

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nicotibine 300 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere tablet bevat 300 mg isoniazide.

Bevat lactosemonohydraat.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

De tablet kan verdeeld worden in gelijke helften.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Curatief gebruik

Isoniazide is actief bij elke vorm van tuberculose die veroorzaakt wordt door de gevoelige *Mycobacterium tuberculosis*.

Bij actieve vormen moet het in combinatie met rifampicine en/of andere tuberculostatika gebruikt worden.

Chemoprophylactisch gebruik

Als monotherapie is isoniazide aangewezen om gebruikt te worden voor preventieve chemoprophylactische therapie :

- bij personen waar een grote kans op infectie aanwezig is na in contact geweest te zijn met personen die besmet zijn met de tuberculose bacil (familiekring of anderen) maar waar een dergelijke infectie nog niet aantoonbaar is;
- bij personen waar besmetting aantoonbaar plaatsgevonden heeft maar manifeste ziekte-symptomen nog niet aanwezig zijn;
- bij positieve tuberculine reacties en toevallig gevonden niet-actieve longafwijkingen die wijzen op een vroeger doorgemaakte tuberculose;
- bij patiënten die eerder tuberculose doormaakten of een positieve tuberculinereactie vertonen en die risico lopen op een reactivatie van hun tuberculose. Bijvoorbeeld: personen die langdurig worden behandeld met glucocorticoïden, bij immunosuppressieve therapie, personen met een bloedziekte zoals leukemie of de ziekte van Hodgkin, personen met ernstige diabetes, silicosepatiënten en patiënten met gastrectomie.
- kortom bij patiënten met een positieve tuberculinereactie maar zonder tekens van actieve tuberculose zal men een behandeling met isoniazide instellen wanneer ze ouder zijn dan 6 jaar en jonger dan 35 jaar. Voor oudere patiënten moet men het risico afwegen tussen hepatitis en de mogelijke evolutie naar actieve tuberculose.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Voor de behandeling van actieve tuberculose

De duur van de behandeling is afhankelijk van de ernst van de ziekte en het gevolgde doseringsvoorschrift al dan niet in associatie met andere doeltreffende tuberculostatica.

Indien de bacillen resistent worden, wordt isoniazide vervangen door tuberculostatica actief ten opzicht van de te behandelen *Mycobacterium tuberculosis* stam.

Volwassenen :

5 mg/kg, in één enkele inname op de nuchtere maag (tot maximaal 300 mg/dag naargelang de ernst van de infectie).

Pediatrische patiënten :

10 mg/kg, in één enkele inname op de nuchtere maag (tot maximaal 300 mg/dag).

Voor preventieve behandeling

Volwassenen :

300 mg/dag, in één enkele inname op de nuchtere maag.

Pediatrische patiënten :

10 mg/kg, in één enkele inname op de nuchtere maag (tot maximaal 300 mg/dag).

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Men moet isoniazide gedurende voldoende lange tijd toedienen omdat een te vroege stopzetting van de behandeling risico inhoudt op recidief.

Tijdens de behandeling van tuberculose kunnen resistente kiemen ontstaan, zodat overschakeling naar een ander actief tuberculostaticum noodzakelijk wordt.

Het is aan te raden om aan personen met ondervoeding, en zij die vatbaar zijn voor perifere neuropathie zoals alcoholisten, diabetici of mensen met HIV of nierfalen, gelijktijdig pyridoxine (vitamine B6) toe te dienen (tussen 10 en 50 mg per dag).

Bij personen met trage acetylatie bedraagt de dagelijkse dosis ongeveer 3 mg/kg.

Bij ernstige nierinsufficiëntie moet men de dosis verlagen.

4.3 Contra-indicaties

Isoniazide is tegenaangewezen bij:

- acute hepatitis van gelijk welke oorsprong,
- patiënten die ernstige leverfunctiestoornissen vertoonden tegenover isoniazide of die een immuno-allergene reactie vertoonden zoals koorts, rillingen en articulaire pijnen,
- overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zelfs na verschillende maanden van behandeling met isoniazide, kan met de inname ervan toch nog een zware en soms zelfs dodelijke hepatitis optreden.

Het risico om hepatitis te ontwikkelen is leeftijdsgebonden.

Het risico op hepatitis verhoogt bij dagelijks gebruik van alcohol.

Er zijn geen precieze gegevens bekend over de juiste sterftcijfers ten gevolge van hepatitis, die door isoniazide veroorzaakt werd. Het is daarom nodig de patiënten zeer nauwgezet te volgen en maandelijks te onderzoeken.

Bij 10 tot 20 % van de patiënten verhoogt de transaminase spiegel gedurende de eerste maanden van de behandeling, maar deze kan ook op elk ander moment verhogen.

Normaal bereiken de enzymgehalten hun normale waarden terug niettegenstaande men de behandeling voortzet, maar in enkele gevallen treedt een progressieve leveraantasting op.

De patiënten moeten worden gewaarschuwd om onmiddellijk de eerste symptomen van hepatitis te melden, namelijk moeheid, zwakte, gevoel van onbehagen, anorexie, nausea of braakneigingen.

Bij het optreden van deze symptomen of wanneer er tekenen zijn van een gewijzigde leverfunctie, moet men de toediening van isoniazide stopzetten, vermits aangetoond werd dat verlengd gebruik van het geneesmiddel in die gevallen nog ernstigere leveraantasting kan veroorzaken.

Tuberculose patiënten moeten een aangepaste behandeling krijgen met vervangende tuberculostatica.

Wanneer isoniazide opnieuw moet toegediend worden, mag men dit pas als de symptomen en de abnormale laboratoriumwaarden verdwenen zijn.

Wanneer men het geneesmiddel opnieuw toedient, moet men beginnen met zeer lage dosissen, die progressief verhoogd worden en men moet onmiddellijk en definitief stoppen in geval er opnieuw leveraantasting optreedt.

Preventieve behandeling moet worden uitgesteld bij patiënten met acute leveraandoening.

Voor het instellen van een behandeling met isoniazide zal een oftalmologisch onderzoek uitgevoerd worden, nadien zal dit op regelmatige tijdstippen herhaald worden, zelfs als er ernstige toxische effecten ontbreken.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Ongewenste interacties met antituberculose geneesmiddelen

Wanneer men rifampicine toedient tijdens de behandeling met isoniazide kan de hepatotoxiciteit van isoniazide verhogen (versnelde vorming van toxische metabolieten van isoniazide).

Bij deze klassieke associatie is klinisch en biologisch toezicht voorzichtigheidshalve aan te raden. In geval van hepatitis, toediening met isoniazide stoppen.

Wanneer men isoniazide samen gebruikt met pyrazinamide, wordt een gecumuleerde hepatotoxisch effect waargenomen; in dit geval moet klinisch en biologisch toezicht worden verzekerd.

Isoniazide inhibeert de vermenigvuldiging van BCG; vandaar dat het BCG vaccin geen doeltreffende werking heeft wanneer het wordt toegediend tijdens de behandeling met dit geneesmiddel.

Ongewenste interacties met anti-epileptica

Isoniazide remt het levermetabolisme van phenytoïne en carbamazepine, wat resulteert in een verhoging van de phenytoïne of carbamazepine plasmaspiegels en een intoxicatie bij bepaalde patiënten.

Patiënten die gelijktijdig isoniazide en phenytoïne of carbamazepine krijgen, moeten geobserveerd worden om een intoxicatie van phenytoïne of carbamazepine te kunnen opsporen; de dosis van het anticonvulsivum zal indien nodig verlaagd moeten worden.

Interacties met vluchtige halogeen-anesthetica

Versterking van het hepatotoxisch effect van isoniazide (met verhoogde vorming van toxische metabolieten van isoniazide). Vandaar dat men bij een geplande ingreep voorzichtigheidshalve de behandeling met isoniazide een week voor de ingreep stopzet en pas 15 dagen erna herneemt.

Ongewenste interacties met andere geneesmiddelen

Aluminiumhydroxide gel vermindert de gastro-intestinale absorptie van isoniazide; isoniazide moet minstens 1 uur voor de inname van het antiacidum toegediend worden.

Bij patiënten die tegelijkertijd isoniazide en disulfiram toegediend kregen, werden coördinatie moeilijkheden en periodes van psychose opgemerkt, waarschijnlijk door een verstoring van het dopamine metabolisme; men moet derhalve vermijden deze twee geneesmiddelen samen toe te dienen.

Bij een gelijktijdige toediening van isoniazide en levodopa kunnen de symptomen van de ziekte van Parkinson verergeren, waarschijnlijk doordat isoniazide het dopa decarboxylase zowel centraal als perifeer inhibeert.

Prednisolone en prednisonen versnellen de metabolisatie van isoniazide waardoor rekening moet gehouden worden met een aanpassing van de dosis.

Bij een gelijktijdig gebruik van isoniazide en itraconazole kan een aanzienlijke vermindering van de itraconazole serumconcentratie – en aldus ook van de activiteit - optreden.

Nuttige interacties

Het is aangewezen om bij personen met ondervoeding en personen die gevoelig zijn voor perifere neuropathie zoals alcoholisten, diabetici of mensen met HIV of nierfalen isoniazide samen met pyridoxine toe te dienen (10 tot 50 mg per dag).

Interferentie met bepaalde voedingsstoffen

De resorptie van isoniazide wordt negatief beïnvloed als Nicotibine na de maaltijd wordt ingenomen. Nicotibine moet dus op een nuchtere maag ingenomen worden.

Bovendien moeten bepaalde voedingsmiddelen vermeden worden:

- tyramines (bv. bepaalde kazen, rode wijnen): isoniazide kan namelijk een activiteit vertonen gelijkaardig aan deze van de monoamino-oxydase inhibitoren.
- histamines (bv. tropische vissen): isoniazide inhibeert immers het diamine-oxydase, resulterend in symptomen zoals hoofdpijn, zweten, roodheid, flush of hypotensie.

Interferentie met laboratoriumtesten

Men heeft vastgesteld dat isoniazide vals positieve resultaten oplevert met kopersulfaatoplossingen (Clinitest reagens) bij de bepaling van glucose in urine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Isoniazide zal gedurende de zwangerschap slechts worden voorgeschreven wanneer het therapeutisch aangewezen is.

Dierstudies hebben aangetoond dat isoniazide, bij orale toediening gedurende de zwangerschap aan ratten of konijnen, een embryocied effect kan veroorzaken, ondanks het feit dat geen enkele congenitale anomalie, te wijten aan de inname van isoniazide, werd waargenomen bij voortplantingsstudies bij zoogdiersoorten (muis, rat, konijn).

Het voordeel van een preventieve behandeling zal geëvalueerd worden in functie van de eventuele risico's voor de foetus.

Indien mogelijk dient de preventieve behandeling pas na de bevalling te worden gestart.

Isoniazide passeert de placentaire barrière en gaat over in de moedermelk. Pasgeborenen en kinderen die borstvoeding krijgen van moeders op isoniazidebehandeling, moeten zorgvuldig geobserveerd worden teneinde ongewenste effecten op te sporen.

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

De patiënt moet goed geïnformeerd worden over de mogelijke bijwerkingen van isoniazide op het zenuwstelsel (zie rubriek 4.8). Deze bijwerkingen kunnen de rijvaardigheid en de bekwaamheid om machines te gebruiken beïnvloeden.

Dergelijke activiteiten worden ontraden bij het optreden van dergelijke bijwerkingen.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen worden hieronder vermeld in volgorde van systeem-orgaan klasse. Bijwerkingen kunnen in de volgende frequenties voorkomen: 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 ($< 1/10\ 000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De meest voorkomende bijwerkingen zijn deze die een invloed uitoefenen op het zenuwstelsel en op de lever.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen :

Hiertoe behoren agranulocytose, sideroblastisch of aplastisch hemolytische anemie, trombocytopenie en eosinofilie.

Lymfadenopathie.

Vasculitis : niet bekend

Zenuwstelselaandoeningen :

Het meest voorkomend toxisch effect is de ontwikkeling van perifere neuropathieën. Het is dosisgebonden en komt meer voor bij personen met ondervoeding en personen die vatbaar zijn voor zenuwontstekingen (bv. Alcoholisten, diabetici en mensen met HIV of nierfalen); meestal wordt de reactie voorafgegaan door ongevoeligheid in voeten en handen. De incidentie is hoger bij "trage acetyleerders".

Andere neurotoxische effecten, die weinig algemeen zijn bij normale dosissen zijn: ataxie, convulsies, toxische encephalopathie, zenuwziekte en optische atrofie, geheugenstoornissen en toxische psychose.

Maagdarmsstelselaandoeningen :

Hiertoe behoren nausea, braken, epigastrische pijnen. Een enkel geval van pancreatitis waarbij vastgesteld werd dat, na onderbreking van de inname, het heropstarten van de isoniazidetherapie opnieuw gepaard ging met pancreatitis.

Pancreatitis : niet bekend

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Pyridoxinedeficiëntie, pellagra: niet bekend

Huid- en onderhuidaandoeningen :

Overgevoeligheid voor isoniazide, zich voornamelijk uitend onder vorm van huiduitslag met koorts (morbilliform, maculopapulair, purpura of afschilferende huidziekte).

Stevens-Johnson syndroom.

Toxische epidermale necrolyse, geneesmiddeluitslag met eosinofilie en systemische symptomen : zelden

Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen :

Deze doen zich voor onder vorm van gewrichtspijnen en syndromen van reumatische type en van het uitgezaaid lupus erythematoses type (al dan niet gepaard gaande met vasculitis).

Lever- en galaandoeningen :

Hierbij ontstaat een verhoging van de serum transaminasen (SGOT, SGPT), bilirubinemie, bilirubinurie, geelzucht en soms zeer ernstige hepatitis die in enkele gevallen een dodelijke afloop kan hebben.

Hepatitis: soms

De meest voorkomende symptomen zijn : anorexie, nausea, braken, vermoeidheid, gevoel van onbehagen en zwakte.

Bij 10 tot 20% van de personen die isoniazide innamen, werd een lichte voorbijgaande stijging van de serum transaminasen vastgesteld.

Normaal treedt de afwijking op tijdens de 4 tot 6 eerste maanden van de behandeling maar zij kan ook op elk ogenblik tijdens de behandeling optreden.

In het merendeel van de gevallen worden de enzymgehalten terug normaal zonder dat het nodig is de behandeling stop te zetten.

In enkele zeldzame gevallen treedt een progressieve leveraantasting op, met de symptomen die ermee gepaard gaan. In deze gevallen moet men de toediening van het geneesmiddel onmiddellijk stopzetten.

Naarmate de leeftijd hoger is, stijgt ook het optreden van progressieve leveraantasting. Het komt zelden voor bij patiënten jonger dan 20 jaar, doch het komt voor bij 2,3% van de patiënten die ouder zijn dan 50 jaar.

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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten Afdeling Vigilantie Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou Website: www.eenbijwerkingmelden.be e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

Symptomen

Een overdosering van isoniazide veroorzaakt nausea, braken, duizelingen, slecht gearticuleerde woorden, gestoord gezichtsvermogen en visuele hallucinaties.

De symptomen van overdosering treden in het algemeen 30 minuten tot 3 uur na inname van het geneesmiddel op.

Bij aanzienlijke overdosering deden zich ademnood, depressie van het CZS, die snel evolueert van een stuporeuze toestand naar coma, onbehandelbare zware convulsies, metabole acidose, acetonurie en hyperglycemie voor.

Overdosering van isoniazide kan fataal zijn wanneer ze niet of op een slechte manier behandeld wordt.

Men veronderstelt dat de convulsies, die door isoniazide veroorzaakt worden, ontstaan door vermindering van de concentratie aan gamma-aminoboterzuur (GABA) op het niveau van het CZS, wat waarschijnlijk een gevolg is van de remming door isoniazide van de activiteit van cerebraal pyridoxine-5-fosfaat in de hersenen.

Behandeling

Tijdens de behandeling van een overdosering van isoniazide, moeten de luchtwegen volledig vrij worden gehouden en moet er onmiddellijk voor een adequate respiratoire stofwisseling worden gezorgd.

Men kan de convulsies onder controle brengen door I.V. toediening van diazepam of kortwerkende barbituraten en door toediening van een dosis pyridoxine hydrochloride die gelijk is aan de ingenomen dosis isoniazide.

Doorgaans geeft men 1 tot 4 g pyridoxine hydrochloride I.V., gevolgd door 1 g I.M. alle 30 minuten tot de volledige dosis toegediend is.

Bloedgassen, ionogram, glycemie en ureumgehalte moeten worden bepaald.

Wanneer hemodialyse noodzakelijk is, moet het bloed worden getypeerd en een kruisproef worden uitgevoerd voor de rhesus compatibiliteit.

Men dient natriumbicarbonaat I.V. toe om een metabole acidose te controleren en herhaalt dit indien nodig; de dosering wordt aangepast op basis van de resultaten van de laboratoriumtesten. Bij bepaalde patiënten heeft pyridoxine een gunstig effect op het onder controle brengen van de acidose, waarschijnlijk door controle van de convulsies en de melkzuur-acidose die er het gevolg van zijn.

Men moet zo snel mogelijk starten met een geforceerde osmotische dialyse om de renale klaring van het geneesmiddel te verhogen en deze gedurende verschillende uren verderzetten na klinische verbetering om de volledige renale klaring van het geneesmiddel te verzekeren en om herval te voorkomen.

Vloestofinname en -uitscheiding moet worden gecontroleerd.

Bij zeer ernstige gevallen moet men hemodialyse of, indien dit niet mogelijk is, peritoneale dialyse toepassen in associatie met een geforceerde diurese.

Bovendien moeten er ook maatregelen worden genomen tegen hypoxie, hypotensie en aspiratie-pneumonie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Tuberculosemiddel, groep van de Hydraziden, ATC-code: J04AC01

Het werkingsmechanisme van Nicotibine is niet geheel opgehelderd en berust waarschijnlijk op een specifieke interferentie met bepaalde fasen van het bacteriële metabolisme (mycolzuursynthese). Hierdoor wordt de normale groei van de tuberculose bacil geremd.

Situering

Nicotibine is een eerste keuze bactericide antituberculose geneesmiddel.

Spectrum

Isoniazide beschikt enkel over een sterke en specifieke activiteit ten opzichte van Mycobacteriën. Atypische mycobacteriën zijn doorgaans resistent.

"In vitro" en "in vivo", is isoniazide actief tegenover *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis* en bepaalde *M. kansasii* stammen.

In vitro, is de minimaal inhiberende concentratie (M.I.C.), voor de meeste gevoelige bacteriën, 0.02-0.2 mcg/ml in Löwenstein-Jensen milieu.

Bij *M. tuberculosis* stammen werd zowel in vitro als in vivo een natuurlijke of een verworven resistentie aangetoond tegenover isoniazide.

Wanneer isoniazide alleen gebruikt wordt bij een behandeling van klinische tuberculose, ontwikkelen zich snel resistente bacteriestammen die in het begin gevoelig waren.

Vermits het geneesmiddel echter enkel gebruikt wordt bij een preventieve behandeling, levert het ontstaan van resistentie geen groot probleem op.

Vermits, bij de behandeling van klinische tuberculose, isoniazide toegediend wordt in combinatie met andere tuberculostatica, kan het ontstaan van resistente stammen vertraagd of voorkomen worden.

Er is schijnbaar geen kruisresistentie tussen isoniazide en de andere antituberculose agentia.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Nicotibine wordt snel en volledig geabsorbeerd. De snelheid en mate van absorptie nemen af wanneer het wordt ingenomen met voedsel. De serumpiek wordt bereikt tussen het eerste en het tweede uur. 1 tot 6 uur na inname zijn de serumspiegels tot de helft teruggebracht, dit in functie van de snelheid van acetylatie. De acetyleringssnelheid is genetisch bepaald.

Isoniazide verspreidt zich zeer goed in alle biologische weefsels en lichaamsvochten (speeksel, spuugsel, faeces). Het passeert de placenta en komt tevens in de moedermelk terecht, waar de bekomen concentraties even hoog zijn als in serum. Het wordt uit het lichaam verwijderd via ontlasting, speeksel, opgehoeste fluïmen en urine waarin 50 tot 70% van de toegediende hoeveelheid wordt teruggevonden, gedurende de eerste 24 uren, en dit onder vorm van inactieve metabolieten en onder onveranderde actieve vorm.

Het metabolisme gebeurt vooral via acetylatie en deshydrinatie. De snelheid van acetylatie is variabel, waardoor men patiënten met trage en snelle acetylatie kan onderscheiden. Na toediening van gelijke dosissen, zijn bij de eersten de serumspiegels hoger.

De gevormde metabolieten hebben geen tuberculostatische activiteit en zijn doorgaans minder toxisch dan isoniazide.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen gegevens bezorgd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat, talk, magnesium stearaat, maïszetmeel.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

De vervaldatum, die op de verpakking vermeld staat, mag niet overschreden worden (EXP.: uiterste gebruiksdatum). De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doos met 30 tabletten in blisterverpakking (PVC/Alu).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

BePharBel Manufacturing
13 Rue du Luxembourg
B-6180 COURCELLES

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

BE070296

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

Datum van eerste verlening van de vergunning : 1/01/1975

Datum van hernieuwing van de vergunning : 08/01/2005

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum goedkeuring: 09/2023