и високите съотношения на системна експозиция, при които са наблюдавани туморите.

При 13-седмично токсикологично проучване при маймуни макаци кожни лезии са отчетени при дози ≥ 5 mg/kg дневно. Те се локализират предимно по крайниците (ръце, ходила, уши и опашка). При 5 mg/kg дневно (приблизителен еквивалент на AUC експозицията при хора при доза 100 mg) са наблюдавани само мехури. Те са обратими, независимо от това, че лечението е продължено, и не са свързани с хистопатологични аномалии. Лющеща се кожа, белеща се кожа, струпеи и рани на опашката с корелиращи хистопатологични промени са наблюдавани при дози

≥ 20 mg/kg дневно (приблизително 3 пъти над AUC експозицията при хора при доза 100 mg). Некротични лезии на опашката са наблюдавани ≥ 80 mg/kg дневно. Кожните лезии не са обратими при маймуни, лекувани с 160 mg/kg дневно по време на 4-седмичния възстановителен период.

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Medochemie Ltd, 1-10 Constantinoupoleos Street, 3011 Limassol, Кипър

# 8.НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. №: 20170283

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

Дата на първо разрешаване: 27 сепптември 2017 г,

# 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01/2022