

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Yocoral 5 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 5 mg yohimbinehydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Aangewezen bij impotentie, van onder andere psychogene oorsprong. Deze behandeling dient deel uit te maken van een geheel van therapeutische impotentiemaatregelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen: 3 tot 4 tabletten per dag, in 3 innamen, tussen de maaltijden.

De werking van yohimbine kan pas beoordeeld worden na 2 tot 3 weken toediening.

Patiënten met verminderde lever- en/of nierfunctie-

Patiënten met licht tot matig verminderde lever- en/of nierfunctie moeten Yocoral 5 mg tabletten met voorzichtigheid gebruiken (zie 4.4 "Bijzondere waarschuwingen"). Bij patiënten met ernstig verminderde lever- en/of nierfunctie is de toediening van Yocoral 5 mg tabletten gecontra-indiceerd (zie 4.3 "Contra-indicaties"). De veiligheid en werkzaamheid van yohimbinehydrochloride bij patiënten met nier- en/of leverfunctiestoornis zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.4 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Ouderen

De beschikbaarheid van yohimbinehydrochloride in het plasma vertoont over het algemeen een grote variabiliteit. De maximale plasmaconcentratie en AUC van de actieve metaboliet 11-hydroxyyohimbine kunnen bij oudere patiënten verlaagd zijn (zie 5.2 Farmacokinetische eigenschappen). De klinische relevantie hiervan voor het gebruik bij ouderen is niet bekend. De veiligheid en werkzaamheid van yohimbinehydrochloride bij oudere patiënten zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.4 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Pediatrische patiënten

Niet gebruiken bij patiënten jonger dan 18 jaar.

Vrouwen

Yocoral is niet geïndiceerd voor seksuele functiestoornissen bij vrouwen.

Wijze van toediening

Oraal gebruik. De tabletten dienen met een glas water (200 ml) te worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Yohimbine is tegenaangewezen in geval van:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Ernstige nier- of leverinsufficiëntie
- Glaucoom
- Psychische stoornis, met name affect en paniekstoornis

Yohimbinehydrochloride als behandeling voor erectiestoornissen mag niet worden gebruikt door mannen bij wie seksuele activiteit niet wordt aanbevolen (bijv. patiënten met ernstige cardiovasculaire ziekte zoals instabiele angina pectoris of ernstig hartfalen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorzichtigheid is geboden bij de toediening aan personen met retinale of cerebrale vasculaire spasmen.

Het gebruik van yohimbinehydrochloride wordt niet aanbevolen bij patiënten met hypertensie of hypotensie.

In geval van herhaald of langdurig gebruik van yohimbine moet de bloeddruk van de patiënt regelmatig gecontroleerd worden.

Yohimbinehydrochloride is niet aanbevolen bij erectiestoornissen die veroorzaakt worden door ernstige psychische of organische ziekten of in geval van duidelijk corrigeerbare organische aard.

Yohimbinehydrochloride kan een reeds bestaande nierfunctiestoornis verergeren.

Yohimbinehydrochloride moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met onderliggende gastro-intestinale aandoeningen met ulcera aangezien het de afgifte van acetylcholine en de maagsecretie kan verhogen.

Een verminderde leverfunctie kan de biotransformatie van yohimbinehydrochloride beïnvloeden en bijgevolg de klinische effecten of bijwerkingen ervan versterken.

Het effect van gelijktijdig gebruik van yohimbinehydrochloride met andere geneesmiddelen die gebruikt worden in de behandeling van erectiestoornissen is niet bekend. Bijgevolg wordt het gebruik van yohimbinehydrochloride in combinatie met andere geneesmiddelen voor erectiestoornissen niet aanbevolen aangezien een potentiëring van de bijwerkingen niet kan worden uitgesloten.

Gevallen van priapisme zijn in verband gebracht met het gebruik van yohimbine. Wanneer een erectie langer dan 4 uur aanhoudt, moet de patiënt onmiddellijk medische hulp inroepen.

Als priapisme niet meteen wordt behandeld, kan het leiden tot beschadiging van het penisweefsel en permanent verlies van potentie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Yohimbine mag niet worden toegediend samen met alfamimetica en vooral niet als deze een centrale werking hebben, aangezien deze substanties een competitief karakter hebben.

De gewenste en ongewenste effecten van fenothiazines kunnen worden versterkt bij gelijktijdig gebruik met yohimbinehydrochloride.

Yohimbinehydrochloride kan de werking van antihypertensiva antagoniseren. Yohimbinehydrochloride en clonidine mogen niet gelijktijdig worden toegediend omdat de effecten ervan elkaar kunnen neutraliseren.

Gelijktijdige toediening van yohimbinehydrochloride en antidepressiva kan de effecten en bijwerkingen van beide substanties versterken. Er zijn interacties aangetoond bij imipramine-achtige antidepressiva, fluoxetine, clomipramine en amitriptyline. Clomipramine verhoogt de plasmaconcentratie van yohimbinehydrochloride en kan bijgevolg tot versterkte effecten leiden.

Bij gezonde proefpersonen antagoniseert yohimbinehydrochloride de gedragsgerelateerde, biochemische en bloeddrukresponsen op alprazolam.

Yohimbinehydrochloride kan de effecten van opioïden versterken.

De centrale effecten van yohimbinehydrochloride kunnen de verdraagbaarheid en effecten van ethanol individueel wijzigen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Yocoral is niet geïndiceerd voor gebruik bij vrouwen. Het effect op seksuele functiestoornissen is onvoldoende klinisch onderzocht en er zijn geen gegevens over het gebruik van yohimbinehydrochloride bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek bij mannelijke ratten duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Yocoral is niet geïndiceerd voor gebruik bij vrouwen.

Vruchtbaarheid

Er is niet bewezen dat yohimbinehydrochloride een effect heeft op de vruchtbaarheid bij de mens. Preklinische gegevens toonden geen effect op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek).

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

Door de wisselende individuele reactie van het zenuwstelsel op yohimbinehydrochloride kan de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen, worden aangetast, vooral in combinatie met de inname van alcohol (zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen zijn psychische stoornissen waaronder slapeloosheid (2%), angst (1,7%) en agitatie (1,1%); zenuwstelselaandoeningen waaronder hoofdpijn (1,6%); maagdarmsstelselaandoeningen waaronder nausea (1,5%); en nier- en urinewegaandoeningen waaronder verhoogde urinefrequentie (1,2%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen die in verband zijn gebracht met yohimbinehydrochloride op basis van klinisch onderzoek en post-marketing surveillance worden hieronder weergegeven. Sommige van de bijwerkingen zijn vastgesteld tijdens klinisch onderzoek met de hieronder vermelde frequenties op basis van waargenomen incidenties bij 882 patiënten. Sommige van de bijwerkingen zijn echter spontaan gemeld tijdens post-marketing gebruik. Hierbij kan de frequentie met de beschikbare gegevens niet worden bepaald en daarom wordt de frequentie aangeduid met 'niet bekend'.

De bijwerkingen zijn voornamelijk afhankelijk van de dosis en worden toegeschreven aan de farmacologische effecten van het geneesmiddel. De frequentie van mogelijke bijwerkingen die hieronder staan beschreven, wordt momenteel als volgt gedefinieerd:

Ze er vaak	$\geq 1/10$
Vaak	$\geq 1/100, < 1/10$
Soms	$\geq 1/1.000, < 1/100$
Zelden	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
Ze er zelden	$< 1/10.000$
Niet bekend	<i>de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald</i>

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Niet bekend: agranulocytose

Immuunsysteemaandoeningen

Soms: allergische reacties

Psychische stoornissen

Vaak: slapeloosheid, angst, agitatie, prikkelbaarheid

Soms: zenuwachtigheid, verminderd libido, rusteloosheid

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: hoofdpijn

Soms: duizeligheid, koude voeten, paresthesie

Niet bekend: tremor

Hartaandoeningen

Soms: hartkloppingen, tachycardie*, verhoogde hartslag

*kunnen optreden bij hoge doses

Bloedvataandoeningen

Soms: verhoogde bloeddruk, hypotensie

Niet bekend: aanhoudend priapisme

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Niet bekend: bronchospasme, centrale ademhalingsdepressie

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: nausea

Soms: braken, anorexie, maagdarmstoornissen (epigastrische pijn, diarree, reflux, constipatie, flatulentie)

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: blozen van de huid, rash, urticaria, verhoogde haargroei

Niet bekend: exantheem

Nier- en urinewegaandoeningen

Vaak: verhoging van de urinefrequentie*.

Niet bekend: dysurie*, verminderde urine-urgentie*

* Invloed op de secretie van antidiuretisch hormoon is mogelijk (zie rubriek 5.1)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms: zweten, koude rillingen, koorts/pyrexie, vermoeidheid

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Yohimbinehydrochloride wordt over het algemeen goed verdragen. De vaakst gemelde bijwerkingen bij 882 patiënten in klinisch onderzoek zijn slapeloosheid, angst, hoofdpijn, nausea, verhoogde urinefrequentie, agitatie, duizeligheid, zweten, verhoogde hartslag, zenuwachtigheid, verhoogde bloeddruk, blozen van de huid en diarree. Daarnaast zijn gevallen van priapisme in verband gebracht met het gebruik van yohimbinehydrochloride (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik). Ernstige bijwerkingen worden zelden waargenomen met yohimbinehydrochloride in de aanbevolen dosis en indicatie. Patiënten herstellen zodra de dosis wordt verlaagd of de toediening wordt stopgezet.

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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

De volgende symptomen zijn na overdosering (0,2 – 5 g) met yohimbinehydrochloride opgetreden:

Toxische symptomen, waaronder nausea, epigastrische pijn, braken, diarree, tremor, koude rillingen, opvliegers, angst, verwardheid, verminderd bewustzijn gaande van sedatie tot coma, verminderde coördinatie, epileptiforme convulsies, slaperigheid, hypertensie of hypotensie, tachycardie, retrosternale pijn, voorkamerfibrillatie, retrograde amnesie, cyanose, urineretentie, erythemateuze uitslag, hoofdpijn, jeuk, overvloedig transpireren. Acute overdoseringen met fatale afloop zijn gerapporteerd bij dosissen vanaf 0,3 g, desalniettemin zijn er ook gevallen gerapporteerd met goede afloop bij dosissen tot 5 g yohimbine.

Behandeling van overdosering:

Na orale inname van hoge doses worden toediening van medicinale actieve kool en ondersteunende medicinale behandeling, afhankelijk van het klinisch verloop (anticonvulsieve therapie, in geval van hevige opwinding toediening van benzodiazepines) aanbevolen. Clonidine kan de psychovegetatieve symptomen antagoniseren. Indien nodig kan worden overgegaan tot intubatie, mechanische ventilatie en katheterisatie van de blaas.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen bij erectiestoornissen, ATC-code: G04BE04

Yohimbinehydrochloride is een competitieve α_2 -adrenerge receptorblokker met een zwakke affiniteit voor α_1 -adrenerge receptoren. De affiniteit voor subtypes van α_2 -receptoren kan variëren tussen weefsels/organen en soorten. Uit *in vivo* gegevens bleek dat yohimbine een partiële agonist op serotonerge 5-HT_{1A}-receptoren, een zwakke partiële agonist/antagonist op 5-HT_{1B}- en 5-HT_{1D}-receptoren en een antagonist met betrekking tot dopaminerge D₂-receptoren is, en het cholinerge systeem kan beïnvloeden door de afgifte van acetylcholine.

Het erectiemechanisme en de precieze werking van yohimbinehydrochloride met betrekking tot erectiestoornissen zijn nog niet volledig opgehelderd. Yohimbinehydrochloride zou een werking hebben op het centraal zenuwstelsel, waarbij een erectie wordt bevorderd door effecten op het autonome zenuwstelsel. Daarnaast lijkt yohimbinehydrochloride een effect te hebben op de verwijding van de bloedvaten in de penis en rechtstreeks op het penisweefsel.

De binding van noradrenaline aan prejunctionele α_2 -adrenoceptoren op adrenerge zenuwen, cholinerge zenuwen en niet-adrenerge/niet-cholinerge zenuwen beïnvloedt de afgifte van respectievelijk noradrenaline en stikstofmonoxide op negatieve wijze. Een blokkade van deze feedbackreactie door de α_2 -receptorantagonist yohimbinehydrochloride resulteert in een verhoogde afgifte van respectievelijk noradrenaline en stikstofmonoxide.

In glad spierweefsel wordt de contractie gemedieerd door de binding van adrenaline en noradrenaline aan α_2 -adrenoceptoren via G-proteïne-gekoppelde remming van adenylaacyclase. De blokkade van α_2 -adrenoceptoren in de penis door yohimbinehydrochloride en de verhoogde afgifte van stikstofmonoxide verhoogt de relaxatie van gladde spieren en vermindert de contractie, met erectie van de penis als gevolg.

Door het versterkend effect van yohimbinehydrochloride op noradrenaline kunnen (vooraf bestaande) aandoeningen die gerelateerd zijn aan het noradrenerge systeem beïnvloed worden of verergeren door yohimbinehydrochloride. In deze context heeft yohimbinehydrochloride een psychoanaleptische werking en kan het angst opwekken. Bovendien hebben de verhoogde afgifte van noradrenaline en de sympathische activatie een invloed op het cardiovasculair stelsel. Bij een met yohimbine gerelateerde verhoging van de noradrenalineafgifte werden een verhoogde bloeddruk en hartslag beschreven, evenals een toename van impulsief gedrag. De noradrenaline leidt vervolgens tot vasoconstrictie door de activatie van α_1 -receptoren in de perifere vasculatuur en β_1 -receptoren in het hart. De individuele respons lijkt met name afhankelijk te zijn van de fysiologie in de uitgangssituatie, aangezien yohimbinehydrochloride bij hypertensiepatiënten een kleinere verhoging in de plasmaconcentratie van noradrenaline veroorzaakte dan bij normotensieve proefpersonen; maar de bloeddrukrespons was sterker bij hypertensiepatiënten. Dit verschil in respons kan verklaard worden door een wijziging in het evenwicht van α -adrenoceptoren, bijvoorbeeld

door desensitisatie van presynaptische α_2 -adrenoceptoren en hyperreactiviteit van post-synaptische α_1 -adrenoceptoren, wat tot het ontstaan van hypertensie kan leiden. Bij sommige patiënten met ernstige orthostatische hypotensie werden aanzienlijke verhogingen in de systolische bloeddruk waargenomen na toediening van yohimbinehydrochloride (5,4 mg).

Patiënten met een paniekstoornis vertonen echter een grotere anxiogene en cardiovasculaire respons op yohimbinehydrochloride, vermoedelijk door de noradrenerge ontregeling en hogere densiteit en gevoeligheid van α_2 -receptoren.

Bovendien medieert de activatie van α_2 -receptoren de remming van een aantal gastro-intestinale functies, waaronder maaglediging en -motiliteit, maagdarmsecreties en de afgifte van acetylcholine uit de nervus vagus. Bijgevolg kan yohimbinehydrochloride als competitieve α_2 -adrenoceptorblokker de afgifte van acetylcholine en de maagsecretie verhogen.

Ten slotte kan yohimbinehydrochloride de door noradrenaline gemedieerde afgifte van vasopressine (antidiuretisch hormoon, ADH) beïnvloeden. Enerzijds werd aangetoond dat yohimbinehydrochloride de door catecholamine gemedieerde afgifte van ADH blokkeert. Anderzijds is van yohimbinehydrochloride bekend dat het de plasmaconcentratie van noradrenaline verhoogt en in staat is om de diurese die door de α_2 -adrenerge agonist medetomidine werd opgewekt, te antagoniseren. Bijgevolg is een invloed op het urineren bij de man mogelijk, maar dit is nog niet opgehelderd. Door de heterogene invloed op de blokkade van de noradrenalinebinding en de gelijktijdige verhoging van de noradrenalineconcentratie, kunnen de reacties afhankelijk zijn van de individuele uitgangssituatie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Yohimbinehydrochloride wordt volledig geabsorbeerd in ongeveer een uur. De maximale bloedconcentratie werd na 45 – 120 minuten bereikt. De biologische beschikbaarheid varieert aanzienlijk, zowel inter- als intra-individueel, voornamelijk vanwege een first-pass-effect via de lever. Gelijktijdige inname van vetrijk voedsel vermindert de absorptie van yohimbinehydrochloride.

Distributie

De distributie van yohimbinehydrochloride wijst op een sterk vermogen om zich te binden aan weefsels. Yohimbinehydrochloride vertoont een plasma-eiwitbinding van ongeveer 82%. Slechts een kleine hoeveelheid yohimbinehydrochloride en de actieve metaboliet 11-hydroxyyohimbine worden in cerebrospinale vloeistof gedetecteerd.

Biotransformatie

Er konden twee gehydroxyleerde metabolieten worden vastgesteld: 10-hydroxyyohimbine en de actieve metaboliet 11-hydroxyyohimbine. Yohimbinehydrochloride wordt in de lever tot 11-hydroxyyohimbine gemetaboliseerd door CYP2D6, een metaboliet met adrenerge effecten die vergelijkbaar zijn met yohimbinehydrochloride. Door genetisch polymorfisme van de expressie van dit cytochroom-P450 kunnen de genotypen de sympathische en gastro-intestinale effecten van yohimbinehydrochloride beïnvloeden op individueel niveau.

Eliminatie

De eliminatie vindt plaats via metabolisatie in de lever en via andere metabole wegen. De eliminatiehalfwaardetijd varieert tussen 0,25 en 2,5 uur na een enkelvoudige dosis. De actieve metaboliet, 11-hydroxyyohimbine, wordt met een hogere halfwaardetijd van ongeveer

6 uur geëlimineerd. De klaring gebeurt doorgaans via het levermetabolisme en minder dan 1% wordt in de urine uitgescheiden.

Speciale eigenschappen bij ouderen

De maximale plasmaconcentratie en AUC van de actieve metaboliet 11-hydroxyyohimbine waren bij 10 oudere proefpersonen ($71,2 \pm 3,5$ jaar) aanzienlijk lager dan bij 11 jonge vrijwilligers ($26,3 \pm 4,8$ jaar) en 10 patiënten met de ziekte van Alzheimer ($69,5 \pm 7,9$ jaar). De beschikbaarheid van yohimbine in plasma vertoont over het algemeen een grote variabiliteit. De klinische relevantie hiervan voor het gebruik bij ouderen kan niet worden beoordeeld.

Nierfunctiestoornissen

De totale renale secretie van yohimbinehydrochloride en diens metabolieten, 10-hydroxyyohimbine en de actieve metaboliet 11-hydroxyyohimbine, uitgedrukt in percentage van de orale dosis yohimbinehydrochloride van 8 mg bedraagt respectievelijk ongeveer 0,1%, 0,2% en 14%. Bij patiënten met een reeds bestaande nierfunctiestoornis kan yohimbinehydrochloride mogelijk accumuleren.

Leverfunctiestoornissen

Yohimbinehydrochloride ondergaat uitgebreide biotransformatie, voornamelijk in de lever. Een verminderde leverfunctie kan mogelijk leiden tot een verminderde biotransformatie van yohimbinehydrochloride wat vervolgens het risico op bijwerkingen kan verhogen.

Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetische profielen van een enkelvoudige en meervoudige doses yohimbinehydrochloride tonen geen consistente dosisgerelateerde veranderingen in AUC of C_{max} . De gemiddelde AUC- en C_{max} -waarden stegen op dosisafhankelijke wijze bij doses tot 16,2 mg b.i.d. Er trad echter een niet-lineaire kinetiek op bij hoge dosisniveaus tot 21,6 mg b.i.d. Er was geen correlatie tussen dosis en eliminatiehalfwaardetijd of orale klaring. Yohimbinehydrochloride lijkt in aanzienlijke mate intra-individuele variabiliteit te vertonen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Zeer beperkte preklinische gegevens met betrekking tot chronische toxiciteit tonen geen specifieke orgaanschade bij ratten, hoewel er een dosisafhankelijke verstoring in de gewichtstoename werd waargenomen. Niet-klinische gegevens afkomstig van genotoxiciteitstudies duiden niet op een speciaal risico voor mensen. In een vruchtbaarheidsonderzoek vertoonde yohimbinehydrochloride geen effect op de vruchtbaarheid of het voortplantingsgedrag van mannelijke ratten. In een dosering van meer dan 6 mg/kg lichaamsgewicht werd een lager gewicht van de testes en epididymides waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

calcium hydrogenofosfaat dihydraat
povidon K25
microkristallijne cellulose
maiszetmeel
anhydrisch colloïdaal silicium
magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Dozen met 50 en 100 tabletten in blisterverpakking PVC/Alu.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Duitsland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE250302

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1/7/1961.
Datum van laatste verlenging: 23/06/2014.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

08/2024
Goedkeuringsdatum: 08/2024