

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Simevin 50 mg/850 mg filmomhulde tabletten
Simevin 50 mg/1000 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Simevin 50 mg/850 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat sitagliptinehydrochloride, overeenkomend met 50 mg sitagliptine en 850 mg metforminehydrochloride.

Simevin 50 mg/1000 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat sitagliptinehydrochloride, overeenkomend met 50 mg sitagliptine en 1000 mg metforminehydrochloride.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Simevin 50 mg/850 mg filmomhulde tabletten:
Elke 50 mg/850 mg filmomhulde tablet bevat 13,02 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Simevin 50 mg/850 mg filmomhulde tabletten

Ovaalvormige, biconvexe, filmomhulde tabletten van ongeveer 20,5 mm x 9,5 mm, roze, met aan één zijde de inscriptie 'S476' en zonder inscriptie aan de andere zijde.

Simevin 50 mg/1000 mg filmomhulde tabletten

Ovaalvormige, biconvexe, filmomhulde tabletten van ongeveer 21,5 mm x 10,0 mm, bruin, met aan één zijde de inscriptie 'S477' en zonder inscriptie aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Voor volwassen patiënten met diabetes mellitus type 2:

Simevin is geïndiceerd, als aanvulling op een dieet en lichaamsbeweging, om de bloedglucoseregulatie te verbeteren bij patiënten die onvoldoende gereguleerd zijn met de maximale verdraagbare dosis van metformine alleen of patiënten die al behandeld worden met de combinatie van sitagliptine en metformine.

Simevin is geïndiceerd in combinatie met een sulfonylureumderivaat (d.w.z. drievoudige combinatiebehandeling), als aanvulling op een dieet en lichaamsbeweging, bij patiënten die onvoldoende gereguleerd zijn met de maximale verdraagbare dosis van metformine en een sulfonylureumderivaat.

Simevin is geïndiceerd als drievoudige combinatiebehandeling met een *peroxisome proliferator-activated receptor gamma* (PPAR γ)-agonist (d.w.z. een thiazolidinedion), als aanvulling op een dieet en lichaamsbeweging, bij patiënten die onvoldoende gereguleerd zijn met de maximale verdraagbare dosis van metformine en een PPAR γ -agonist.

Simevin is ook geïndiceerd als toevoeging bij insuline (d.w.z. drievoudige combinatiebehandeling), als aanvulling op een dieet en lichaamsbeweging, om de bloedglucoseregulatie te verbeteren bij patiënten die onvoldoende gereguleerd zijn met stabiele doses insuline en metformine alleen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosis van de bloedglucoseverlagende behandeling met Simevin dient individueel te worden aangepast aan het huidige medicatieschema van de patiënt, de werkzaamheid en de verdraagbaarheid, waarbij de maximale aanbevolen dagelijkse dosis van 100 mg sitagliptine niet overschreden mag worden.

Volwassenen met een normale nierfunctie (GFR \geq 90 ml/min)

Voor patiënten die onvoldoende gereguleerd zijn met de maximale verdraagbare dosis metformine als monotherapie

Voor patiënten die onvoldoende gereguleerd zijn met metformine alleen, dient de gebruikelijke aanvangsdosering tweemaal daags 50 mg sitagliptine (totaal 100 mg per dag) te zijn plus de dosis metformine die al wordt ingenomen.

Voor patiënten die overstappen van gelijktijdige toediening van sitagliptine en metformine

Bij patiënten die overstappen van gelijktijdige toediening van sitagliptine en metformine, dient Simevin te worden gestart met de dosis sitagliptine en metformine die al wordt ingenomen.

Voor patiënten die onvoldoende gereguleerd zijn met een tweevoudige combinatiebehandeling met de maximale verdraagbare dosis van metformine en een sulfonylureumderivaat

De dosering moet sitagliptine opleveren in een dosis van 50 mg tweemaal daags (totaal 100 mg per dag) en een dosis metformine die ongeveer gelijk is aan de dosis die al wordt ingenomen. Als Simevin wordt gebruikt in combinatie met een sulfonylureumderivaat, kan een lagere dosis van het sulfonylureumderivaat nodig zijn om het risico op hypoglykemie te verminderen (zie rubriek 4.4).

Voor patiënten die onvoldoende gereguleerd zijn met een tweevoudige combinatiebehandeling met de maximale verdraagbare dosis van metformine en een PPAR γ -agonist

De dosering moet sitagliptine opleveren in een dosis van 50 mg tweemaal daags (totaal 100 mg per dag) en een dosis metformine die ongeveer gelijk is aan de dosis die al wordt ingenomen.

Voor patiënten die onvoldoende gereguleerd zijn met een tweevoudige combinatiebehandeling met insuline en de maximale verdraagbare dosis van metformine

De dosering moet sitagliptine opleveren in een dosis van 50 mg tweemaal daags (totaal 100 mg per dag) en een dosis metformine die ongeveer gelijk is aan de dosis die al wordt ingenomen. Als Simevin wordt gebruikt in combinatie met insuline, kan een lagere dosis insuline nodig zijn om het risico op hypoglykemie te verminderen (zie rubriek 4.4).

Voor de verschillende doses metformine is Simevin verkrijgbaar in sterkten van 50 mg sitagliptine en 850 mg metforminehydrochloride of 1,000 mg metforminehydrochloride.

Alle patiënten dienen hun aanbevolen dieet met voldoende spreiding van de inname van koolhydraten over de dag voort te zetten.

Speciale populaties

Nierfunctiestoornis

Voor patiënten met een lichte nierfunctiestoornis (glomerulaire filtratiesnelheid [GFR] ≥ 60 ml/min) is geen dosisaanpassing nodig. Vóór het starten van de behandeling met metforminebevattende producten dient een GFR te worden bepaald, en daarna ten minste jaarlijks. Bij patiënten met een verhoogd risico op verdere progressie van nierfunctiestoornissen en bij ouderen dient de nierfunctie vaker te worden bepaald, bijv. om de 3-6 maanden.

De maximale dagelijkse dosis metformine dient bij voorkeur te worden verdeeld over 2-3 doses per dag. Factoren die het risico op lactaatacidose kunnen verhogen (zie rubriek 4.4), dienen te worden beoordeeld voordat starten met metformine wordt overwogen bij patiënten met een GFR < 60 ml/min.

Als er geen geschikte sterkte van Simevin beschikbaar is, dienen de afzonderlijke bestanddelen te worden gebruikt in plaats van de vastedosiscombinatie.

<u>GFR ml/min</u>	<u>Metformine</u>	<u>Sitagliptine</u>
60-89	<i>Maximale dagelijkse dosis is 3,000 mg. Afhankelijk van de achteruitgang van de nierfunctie, kan een dosisverlaging worden overwogen.</i>	<i>Maximale dagelijkse dosis is 100 mg.</i>
45-59	<i>Maximale dagelijkse dosis is 2,000 mg. De aanvangsdosis is hoogstens de helft van de maximale dosis.</i>	<i>Maximale dagelijkse dosis is 100 mg.</i>
30-44	<i>Maximale dagelijkse dosis is 1,000 mg. De aanvangsdosis is hoogstens de helft van de maximale dosis.</i>	<i>Maximale dagelijkse dosis is 50 mg.</i>
< 30	<i>Metformine is gecontra-indiceerd.</i>	<i>Maximale dagelijkse dosis is 25 mg.</i>

Leverfunctiestoornis

Simevin mag niet worden gebruikt bij patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Ouderen

Aangezien metformine en sitagliptine via de nieren worden uitgescheiden, dient Simevin bij een toenemende leeftijd met voorzichtigheid te worden gebruikt. In het bijzonder bij ouderen is regelmatige controle van de nierfunctie noodzakelijk om aan metformine gerelateerde lactaatacidose te helpen voorkomen (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Pediatrische patiënten

Simevin mag niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren van 10 tot en met 17 jaar vanwege onvoldoende werkzaamheid. Momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2. Simevin is niet onderzocht bij kinderen jonger dan 10 jaar.

Wijze van toediening

Simevin dient tweemaal daags bij de maaltijd te worden ingenomen om de gastro-intestinale bijwerkingen van metformine te verminderen.

4.3 Contra-indicaties

Simevin is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen (zie rubrieken 4.4 en 4.8);
- alle vormen van acute metabole acidose (zoals lactaatacidose, diabetische ketoacidose);
- diabetisch precoma;

- ernstig nierfalen (GFR <30 ml/min) (zie rubriek 4.4);
- acute aandoeningen die de nierfunctie kunnen veranderen, zoals:
 - dehydratie,
 - ernstige infectie,
 - shock,
 - intravasculaire toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen (zie rubriek 4.4);
- acute of chronische ziekte die weefselhypoxie kan veroorzaken, zoals:
 - hartfalen of respiratoir falen,
 - recent myocardinfarct,
 - shock,
- afgenomen leverfunctie,
- acute alcoholintoxicatie, alcoholisme,
- borstvoeding.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Simevin mag niet worden gebruikt bij patiënten met type 1-diabetes en mag niet worden gebruikt voor de behandeling van diabetische ketoacidose.

Acute pancreatitis

Gebruik van DPP-4-remmers is in verband gebracht met een risico op het ontwikkelen van acute pancreatitis. Patiënten dienen te worden geïnformeerd over het kenmerkende symptoom van acute pancreatitis: aanhoudende, ernstige buikpijn. Na stopzetting van sitagliptine (met of zonder ondersteunende behandeling) is waargenomen dat de pancreatitis verdween, maar er zijn zeer zeldzame gevallen van necrotiserende of hemorragische pancreatitis en/of overlijden gemeld. Als pancreatitis wordt vermoed, dienen Simevin en andere mogelijk verdachte geneesmiddelen te worden stopgezet; als acute pancreatitis wordt bevestigd, mag Simevin niet worden hervat. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van pancreatitis.

Lactaatacidose

Lactaatacidose, een zeldzame, maar ernstige metabole complicatie, treedt meestal op bij acute verslechtering van de nierfunctie of cardiopulmonale ziekte of sepsis. Accumulatie van metformine treedt op bij acute verslechtering van de nierfunctie en verhoogt het risico op lactaatacidose.

In het geval van dehydratie (ernstig braken, diarree, koorts of verminderde vochtinname) dient het gebruik van metformine tijdelijk te worden gestaakt en wordt aanbevolen contact op te nemen met een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Geneesmiddelen die de nierfunctie acuut kunnen verstoren (zoals antihypertensiva, diuretica en NSAID's) dienen met voorzichtigheid te worden gestart bij patiënten die met metformine worden behandeld. Andere risicofactoren voor lactaatacidose zijn overmatig alcoholgebruik, leverinsufficiëntie, onvoldoende gereguleerde diabetes, ketose, langdurig vasten en aandoeningen die in verband worden gebracht worden met hypoxie, evenals gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die lactaatacidose kunnen veroorzaken (zie rubriek 4.3 en 4.5).

Patiënten en/of verzorgers dienen te worden geïnformeerd over het risico op lactaatacidose. Lactaatacidose wordt gekenmerkt door acidotische dyspneu, buikpijn, spierkrampen, asthenie en hypothermie gevolgd door coma. In het geval van verdachte symptomen dient de patiënt te stoppen met de inname van metformine en onmiddellijk medische hulp in te roepen. Diagnostische laboratoriumbevindingen zijn een verlaagde bloed-pH (<7,35), verhoogde plasmalactaatspiegels (>5 mmol/l) en een verhoogde 'anion gap' en lactaat/pyruvaatverhouding.

Nierfunctie

De GFR dient te worden bepaald vóór het starten met de behandeling en regelmatig daarna (zie rubriek 4.2). Simevin is gecontra-indiceerd bij patiënten met een GFR <30 ml/min en dient tijdelijk te

worden gestaakt bij omstandigheden die de nierfunctie mogelijk kunnen veranderen (zie rubriek 4.3).

Hypoglykemie

Patiënten die Simevin in combinatie met een sulfonylureumderivaat of met insuline krijgen, kunnen een risico op hypoglykemie hebben. Het kan daarom nodig zijn om de dosis van het sulfonylureumderivaat of de insuline te verlagen.

Overgevoeligheidsreacties

Er zijn meldingen na het in de handel brengen van ernstige overgevoeligheidsreacties bij met sitagliptine behandelde patiënten. Deze reacties zijn onder andere anafylaxie, angio-oedeem en exfoliatieve huidaandoeningen, waaronder het Stevens-Johnson-syndroom. Deze reacties begonnen in de eerste 3 maanden na het starten van de behandeling met sitagliptine, met enkele meldingen na de eerste dosis. Als een overgevoeligheidsreactie wordt vermoed, dient het gebruik van Simevin te worden gestaakt, dienen andere mogelijke oorzaken van het voorval te worden beoordeeld en dient een andere behandeling voor diabetes te worden ingesteld (zie rubriek 4.8).

Bulleus pemfigoïd

Er zijn meldingen na het in de handel brengen van bulleus pemfigoïd bij patiënten die DPP-4-remmers innamen, waaronder sitagliptine. Als bulleus pemfigoïd wordt vermoed, dient het gebruik van Simevin te worden gestaakt.

Operaties

Het gebruik van Simevin dient tijdens een operatie onder algehele, spinale of epidurale anesthesie te worden gestaakt. De behandeling mag niet eerder dan 48 uur na de operatie of hervatting van orale voeding worden hervat, vooropgesteld dat de nierfunctie opnieuw is beoordeeld en stabiel is bevonden.

Toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen

Intravasculaire toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen kan leiden tot contrastgeïnduceerde nefropathie, met accumulatie van metformine en een verhoogd risico op lactaatacidose als gevolg. Het gebruik van Simevin dient te worden gestaakt voorafgaand aan of op het moment van het beeldvormend onderzoek en niet te worden hervat tot ten minste 48 uur daarna, vooropgesteld dat de nierfunctie opnieuw is beoordeeld en stabiel is bevonden (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Verandering van de klinische toestand bij patiënten met eerder goed gereguleerde type 2-diabetes

Een patiënt met type 2-diabetes die eerder goed gereguleerd was met Simevin en die afwijkende laboratoriumwaarden of een klinische ziekte krijgt (vooral vage, slecht gedefinieerde ziekten), dient onmiddellijk te worden geëvalueerd met betrekking tot aanwijzingen voor ketoacidose of lactaatacidose. Bij deze evaluatie dienen de volgende waarden te worden bepaald: serumelektrolyten en ketonen, bloedglucose en indien aangewezen de pH van het bloed, lactaat-, pyruvaat- en metforminespiegels. Bij elke vorm van acidose moet de behandeling onmiddellijk worden gestaakt en moeten andere geschikte corrigerende maatregelen worden genomen.

Vitamine B12-deficiëntie

Metformine kan serumspiegels van vitamine B12 verlagen. Hoe hoger de dosis metformine en hoe langer de behandelingsduur, hoe hoger het risico op lage spiegels van vitamine B12. Ook patiënten met bekende risicofactoren voor vitamine B12-deficiëntie hebben een verhoogde kans hierop. Controleer de serumspiegels van vitamine B12 wanneer vitamine B12-deficiëntie wordt vermoed (zoals anemie of neuropathie). Periodieke controle van vitamine B12 kan nodig zijn bij patiënten met risicofactoren voor vitamine B12-deficiëntie. Ga door met de behandeling met metformine zolang het getolereerd wordt, niet gecontra-indiceerd is en een geschikte behandeling voor vitamine B12deficiëntie wordt gegeven, overeenkomstig de klinische richtlijnen.

Lactose

Simevin 50/850 mg filmomhulde tabletten bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige toediening van meerdere doses sitagliptine (tweemaal daags 50 mg) en metformine (tweemaal daags 1.000 mg) gaf bij patiënten met type 2-diabetes geen relevante verandering in de farmacokinetiek van sitagliptine of metformine.

Er zijn geen farmacokinetische onderzoeken naar interacties tussen geneesmiddelen uitgevoerd met Simevin, dergelijke onderzoeken zijn echter wel uitgevoerd met de werkzame stoffen, sitagliptine en metformine, apart.

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen

Alcohol

Acute alcoholintoxicatie gaat gepaard met een verhoogd risico op lactaatacidose, vooral in het geval van vasten, ondervoeding of een leverfunctiestoornis.

Jodiumhoudende contrastmiddelen

Het gebruik van Simevin moet worden gestaakt vóór of op het moment van het beeldvormend onderzoek en mag niet worden hervat tot ten minste 48 uur daarna, vooropgesteld dat de nierfunctie opnieuw is beoordeeld en stabiel is bevonden (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Combinaties die voorzorgen bij gebruik vereisen

Sommige geneesmiddelen kunnen de nierfunctie ongunstig beïnvloeden, wat het risico op lactaatacidose kan verhogen, bijv. NSAID's, waaronder selectieve cyclo-oxygenase (COX) II-remmers, ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten en diuretica, vooral lisdiuretica. Wanneer met dergelijke producten wordt gestart of wanneer ze worden gebruikt in combinatie met metformine, is een nauwlettende controle van de nierfunctie noodzakelijk.

Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die interfereren met gemeenschappelijke renale tubulaire transportsystemen die betrokken zijn bij de renale eliminatie van metformine (bijv. *organic cationic transporter-2* [OCT2] / remmers van multidrug- en toxine-extrusie [MATE] zoals ranolazine, vandetanib, dolutegravir en cimetidine) kan de systemische blootstelling aan metformine verhogen en kan het risico op lactaatacidose verhogen. Overweeg de voordelen en risico's van gelijktijdig gebruik. Nauwlettende controle van de bloedglucoseregulatie, aanpassing van de dosis binnen de aanbevolen dosering en veranderingen in de diabetesbehandeling dienen te worden overwogen wanneer dergelijke producten gelijktijdig worden toegediend.

Glucocorticoïden (gegeven via systemische en lokale toedieningswegen), bèta-2-agonisten en diuretica hebben een intrinsieke bloedglucoseverhogende werking. De patiënt dient hierover te worden geïnformeerd en de bloedglucosespiegel dient vaker te worden gecontroleerd, vooral bij het begin van de behandeling met dergelijke geneesmiddelen. Indien noodzakelijk dient de dosis van het bloedglucoseverlagende geneesmiddel te worden aangepast tijdens en bij beëindiging van de behandeling met het andere geneesmiddel.

ACE-remmers kunnen de bloedglucosespiegels verlagen. Indien noodzakelijk dient de dosis van het bloedglucoseverlagende geneesmiddel te worden aangepast tijdens en bij beëindiging van de behandeling met het andere geneesmiddel.

Effecten van andere geneesmiddelen op sitagliptine

De hieronder beschreven *in vitro*- en klinische gegevens wijzen erop dat het risico op klinisch relevante interacties na gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen laag is.

In vitro-onderzoek heeft uitgewezen dat het primaire enzym dat verantwoordelijk is voor het beperkte metabolisme van sitagliptine, CYP3A4 is, met een bijdrage van CYP2C8. Bij patiënten met een normale nierfunctie speelt metabolisme, ook dat via CYP3A4, slechts een geringe rol bij de klaring van sitagliptine. Metabolisme kan een belangrijkere rol spelen bij de eliminatie van sitagliptine in de setting van een ernstige nierfunctiestoornis of eindstadium nierfalen (ESRD). Daarom is het mogelijk dat krachtige CYP3A4-remmers (d.w.z. ketaconazol, itraconazol, ritonavir, claritromycine) bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of ESRD de farmacokinetiek van sitagliptine kunnen veranderen. De effecten van krachtige CYP3A4-remmers in de setting van een nierfunctiestoornis zijn niet in een klinisch onderzoek beoordeeld.

In vitro-transportonderzoek heeft aangetoond dat sitagliptine een substraat voor p-glycoproteïne en *organic anion transporter-3* (OAT3) is. Door OAT3 gemedieerd transport van sitagliptine werd *in vitro* geremd door probenecide, hoewel het risico op klinisch relevante interacties laag wordt geacht. Gelijktijdige toediening van OAT3-remmers is niet *in vivo* onderzocht.

Ciclosporine: Er werd een onderzoek uitgevoerd om het effect van ciclosporine, een krachtige remmer van p-glycoproteïne, op de farmacokinetiek van sitagliptine te beoordelen. Gelijktijdige toediening van een enkelvoudige orale dosis van 100 mg sitagliptine en een enkelvoudige orale dosis van 600 mg ciclosporine vergrootte de AUC en verhoogde de C_{max} van sitagliptine met respectievelijk ongeveer 29% en 68%. Deze veranderingen in de farmacokinetiek van sitagliptine werden niet als klinisch relevant beschouwd. De renale klaring van sitagliptine was niet wezenlijk veranderd. Daarom worden er met andere remmers van p-glycoproteïne geen relevante interacties verwacht.

Effecten van sitagliptine op andere geneesmiddelen

Digoxine: Sitagliptine had een gering effect op de plasmaconcentraties van digoxine. Na dagelijkse toediening van

0,25 mg digoxine gelijktijdig met 100 mg sitagliptine gedurende 10 dagen was de plasma-AUC van digoxine gemiddeld met 11% en de plasma- C_{max} gemiddeld met 18% toegenomen. Er wordt geen aanpassing van de dosis digoxine aanbevolen. Patiënten met een risico op digoxinetoxiciteit dienen echter hierop te worden gecontroleerd als sitagliptine en digoxine gelijktijdig worden toegediend.

In vitro-gegevens wijzen erop dat sitagliptine CYP450-iso-enzymen niet remt of induceert. In klinisch onderzoek gaf sitagliptine geen relevante verandering van de farmacokinetiek van metformine, glibenclamide, simvastatine, rosiglitazon, warfarine of orale anticonceptiva, waarmee *in vivo* is bewezen dat sitagliptine een lage neiging heeft om interacties te veroorzaken met substraten van CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 en *organic cationic transporter* (OCT). Sitagliptine kan *in vivo* een lichte remmer van p-glycoproteïne zijn.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van sitagliptine bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is bij hoge doses sitagliptine reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Een beperkte hoeveelheid gegevens wijst erop dat het gebruik van metformine bij zwangere vrouwen niet gepaard gaat met een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen. De resultaten van dieronderzoek met metformine duiden niet op schadelijke effecten wat betreft de zwangerschap, de embryonale of foetale ontwikkeling, de partus of postnatale ontwikkeling (zie ook rubriek 5.3).

Simevin mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt. Als een patiënte zwanger wil worden of als zij zwanger wordt, dient de behandeling te worden gestaakt en dient de patiënt zo spoedig mogelijk te worden overgezet op behandeling met insuline.

Borstvoeding

Er is geen onderzoek uitgevoerd bij zogende dieren met de gecombineerde werkzame stoffen van dit geneesmiddel. In onderzoek dat werd uitgevoerd met de afzonderlijke werkzame stoffen, werd zowel sitagliptine als metformine uitgescheiden in de moedermelk van zogende ratten. Metformine wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Het is niet bekend of sitagliptine in de moedermelk wordt uitgescheiden, daarom mag Simevin niet worden gebruikt bij vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Gegevens uit dieronderzoek wijzen niet op een effect van de behandeling met sitagliptine op de vruchtbaarheid van vrouwtjes en mannetjes. Er zijn geen gegevens met betrekking tot mensen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Simevin heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Tijdens het besturen van voertuigen of het gebruik van machines dient er echter rekening mee te worden gehouden dat er bij het gebruik van sitagliptine duizeligheid en somnolentie zijn gemeld.

Daarnaast dienen patiënten te worden gewezen op het risico van hypoglykemie wanneer Simevin in combinatie met een sulfonyleureumderivaat of met insuline wordt gebruikt.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Er zijn geen therapeutische klinische onderzoeken verricht met Simevin tabletten, maar de biologische equivalentie van Simevin met gelijktijdig toegediende sitagliptine en metformine is aangetoond (zie rubriek 5.2).

Ernstige bijwerkingen, waaronder pancreatitis en overgevoeligheidsreacties, zijn gemeld. Hypoglykemie is gemeld in combinatie met sulfonyleureumderivaten (13,8%) en insuline (10,9%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Sitagliptine en metformine

Bijwerkingen worden hieronder vermeld als de MedDRA-voorkeursterm per systeem/orgaanklasse en absolute frequentie (tabel 1). De frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: De frequentie van bijwerkingen, vastgesteld in placebogecontroleerde klinische onderzoeken met sitagliptine en metformine alleen, en naar aanleiding van ervaring na het in de handel brengen

Bijwerking	Frequentie van de bijwerking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
trombocytopenie	Zelden
Immuunsysteemaandoeningen	
overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylactische reacties ^{*†}	Frequentie niet bekend
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
hypoglykemie [†]	Vaak
vitamine B12-afname/-deficiëntie [†]	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen	

somnolentie	Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
interstitiële longziekte*	Frequentie niet bekend
Maagdarmstelselaandoeningen	
diarree	Soms
nausea	Vaak
flatulentie	Vaak
constipatie	Soms
pijn in de bovenbuik	Soms
braken	Vaak
acute pancreatitis*,†,‡	Frequentie niet bekend
fatale en niet-fatale hemorrhagische en necrotiserende pancreatitis*,†	Frequentie niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen	
pruritus*	Soms
angio-oedeem*,†	Frequentie niet bekend
rash*,†	Frequentie niet bekend
urticaria*,†	Frequentie niet bekend
cutane vasculitis*,†	Frequentie niet bekend
exfoliatieve huidaandoeningen, waaronder Stevens-Johnson-syndroom*,†	Frequentie niet bekend
bulleus pemfigoïd*	Frequentie niet bekend
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	
artralgie*	Frequentie niet bekend
myalgie*	Frequentie niet bekend
pijn in ledematen*	Frequentie niet bekend
rugpijn*	Frequentie niet bekend
artropathie*	Frequentie niet bekend
Nier- en urinewegaandoeningen	
afgenomen nierfunctie*	Frequentie niet bekend
acuut nierfalen*	Frequentie niet bekend

*Bijwerkingen werden vastgesteld door middel van postmarketing-surveillance.

†Zie rubriek 4.4.

‡Zie *TECOS - Cardiovascular Safety Study* hieronder.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Sommige bijwerkingen werden vaker waargenomen in onderzoeken met gecombineerde gebruik van sitagliptine en metformine met andere antidiabetica dan in onderzoeken met sitagliptine en metformine alleen. Dit zijn onder andere hypoglykemie (frequentie zeer vaak met sulfonylureumderivaten of insuline), constipatie (vaak met sulfonylureumderivaten), perifeer oedeem (vaak met pioglitazon) en hoofdpijn en droge mond (soms met insuline).

Sitagliptine

In monotherapieonderzoeken met eenmaal daags 100 mg sitagliptine alleen in vergelijking met placebo, waren de gemelde bijwerkingen hoofdpijn, hypoglykemie, constipatie en duizeligheid.

Bij deze patiënten waren de bijwerkingen die werden gemeld ongeacht het causale verband met het geneesmiddel die optraden bij ten minste 5% bovensteluchtweginfectie en nasofaryngitis. Daarnaast werden osteoarthritis en pijn in de ledematen gemeld met de frequentie soms (>0,5% hoger bij

sitagliptinegebruikers dan in de controlegroep).

Metformine

Gastro-intestinale symptomen werden zeer vaak gemeld in klinische onderzoeken en bij gebruik na het in de handel brengen van metformine. Gastro-intestinale symptomen zoals nausea, braken, diarree, buikpijn en verlies van eetlust treden meestal op in het begin van de behandeling en verdwijnen in de meeste gevallen spontaan. Bijkomende bijwerkingen die samenhangen met metformine zijn onder andere metaalsmaak (vaak), lactaatacidose, leverfunctiestoornissen, hepatitis, urticaria, erytheem en pruritus (zeer zelden). De frequentie categorieën zijn gebaseerd op gegevens uit de samenvatting van de productkenmerken van metformine, beschikbaar in de EU.

Pediatrische patiënten

In klinische onderzoeken met de combinatie van sitagliptine en metformine bij pediatrische patiënten van 10 tot en met 17 jaar met diabetes mellitus type 2 was het bijwerkingenprofiel over het algemeen vergelijkbaar met het bijwerkingenprofiel dat werd waargenomen bij volwassenen. Bij pediatriche patiënten die wel of niet ook insuline gebruikten, werd sitagliptine in verband gebracht met een verhoogd risico op hypoglykemie.

TECOS - Cardiovascular Safety Study

In het onderzoek '*Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*' (TECOS) werden 7.332 patiënten opgenomen die werden behandeld met 100 mg sitagliptine per dag (of 50 mg per dag indien de uitgangswaarde voor de eGFR ≥ 30 en < 50 ml/min/1,73 m² was) en werden 7.339 patiënten in de 'intention-to-treat'-populatie behandeld met placebo. Beide behandelingen werden toegevoegd aan de gebruikelijke zorg met regionale normen voor HbA_{1c} en cardiovasculaire risicofactoren. De totale incidentie van ernstige ongewenste voorvallen bij patiënten die sitagliptine kregen was vergelijkbaar met die bij patiënten die placebo kregen.

In de 'intention-to-treat'-populatie bij patiënten die bij aanvang van het onderzoek insuline en/of een sulfonylureumderivaat gebruikten, bedroeg de incidentie van ernstige hypoglykemie 2,7% bij de patiënten die met sitagliptine werden behandeld en 2,5% bij de patiënten die met placebo werden behandeld. Bij de patiënten die bij aanvang van het onderzoek geen insuline en/of een sulfonylureumderivaat gebruikten, bedroeg de incidentie van ernstige hypoglykemie 1,0% bij de patiënten die met sitagliptine werden behandeld en 0,7% bij de patiënten die met placebo werden behandeld. De incidentie van onafhankelijk bevestigde voorvallen van pancreatitis bedroeg 0,3% bij de patiënten die met sitagliptine werden behandeld en 0,2% bij de patiënten die met placebo werden behandeld.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Tijdens gecontroleerde klinische onderzoeken bij gezonde proefpersonen werden eenmalige doses tot 800 mg sitagliptine toegediend. In één onderzoek werden bij een dosis van 800 mg sitagliptine minimale toenames van de QTc waargenomen die niet als klinisch relevant werden beschouwd. Er is in klinische onderzoeken geen ervaring met doses hoger dan 800 mg. In fase I-onderzoeken met meervoudige doses werden geen aan de dosis gerelateerde klinische bijwerkingen waargenomen bij doses sitagliptine van maximaal 600 mg per dag in periodes van maximaal 10 dagen en 400 mg per dag in periodes van maximaal 28 dagen.

Een grote overdosis metformine (of tegelijk bestaande risico's op lactaatacidose) kan leiden tot lactaatacidose, een medisch spoedgeval dat in het ziekenhuis moet worden behandeld. De effectiefste

methode om lactaat en metformine uit het bloed te verwijderen, is hemodialyse.

In klinische onderzoeken werd tijdens een hemodialysesessie van 3-4 uur ongeveer 13,5% van de dosis verwijderd. Langdurigere hemodialyse kan worden overwogen indien klinisch aangewezen. Het is niet bekend of sitagliptine dialyseerbaar is door middel van peritoneale dialyse.

In geval van een overdosis is het redelijk om de gebruikelijke ondersteunende maatregelen te treffen, bijvoorbeeld niet-geabsorbeerd materiaal uit het spijsverteringskanaal verwijderen, klinische controle instellen (waaronder een electrocardiogram laten maken) en waar nodig een ondersteunende behandeling instellen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen gebruikt bij diabetes, combinaties van orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen, ATC-code: A10BD07

Simevin combineert twee bloedglucoseverlagende geneesmiddelen met complementaire werkingsmechanismen om de bloedglucoseregulatie van patiënten met type 2-diabetes te verbeteren: sitagliptinehydrochloride, een dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4)-remmer en metforminehydrochloride, een middel uit de biguanideklasse.

Sitagliptine

Werkingsmechanisme

Sitagliptinehydrochloride is een oraal actieve, krachtige en zeer selectieve remmer van het dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4)-enzym voor de behandeling van type 2-diabetes. DPP-4-remmers vormen een klasse van middelen die werken als versterkers van het incretine-effect. Door het DPP-4-enzym te remmen, verhoogt sitagliptine de concentraties van twee bekende, actieve incretinehormonen, namelijk *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) en *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* (GIP). De incretinen maken deel uit van een endogeen systeem dat een rol speelt bij de fysiologische regulering van de glucosehomeostase. Bij normale of verhoogde bloedglucosespiegels stimuleren GLP-1 en GIP de insulinesynthese en -afgifte door de bèta-cellen in de pancreas. GLP-1 vermindert ook de afscheiding van glucagon uit de alfa-cellen van de pancreas en daarmee de glucoseproductie in de lever. Bij lage bloedglucosegehalten wordt de afgifte van insuline niet gestimuleerd en de afgifte van glucagon niet onderdrukt. Sitagliptine is een krachtige en zeer selectieve remmer van het enzym DPP-4 en remt bij therapeutische concentraties de nauwverwante enzymen DPP-8 en DPP-9 niet. Sitagliptine verschilt in chemische structuur en farmacologische werking van GLP-1-analogen, insuline, sulfonyleureumderivaten of meglitiniden, biguaniden, *peroxisome proliferator-activated receptor gamma* (PPAR γ)-agonisten, alfa-glucosidaseremmers en amylineanalogen.

In een twee dagen durend onderzoek bij gezonde proefpersonen verhoogde sitagliptine alleen de concentraties actief GLP-1, terwijl metformine alleen in vergelijkbare mate de concentraties actief en totaal GLP-1 verhoogde.

Gelijktijdige toediening van sitagliptine en metformine had een additief effect op de concentraties actief GLP-1. Sitagliptine verhoogde de concentraties actief GIP, maar metformine niet.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In het algemeen verbeterde sitagliptine de bloedglucoseregulatie bij gebruik als monotherapie of als combinatietherapie bij volwassen patiënten met type 2-diabetes.

In klinische onderzoeken gaf sitagliptine als monotherapie een verbetering van de bloedglucoseregulatie met significante verlagingen van hemoglobine A_{1c} (HbA_{1c}) en de nuchtere en postprandiale glucose. Na 3 weken werd een verlaging van de nuchtere plasmaglucose (*fasting plasma*

glucose, FPG) waargenomen, het eerste tijdpunt waarop de FPG werd gemeten. De waargenomen incidentie van hypoglykemie was bij patiënten die werden behandeld met sitagliptine vergelijkbaar met placebo. Tijdens behandeling met sitagliptine nam het lichaamsgewicht niet toe ten opzichte van de uitgangswaarde. Er werden verbeteringen waargenomen van de surrogaatmarkers voor de bèta-celfunctie, zoals HOMA- β (*Homeostasis Model Assessment- β*), de pro-insuline/insulineratio en parameters van de bèta-celreactiviteit in de *frequently-sampled meal tolerance test*.

Onderzoeken naar sitagliptine in combinatie met metformine

In een 24 weken durend, placebogecontroleerd klinisch onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van toevoeging van eenmaal daags 100 mg sitagliptine aan de lopende metforminebehandeling, gaf sitagliptine significante verbeteringen in de glykemische parameters ten opzichte van placebo. De verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in lichaamsgewicht was voor de met sitagliptine behandelde patiënten vergelijkbaar met placebo. In dit onderzoek was er voor de met sitagliptine of placebo behandelde patiënten een ongeveer gelijke incidentie van hypoglykemie.

In een 24 weken durend, placebogecontroleerd, factorieel onderzoek naar initiële behandeling gaf tweemaal daags 50 mg sitagliptine in combinatie met metformine (tweemaal daags 500 mg of 1.000 mg) significante verbeteringen in glykemische parameters vergeleken met beide middelen als monotherapie. De afname in lichaamsgewicht met de combinatie van sitagliptine en metformine was vergelijkbaar met de afname die met metformine alleen of placebo werd gezien; er was voor patiënten met alleen sitagliptine geen verandering ten opzichte van de uitgangswaarde. De incidentie van hypoglykemie was in de behandelgroepen gelijk.

Onderzoek naar sitagliptine in combinatie met metformine en een sulfonylureumderivaat

Een 24 weken durend, placebogecontroleerd onderzoek werd opgezet ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van sitagliptine (eenmaal daags 100 mg) toegevoegd aan glimepiride (alleen of in combinatie met metformine). De toevoeging van sitagliptine aan glimepiride en metformine gaf significante verbeteringen in de glykemische parameters.

Met sitagliptine behandelde patiënten hadden in vergelijking met de patiënten die placebo kregen een bescheiden toename van het lichaamsgewicht (+1,1 kg).

Onderzoek naar sitagliptine in combinatie met metformine en een PPAR γ -agonist

Een 26 weken durend, placebogecontroleerd onderzoek werd opgezet ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van sitagliptine (eenmaal daags 100 mg) toegevoegd aan de combinatie van pioglitazon en metformine. De toevoeging van sitagliptine aan pioglitazon en metformine gaf significante verbeteringen in de glykemische parameters. De verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in lichaamsgewicht was voor de met sitagliptine behandelde patiënten vergelijkbaar met placebo. De incidentie van hypoglykemie was bij patiënten die werden behandeld met sitagliptine ook vergelijkbaar met die van placebo.

Onderzoek naar sitagliptine in combinatie met metformine en insuline

Een 24 weken durend, placebogecontroleerd onderzoek werd opgezet ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van sitagliptine (eenmaal daags 100 mg) toegevoegd aan insuline (in een stabiele dosis gedurende ten minste 10 weken) met of zonder metformine (ten minste 1.500 mg). Bij patiënten die voorgemengde insuline kregen, was de gemiddelde dagelijkse dosis 70,9 E/dag. Bij patiënten die niet-voorgemengde (middellang- of langwerkende) insuline kregen, was de gemiddelde dagelijkse dosis 44,3 E/dag. Tabel 2 toont gegevens over de 73% van de patiënten die metformine gebruikten. De toevoeging van sitagliptine aan insuline gaf significante verbeteringen in de glykemische parameters. Er was in geen van beide groepen een significante verandering in lichaamsgewicht ten opzichte van de uitgangswaarde.

Tabel 2. HbA_{1c}-resultaten in placebogecontroleerde onderzoeken naar combinatiebehandeling met sitagliptine en metformine*

Onderzoek	Gemiddelde HbA _{1c} bij baseline (%)	Gemiddelde verandering t.o.v. HbA _{1c} bij baseline (%)	Voor gecorrigeerde gemiddelde verandering in HbA _{1c} (%) (95%-BI)
Sitagliptine eenmaal daags 100 mg toegevoegd aan lopende behandeling met metformine [¶] (N=453)	8,0	-0,7 [†]	-0,7 ^{†,‡} (-0,8; -0,5)
Sitagliptine eenmaal daags 100 mg toegevoegd aan lopende behandeling met glimepiride + metformine [¶] (N=115)	8,3	-0,6 [†]	-0,9 ^{†,‡} (-1,1; -0,7)
Sitagliptine eenmaal daags 100 mg toegevoegd aan lopende behandeling met pioglitazon + metformine [¶] (N=152)	8,8	-1,2 [†]	-0,7 ^{†,‡} (-1,0; -0,5)
Sitagliptine eenmaal daags 100 mg toegevoegd aan lopende behandeling met insuline + metformine [¶] (N=223)	8,7	-0,7 [§]	-0,5 ^{§,‡} (-0,7; -0,4)
Initiële behandeling (tweemaal daags): sitagliptine 50 mg + metformine 500 mg (N=183)	8,8	-1,4 [†]	-1,6 ^{†,‡} (-1,8; -1,3)
Initiële behandeling (tweemaal daags): sitagliptine 50 mg + metformine 1.000 mg (N=178)	8,8	-1,9 [†]	-2,1 ^{†,‡} (-2,3; -1,8)

* Populatie met alle behandelde patiënten (een 'intention-to-treat'-analyse).

[†] Kleinste-kwadraten-gemiddelden gecorrigeerd voor status eerdere bloedglucoseverlagende behandeling en baselinewaarde.

[‡] p<0,001 vergeleken met placebo of placebo + combinatiebehandeling.

[¶] HbA_{1c} (%) in week 24.

[¶] HbA_{1c} (%) in week 26.

[§] Kleinste-kwadraten-gemiddelde gecorrigeerd voor insulinegebruik bij bezoek 1 (voorgemengd vs. niet-voorgemengd [middellang- of langwerkend]), en baselinewaarde

In een 52 weken durend onderzoek waarin de werkzaamheid en veiligheid van de toevoeging van sitagliptine eenmaal daags 100 mg of glipizide (een sulfonylureumderivaat) werden vergeleken bij patiënten met onvoldoende bloedglucoseregulatie op metformine als monotherapie, was sitagliptine vergelijkbaar met glipizide wat betreft verlaging van de HbA_{1c} (-0,7% gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in week 52, met een HbA_{1c} bij baseline van ongeveer 7,5% in beide groepen). De gemiddelde dosis glipizide die in de vergelijkingsgroep werd gebruikt was 10 mg per

dag, waarbij ongeveer 40% van de patiënten tijdens het hele onderzoek een dosis glipizide van ≤ 5 mg/dag nodig had. In de sitagliptinegroep stopten echter meer patiënten wegens gebrek aan werkzaamheid dan in de glipizidegroep. Met sitagliptine behandelde patiënten hadden een significante gemiddelde verlaging van het lichaamsgewicht ten opzichte van de uitgangswaarde (-1,5 kg) vergeleken met een significante gewichtstoename bij patiënten die glipizide kregen (+1,1 kg). In dit onderzoek werd de pro-insuline/insulineratio, een marker van de doeltreffendheid van de synthese en afgifte van insuline, bij behandeling met sitagliptine beter en met glipizide slechter. De incidentie van hypoglykemie in de groep met sitagliptine (4,9%) was significant lager dan die in de glipizidegroep (32,0%).

Een 24 weken durend, placebogecontroleerd onderzoek met 660 patiënten werd opgezet ter beoordeling van het insulinebesparende effect en de veiligheid van sitagliptine (eenmaal daags 100 mg) toegevoegd aan insuline glargine met of zonder metformine (ten minste 1.500 mg) tijdens intensivering van de insulinebehandeling. Bij de patiënten die metformine innamen, was de HbA_{1c} bij baseline 8,70% en de dosis insuline bij baseline 37 IE/dag. De patiënten kregen de instructie om hun dosis insuline glargine te titreren op basis van de nuchtere glucosewaarden gemeten met een vingerprik. Bij de patiënten die metformine innamen, was de toename in week 24 in de dagelijkse insulinedosis 19 IE/dag bij patiënten die met sitagliptine werden behandeld en 24 IE/dag bij patiënten die met placebo werden behandeld. De afname in HbA_{1c} was voor patiënten die werden behandeld met sitagliptine, metformine en insuline -1,35% vergeleken met -0,90% voor patiënten die met placebo, metformine en insuline werden behandeld, een verschil van -0,45% [95%-BI: -0,62; -0,29]. De incidentie van hypoglykemie was 24,9% voor patiënten die werden behandeld met sitagliptine, metformine en insuline en 37,8% voor patiënten die werden behandeld met placebo, metformine en insuline. Het verschil werd grotendeels veroorzaakt door een hoger percentage patiënten in de placebogroep dat 3 of meer episoden van hypoglykemie ondervond (9,1 versus 19,8%). Er was geen verschil in de incidentie van ernstige hypoglykemie.

Metformine

Werkingsmechanisme

Metformine is een biguanide met bloedglucoseverlagende effecten, en verlaagt zowel de basale als de postprandiale plasmaglucozespiegel. Het stimuleert de insulineafscheiding niet en veroorzaakt daarom geen hypoglykemie.

Metformine kan volgens drie mechanismen werken:

- vermindering van de productie van glucose in de lever door remming van de gluconeogenese en glycogenolyse
- in de spieren, door de insulinegevoeligheid in bescheiden mate te verhogen, waardoor de perifere glucoseopname en het glucosegebruik verbeteren
- vertraging van de absorptie van glucose in de darmen

Metformine stimuleert de intracellulaire glycogeensynthese door inwerking op glycogeensynthese. Metformine verhoogt de transportcapaciteit van bepaalde typen membraanglucosetransporters (GLUT-1 en GLUT-4).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Bij de mens heeft metformine gunstige effecten op de vetstofwisseling, onafhankelijk van de werking op de glykemie. Dit is voor therapeutische doses aangetoond in gecontroleerde, klinische middellange- en langetermijnonderzoeken: metformine verlaagt totaal cholesterol, LDL-cholesterol en triglyceridenspiegels.

Het prospectieve gerandomiseerde onderzoek (UKPDS) heeft het langetermijnvoordeel van intensieve bloedglucoseregulatie bij type 2-diabetes vastgesteld. Analyse van de resultaten van patiënten met overgewicht die werden behandeld met metformine na niet-aanslaan van alleen een dieet heeft het volgende aangetoond:

- een significante afname van het absolute risico op aan diabetes gerelateerde complicaties in de metforminegroep (29,8 voorvallen/1.000 patiëntjaren) vergeleken met alleen een dieet

(43,3 voorvallen/1.000 patiëntjaren), $p=0,0023$, en vergeleken met de gecombineerde groepen met een sulfonylureumderivaat en insuline als monotherapie (40,1 voorvallen/1.000 patiëntjaren), $p=0,0034$

- een significante afname van het absolute risico op aan diabetes gerelateerde mortaliteit: metformine 7,5 voorvallen/1.000 patiëntjaren, alleen een dieet 12,7 voorvallen/1.000 patiëntjaren, $p=0,017$
- een significante afname van het absolute risico op totale mortaliteit: metformine 13,5 voorvallen/1.000 patiëntjaren vergeleken met alleen een dieet 20,6 voorvallen/1.000 patiëntjaren ($p=0,011$), en vergeleken met de gecombineerde groepen met een sulfonylureumderivaat en insuline als monotherapie 18,9 voorvallen/1.000 patiëntjaren ($p=0,021$)
- een significante afname van het absolute risico op een myocardinfarct: metformine 11 voorvallen/1.000 patiëntjaren, alleen een dieet 18 voorvallen/1.000 patiëntjaren ($p=0,01$).

TECOS was een gerandomiseerd onderzoek bij 14.671 patiënten in de 'intention-to-treat'-populatie met een HbA_{1c} van $\geq 6,5$ tot $8,0\%$ bij wie cardiovasculaire ziekte was vastgesteld en die sitagliptine (7.332) 100 mg per dag kregen (of 50 mg per dag indien de uitgangswaarde voor de $eGFR \geq 30$ en < 50 ml/min/1,73 m² was) of placebo (7.339) toegevoegd aan de gebruikelijke zorg met regionale normen voor HbA_{1c} en cardiovasculaire risicofactoren. Patiënten met een $eGFR$ van < 30 ml/min/1,73 m² mochten niet aan het onderzoek deelnemen. In de onderzoekspopulatie waren 2.004 patiënten in de leeftijd van ≥ 75 jaar en 3.324 patiënten met een nierfunctiestoornis ($eGFR < 60$ ml/min/1,73 m²) opgenomen.

Tijdens het onderzoek was het totale geschatte gemiddelde (SD) verschil in HbA_{1c} tussen de sitagliptinegroep en de placebogroep $0,29\%$ (0,01), 95%-BI (-0,32; -0,27); $p < 0,001$.

Het primaire cardiovasculaire eindpunt was een samenstelling van het eerste optreden van cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale beroerte of ziekenhuisopname voor instabiele angina pectoris. Secundaire cardiovasculaire eindpunten waren het eerste optreden van cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct of niet-fatale beroerte; het eerste optreden van de afzonderlijke onderdelen van de primaire samenstelling; overlijden ongeacht de oorzaak; en ziekenhuisopnamen voor congestief hartfalen.

Na een mediane follow-upperiode van 3 jaar werd het risico op ernstige ongewenste cardiovasculaire voorvallen of het risico op ziekenhuisopname voor hartfalen niet hoger door het gebruik van sitagliptine wanneer dit werd toegevoegd aan de gebruikelijke zorg, vergeleken met de gebruikelijke zorg zonder sitagliptine bij patiënten met type 2-diabetes (tabel 3).

Tabel 3: Cijfers van samengestelde cardiovasculaire uitkomsten en belangrijke secundaire uitkomsten

	Sitagliptine 100 mg		Placebo		Hazardratio (95%-BI)	p-waarde [†]
	N (%)	Incidentiecijfer per 100 patiëntjaren*	N (%)	Incidentiecijfer per 100 patiëntjaren*		
Analyse in de 'intention-to-treat'-populatie						
Aantal patiënten	7.332		7.339		0,98 (0,89-1,08)	<0,001
Primair samengesteld eindpunt (cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale beroerte of ziekenhuisopname voor instabiele angina pectoris)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2		

Secundair samengesteld eindpunt (cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct of niet-fatale beroerte)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89-1,10)	<0,001
Secundaire uitkomst						
Cardiovasculair overlijden	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89-1,19)	0,711
Alle myocardinfarcten (fataal en niet fataal)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81-1,11)	0,487
Alle beroertes (fataal en niet fataal)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79-1,19)	0,760
Ziekenhuisopname voor instabiele angina pectoris	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70-1,16)	0,419
Overlijden ongeacht de oorzaak	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90-1,14)	0,875
Ziekenhuisopname voor hartfalen [‡]	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83-1,20)	0,983

* Incidentiecijfer per 100 patiëntjaren is berekend als $100 \times$ (totaal aantal patiënten met ≥ 1 voorval tijdens de in aanmerking komende blootstellingsperiode per totaal aantal patiëntjaren van de follow-upperiode).

[†] Op basis van een Cox-model dat is gestratificeerd naar regio. Voor samengestelde eindpunten komt de p-waarde overeen met een 'non-inferiority'-test

die moet aantonen dat de hazardratio lager is dan 1,3. Voor alle andere eindpunten komen de p-waarden overeen met een test voor verschillen in hazardcijfers.

[‡] De analyse van ziekenhuisopname voor hartfalen werd gecorrigeerd voor een voorgeschiedenis van hartfalen bij aanvang van het onderzoek.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Simevin in alle subgroepen van pediatrische patiënten met diabetes mellitus type 2 (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

De veiligheid en werkzaamheid van de toevoeging van sitagliptine bij pediatrische patiënten van 10 tot en met 17 jaar met type 2-diabetes en onvoldoende bloedglucoseregulatie met metformine met of zonder insuline zijn beoordeeld in twee 54 weken durende onderzoeken. De toevoeging van sitagliptine (toegediend als sitagliptine + metformine of sitagliptine + metformine verlengde afgifte (*extended release*, XR)) werd vergeleken met de toevoeging van placebo aan metformine of metformine XR.

Hoewel superioriteit van HbA_{1c}-verlaging werd aangetoond voor sitagliptine + metformine / sitagliptine + metformine XR ten opzichte van metformine in week 20 in de gepoolde analyse van deze twee onderzoeken, waren de resultaten van de afzonderlijke onderzoeken inconsistent. Bovendien werd in week 54 geen grotere werkzaamheid van sitagliptine + metformine / sitagliptine + metformine XR in vergelijking met metformine waargenomen. Daarom mag Simevin niet worden gebruikt bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 10 tot en met 17 jaar vanwege onvoldoende werkzaamheid (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Simevin

Een onderzoek naar biologische equivalentie bij gezonde proefpersonen heeft aangetoond dat de combinatietabletten Simevin (sitagliptine-/metforminehydrochloride) biologisch equivalent zijn aan gelijktijdige toediening van sitagliptinehydrochloride en metforminehydrochloride als aparte tabletten.

Hieronder worden de farmacokinetische eigenschappen van de afzonderlijke werkzame stoffen van Simevin beschreven.

Sitagliptine

Absorptie

Na orale toediening van een dosis van 100 mg aan gezonde proefpersonen werd sitagliptine snel geabsorbeerd, waarbij de piekplasmaconcentraties (mediane T_{max}) 1 tot 4 uur na de dosis optraden; de gemiddelde plasma-AUC van sitagliptine was 8,52 $\mu\text{M}\cdot\text{u}$, de C_{max} was 950 nM. De absolute

biologische beschikbaarheid van sitagliptine is ongeveer 87%. Omdat gelijktijdige toediening van een vetrijke maaltijd met sitagliptine geen effect had op de farmacokinetiek, kan sitagliptine met of zonder voedsel worden toegediend.

De plasma-AUC van sitagliptine nam op dosisproportionele wijze toe. Dosisproportionaliteit werd niet vastgesteld voor de C_{\max} en C_{24h} (de C_{\max} nam meer dan dosisproportioneel toe en de C_{24h} nam minder dan dosisproportioneel toe).

Distributie

Het gemiddelde distributievolume bij *steady state* na een enkelvoudige intraveneuze dosis sitagliptine van 100 mg aan gezonde proefpersonen is ongeveer 198 liter. De fractie reversibel aan plasma-eiwitten gebonden sitagliptine is gering (38%).

Biotransformatie

Sitagliptine wordt voornamelijk onveranderd uitgescheiden in de urine, en metabolisme is een ondergeschikte route. Ongeveer 79% van sitagliptine wordt onveranderd in de urine uitgescheiden.

Na een orale, met [14 C] gelabelde dosis sitagliptine werd ongeveer 16% van de radioactiviteit als metabolieten van sitagliptine uitgescheiden. Zes metabolieten werden in sporenconcentraties gedetecteerd en dragen naar verwachting niet bij aan de DPP-4-remmende activiteit van sitagliptine in het plasma. *In vitro*-onderzoek heeft uitgewezen dat het primaire enzym dat verantwoordelijk is voor het beperkte metabolisme van sitagliptine, CYP3A4 is, met een bijdrage van CYP2C8.

Uit *in vitro*-gegevens is gebleken dat sitagliptine geen remmer is van de CYP-iso-enzymen CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 of 2B6 en geen inductor is van CYP3A4 en CYP1A2.

Eliminatie

Na toediening van een orale, met [14 C] gelabelde dosis sitagliptine aan gezonde proefpersonen, werd ongeveer 100% van de toegediende radioactiviteit binnen één week na toediening met de feces (13%) of urine (87%) uitgescheiden. De schijnbare terminale $T_{1/2}$ na een orale dosis sitagliptine van 100 mg was ongeveer 12,4 uur. Accumulatie van sitagliptine na meerdere doses is slechts minimaal. De renale klaring was ongeveer 350 ml/min.

Eliminatie van sitagliptine vindt voornamelijk via renale excretie plaats waarbij actieve tubulaire secretie een rol speelt. Sitagliptine is een substraat voor *human organic anion transporter-3* (hOAT3), dat betrokken kan zijn bij de renale uitscheiding van sitagliptine. De klinische relevantie van hOAT3 bij het transport van sitagliptine is niet vastgesteld. Sitagliptine is ook een substraat van p-glycoproteïne, dat ook betrokken kan zijn bij de mediëring van de renale eliminatie van sitagliptine. Maar ciclosporine, een p-glycoproteïneremmer, verminderde de renale klaring van sitagliptine niet. Sitagliptine is geen substraat voor OCT2 of OAT1 of PEPT1/2-transporters. *In vitro* gaf sitagliptine bij therapeutisch relevante plasmaconcentraties geen remming van het door OAT3 ($IC_{50}=160 \mu M$) of p-glycoproteïne (tot $250 \mu M$) gemedieerde transport. In een klinisch onderzoek had sitagliptine een gering effect op de plasmaconcentraties van digoxine, wat erop wijst dat sitagliptine een lichte remmer van p-glycoproteïne kan zijn.

Kenmerken bij patiënten

De farmacokinetiek van sitagliptine was bij gezonde proefpersonen en bij patiënten met type 2-diabetes over het algemeen vergelijkbaar.

Nierfunctiestoornis

Er werd een open-label onderzoek met enkelvoudige doses uitgevoerd om de farmacokinetiek van een verlaagde dosis sitagliptine (50 mg) te beoordelen bij patiënten met verschillende maten van een chronische nierfunctiestoornis in vergelijking met normale gezonde controleproefpersonen. Het onderzoek omvatte patiënten met een lichte, matige en ernstige nierfunctiestoornis, evenals patiënten met eindstadium nierfalen (ESRD) die hemodialyse ondergingen. Daarnaast zijn de effecten beoordeeld van een nierfunctiestoornis op de farmacokinetiek van sitagliptine bij patiënten met type 2-

diabetes en een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis (waaronder ESRD) met behulp van analyses van de farmacokinetiek van de populatie.

Vergeleken met normale gezonde proefpersonen uit de controlegroep was de plasma-AUC van sitagliptine bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis ($GFR \geq 60$ tot < 90 ml/min) en een matige nierfunctiestoornis ($GFR \geq 45$ tot < 60 ml/min) respectievelijk ongeveer 1,2 keer en 1,6 keer toegenomen. Omdat verhogingen van deze omvang niet klinisch relevant zijn, is een aanpassing van de dosering bij deze patiënten niet nodig.

Bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis ($GFR \geq 30$ tot < 45 ml/min) was de plasma-AUC van sitagliptine ongeveer 2 keer toegenomen, en ongeveer 4 keer bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis ($GFR < 30$ ml/min), onder wie patiënten met ESRD die hemodialyse ondergingen. Sitagliptine werd in bescheiden mate verwijderd door hemodialyse (13,5% gedurende een 3 tot 4 uur durende hemodialysesessie die 4 uur na de toediening begon).

Leverfunctiestoornis

Voor patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-score ≤ 9) hoeft de dosis sitagliptine niet te worden aangepast. Er is geen klinische ervaring bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-score > 9). Omdat sitagliptine echter voornamelijk renaal wordt uitgescheiden, wordt niet verwacht dat een ernstige leverfunctiestoornis van invloed is op de farmacokinetiek van sitagliptine.

Ouderen

De dosis hoeft niet op basis van de leeftijd te worden aangepast. Leeftijd had op basis van een populatieanalyse van farmacokinetische gegevens uit fase I en fase II geen klinisch relevante invloed op de farmacokinetiek van sitagliptine. Oudere proefpersonen (65 tot 80 jaar) hadden ongeveer 19% hogere plasmaconcentraties van sitagliptine dan jongere proefpersonen.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van sitagliptine (enkelvoudige dosis van 50 mg, 100 mg of 200 mg) werd onderzocht bij pediatrische patiënten (10 tot en met 17 jaar) met type 2-diabetes. In deze populatie was de voor de dosis gecorrigeerde AUC van sitagliptine in het plasma ongeveer 18% kleiner dan bij volwassen patiënten met type 2-diabetes en een dosis van 100 mg. Er zijn geen onderzoeken met sitagliptine uitgevoerd bij pediatrische patiënten jonger dan 10 jaar.

Andere patiëntkenmerken

De dosis hoeft niet op basis van geslacht, ras of body mass index (BMI) te worden aangepast. Deze kenmerken hadden op basis van een samengestelde analyse van farmacokinetische gegevens uit fase I en een populatieanalyse van farmacokinetische gegevens uit fase I en fase II geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van sitagliptine.

Metformine

Absorptie

Na een orale dosis metformine wordt de T_{max} bereikt in 2,5 uur. De absolute biologische beschikbaarheid van een tablet metformine van 500 mg is ongeveer 50-60% bij gezonde proefpersonen. Na een orale dosis was de niet-geabsorbeerde fractie teruggevonden in de feces 20-30%.

Na orale toediening is de absorptie van metformine verzadigbaar en onvolledig. Er wordt aangenomen dat de farmacokinetiek van metformine-absorptie niet lineair is. Bij de gebruikelijke doses en doseringsschema's van metformine worden de *steady state* plasmaconcentraties binnen 24-48 uur bereikt en zijn ze over het algemeen minder dan 1 $\mu\text{g/ml}$. In gecontroleerde klinische onderzoeken kwamen de maximale plasmaconcentraties (C_{max}) van metformine niet boven 5 $\mu\text{g/ml}$, zelfs niet bij de maximale doses.

Voedsel veroorzaakt een vermindering en een lichte vertraging van de absorptie van metformine. Na toediening van een dosis van 850 mg werd een afname van 40% van de piekplasmaconcentratie, een afname van 25% van de AUC en een verlenging van 35 minuten van de tijd tot de piekplasmaconcentratie waargenomen. De klinische relevantie van deze afname is onbekend.

Distributie

De plasma-eiwitbinding is te verwaarlozen. Metformine verdeelt zich in de erythrocyten. De piekconcentratie in het bloed is lager dan in het plasma en verschijnt ongeveer op hetzelfde moment. De rode bloedcellen zijn hoogstwaarschijnlijk een secundair distributiecompartiment. Het gemiddelde distributievolume lag tussen 63-276 l.

Biotransformatie

Metformine wordt onveranderd in de urine uitgescheiden. Bij de mens zijn geen metabolieten geïdentificeerd.

Eliminatie

De renale klaring van metformine is >400 ml/min, wat aangeeft dat metformine wordt geëlimineerd door glomerulaire filtratie en tubulaire secretie. Na een orale dosis is de schijnbare terminale eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 6,5 uur. Bij een nierfunctiestoornis is de renale klaring lager evenredig met de creatinineklaring, zo wordt de eliminatiehalfwaardetijd verlengd, hetgeen leidt tot verhoogde concentraties metformine in het plasma.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er is geen onderzoek bij dieren uitgevoerd met Simevin.

In 16 weken durende onderzoeken waarbij honden werden behandeld met metformine alleen of met een combinatie van metformine en sitagliptine, werd met de combinatie geen extra toxiciteit waargenomen. De NOEL (geen-effectniveau) in deze onderzoeken werd waargenomen bij een blootstelling aan sitagliptine die ongeveer 6 maal hoger was dan de blootstelling bij mensen en bij een blootstelling aan metformine die ongeveer 2,5 maal hoger was dan de blootstelling bij mensen.

De volgende gegevens zijn bevindingen uit onderzoeken die zijn uitgevoerd met sitagliptine of metformine alleen.

Sitagliptine

Bij knaagdieren werd bij een systemische blootstelling die 58 maal hoger was dan die bij de mens, renale en hepatische toxiciteit waargenomen, terwijl het geen-effectniveau op 19 maal de blootstelling bij de mens bleek te liggen. Bij ratten werden bij een blootstelling die 67 maal hoger was dan de klinische blootstelling, afwijkingen aan de snijtanden waargenomen; het geen-effectniveau voor deze bevinding was in het 14 weken durende onderzoek bij ratten 58-voudig. De relevantie van deze bevindingen voor mensen is onbekend. Voorbijgaande, aan de behandeling gerelateerde lichamelijke verschijnselen, waarvan sommige wezen op neurale toxiciteit, zoals ademen door een open mond, speekselvloed, witte schuimachtige emesis, ataxie, trillen, verminderde activiteit, en/of een gebogen houding werden bij honden waargenomen bij een blootstelling van ongeveer 23 maal de klinische blootstelling. Daarnaast werd histologisch een zeer lichte tot lichte degeneratie van skeletspieren waargenomen bij doses die leidden tot een systemische blootstelling van ongeveer 23 maal die bij de mens. Een geen-effectniveau voor deze bevindingen werd gevonden bij 6 maal het klinische blootstellingsniveau.

Van sitagliptine is in het preklinisch onderzoek geen genotoxiciteit vastgesteld. Sitagliptine was bij muizen niet carcinogeen. Bij ratten was er bij een systemische blootstelling die 58 maal hoger was dan die bij de mens een verhoogde incidentie van hepatische adenomen en carcinomen. Omdat hepatotoxiciteit blijkt te correleren met inductie van hepatische neoplasie bij ratten, was deze verhoogde incidentie van hepatische tumoren bij ratten waarschijnlijk secundair aan chronische levertoxiciteit bij deze hoge dosis. Vanwege de hoge veiligheidsmarge (19-voudig bij dit geen-

effectniveau) worden deze neoplastische veranderingen niet relevant geacht voor de situatie bij de mens.

Er werden bij mannetjes- en vrouwtjesratten die vóór en tijdens de paringsperiode sitagliptine kregen, geen aan de behandeling gerelateerde effecten op de vruchtbaarheid waargenomen.

In een onderzoek naar pre-/postnatale ontwikkeling bij ratten gaf sitagliptine geen bijwerkingen te zien.

Onderzoek naar reproductietoxiciteit gaf een lichte, aan de behandeling gerelateerde verhoogde incidentie van foetale ribdeformaties (ontbrekende, hypoplastische en golvende ribben) te zien bij de nakomelingen van ratten bij een systemische blootstelling die meer dan 29 maal hoger was dan die bij de mens. Maternale toxiciteit werd bij konijnen gezien bij meer dan 29 maal de blootstelling bij de mens. Gezien de hoge veiligheidsmarges wijzen deze bevindingen niet op een relevant risico voor de voortplanting bij de mens. Sitagliptine wordt bij zogende ratten in aanzienlijke hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden (melk/plasmaratio: 4:1).

Metformine

Preklinische gegevens over metformine duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

microkristallijne cellulose (E460)
povidon K30
natriumlaurylsulfaat (E487)
natriumstearylfumaraat

Filmomhulling (50 mg/850 mg):

lactose-monohydraat
hypromellose (E464)
titaandioxide (E171)
triacetine (E1518)
ijzeroxide rood (E172)

Filmomhulling (50 mg/1000 mg):

polyvinylalcohol (E1203)
macrogol 3350
talk
titaandioxide (E171)
ijzeroxide rood (E172)
zwart ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Simevin 50 mg/850 mg filmomhulde tabletten is verpakt in

- blisterverpakkingen bestaand uit ondoorzichtig PVC/PVdC-aluminium 14, 28, 30, 56, 60, 196 en 210 tabletten
- Witte HDPE fles met een zakje silicagel droogmiddel in de schroefdop 100 tabletten

Simevin 50 mg/1000 mg filmomhulde tabletten is verpakt in

- blisterverpakkingen bestaand uit ondoorzichtig PVC/PVdC-aluminium 14, 28, 30, 56, 60, 196 en 210 tabletten
- Witte HDPE fles met een zakje silicagel droogmiddel in de schroefdop 100 tabletten

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Uni-Pharma Kleon Tsetis Pharmaceutical Laboratories S.A.
14th km National Road 1
GR-145 64 Kifisia
Griekenland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Simevin 50 mg/850 mg filmomhulde tabletten	RVG 129599
Simevin 50 mg/1000 mg filmomhulde tabletten	RVG 129601

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 mei 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 8 januari 2024