

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Carvedilol Viatris 3,125 mg, filmomhulde tabletten  
Carvedilol Viatris 6,25 mg, filmomhulde tabletten  
Carvedilol Viatris 25 mg, filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 3,125 mg, 6,25 mg of 25 mg carvedilol.

Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 12,5 mg, 25 mg of 100 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

3,125 mg filmomhulde tabletten: wit, ovaal, glad aan beide zijden.

6,25 mg filmomhulde tabletten: wit, ovaal, aan beide zijden voorzien van een breukgleuf en de inscriptie "6.25" op een zijde.

25 mg filmomhulde tabletten: wit, ovaal, aan beide zijden voorzien van een breukgleuf en de inscriptie "25" op een zijde.

De 6,25 mg en 25 mg tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

- Essentiële hypertensie.
- Chronische stabiele angina pectoris.
- Aanvullende behandeling van matig tot ernstig stabiel hartfalen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

Carvedilol Viatris is verkrijgbaar in drie sterktes: 3,125 mg, 6,25 mg en 25 mg.

#### *Essentiële hypertensie*

Carvedilol Viatris kan worden gebruikt voor de behandeling van hypertensie, als monotherapie of in combinatie met andere antihypertensiva, vooral thiazidediuretica. Aanbevolen wordt eenmaal daags te doseren, echter de aanbevolen maximale enkelvoudige dosis is 25 mg, de aanbevolen maximale dagelijkse dosering is 50 mg.

Volwassenen:

De aanbevolen aanvangsdosis is eenmaal daags 12,5 mg gedurende twee dagen. Daarna wordt de behandeling voortgezet met 25 mg/dag. Zo nodig kan de dosis geleidelijk verder verhoogd worden met tussenpozen van tenminste twee weken.

**Ouderen:**

De aanbevolen aanvangsdosis bij hypertensie is eenmaal daags 12,5 mg, wat ook voldoende kan zijn bij een gecontinueerde behandeling. Indien de therapeutische respons bij deze dosering echter onvoldoende is kan de dosis geleidelijk verder worden verhoogd met tussenpozen van tenminste twee weken.

*Chronische stabiele angina pectoris*

**Volwassenen:**

De aanbevolen aanvangsdosis is tweemaal daags 12,5 mg gedurende twee dagen. Daarna wordt de behandeling voortgezet met een tweemaal daagse dosis van 25 mg. Zo nodig kan de dosis geleidelijk verder verhoogd worden met tussenpozen van tenminste twee weken. De aanbevolen maximale dagelijkse dosis is 100 mg in twee doses (50 mg tweemaal daags).

**Ouderen:**

De aanbevolen aanvangsdosering is tweemaal daags 12,5 mg gedurende twee dagen. Daarna wordt de behandeling voortgezet met tweemaal daags 25 mg per dag, wat de aanbevolen maximale dagelijkse dosis is.

*Hartfalen*

Behandeling van matig tot ernstig hartfalen als aanvulling op conventionele basistherapie met diuretica, ACE-remmers, digitalis en/of vasodilatoren. De patiënt moet klinisch stabiel zijn (geen verandering in de NYHA-klasse, geen hospitalisatie als gevolg van hartfalen) en de basistherapie dient, de laatste 4 weken voorafgaand aan de behandeling, gestabiliseerd te zijn.

Bovendien dient de patiënt een gereduceerde linker ventrikel ejectiefractie te hebben en de hartfrequentie moet > 50 slagen per minuut zijn en de systolische bloeddruk > 85 mm Hg (zie rubriek 4.3).

De aanvangsdosis is tweemaal daags 3,125 mg gedurende twee weken. Als deze dosering goed wordt verdragen kan de hoeveelheid carvedilol verhoogd worden met tussenpozen van tenminste twee weken, eerst tot tweemaal daags 6,25 mg, dan tweemaal daags 12,5 mg gevolgd door tweemaal daags 25 mg. Aanbevolen wordt de dosis te verhogen tot het hoogste niveau dat door de patiënt nog wordt verdragen.

De aanbevolen maximale dosis is tweemaal daags 25 mg bij patiënten die minder dan 85 kg wegen, en tweemaal daags 50 mg bij patiënten die meer dan 85 kg wegen op voorwaarde dat het hartfalen niet ernstig is. Het verhogen van de dosering naar tweemaal daags 50 mg dient met voorzichtigheid te worden uitgevoerd en de patiënt dient zorgvuldig te worden gecontroleerd.

Er kan een voorbijgaande verergering van de symptomen van hartfalen ontstaan aan het begin van de behandeling of als gevolg van verhoging van de dosering, vooral bij patiënten met ernstig hartfalen en/of patiënten die onder behandeling zijn van een hoge dosering diuretica. Dit is doorgaans geen reden om de behandeling te staken, maar de dosering dient niet te worden verhoogd. De patiënt dient na het starten van de behandeling of verhogen van de dosering, gecontroleerd te worden door een arts/cardioloog. Voorafgaande aan elke verhoging van de dosis dient onderzocht te worden of er mogelijk symptomen zijn van een verslechtering van hartfalen

of symptomen van excessieve vasodilatatie (bijv. nierfunctie, lichaamsgewicht, bloeddruk, hartsnelheid en hartritme). Verslechtering van hartfalen of vochtretentie wordt behandeld door de dosis diuretica te verhogen en de dosis carvedilol mag niet verhoogd worden totdat de patiënt stabiel is. Als bradycardie optreedt of in geval van verlenging van AV-geleiding, dient allereerst de digoxinespiegel te worden gecontroleerd. Soms kan het nodig zijn de dosis carvedilol te verlagen of de behandeling tijdelijk geheel te onderbreken. Zelfs in deze gevallen kan de behandeling met carvedilol vaak met succes worden voortgezet.

Als de behandeling met carvedilol langer dan twee weken wordt onderbroken, dient opnieuw met 3,125 mg tweemaal daags te worden begonnen en kan de dosis geleidelijk worden verhoogd zoals hierboven beschreven.

#### *Nierfunctiestoornissen*

De dosering dient voor iedere patiënt individueel te worden vastgesteld, maar op basis van farmacokinetische parameters is er geen bewijs dat doseringsaanpassing van carvedilol nodig is bij patiënten met nierfalen.

#### *Matige leverfunctiestoornis*

Aanpassing van de dosering kan nodig zijn.

#### *Kinderen en adolescenten*

Er is onvoldoende informatie over de werkzaamheid en veiligheid van carvedilol in kinderen en jongvolwassenen onder de 18 jaar.

#### *Ouderen*

Oudere patiënten kunnen gevoeliger zijn voor de effecten van carvedilol en dienen zorgvuldiger gecontroleerd te worden.

Zoals bij andere bètablokkers en vooral bij coronaire patiënten, dient het afbouwen van carvedilol geleidelijk te gebeuren (zie rubriek 4.4).

#### Wijze van toedienen

De tabletten hoeven niet tijdens de maaltijd ingenomen te worden. Maar hartpatiënten wordt aangeraden carvedilol met wat voedsel in te nemen, zodat de absorptie langzamer is en de kans op orthostatische hypotensie verminderd wordt.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Instabiel/gedecompenseerd hartfalen.
- Klinisch manifeste leverfunctiestoornis.
- Tweede of derde graads AV-block (tenzij een permanente pacemaker is geplaatst).
- Ernstige bradycardie (<50 slagen per minuut).
- Sick sinus-syndroom (inclusief SA-block).
- Ernstige hypotensie (systolische bloeddruk <85 mmHg).
- Cardiogene shock.
- Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) met bronchospasme of astma (zie rubriek 4.4)

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### **Chronisch congestief hartfalen**

Carvedilol dient in principe aanvullend te worden toegediend aan diuretica, ACE-remmers, digitalis en/of vasodilatoren. De behandeling dient uitsluitend te worden gestart wanneer de patiënt gedurende ten minste 4 weken stabiel is op de conventionele basisbehandeling. Gedecompenseerde patiënten dienen gerecompenseerd te worden. Patiënten met ernstig hartfalen, zout- en volumedepletie, oudere patiënten of patiënten met een lage basale bloeddruk dienen gedurende ten minste 2 uur te worden gemonitord na de eerste dosis of na een dosisverhoging, omdat hypotensie kan optreden.

Bij het instellen van patiënten met congestief hartfalen op carvedilol kan een verslechtering van het hartfalen of vochtretentie optreden. Indien deze symptomen zich voordoen, dient de dosering van de diuretica te worden verhoogd en dient de carvedilol dosering niet verder te worden verhoogd totdat de klachten zich gestabiliseerd hebben. Het kan af en toe nodig zijn om de dosis carvedilol te verlagen of, in zeldzame gevallen, de behandeling tijdelijk stop te zetten. Zulke episodes sluiten het succesvol instellen van carvedilol niet uit. Carvedilol dient met voorzichtigheid te worden toegepast in combinatie met digitalisglycosiden, omdat beide middelen de AV-geleiding vertragen (zie rubriek 4.5).

##### **Nierfunctie bij congestief hartfalen**

Reversibele verslechtering van de nierfunctie is waargenomen tijdens de behandeling met carvedilol bij patiënten met chronisch hartfalen en een lage bloeddruk (systolische bloeddruk <100 mmHg), ischemische hartziekte en een diffuse vasculaire aandoening, en/of onderliggende nierinsufficiëntie. Bij patiënten met hartfalen met deze risicofactoren dient de nierfunctie te worden gecontroleerd tijdens de dosistitratie van carvedilol. Wanneer een significante verslechtering van de nierfunctie optreedt dient de carvedilol dosering te worden verlaagd of de behandeling te worden gestopt.

##### **Linkerventrikeldisfunctie na een acuut myocardinfarct**

Voordat begonnen wordt met de behandeling met carvedilol, dient de patiënt klinisch stabiel te zijn en ten minste de voorafgaande 48 uur met een ACE-remmer te zijn behandeld. De dosis van de ACE-remmer dient ten minste de voorafgaande 24 uur stabiel te zijn geweest.

##### **Eerste graads AV-block**

Vanwege de negatieve dromotrope werking, dient carvedilol met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met een eerstegraads hartblock.

##### **Chronische obstructieve longziekten**

Carvedilol dient met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met een chronische obstructieve longziekte (COPD) met een bronchospastische component die hiervoor geen orale- of inhalatietherapie gebruiken, en alleen indien de te verwachten voordelen opwegen tegen het potentiële risico.

Bij patiënten met neiging tot bronchospasmen kunnen ademhalingsproblemen optreden als gevolg van een mogelijke vernauwing van de luchtwegen. Deze patiënten dienen tijdens de instelperiode van carvedilol zorgvuldig te worden gecontroleerd. De dosering carvedilol dient te worden verminderd indien er enig vermoeden is van het optreden van bronchospasmen tijdens de behandeling.

### **Diabetes**

Voorzichtigheid dient te worden betracht bij toediening van carvedilol aan patiënten met diabetes mellitus, omdat vroege symptomen van acute hypoglykemie kunnen worden gemaskeerd of verminderd. Bij patiënten met chronisch hartfalen en diabetes kan het gebruik van carvedilol mogelijk leiden tot een verslechterde controle van de glucose-spiegels. Daarom is een nauwkeurige controle door middel van regelmatige bloedglucose bepalingen en indien nodig aanpassing van de bloedglucoseverlagende medicatie (zie rubriek 4.5) van diabetespatiënten die carvedilol gebruiken noodzakelijk.

### **Perifere vaataandoeningen**

Carvedilol dient met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met perifere vaataandoeningen omdat bètablokkers de symptomen van arteriële insufficiëntie kunnen uitlokken of verergeren.

### **Syndroom van Raynaud**

Carvedilol dient met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten die lijden aan perifere circulatiestoornissen (bijv. het syndroom van Raynaud) omdat verergering van symptomen kan optreden.

### **Thyreotoxicosis**

Carvedilol kan de symptomen van thyreotoxicosis maskeren.

### **Anesthesie en grote chirurgische ingrepen**

Voorzichtigheid dient te worden betracht bij patiënten die een algemene chirurgische ingreep ondergaan, vanwege de synergistische, negatief inotrope effecten van carvedilol en anesthetica.

### **Bradycardie**

Carvedilol kan bradycardie veroorzaken. Als de polsfrequentie van de patiënt lager wordt dan 55 slagen per minuut, dient de carvediloldosering te worden verminderd.

### **Overgevoeligheid**

Aangezien bètablokkers zowel de gevoeligheid voor allergeen als de ernst van anafylactische reacties kunnen verhogen, dient carvedilol met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met een anamnese van ernstige overgevoeligheidsreacties of patiënten die desensibilisatie ondergaan.

### **Ernstige huidreacties**

Zeer zeldzame gevallen van ernstige huidreacties, zoals toxische necrolyse (TEN) en Stevens-Johnson syndroom (SJS) zijn gemeld tijdens de behandeling met carvedilol (zie rubriek 4.8).

### **Psoriasis**

Bij patiënten met een anamnese van psoriasis die geassocieerd wordt met bètablokkertherapie dienen de voor- en nadelen tegen elkaar afgewogen te worden alvorens carvedilol te gebruiken.

### **Gelijktijdig gebruik van calciumantagonisten**

Bij gelijktijdige toediening van calciumantagonisten zoals verapamil of diltiazem of andere anti-aritmica (met name amiodaron), dienen zowel het ECG als de bloeddruk nauwlettend gecontroleerd te worden. Intraveneuze toediening van verapamil bij patiënten die behandeld worden met een bèta-blokker kan resulteren in een diepe hypotensie en atrio-ventriculair block.

### **Feochromocytoom**

Bij patiënten met feochromocytoom dient behandeling met een alfablokkerend middel te worden ingesteld voordat een bètablokkerend middel wordt toegepast. Hoewel carvedilol zowel een alfa- als een bètablokkerende werking heeft, is er geen ervaring met het gebruik van carvedilol bij deze aandoening. Carvedilol dient derhalve met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten bij wie feochromocytoom vermoed wordt.

### **Prinzmetal angina**

Middelen met een niet-selectieve bètablokkerende werking kunnen pijn op de borst veroorzaken bij patiënten met Prinzmetal angina. Er is geen ervaring met het gebruik van carvedilol bij deze patiënten, hoewel de alfablokkerende werking van carvedilol zulke symptomen zou kunnen voorkomen. Carvedilol dient derhalve met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten bij wie Prinzmetal angina vermoed wordt.

### **Metabole acidose**

Carvedilol dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met metabole acidose.

### **Contactlenzen**

Dragers van contactlenzen dienen rekening te houden met een mogelijk verminderde traanvochtproductie.

### **Ontwenningssyndroom**

De behandeling met carvedilol dient niet plotseling te worden gestaakt, met name bij patiënten met een ischemische hartziekte. De dosis moet geleidelijk worden verminderd (gedurende een periode van twee weken).

### **Slechte metaboliseerders van debrisoquine**

Patiënten waarvan bekend is dat ze slechte metaboliseerders van debrisoquine zijn, dienen nauwlettend in de gaten gehouden te worden aan het begin van de behandeling (zie rubriek 5.2).

### **Overig**

Aangezien er beperkte klinische ervaring is, dient carvedilol niet gebruik te worden bij patiënten met labiele of secundaire hypertensie, orthostase, acute inflammatoire hartziekte, hemodynamische relevante obstructie van de hartkleppen of van het outflow kanaal, laatste fase van een perifere arteriële aandoening, gelijktijdige behandeling met een alfa<sub>1</sub> receptor antagonist of alfa<sub>2</sub> receptor agonist.

### **Hulpstoffen**

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### ***Farmacokinetische interacties***

Carvedilol is zowel een substraat als een remmer van P-glycoproteïne. Om deze reden kan de biologische beschikbaarheid van geneesmiddelen die door P-glycoproteïne worden getransporteerd toenemen bij gelijktijdig toediening van carvedilol. Bovendien kan de biologische

beschikbaarheid van carvedilol worden gemodificeerd door inductoren of remmers van P-glycoproteïne.

Zowel remmers als inductoren van CYP2D6 en CYP2C9 kunnen de systemische en/of presystemische metabolisme van carvedilol wijzigen op een stereoselectieve manier, wat leidt tot verhoogde of verlaagde plasmaconcentraties van R- en S-carvedilol. Patiënten die geneesmiddelen ontvangen die deze CYP-enzymen induceren (bijvoorbeeld rifampicine, carbamazepine en barbituraten) of remmen (bijvoorbeeld paroxetine, fluoxetine, quinidine, cinacalcet, bupropion, amiodarone en fluconazol), moeten nauwlettend worden gevolgd tijdens gelijktijdige behandeling met carvedilol. Enkele voorbeelden die zijn waargenomen bij patiënten of bij gezonde personen zijn hieronder vermeld, maar de lijst is niet uitputtend.

*Digoxine:*

Bij gelijktijdige toediening van digoxine en carvedilol nemen de digoxine plasmaconcentraties toe met ongeveer 15%. Zowel digoxine als carvedilol vertragen de AV-geleiding. Het wordt aanbevolen om de digoxinespiegels vaker te controleren bij het starten, wijzigen of beëindigen van de behandeling met carvedilol (zie rubriek 4.4).

*Rifampicine en cimetidine:*

In een studie met 12 patiënten, veroorzaakte rifampicine een verlaging van de carvedilol plasmaspiegels van circa 70%, waarschijnlijk door inductie van P-glycoproteïne en een verlaging van intestinale opname van carvedilol. Cimetidine veroorzaakte een verhoging van de AUC van circa 30%, maar had geen effect op  $C_{max}$ . Zorgvuldigheid kan nodig zijn bij patiënten die inductoren of remmers van mixed-function-oxidase toegevend krijgen, zoals rifampicine respectievelijk cimetidine, omdat de carvedilol serumspiegels verlaagd respectievelijk verhoogd kunnen worden.

Echter, vanwege het relatief klein effect van cimetidine op de carvedilol serumspiegels, is de kans op een klinisch significante interactie minimaal.

*Ciclosporine:*

In twee studies bij patiënten die een nier- en harttransplant hebben ondergaan en die oraal ciclosporine ontvingen is aangetoond dat er verhoogde ciclosporine plasmaspiegels waren na het starten van de behandeling met carvedilol.

Bij circa 30% van de patiënten moest de dosis ciclosporine verlaagd worden om therapeutische ciclosporinespiegels te handhaven, terwijl er geen dosisaanpassing nodig was bij de andere patiënten. De gemiddelde verlaging van de dosis ciclosporine was 20% bij deze patiënten. Vanwege de grote interindividuele variabiliteit in de benodigde dosisaanpassing, wordt aangeraden de ciclosporineconcentraties goed te controleren na de start van carvediloltherapie en de dosis van ciclosporine zo nodig aan te passen.

*Amiodaron:*

Bij patiënten met hartfalen verminderde amiodaron de klaring van S-carvedilol, waarschijnlijk door remming van CYP2C9. De gemiddelde R-carvedilol plasmaconcentratie werd niet veranderd. Vervolgens bestaat er een potentieel risico van verhoogde  $\beta$ -blokkade veroorzaakt door een verhoging van de plasma S-carvedilol concentratie.

*Fluoxetine en paroxetine:*

In een gerandomiseerde, cross-over studie bij 10 patiënten met hartfalen resulteerde gelijktijdige toediening van fluoxetine (een sterke CYP2D6 remmer) in een stereoselectieve remming van het carvedilol metabolisme en met een stijging van 77% in de AUC van het gemiddelde R(+) enantiomeer. Echter, er werden geen verschillen gevonden in bijwerkingen, bloeddruk of hartslag tussen de behandelingsgroepen.

Het effect van herhaalde doseringen paroxetine, een krachtige CYP2D6-remmer, op de farmacokinetiek van een enkele orale dosis carvedilol werd onderzocht in 12 gezonde vrijwilligers. Na gelijktijdige toediening van paroxetine steeg de blootstelling aan R-carvedilol met gemiddeld 150% en aan S-carvedilol met gemiddeld 90%.

### ***Farmacodynamische interacties***

#### *Digoxine:*

Het gecombineerde gebruik van bètablokkers en digoxine kan resulteren in een extra verlenging van de atrioventriculaire (AV) geleidingstijd.

#### *Clonidine:*

Gelijktijdige toediening van clonidine met middelen met bètablokkerende eigenschappen kan de bloeddruk- en hartslagverlagende effecten versterken. Wanneer een behandeling met zowel een middel met bètablokkerende eigenschappen als clonidine moet worden beëindigd, dient de behandeling met de bètablokker eerst te worden beëindigd en enkele dagen later de dosering van clonidine geleidelijk te worden verminderd.

#### *Anti-aritmica en calciumantagonisten:*

In combinatie met carvedilol kunnen deze geneesmiddelen het risico op AV-geleidingsstoornissen verhogen (zie rubriek 4.4). Geïsoleerde gevallen van geleidingsstoornissen (zelden met hemodynamische problemen) zijn voorgekomen bij gelijktijdige behandeling met carvedilol en diltiazem, verapamil en/of amiodaron.

Net zoals bij andere middelen met bètablokkerende eigenschappen, wordt aangeraden om zowel het ECG als de bloeddruk te controleren indien carvedilol oraal toegediend wordt met calciumantagonisten zoals verapamil of diltiazem omdat het risico op AV-geleidingsstoornissen of het risico op hartfalen is toegenomen (synergistisch effect).

Intraveneuze toediening van verapamil bij patiënten die bètablokkers krijgen kan tot diepe hypotensie en AV-block lijden. Nauwkeurige controle dient te worden uitgevoerd wanneer carvedilol gelijktijdig wordt toegediend met of een klasse I anti-aritmicum of amiodaron (oraal). Bradycardie, hartaanval en ventriculaire fibrillatie zijn gemeld kort na de start van de behandeling met een bètablokker bij patiënten die amiodaron gebruikten.

#### *Antihypertensiva:*

Carvedilol kan, net zoals andere middelen met bètablokkerende eigenschappen, het effect versterken van andere gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die een antihypertensieve werking hebben (bijvoorbeeld alfa<sub>1</sub>-receptorantagonisten) of die hypotensie als bijwerking veroorzaken zoals barbituraten, fenothiazines, tricyclische antidepressiva, vaatverwijdende agentia en alcohol.

#### *Anesthetica:*



Tijdens anesthesie moeten de vitale functies nauwlettend worden gecontroleerd vanwege de synergetische, negatief inotrope en hypotensieve effecten van carvedilol en anesthetica (zie rubriek 4.4).

*Insuline en orale anti-diabetica:*

Middelen met bètablokkerende eigenschappen kunnen het bloedsuikerverlagende effect van insuline en orale anti-diabetica versterken. De symptomen van hypoglykemie (met name tachycardie) kunnen gemaskeerd of verminderd worden. Bij patiënten die insuline of orale anti-diabetica gebruiken, wordt daarom aangeraden de bloedglucosespiegels regelmatig te controleren.

*Geneesmiddelen die depletie van catecholaminen veroorzaken:*

Patiënten die zowel middelen met bètablokkerende eigenschappen gebruiken als een geneesmiddel dat depletie van catecholaminen veroorzaakt (bijvoorbeeld reserpine en monoamineoxidaseremmers), moeten nauwlettend worden gecontroleerd op tekenen van hypotensie en/of ernstige bradycardie.

*Beta-agonist bronchodilatatoren:*

Niet-cardioselectieve bètablokkers werken de luchtwegverwijdende effecten van bètareceptor agonisten tegen. Zorgvuldige controle van patiënten wordt aanbevolen.

***De volgende klassen van interacties gelden in het algemeen voor bètablokkers***

*Epinefrine:*

Er zijn tien meldingen geweest van uitgesproken hypertensie en bradycardie bij patiënten die behandeld werden met niet-selectieve bètablokkers (zoals propranolol en pindolol) samen met epinefrine (adrenaline). Deze klinische observaties zijn bevestigd in studies met gezonde proefpersonen. Ook wordt voorgesteld dat intravasculair toegediende epinefrine als aanvulling op lokale anesthetica deze reacties zou kunnen uitlokken. Het risico zou aanzienlijk worden gereduceerd met cardioselectieve beta-receptor blokkers.

*Fenylpropanolamine:*

Fenylpropanolamine (norefedrine) in enkelvoudige doseringen van 50 mg kan de diastolische bloeddruk verhogen naar abnormale waarden bij gezonde proefpersonen. Propranolol remt in het algemeen de verhoging van de bloeddruk veroorzaakt door fenylpropanolamine. Echter kunnen bètareceptorblokkers paradoxale hypertensieve reacties uitlokken bij patiënten die hoge doseringen fenylpropanolamine krijgen. In een paar gevallen is hypertensieve crisis gemeld tijdens de behandeling met alleen fenylpropanolamine.

*NSAID's:*

NSAID-type antiflogistica remmen het bloeddrukverlagende effect van bètablokkers. Het is vooral indomethacine dat is onderzocht. Deze interactie blijkt niet op te treden bij sulindac. Dergelijke interacties werden niet gezien in een studie met diclofenac. Er is geen klinische ervaring met de combinatie van carvedilol met NSAID's.

*Barbituurzuur preparaten:*

Combinaties met barbituurzuur preparaten moeten worden vermeden.

*Nitraten:*

Verhoogde hypotensieve effecten.

*Ergotamine:*

Vaatvernauwing neemt toe.

*Neuromusculaire blokkers:*

Toenemend neuromusculair block.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er is onvoldoende ervaring met het gebruik van carvedilol bij zwangere vrouwen.

Er zijn onvoldoende gegevens uit dierstudies met betrekking tot effecten op de zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, de partus en postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is onbekend.

Carvedilol dient niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap tenzij de potentiële voordelen opwegen tegen de potentiële risico's. De behandeling dient 2-3 dagen voor de verwachte geboorte te worden gestopt. Wanneer dit niet mogelijk is, dient de pasgeborene gedurende de eerste 2-3 dagen na de geboorte te worden gecontroleerd.

Bètablokkers reduceren de placentale perfusie, wat kan leiden tot intra-uteriene dood van de foetus of een miskraam of vroegtijdige geboorte. Verder kunnen bijwerkingen (met name hypoglykemie en bradycardie) voorkomen bij de foetus of de pasgeborene. De pasgeborene kan een verhoogd risico hebben op hart- en longcomplicaties tijdens de postnatale periode. In dierstudies met carvedilol werd geen bewijs voor teratogene effecten waargenomen (zie ook rubriek 5.3).

##### Borstvoeding

In dierstudies is aangetoond dat carvedilol of zijn metaboliëten worden uitgescheiden in de moedermelk. Het is niet bekend of carvedilol uitgescheiden wordt in de moedermelk bij de mens. Het geven van borstvoeding wordt daarom ontraden tijdens het gebruik van carvedilol.

##### Vruchtbaarheid

Er zijn geen vruchtbaarheidsgegevens voor de mens.

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

De invloed van carvedilol op de rijvaardigheid en de bekwaamheid om machines te bedienen is niet onderzocht.

Vanwege individuele verschillen in de reactie op carvedilol (bijv. duizeligheid en vermoeidheid), kunnen de rijvaardigheid, het vermogen om machines te bedienen en het vermogen om zonder lichamelijke ondersteuning te werken verminderd worden. Dit geldt met name tijdens de start van de behandeling, na verhoging van de dosis, na verandering van product en in combinatie met alcohol.

#### **4.8 Bijwerkingen**

*(a) Samenvatting van het bijwerkingenprofiel*

De frequentie van bijwerkingen is niet dosisafhankelijk, met uitzondering van duizeligheid, visusstoornissen en bradycardie.

*(b) Tabel van bijwerkingen*

Het risico op de meeste bijwerkingen van carvedilol is vergelijkbaar voor alle indicaties. Uitzonderingen hierop worden omschreven in subrubriek (c).

De bijwerkingen worden als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak:	$\geq 1/10$
Vaak:	$\geq 1/100$ en $< 1/10$
Soms:	$\geq 1/1.000$ en $< 1/100$
Zelden:	$\geq 1/10.000$ en $< 1/1.000$
Zeer zelden:	$< 1/10.000$

*Infecties en parasitaire aandoeningen*

Vaak: Bronchitis, pneumonie, bovenste luchtweginfectie, urineweginfectie

*Bloed- en lymfestelselaandoeningen*

Vaak: anemie.

Zelden: trombocytopenie.

Zeer zelden: leukopenie.

*Immuunsysteemaandoeningen*

Zeer zelden: overgevoeligheid (allergische reactie).

*Voedings- en stofwisselingsstoornissen*

Vaak: gewichtstoename, hypercholesterolemie, verslechterde controle van de glucose spiegels (hyperglykemie, hypoglykemie) bij patiënten met diabetes.

*Psychische stoornissen*

Vaak: depressie, depressieve stemming.

Soms: slaapstoornissen.

*Zenuwstelselaandoeningen*

Zeer vaak: duizeligheid, hoofdpijn.

Soms: pre-syncope, syncope, paraesthesie.

*Oogaandoeningen*

Vaak: visusstoornissen, productie van traanvocht verminderd (droge ogen), oogirritatie.

*Hartaandoeningen*

Zeer vaak: hartfalen.

Vaak: bradycardie, oedeem, hypervolemie, vochtophoping.

Soms: AV-block, angina pectoris.

*Bloedvataandoeningen*

Zeer vaak: hypotensie.

Vaak: orthostatische hypotensie, verstoring van de perifere circulatie (koude extremiteiten, perifere vasculaire aandoeningen, verergering van klachten van claudicatio intermittens en syndroom van Raynaud).

*Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen*

Vaak: dyspnoe, pulmonair oedeem, astma bij hiervoor gepredisponeerde patiënten.

Zelden: neuscongestie.

*Maagdarmsstelselaandoeningen*

Vaak: misselijkheid, diarree, braken, dyspepsie, abdominale pijn.

Soms: obstipatie.

Zeer zelden: droge mond.

*Lever- en galaandoeningen*

Zeer zelden: alanine aminotransferase (ALT), aspartaat aminotransferase (AST) en gamma-glutamyl transferase verhoogd.

*Huid- en onderhuidaandoeningen*

Soms: huidreacties (zoals allergisch exantheem, dermatitis, urticaria, pruritus, psoriasis-achtige en lichen planus plaque-achtige huidlesies), alopecia.

Zeer zelden: ernstige cutane bijwerkingen (bijv. erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse).

*Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen*

Vaak: pijn in de extremiteiten.

*Nier- en urinewegaandoeningen*

Vaak: nierfalen en nierfunctieafwijkingen bij patiënten met diffuse vasculaire afwijkingen en/of onderliggende nierinsufficiëntie, mictiestoornissen.

Zeer zelden: urine-incontinentie bij vrouwen.

*Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen*

Zeer vaak: genitaal oedeem.

Soms: erectiestoornis.

*Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen*

Zeer vaak: asthenie (vermoeidheid).

Vaak: pijn.

*(c) Omschrijving van geselecteerde bijwerkingen*

Duizeligheid, syncope, hoofdpijn en asthenie zijn gewoonlijk mild van aard en komen vaker voor bij het begin van de behandeling.

Bij patiënten met congestief hartfalen, kunnen progressie van hartfalen en vochtretentie voorkomen tijdens het instellen van carvedilol (zie rubriek 4.4).

Hartfalen is een vaak vermelde bijwerking bij patiënten die behandeld worden met zowel placebo als carvedilol (14,5% respectievelijk 15,4% bij patiënten met linkerventrikeldisfunctie na een acuut myocardinfarct).

Reversibele verslechtering van de nierfunctie is waargenomen tijdens de behandeling met carvedilol bij patiënten met chronisch hartfalen en een lage bloeddruk, ischemische hartziekte en een diffuse vasculaire aandoening, en/of onderliggende nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Onder invloed van bètablokkers als klasse, kan latente diabetes mellitus manifest worden, bestaande diabetes verergeren en de tegenregulatie van de bloedglucoseconcentratie worden verstoord.

Carvedilol kan urine-incontinentie bij vrouwen veroorzaken. Dit verdwijnt na stoppen van de medicatie.

#### *Speciale populaties*

Uit studies in oudere patiënten met hypertensie of angina bleek dat er geen verschil is in het bijwerkingenprofiel in vergelijking met jongere patiënten. Een andere studie met oudere patiënten met coronaire hartziekte toonde geen significant verschil in gemelde bijwerkingen in vergelijking met die gerapporteerd voor jongere patiënten.

#### **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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)).

#### **4.9 Overdosering**

##### *Symptomen*

In geval van overdosering kunnen ernstige hypotensie, bradycardie, hartfalen, cardiogene shock en hartstilstand optreden. Er kunnen zich ook ademhalingsproblemen, bronchospasmen, braken, bewustzijnsstoornissen en gegeneraliseerde toevallen voordoen.

##### *Behandeling*

Naast algemeen ondersteunende maatregelen, dienen de vitale functies bewaakt te worden en waar nodig gecorrigeerd te worden op een intensive-care afdeling.

Atropine kan gebruikt worden bij ernstige bradycardie. De intraveneuze toediening van glucagon of sympathicomimetica (dobutamine, isoprenaline) wordt aanbevolen om de ventriculaire functie te ondersteunen. Als een positief inotroop effect gewenst is, dient het gebruik van fosfodiësteraseremmers overwogen te worden.

Indien perifere vasodilatatie het overheersende symptoom van overdosering is, dient norfenefrine of noradrenaline toegediend te worden met continue bewaking van de circulatie. Indien de patiënt bradycardie vertoont die niet reageert op farmacotherapeutische interventie is behandeling met een pacemaker geïndiceerd.

In geval van bronchospasmen dienen bèta-sympathicomimetica (als aërosol of i.v.) te worden toegediend, of aminofylline door middel van langzame i.v. injectie of infusie. In geval van toevallen wordt langzame i.v. injectie van diazepam of clonazepam aanbevolen.

Carvedilol wordt in hoge mate aan eiwit gebonden. Daarom kan het niet geëlimineerd worden door dialyse.

In geval van ernstige overdosering waarbij zich symptomen van shock voordoen, dienen de ondersteunende maatregelen gedurende een voldoende lange periode worden voortgezet, totdat de

toestand van de patiënt gestabiliseerd is, aangezien er een verlenging van de eliminatie halfwaardetijd en herverdeling van carvedilol vanuit diepere compartimenten kan worden verwacht.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

*Farmacotherapeutische groep:* bèta- en alfa<sub>1</sub>-receptor blokkers.  
*ATC code:* C07AG02

#### Werkingsmechanisme

Carvedilol is een vaatverwijdende, niet-selectieve bètablokker welke de perifere vaatweerstand verlaagt door alfa-1-receptorblokkade en renine-angiotensine onderdrukt door niet-selectieve bètablokkade. De plasma-renine-activiteit wordt verlaagd en vochtretentie komt zelden voor.

Carvedilol heeft geen intrinsieke sympathomimetische activiteit (ISA). Net als propranolol bezit het een membraanstabiliserende werking.

Carvedilol is een racemisch mengsel van twee stereo-isomeren. In dierproeven bleken beide enantiomeren alfa-adrenerge blokkerende eigenschappen te hebben. Niet-selectieve bèta1- en bèta2-adrenoceptorblokkade wordt vooral aan de S(-)enantiomeer toegeschreven.

De antioxidatieve eigenschappen van carvedilol en zijn metabolieten zijn *in vitro* en *in vivo* dierstudies aangetoond en *in vitro* voor een aantal humane celtypen.

#### Farmacodynamische effecten

Bij hypertensiepatiënten wordt een verlaging van de bloeddruk niet in verband gebracht met een gelijktijdige verhoging van de perifere weerstand, zoals wordt gezien bij zuivere bètablokkers. De hartslag is lichtelijk verminderd. Het slagvolume blijft gelijk. De renale doorbloeding en de nierfunctie blijven normaal, evenals de perifere doorbloeding, en daarom komen koude ledematen, die vaak optreden bij bètablokkers, zelden voor. Bij patiënten met hypertensie verhoogt carvedilol de plasma norepinefrine concentratie.

Carvedilol heeft geen negatief effect op het lipidenprofiel in het serum of op de elektrolyten. De verhouding tussen HDL (lipoproteïnen met een hoge dichtheid) en LDL (lipoproteïnen met een lage dichtheid) blijft normaal.

Bij patiënten met coronaire hartziekte, heeft carvedilol aangetoonde anti-ischemische en anti-angina eigenschappen die aanhielden tijdens langdurige behandeling. Acute hemodynamische studies hebben aangetoond dat carvedilol de preload en afterload in de linker ventrikel vermindert.

Bij patiënten met linker ventriculaire disfunctie of hartinsufficiëntie is aangetoond dat carvedilol gunstige hemodynamische effecten en verbetering van linker ventriculaire functie geeft met betrekking tot ejectiefractie en linker ventrikel dimensies.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Gunstige hemodynamische effecten en een verbeterde functie van het linkerventrikel werden waargenomen in klinische studies bij patiënten met ischemisch en niet-ischemisch hartfalen die

behandeld zijn met ACE-remmers, diuretica en digitalis, en met carvedilol als een aanvullende behandeling.

Een dubbel-blind, placebo-gecontroleerd onderzoek met 1094 patiënten met chronische stabiel licht tot ernstig hartfalen met een verminderde linkerventrikelfunctie (ejectiefractie  $\leq 35\%$ ) die waren gerandomiseerd naar 4 verschillende behandelingsprotocollen gebaseerd op loopafstand is gebleken dat carvedilol, gegeven als aanvulling op conventionele behandeling (diuretica, ACE-remmers en, indien aangegeven, digitalis en nitraten), de mortaliteit verminderde (3,2% in de carvedilol groep, vergeleken met 7,8% in de placebogroep, relatieve vermindering 65%;  $p < 0.001$ ) en de noodzaak van ziekenhuisopname met hart- en vaatziekten verminderde. Carvedilol behandeling werd in verband gebracht met toegenomen welbevinden en een vertraging in de progressie van de ziekte. De studie omvatte patiënten die carvedilol 6,25 mg tolereerden en de follow-up periode was slechts zeven maanden (mediaan). Weinig patiënten met ernstig hartfalen (NYHA klasse IV) en patiënten die ziekenhuisopname met inotrope ondersteuning nodig hadden werden ingesloten in het onderzoek.

In het Copernicus onderzoek werden 2289 patiënten met stabiel ernstig chronisch hartfalen (NYHA klasse IV, ejectiefractie  $< 25\%$ ) gerandomiseerd voor een behandeling met carvedilol of een placebo als aanvulling op conventionele behandeling. Patiënten die intraveneuze inotrope steun nodig hadden of die symptomatische hypotensie of ernstige nierfunctiestoornis hadden werden niet opgenomen in de studie. Het primaire eindpunt, totale mortaliteit, werd gereduceerd van 19,7% naar 12,8% (relatieve afname 35%,  $p = 0,00013$ ). De behandeling van 1000 patiënten met carvedilol voorkomt een gemiddelde van 70 doden over een periode van 1 jaar, wat een NNT (number needed to treat) van 14 geeft.

Een 24% relatieve afname werd waargenomen in het secundaire eindpunt van totale mortaliteit of ziekenhuisopname, ongeacht de oorzaak. Er was een significante vermindering van plotselinge dood van 7,8% naar 4,2%.

Tijdens het begin van de behandeling en gedurende de titratie was de incidentie van bijwerkingen hoger in de carvedilolgroep (22,9% vs. 16,0%), voornamelijk als gevolg van niet-ernstige duizeligheid of hypotensie. De incidentie van ernstige bijwerkingen verschilde niet tussen de behandelingsgroepen. Gedurende de studie was de incidentie van ernstige bijwerkingen lager in de carvedilol groep (39,0% versus 45,4%), net als de incidentie van ernstig hartfalen (14,5% versus 21,1%).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### *Absorptie*

Na orale toediening van een 25 mg capsule bij gezonde vrijwilligers werd carvedilol snel geabsorbeerd, met een maximale plasmaconcentratie  $C_{max}$  van 21 mg/l, die werd bereikt na ongeveer 1,5 uur ( $t_{max}$ ). Er is een lineair verband tussen dosering en  $C_{max}$ . Na orale toediening ondergaat carvedilol een uitgebreid first-pass metabolisme wat resulteert in een absolute biologische beschikbaarheid van ongeveer 25 % in gezonde vrijwilligers. Carvedilol is een racemisch mengsel en de S-(-)-enantiomeren blijken sneller gemetaboliseerd dan de R-(+)-enantiomeren, wat een absolute orale biologische beschikbaarheid van 15% geeft, tegenover 31% van de R-(+)-enantiomeren. De maximale plasmaconcentratie van R-carvedilol is ongeveer twee keer zo hoog als die van S-carvedilol.

In vitro studies hebben aangetoond dat carvedilol een substraat is voor de efflux transporter P-glycoproteïne. De rol van P-glycoproteïne in de dispositie van carvedilol werd ook bevestigd *in vivo* bij gezonde vrijwilligers.

#### *Distributie*

Carvedilol is sterk lipofiel en geeft een plasma-eiwitbinding van ongeveer 95%. Het distributievolume varieert tussen 1,5 en 2 L/kg.

#### *Biotransformatie*

Bij demethylering en hydroxylering van de fenolring worden drie actieve metabolieten gevormd met een bètablokkerende activiteit. In vergelijking met carvedilol hebben deze drie actieve metabolieten een gering vasodilaterend effect. Preklinisch onderzoek toonde aan dat de 4-hydroxyfenolmetabool een bètablokkerende activiteit heeft die 13 maal zo sterk is als die van carvedilol. De metabolietconcentraties bij de mens zijn echter ongeveer 10 maal zo laag als die van carvedilol.

De resultaten van een *in vitro* studie tonen aan dat verschillende cytochroom P450 isoenzymen betrokken kunnen zijn bij de oxidatie en hydroxylatieprocessen, zoals CYP2D6, CYP3A4, CYP2E1, CYP2C9 en CYP1A2.

Studies bij gezonde vrijwilligers en patiënten hebben aangetoond dat de R-enantiomeren voornamelijk gemetaboliseerd worden door CYP2D6. De S-enantiomeren worden voornamelijk gemetaboliseerd door CYP2D6 en CYP2C9.

#### *Genetisch polymorfisme*

Bij langzame CYP2D6 metaboliseerders is de plasmaconcentratie (AUC) van carvedilol ongeveer tweemaal zo hoog als bij snelle CYP2D6 metaboliseerders. Echter indiceren beschikbare gegevens dat CYP2D6 genetisch polymorfisme beperkte klinische betekenis in de carvedilol behandeling kan hebben.

#### *Eliminatie*

Carvedilol wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd tot een aantal metabolieten dat voornamelijk wordt uitgescheiden via de gal en feces. Na een enkele dosis van 50 mg carvedilol, wordt ongeveer 16% en 60% van de dosis, respectievelijk geëlimineerd binnen 11 dagen via de urine en feces in de vorm van metabolieten. Minder dan 1% van de stof wordt onveranderd geëlimineerd via de urine. Na intraveneuze infusie van 12,5 mg bij gezonde vrijwilligers was de plasmaklaring van carvedilol ongeveer 600 ml/min en de eliminatie halfwaardetijd was ongeveer 2,5 uur. Bij alle personen was de halfwaardetijd van een 50 mg capsule ongeveer 6,5 uur, hetgeen overeenkomt met de absorptie-halfwaardetijd van de capsule. Na orale toediening is de totale klaring van S-carvedilol is ongeveer tweemaal die voor R-carvedilol.

#### *Eigenschappen bij de patiënt.*

Leeftijd heeft geen significant effect op de farmacokinetiek van carvedilol bij patiënten met hypertensie.

Studies bij kinderen hebben aangetoond dat de klaring, voor lichaamsgewicht gecorrigeerd, bij kinderen significant hoger is dan bij volwassenen.

Uit een farmacokinetisch onderzoek bij patiënten met levercirrose is gebleken dat de orale klaring van carvedilol 6,9-voudig daalde en de maximale plasmaconcentratie 4,4-voudig toenam bij patiënten met leverinsufficiëntie in vergelijking met gezonde proefpersonen.



Bij een aantal hypertensiepatiënten met een matige (creatinineklaring 20 tot 30 ml/min) of een ernstige (creatinineklaring < 20 mL/min) nierinsufficiëntie werd een verhoging van de plasmaconcentratie van carvedilol waargenomen van ongeveer 40 tot 55 % vergeleken met patiënten met een normale nierfunctie. De resultaten vertoonden echter een grote variatie en een aanzienlijke overlap met normale waarden.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Effecten in niet-klinische studies werden alleen waargenomen bij blootstellingen die voldoende hoger lagen dan de maximale humane blootstelling waardoor de effecten weinig relevant zijn bij klinisch gebruik.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Tablet kern:

Microkristallijne cellulose  
Lactosemonohydraat  
Crospovidon  
Povidon  
Colloïdaal siliciumdioxide-anhydraat  
Magnesiumstearaat

Tablet coating:

Hypromellose  
Titaandioxide (E 171)  
Triethylcitraat  
Macrogol  
Polydextrose

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.  
Bewaren beneden 30°C.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PVC/Alu folie blisterverpakking of HDPE fles met PP deksel, beschikbaar in verpakkingen met 10, 14, 28, 30, 50, 56, 98, 100 of 250 (uitsluitend fles) tabletten.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

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

Viatris Ltd  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Dublin  
Ierland

## **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 30017 Carvedilol Viatris 3,125 mg, filmomhulde tabletten  
RVG 30018 Carvedilol Viatris 6,25 mg, filmomhulde tabletten  
RVG 30019 Carvedilol Viatris 25 mg, filmomhulde tabletten

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 maart 2004  
Datum van laatste verlenging: 30 juni 2007

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 1 en 7: 4 maart 2024.