

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. BENAMING VAN HET GENEESMIDDEL

Aciclovir Hospira 25 mg/ml, I.V. concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een ml bevat 25 mg aciclovir in de vorm van aciclovirnatrium.

Elke injectieflacon van 10 ml bevat 250 mg aciclovir (natriumzout in situ gevormd)

Elke injectieflacon van 20 ml bevat 500 mg aciclovir (natriumzout in situ gevormd)

Elke injectieflacon van 40 ml bevat 1000 mg aciclovir (natriumzout in situ gevormd)

Voor excipiënten zie 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Aciclovir I.V. is geïndiceerd ter behandeling van ernstige initiële herpes genitalis bij patiënten met inadequate en met adequate immunoreactie.

Aciclovir I.V. is geïndiceerd ter profylaxe en behandeling van herpes simplex-infecties bij patiënten met inadequate immuunrespons.

Aciclovir I.V. is geïndiceerd ter behandeling van gordelroos (Varicella zoster virus) bij patiënten met adequate immuunrespons bij wie een ernstige verloop van de ziekte te verwachten is.

Aciclovir I.V. is geïndiceerd ter behandeling van primaire en recidiverende Varicella zoster-infecties bij patiënten met inadequate immunoreactie.

Aciclovir I.V. is geïndiceerd ter behandeling van herpes encefalitis.

Aciclovir I.V. is geïndiceerd ter behandeling van herpes simplex-infecties bij pasgeborenen en zuigelingen tot 3 maanden.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Men dient bij een actieve infectie zo snel mogelijk met de behandeling aan te vangen.

Een kuur met Aciclovir I.V. duurt gewoonlijk 5 tot 7 dagen, maar afhankelijk van de toestand van de patiënt en zijn respons op de behandeling, kan de behandelingsduur worden aangepast. De behandeling van herpes encefalitis- en herpes simplex-infecties bij pasgeborenen duurt gewoonlijk minstens 10 dagen.

De duur van profylactische toediening van Aciclovir I.V. is afhankelijk van de lengte van de periode gedurende welke de patiënt aan risico is blootgesteld.

Dosering voor volwassenen: bij patiënten met herpes simplex- (uitgezonderd herpes encefalitis) of Varicella zoster-infecties (en met normale immuunrespons) dient Aciclovir I.V. iedere 8 uur in doses van 5 mg/kg lichaamsgewicht toegediend te worden.

Aan patiënten met Varicella zoster-infecties en inadequate immuunrespons of patiënten met herpes encefalitis dient Aciclovir I.V. iedere 8 uur in doses van 10 mg/kg lichaamsgewicht toegediend te worden, tenzij de nierfunctie is aangetast (zie dosering bij verminderde nierfunctie).

De dosering van Aciclovir I.V. voor pasgeborenen en zuigelingen tot 3 maanden wordt berekend op basis van het lichaamsgewicht.

Bij pasgeborenen en zuigelingen tot 3 maanden met herpes simplex-infecties dient Aciclovir I.V. iedere 8 uur in doses van 10 mg/kg lichaamsgewicht te worden toegediend. De behandeling van herpes simplex-infecties bij pasgeborenen duurt gewoonlijk 10 dagen.

Dosering voor kinderen: de dosis Aciclovir I.V. voor kinderen in de leeftijd van 3 maanden tot 12 jaar wordt berekend op basis van de lichaamsoppervlakte.

Bij kinderen met herpes simplex- (uitgezonderd herpes encefalitis) of Varicella zoster-infecties (en met normale immuunrespons) dient Aciclovir I.V. iedere 8 uur in doses van 250 mg per vierkante meter lichaamsoppervlakte te worden toegediend.

Bij kinderen met Varicella zoster-infecties en inadequate immuunrespons of kinderen met herpes encefalitis dient Aciclovir I.V. iedere 8 uur in doses van 500 mg per vierkante meter lichaamsoppervlakte te worden toegediend, tenzij de nierfunctie verminderd is.

Bij kinderen met verminderde nierfunctie dient een overeenkomstig de graad van aantasting aangepaste dosis te worden toegediend.

Dosering bij ouderen: bij oudere patiënten neemt de totale klaring van aciclovir evenredig met de creatinine-klaring af. Bij oudere patiënten met verminderde creatinine-klaring dient derhalve speciale aandacht te worden besteed aan de vermindering van de dosering. Het verdient aanbeveling om de hydratatioestand en de creatinine-klaring te bepalen voordat hoge doses aciclovir worden toegediend, met name bij oudere patiënten met verminderde nierfunctie ondanks een normale creatinine-concentratie in het serum.

Dosering bij verminderde nierfunctie: Men dient voorzichtig te zijn bij toediening van Aciclovir I.V. aan patiënten met aangetaste nierfunctie, aangezien het geneesmiddel via de nieren wordt uitgescheiden.

Onderstaande tabel geeft een overzicht van de aanbevolen aanpassingen in de dosering:

<u>Creatinine-klaring</u>	<u>Dosering</u>
25 tot 50 ml/min	De boven aangegeven dosis (5 of 10 mg/kg lichaamsgewicht of 250-500 mg/m ² bij kinderen) dient iedere 12 uur te worden toegediend.
10 tot 25 ml/min	De boven aangegeven dosis (5 of 10 mg/kg lichaamsgewicht of 250-500 mg/m ² bij kinderen) dient iedere 24 uur te worden toegediend.
0 (anuretisch) tot 10 ml/min	Bij patiënten die continue ambulante peritoneale dialyse (c.a.p.d.) krijgen, dient de boven aangegeven dosis (5 of 10 mg/kg lichaamsgewicht of 250-500 mg/m ² bij kinderen) te worden gehalveerd en iedere 24 uur te worden toegediend. Bij patiënten die haemodialyse krijgen, dient de boven aangegeven dosis te worden gehalveerd en direct na dialyse en vervolgens iedere 24 uur te worden toegediend.

Toediening: de benodigde dosis Aciclovir I.V. dient over een periode van een uur door middel van langzame intraveneuze infusie te worden toegediend en er dient voor adequate hydratatie te worden gezorgd.

Aciclovir I.V. kan met behulp van een infusiepomp met doseringsregeling worden toegediend.

Voor aanwijzingen omtrent gebruik, bereiding en verwerking, zie paragraaf 6.6.

4.3. Contra-indicaties

Aciclovir I.V. is gecontra-indiceerd bij patiënten met bekende overgevoeligheid voor aciclovir.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en speciale voorzorgen bij gebruik

Oplossingen met aciclovir zijn alkalisch (met een pH-waarde van ongeveer 11,0) en uitsluitend voor intraveneuze Infusie bestemd. Het dient op geen andere manier te worden toegediend.

Bij patiënten met verminderde nierfunctie dient de dosis Aciclovir I.V. te worden aangepast, om te voorkomen dat een opeenhoping van aciclovir in het lichaam optreedt. Aciclovir-infusies dienen over een periode van minimaal een uur te worden toegediend, om aantasting van de niertubuli te voorkomen (zie dosering bij aangetaste nierfunctie).

Hoewel de oplosbaarheid van aciclovir in water boven 100 mg/ml ligt, kan neerslag van aciclovir-kristallen in de niertubuli plaatsvinden en bijgevolg beschadiging van de niertubuli optreden, als de maximale oplosbaarheid van vrij aciclovir (2,5 mg/ml bij 37°C in water) wordt overschreden. Bij een aciclovir-infusie dient voor voldoende hydratatie te worden gezorgd. Aangezien de maximale concentratie in de urine binnen enkele uren na de infusie optreedt, dient er in het bijzonder op gelet te worden dat de patiënt gedurende deze periode voldoende urineert. De gelijktijdige toediening van andere nefrotoxische geneesmiddelen, reeds bestaande nieraandoeningen en dehydratatie verhogen het risico op verdere verminderde nierfunctie door aciclovir.

Bij patiënten die Aciclovir I.V. in hogere doses krijgen toegediend (bijv. bij herpes encefalitis), dient men bijzonder voorzichtig te zijn in verband met de nierfunctie, vooral indien de patiënten gedehydrateerd zijn of hun nierfunctie aangetast is.

Contact met de ogen of onbeschermdde huid dient vermeden te worden.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

In enkele gevallen is vermeld dat probenid, cimetidine, theophylline en mycofenolaat mofetil de gemiddelde aciclovir-halfwaardetijd en de oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijd-curve verhogen. Volgens een case-rapport, veroorzaakte de gelijktijdige toediening van Aciclovir I.V. en lithium een viervoudige stijging van lithium-concentraties in het serum. In deze gevallen wordt het niet nodig geacht om de dosis aciclovir aan te passen gezien het uitgebreide therapeutische spectrum van aciclovir.

Andere geneesmiddelen die de fysiologie van de nieren kunnen beïnvloeden, kunnen mogelijk de farmacokinetiek van aciclovir beïnvloeden.

4.6. Gebruik bij zwangerschap en het geven van borstvoeding

Er zijn slechts beperkte gegevens bekend met betrekking tot het gebruik van aciclovir tijdens de zwangerschap. Aciclovir dient tijdens de zwangerschap niet te worden gebruikt, tenzij de potentiële voordelen voor de patiënt opwegen tegen het mogelijke risico voor de foetus.

Uit de beperkte gegevens met betrekking tot gebruik van aciclovir bij de mens blijkt dat het wordt uitgescheiden in de moedermelk. Aciclovir dient derhalve alleen aan moeders die borstvoeding geven te worden toegediend indien het nut voor de moeder groter is dan het mogelijke risico voor de baby.

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

Niet van toepassing.

4.8. Bijwerkingen

Nieren:

In sommige gevallen kan bij patiënten die Aciclovir I.V. krijgen toegediend, een snelle stijging van de ureum- en creatinewaarden in het bloed optreden. Deze stijging is gewoonlijk omkeerbaar, maar in uitzonderlijke gevallen kan acuut nierfalen optreden. Men neemt aan dat de snelle toename van de ureum- en creatinewaarden in het bloed te maken heeft met de maximale plasmawaarden en de hydratietoestand van de patiënt. Om deze bijwerking te voorkomen, dient het geneesmiddel niet als intraveneuze bolusinjectie, maar als langzame infusie over een periode van een uur te worden toegediend. Er dient voor adequate hydratatie van de patiënt te worden gezorgd.

De kans op nierbeschadiging wordt verhoogd wanneer gelijktijdig andere nefrotoxische geneesmiddelen worden toegepast en bij reeds bestaande nieraantasting.

Een tijdens de behandeling met Aciclovir I.V. ontstane aantasting van de nierfunctie reageert gewoonlijk snel op rehydratie van de patiënt en/of een verlaging van de dosis of staken van de behandeling. In uitzonderlijke gevallen kan echter acuut nierfalen optreden.

Huid:

Bij onopzettelijke infusie van Aciclovir I.V. in extravasculaire weefsels zijn locale necrosen en ontstekingen waargenomen. Op de plaats van injectie zijn ernstige plaatselijke ontstekingen en phlebitis opgetreden, die in enkele gevallen tot beschadiging van de huid leidden. Deze locale reacties treden vaker op na onopzettelijke infusie van aciclovir in extravasculaire weefsels.

Huiduitslag en urticaria kunnen optreden.

Neurologische bijwerkingen:

Reversibele neurologische reacties zoals verwardheid, lethargie, hallucinaties, opgewondenheid, tremor, slaperigheid, psychosen, convulsies en coma zijn in verband gebracht met de behandeling met Aciclovir I.V. Reversibele psychiatrische effecten en hoofdpijn zijn minder frequent gerapporteerd.

Men dient derhalve voorzichtig te zijn bij het toedienen van aciclovir bij patiënten die neurologische afwijkingen vertonen. Dit geldt eveneens voor patiënten bij wie neurologische reacties op cytotoxische geneesmiddelen zijn waargenomen of die gelijktijdig met interferon worden behandeld of intrathecaal methotrexaat krijgen toegediend.

Andere bijwerkingen:

Andere bijwerkingen die bij met Aciclovir I.V. behandelde patiënten zijn geconstateerd, waren bijv. een stijging van de leverenzymwaarden, koorts en afname van de bloedwaarden (anaemie, trombocytopenie, leukopenie).

Men dient voorzichtig te zijn met toediening van aciclovir bij patiënten die in belangrijke mate aan hypoxie lijden of ernstige lever- of elektrolytafwijkingen vertonen.

Andere, minder vaak voorkomende bijwerkingen die tijdens een behandeling met aciclovir I.V. zijn opgetreden, waren diaphoresis, haematurie, hypotensie, reversibele psychiatrische verschijnselen en hoofdpijn, misselijkheid en braken.

4.9. Overdosering

Toxiciteit en behandeling van overdosering:

Er zijn onvoldoende gegevens bekend met betrekking tot overdosering met aciclovir. Aciclovir I.V. is echter onopzettelijk in enkele doseringen van tot 80 mg/kg lichaamsgewicht toegediend, zonder dat bijwerkingen optraden. Men mag aannemen dat de verschijnselen van overdosering lijken op die, die reeds onder bijwerkingen zijn genoemd. Adequate hydratatie is van groot belang om het risico van kristalvorming in de urine te verminderen. Aciclovir kan door haemodialyse uit de bloedsomloop worden verwijderd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Werkingswijze:

Aciclovir is een synthetisch acyclisch purinenucleoside-analoog (ATC J05A B01) met remmende in vitro- en in vivo-werking tegen herpesvirussen bij de mens, inclusief herpes-simplex-virus types 1 en 2, en Varicella-zoster-virus (VZV) Epstein-Barr-virus (EBV) en cytomegalovirus (CMV). In celculturen ontwikkelt aciclovir zijn grootste antivirale activiteit tegen HSV-1, gevolgd door (in afnemende volgorde) HSV-2, VZV, EBV en CMV.

De remmende werking van aciclovir tegen HSV-1, HSV-2, VZV en EBV is bijzonder selectief. Voor het enzym thymidinekinase (TK) van normale, niet-geïnfecteerde cellen betekent aciclovir geen effectief substraat; vandaar dat de toxiciteit voor gastheercellen van zoogdieren gering is. Door HSV, VZV en EBV gecodeerd TK zet echter aciclovir om in aciclovirmonofosfaat, een nucleoside-analoog dat door cellulaire enzymen verder in difosfaat en uiteindelijk in trifosfaat wordt omgezet. Om tegen het virus actief te kunnen worden, moet aciclovir gefosforyleerd worden tot aciclovirtrifosfaat. Aciclovirtrifosfaat treedt op als remmer van en substraat voor de herpes-specifieke DNA-polymerase en verhindert zo verdere virale DNA-synthese.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Farmacokinetiek:

Bij volwassenen bedraagt de terminale plasmahalfwaardetijd van aciclovir na de toediening van Aciclovir I.V. ongeveer 3 uur. Aciclovir wordt goed verdeeld in weefsels en lichaamsvloeistoffen. Circa 75-80% van het geneesmiddel wordt ongewijzigd via de nieren uitgescheiden. De renale klaring van aciclovir ligt aanzienlijk hoger dan de creatinine-klaring, hetgeen erop wijst dat, naast de glomerulaire filtratie, uitscheiding via de tubuli bijdraagt tot de renale eliminatie van het geneesmiddel. De voornaamste metaboliet van aciclovir is 9-carboxymethoxymethylguanidine; het aandeel van laatstgenoemde in de via de urine uitgescheiden dosis bedraagt 10 tot 15%.

Bij volwassenen waren de gemiddelde maximale steady state-plasmawaarden (C_{ssmax}) na een één uur durende infusie als volgt:

	2,5 mg/kg	5 mg/kg	10 mg/kg	15 mg/kg
C_{ssmax} in μmol of in ($\mu\text{g/ml}$)	22,7 (5,1)	43,6 (9,8)	92 (20,7)	105 (23,6)
C_{ssmin} na 7 uur, in μmol of in ($\mu\text{g/ml}$)	2,2 (0,5)	3,1 (0,7)	10,2 (2,3)	8,8 (2,0)

Bij kinderen ouder dan 1 jaar werden vergelijkbare gemiddelde maximale waarden (C_{ssmax}) en minimale waarden (C_{ssmin}) waargenomen, wanneer doses van 250 mg/m² en 500 mg/m² door 5 mg/kg resp. 10 mg/kg werden vervangen. Bij pasgeborenen (leeftijd: 0 tot 3 maanden) die iedere 8 uur door infusie van een uur doses van 10 mg/kg kregen toegediend, werd een C_{ssmax} van 61,2 μM (13,8 microgram/ml) en een C_{ssmin} van 10,1 μM (2,3 microgram/ml) gemeten.

De terminale plasmahalfwaardetijd bij pasgeborenen bedroeg circa 4 uur. Bij bejaarden daalt de totale lichaamsklaring naarmate ze ouder zijn, hetgeen gepaard gaat met een verlaging van de creatinine-klaring. Bij de terminale plasmahalfwaardetijd zijn er daarentegen slechts weinig veranderingen.

Bij patiënten met nierfalen in het eindstadium gaat de plasmahalfwaardetijd omhoog tot een gemiddelde terminale halfwaardetijd van circa 20 uur. De gemiddelde aciclovir-halfwaardetijd bedroeg bij haemodialyse 5,7 uur. De aciclovir-plasmaspiegel daalde tijdens de dialyse met circa 60%.

De cerebrospinale liquorspiegels bedroegen ongeveer 50% van de overeenkomstige plasmaspiegels.

De plasmaproteïne-binding is betrekkelijk laag (9 tot 33%) en er wordt geen wisselwerking tussen geneesmiddelen verwacht waardoor verdringing van bindingsplaatsen een rol speelt.

5.3. Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Gezien de resultaten van een groot aantal in vitro- en in vivo-mutageniciteitstests lijkt het niet waarschijnlijk dat aciclovir een genetisch risico voor de mens vormt.

Er werd bij aciclovir bij lange termijnstudies met ratten en muizen geen carcinogeniciteit waargenomen.

De systemische toediening van aciclovir in internationaal erkende standaardtests leidde bij konijnen, ratten of muizen niet tot embryotoxische of teratogene gevolgen. Dierproeven wijzen erop dat aciclovir bij hoge doseringen cytotoxisch is.

In een test met ratten die niet standaard was, werden foetale afwijkingen waargenomen, maar uitsluitend bij onderhuidse doses die zo hoog waren, dat ze toxiciteit bij het moederdier veroorzaakten. Welke klinische betekenis deze bevindingen hebben, is onzeker.

Grotendeels reversibele bijwerkingen op de spermatogenese, die gepaard gingen met algemene toxiciteit bij ratten en honden, werden slechts geconstateerd bij doses aciclovir die aanzienlijk hoger liggen dan de therapeutische dosering. Bij onderzoek naar de uitwerking van (per os toegediend) aciclovir op twee generaties muizen werd geen invloed op de vruchtbaarheid geconstateerd.

Er zijn geen gegevens bekend met betrekking tot de uitwerking van Aciclovir I.V. op de menselijke vruchtbaarheid. Aciclovir in tabletvorm blijkt geen duidelijke uitwerking te hebben op aantal, morfologie en motiliteit van menselijke spermatozoën.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Natriumhydroxide en water voor injecties. Bij de toebereiding van het eindproduct wordt natriumhydroxide en/of zoutzuur gebruikt om de pH-waarde te regelen.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Aciclovirnatrium is onverenigbaar met oplossingen van amifostine, amsacrine, aztreonam, diltiazemhydrochloride, dobutaminehydrochloride, dopaminehydrochloride, fludarabinefosfaat, foscarnetnatrium, idarubicinehydrochloride, meropenem, morfinesulfaat, ondansetron-hydrochloride, pethidinehydrochloride en piperacillinenatrium - tazobactamnatrium, sargramostim en vinorelbine tartraat.

Geen bacteriostatisch water gebruiken voor injecties die parabeen of benzylalkohol bevatten. Biologische of colloïdale vloeistoffen (bijv. bloedproducten, proteïnebevattende oplossingen) zijn onverenigbaar met aciclovirnatrium.

6.3. Houdbaarheid

2 jaar.

Verdunde oplossingen die onder aseptische omstandigheden zijn toebeleid, zijn 12 uur houdbaar bij kamertemperatuur. Het product dient derhalve direct voor gebruik te worden verdund en eventueel niet-gebruikt product dient te worden afgevoerd.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij opslag

Niet bewaren boven 25°C. Niet in de koelkast of vriezer bewaren.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Glazen injectieflacon met butyl-rubbersluiting en aluminium verzegeling en met "flip-off" deksel uit plastic.

Verpakt in houders met 5 injectieflacons (250 mg/10 ml) of (500 mg/20 ml), of met een enkele injectieflacon (1 g/40 ml) in een doos.

6.6. Instructies voor gebruik en verwerking

Aciclovir I.V. bevat geen conserveringsmiddelen. Het product dient derhalve direct voor gebruik onder strikt aseptische omstandigheden te worden verdund en niet-gebruikt product dient te worden afgevoerd.

Gekoelde opslag wordt niet aanbevolen, aangezien dit tot neerslag kan leiden. Dergelijke neerslagen lossen echter weer op bij kamertemperatuur zonder dat de werking wordt beïnvloed.

Bij volwassenen wordt aanbevolen om infusiezakken met een inhoud van 100 ml te gebruiken, zelfs wanneer hierdoor een aciclovir-concentratie zou ontstaan die aanzienlijk onder 0,5% w/v ligt. Men kan dus een infusiezak van 100 ml gebruiken voor doses tussen 250 mg en 500 mg aciclovir, maar voor doses tussen 500 en 1000 mg dient een tweede zak te worden gebruikt. Indien aciclovir injectie-oplossing door infusie wordt toegediend, dient de concentratie na verdunning niet meer dan 5 mg/ml (0,5% w/v) te bedragen.

Na toevoeging van Aciclovir I.V. aan een infusie-oplossing dient het mengsel goed te worden geschud om voor goede menging te zorgen.

Bij kinderen en pasgeborenen is het aan te bevelen om het infusievolume zo klein mogelijk te houden, en derhalve wordt aanbevolen om de verdunning te baseren op 4 ml oplossing (100 mg aciclovir) toegevoegd aan 20 ml infusievloeistof.

Indien de verdunning volgens de aanbevelingen heeft plaatsgevonden, is Aciclovir I.V. met de volgende infusievloeistoffen verenigbaar en tot 12 uur bij kamertemperatuur, d.w.z. onder 25°C, stabiel:

Natriumchloride voor intraveneuze infusie 0,9% w/v;

Natriumchloride (0,18% w/v) en glucose (4% w/v) voor intraveneuze infusie;

Natriumchloride (0,9% w/v) en glucose (5% w/v) voor intraveneuze infusie;

Natriumchloride (0,45% w/v) en glucose (2,5% w/v) voor intraveneuze infusie;

Samengestelde natriumlactaatoplossing voor intraveneuze infusie (Hartmann-oplossing).

Indien Aciclovir I.V. overeenkomstig bovenstaande voorschriften wordt verdund, levert dit een aciclovir-concentratie van maximaal 0,5% w/v op.

Aciclovir I.V. bevat geen conserveringsmiddelen.

Indien voor of tijdens de infusie enige zichtbare troebeling of kristallisatie van de oplossing optreedt, dient het preparaat te worden afgevoerd.

De oplossing dient niet te worden gekoeld, daar dit tot neerslag van kristallen leidt.

6.7. Naam of bedrijfsnaam en permanent adres of vestiging van de houder van de vergunning om het product in de handel te brengen

Hospira Benelux BVBA
Stallestraat 63
B-1180 Brussel
België

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

RVG 23412.

8. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

April 1999.

9. DATUM VAN (GEDEELTELIJKE) HERZIENING VAN DE TEKST

Herziening rubriek 1 en 6.7 goedgekeurd 12 april 2010