

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Gelaspan oplossing voor infusie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 000 ml oplossing bevat:

Gesuccinylerde gelatine (= gemodificeerde vloeibare gelatine) (molecuulmassa, gemiddelde massa: 26 500 dalton)	40,0	g
Natriumchloride	5,55	g
Natriumacetaat trihydraat	3,27	g
Kaliumchloride	0,30	g
Calciumchloride dihydraat	0,15	g
Magnesiumchloride hexahydraat	0,20	g

#### *Elektrolytenconcentraties*

Natrium	151	mmol/l
Chloride	103	mmol/l
Kalium	4	mmol/l
Calcium	1	mmol/l
Magnesium	1	mmol/l
Acetaat	24	mmol/l

#### *Hulpstoffen:*

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie

Heldere, kleurloze of enigszins gelige oplossing

Theoretische osmolariteit: 284 mosmol/l

pH:  $7,4 \pm 0,3$

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Gelaspan is een colloïdale plasmavolumevervanger in een isotone, volledig gebalanceerde elektrolytenoplossing voor:

- Behandeling van relatieve of absolute hypovolemie en shock
- Profylaxe van hypotensie
  - veroorzaakt door relatieve hypovolemie tijdens inductie van epidurale of spinale anesthesie
  - als gevolg van dreigend significant bloedverlies tijdens een chirurgische ingreep
- Procedures met extracorporale circulatie, als bestanddeel van primevloeistof in combinatie met kristalloïde oplossingen (bijv. voor hart-longmachine)

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

Zoals bij alle colloïden mag Gelaspan alleen worden gebruikt indien hypovolemie niet voldoende kan worden behandeld met alleen kristalloïden. Bij ernstige hypovolemie worden colloïden meestal toegepast in combinatie met kristalloïden.

Overvulling door een overdosering of te snelle infusie moet altijd worden vermeden. De dosering moet zorgvuldig worden aangepast, in het bijzonder bij patiënten met longproblemen of cardiocirculatoire problemen.

### Dosering

Dosering en infusiesnelheid worden aangepast aan respectievelijk de hoeveelheid bloedverlies en wat op individueel niveau nodig is voor herstel en handhaving van een stabiele hemodynamische situatie. De toegediende dosis is in eerste instantie doorgaans 500 tot 1 000 ml; in geval van ernstig bloedverlies kunnen hogere doses worden gebruikt.

### *Volwassenen*

Bij volwassenen wordt 500 ml toegediend met een snelheid die is afgestemd op de hemodynamische toestand van de patiënt. Bij een bloedverlies van meer dan 20 procent dienen behalve Gelaspan meestal ook bloed of bloedcomponenten te worden gegeven (zie 4.4).

### *Maximale dosis:*

De maximale dagelijkse dosis wordt bepaald door de mate van hemodilutie. Een daling van hemoglobine of de hematocriet tot onder kritische waarden moet worden vermeden.

Indien nodig moet bovendien bloed of erythrocytenconcentraat worden getransfundeerd.

Er moet ook worden gelet op de verdunning van plasma-eiwitten (bijvoorbeeld albumine en stollingsfactoren), die zo nodig afdoende moeten worden gesuppleerd.

### *Infusiesnelheid:*

De eerste 20 ml oplossing moet langzaam worden geïnfundeerd om anafylactische/anafylactoïde reacties zo vroeg mogelijk te ontdekken (zie ook rubriek 4.4).

Bij ernstige, acute situaties kan Gelaspan snel worden geïnfundeerd door drukinfusie en kan 500 ml in 5-10 minuten worden toegediend, tot de hypovolemische symptomen verminderd zijn.

### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Gelaspan bij kinderen zijn nog niet vastgesteld. Daarom kan er geen doseringsadvies worden gegeven. Gelaspan dient alleen aan deze patiënten te worden toegediend als de verwachte voordelen duidelijk opwegen tegen de mogelijke risico's. In die gevallen dient rekening te worden gehouden met de huidige klinische toestand van de patiënt en de behandeling dient bijzonder zorgvuldig gecontroleerd te worden. (Zie ook rubriek 4.4.)

### *Oudere patiënten*

Voorzichtigheid moet worden betracht bij patiënten die aan verdere aandoeningen lijden, zoals hartinsufficiëntie of een nierfunctiestoornis die vaak in verband worden gebracht met een gevorderde leeftijd (zie ook rubriek 4.4).

### Wijze van toediening

#### Intraveneus gebruik

Voor snelle infusie kan Gelaspan worden verwarmd tot maximaal 37°C.

Bij drukinfusie, wat noodzakelijk kan zijn bij levensbedreigende situaties, moet alle lucht uit de houder en de infusieset worden verwijderd voordat de oplossing wordt toegediend. Dit is om het gevaar van luchtembolie te vermijden dat anders met de infusie geassocieerd zou kunnen zijn.

#### 4.3 Contra-indicaties

- overgevoeligheid voor gelatinebevattende oplossingen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- overgevoeligheid voor galactose- $\alpha$ -1,3-galactose (alfa-gal) of een bekende allergie voor rood vlees (zoogdieren vlees) en orgaanvlees (zie rubriek 4.4)
- hypervolemie
- hyperhydratie
- acuut congestief hartfalen

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

##### *Anafylactische/anafylactoïde reacties*

Men dient voorzichtigheid te betrachten bij het toedienen van gemodificeerde vloeibare gelatineoplossingen aan patiënten met allergische ziekten, bijvoorbeeld astma, in de voorgeschiedenis.

Gemodificeerde vloeibare gelatineoplossingen kunnen in zeldzame gevallen allergische (anafylactische/anafylactoïde) reacties veroorzaken die in ernst kunnen variëren. Om het optreden van een allergische reactie zo vroeg mogelijk te ontdekken, dient de eerste 20 ml langzaam te worden geïnfundeed en dient de patiënt met name aan het begin van de infusie nauwlettend in de gaten te worden gehouden. Zie rubriek 4.8 voor symptomen van anafylactoïde reacties.

Vanwege mogelijke kruisreacties waarbij het allergeen galactose- $\alpha$ -1,3-galactose (alfa-gal) betrokken is, kan het risico op sensibilisatie voor en daaruit voortvloeiende anafylactische reacties op gelatinebevattende oplossingen sterk verhoogd zijn bij patiënten met een voorgeschiedenis van een allergie voor rood vlees (zoogdieren vlees) en orgaanvlees en/of die positief zijn getest voor IgE-antistoffen tegen alfa-gal. Gelatinebevattende colloïdale oplossingen zijn gecontra-indiceerd bij deze patiënten (zie rubriek 4.3).

Bij een allergische reactie moet de infusie onmiddellijk worden gestopt en de juiste behandeling worden gegeven.

##### *Pre-existente aandoeningen waarmee rekening moet worden gehouden*

Gelaspan dient met de nodige voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten

- met een verhoogd risico op overvulling van het vaatstelsel, bijvoorbeeld patiënten met congestief hartfalen, verminderde rechter- of linkerventrikelfunctie, hypertensie, longoedeem of nierinsufficiëntie met oligurie of anurie
- met ernstig afgenomen nierfunctie
- met ernstige hypernatriëmie
- met ernstige hyperchloremie
- met oedeem met water/zoutretentie
- met ernstige bloedstollingsstoornissen
- in geval van pre-existente hyperkaliëmie is voorzichtigheid geboden en de oplossing mag uitsluitend worden toegediend als de voordelen duidelijk opwegen tegen de risico's
- die geneesmiddelen gebruiken die het kaliumgehalte in serum kunnen verhogen, d.w.z. kaliumsparende diuretica, ACE-remmers, niet-steroïdale ontstekingsremmers, cyclosporine, tacrolimus of suxamethonium. De gelijktijdige toediening van kaliumbevattende oplossingen en deze geneesmiddelen kan leiden tot ernstige hyperkaliëmie, wat op zijn beurt kan leiden tot hartritmestoornissen.
- van gevorderde leeftijd (ouderen), omdat deze meer geneigd zijn aandoeningen zoals hartinsufficiëntie of een nierstoornis te ontwikkelen.

## *Monitoring*

Klinische bewaking moet bestaan uit regelmatige controles van de serumelektrolytenconcentraties, het zuur-base-evenwicht en de waterbalans, met name bij patiënten met hypernatriëmie, hyperchloremie, hypercalciëmie, hyperkaliëmie of verminderde nierfunctie. Gelaspan bevat een suprafysiologische concentratie van natrium (151 mmol/l).

Zo nodig moeten elektrolyten en vloeistoffen worden gesuppleerd volgens de individuele behoeften.

De hemodynamiek en het hematologische en stollingssysteem dienen te worden gecontroleerd.

Bij de behandeling van ernstig bloedverlies door middel van infusie van grote hoeveelheden Gelaspan moeten de hematocriet en elektrolyten worden gecontroleerd. De hematocriet mag niet beneden de 25% dalen. Bij ouderen of kritisch zieke patiënten mag hij niet onder de 30% uitkomen.

Evenzo dient in die situaties het verdunningseffect op stollingsfactoren in de gaten te worden gehouden, met name bij patiënten met reeds bestaande bloedingsstoornissen.

Omdat het product geen verloren gegaan plasma-eiwit vervangt, is het aan te raden de plasma-eiwitconcentraties te controleren; zie ook rubriek 4.2, "Maximale dosis".

## *Gevallen van onverenigbaarheid*

Gelaspan mag niet samen met bloed of bloedproducten (erythrocytenconcentraat, plasma en plasmafracties) via eenzelfde infuuslijn worden geïnfundeerd.

## *Pediatrische patiënten*

Er is niet voldoende ervaring met het gebruik van Gelaspan bij kinderen. Daarom dient Gelaspan alleen aan deze patiënten te worden toegediend indien de verwachte voordelen duidelijk opwegen tegen de mogelijke risico's. (Zie ook rubriek 4.2.)

## *Invloed op laboratoriumtests*

Na Gelaspan-infusies zijn laboratoriumbloedtests (bloedgroep of irregulaire antilichamen) mogelijk. Niettemin wordt het aanbevolen bloedmonsters te nemen vóór de infusie van Gelaspan om een eventuele verstoring van de interpretatie van de resultaten te voorkomen.

Gelaspan kan een effect hebben op de volgende klinisch-chemische tests, wat tot bedrieglijk hoge waarden kan leiden:

- bezinkingssnelheid van de erythrocyten,
- soortelijk gewicht van de urine,
- niet-specifieke eiwittests, bijvoorbeeld de biureetmethode.

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

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen innemen of krijgen die natriumretentie kunnen veroorzaken (bijvoorbeeld corticosteroiden, niet-steroidale ontstekingsremmers), omdat gelijktijdige toediening kan leiden tot oedeem.

Toediening van kalium kan leiden tot een verminderd therapeutische effect van hartglycosiden. ACTH, corticosteroiden en lisdiuretica kunnen leiden tot een toegenomen uitscheiding van kalium via de nieren.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### *Zwangerschap*

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van Gelaspan bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Vanwege de beperkte hoeveelheid gegevens en de mogelijkheid van ernstige anafylactische/anafylactoïde reacties, met daaruit voortvloeiend foetaal en neonataal gevaar door hypotensie bij de moeder, dient het gebruik van gemodificeerde vloeibare gelatineoplossingen tijdens de zwangerschap te worden beperkt tot noodsituaties.

### *Borstvoeding*

Het is niet bekend of Gelaspan/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Natrium en chloride zijn normale bestanddelen van het menselijk lichaam en van voedsel. Er wordt geen aanzienlijke stijging van het gehalte van deze elektrolyten in de moedermelk verwacht na gebruik van Gelaspan. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Gelaspan moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

### *Vruchtbaarheid*

Er zijn geen gegevens over het effect van Gelaspan op de vruchtbaarheid bij mens of dier. Gezien de aard van de bestanddelen is het echter onwaarschijnlijk dat Gelaspan invloed heeft op de vruchtbaarheid.

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

Gelaspan heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen worden als volgt vermeld op volgorde van hun frequentie:

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)

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bijwerkingen kunnen optreden tijdens en na het gebruik van Gelaspan. Meestal zal dit anafylactische/anafylactoïde reacties betreffen welke in ernst kan variëren (zie ook rubriek 4.3 en 4.4, met name voor overgevoeligheid voor galactose- $\alpha$ -1,3-galactose (alfa-gal) en allergie voor rood vlees en orgaanvlees).

### *Immuunsysteemaandoeningen*

Zelden: anafylactische/anafylactoïde reacties tot shock (zie rubriek 4.4)

### *Hartaandoeningen*

Zeer zelden: tachycardie

### *Bloedvataandoeningen*

Zeer zelden: hypotensie

### *Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen*

Zeer zelden: koorts, koude rillingen

### *Maagdarmsstelselaandoeningen*

Niet bekend: misselijkheid, braken, buikpijn

### *Onderzoeken*

Niet bekend: zuurstofsaturatie verlaagd

### *Bloed- en lymfestelselaandoeningen*

Zeer vaak:

Hematocriet verlaagd en verminderde concentratie van plasma-eiwitten

Vaak (afhankelijk van de toegediende dosis):

Relatief hoge doses Gelaspan leiden tot verdunning van stollingsfactoren en kunnen daarom de bloedstolling beïnvloeden. De protrombinetijd kan toenemen en de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) kan worden verlengd na toediening van grote doses (zie rubriek 4.4).

### Informatie over geselecteerde bijwerkingen

#### *Milde anafylactoïde reacties omvatten:*

Gegeneraliseerd oedeem, urticaria, periorbitaal oedeem of angio-oedeem.

#### *Matige anafylactoïde reacties omvatten:*

Dyspneu, stridor, piepende ademhaling, misselijkheid, braken, duizeligheid (presyncope), diaforese, beklemd gevoel op de borst of keel, of buikpijn.

#### *Ernstige anafylactoïde reacties omvatten:*

Cyanose of  $\text{SaO}_2 \leq 92\%$  op enig moment, hypotensie (systolische bloeddruk  $< 90$  mmHg bij volwassenen), verwardheid, collaps, bewustzijnsverlies of incontinentie.

In het geval van een anafylactoïde reactie dient de infusie onmiddellijk te worden beëindigd en de gebruikelijke acute behandeling te worden gegeven.

### Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens over speciale patronen of de incidentie van bijwerkingen bij pediatrische 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)).

## 4.9 Overdosering

### *Symptomen*

Overdosering van Gelaspan kan hypervolemie en overvulling van het vaatstelsel veroorzaken, met een significante daling in het hematocriet en plasma-eiwitten, vergezeld van een verstoorde elektrolytenbalans en verstoord zuur-base-evenwicht. Dit kan geassocieerd zijn met daaruit voortvloeiende afname van de hart- en longfunctie (longoedeem). Symptomen van overvulling van het vaatstelsel zijn bijvoorbeeld hoofdpijn, dyspneu en stuwung van de halsader.

### *Behandeling*

Bij overvulling van het vaatstelsel dient de infusie te worden gestopt en een snelwerkend diureticum te worden gegeven. Indien een overdosering plaatsvindt, dienen de symptomen van de patiënt te worden behandeld en de elektrolyten te worden gecontroleerd.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Bloedvervangingsmiddelen en plasma-eiwitfracties  
ATC-code: B05A A06, gelatinemiddelen.

#### Werkingsmechanisme

Gelaspan is een 40 mg/ml oplossing van gesuccinyleerde gelatine (ook bekend als gemodificeerde vloeibare gelatine) met een gemiddelde molecuulmassa van 26500 dalton (gemiddeld gewicht) in een voor plasma aangepaste, uitgebalanceerde, isotone elektrolytenoplossing. De negatieve ladingen die door succinylering in het molecuul worden opgenomen, veroorzaken een expansie van het molecuul. Het moleculaire volume is daardoor hoger dan dat van ongesuccinyleerde gelatine met dezelfde molecuulmassa.

Bij gezonde vrijwilligers bleek het gemeten initiële volume-effect van gemodificeerde vloeibare gelatine tussen 80 en 100% van het geïnfundeerde volume met een volume-effect van ongeveer 4-5 uur te zijn.

De colloïd-osmotische druk van de oplossing bepaalt de mate van het initiële volume-effect. De duur van het effect hangt af van de klaring van de colloïde-oplossing, die hoofdzakelijk via uitscheiding door de nieren plaatsvindt. Aangezien het volume-effect van Gelaspan gelijk is aan de toegediende hoeveelheid oplossing, is Gelaspan een plasmavervangingsmiddel en geen middel voor plasma-expansie. De oplossing herstelt ook het extravasculaire compartiment en verstoort de elektrolytenbalans van de extracellulaire ruimte niet.

Gelaspan draagt bij aan het herstel van de elektrolytenbalans en de correctie van acidose. Gelaspan is lactaatvrij en kan bij patiënten met leverziekten worden gebruikt. De oplossing bevat acetaat dat een precursor is van bicarbonaat dat in alle organen en spieren metaboliseerbaar is.

#### Farmacodynamische effecten

Gelofusine treedt als plaatsvervanger op bij intra- en extravasculaire volumetekorten die zijn veroorzaakt door verlies van bloed of plasma en interstitiële vloeistof. Zodoende worden de gemiddelde arteriële druk, de linkerventriculaire einddiastolische druk, het slagvolume, de cardiale index, de zuurstoftoevoer, de microcirculatie en de diurese verhoogd zonder dat de extravasculaire ruimte wordt gedehydrateerd.

## Pediatrische patiënten

Er is met Gelaspan geen onderzoek uitgevoerd bij pediatrische patiënten. Daarom kunnen de werkzaamheid en veiligheid van Gelaspan bij pediatrische patiënten niet worden beoordeeld.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Distributie

Na infusie wordt Gelaspan snel over het intravasculaire compartiment verspreid.

### Biotransformatie/eliminatie

Het grootste deel van de geïnfundeerde gemodificeerde vloeibare gelatine wordt via de nieren uitgescheiden. Slechts een kleine hoeveelheid wordt in de feces uitgescheiden en niet meer dan ongeveer 1% wordt gemetaboliseerd. De kleinere moleculen worden direct via glomerulaire filtratie uitgescheiden, terwijl de grotere moleculen eerst proteolytisch worden afgebroken en daarna via de nieren worden uitgescheiden.

### Farmacokinetiek in speciale klinische situaties

De plasmahalfwaardetijd van gemodificeerde vloeibare gelatine kan verlengd zijn bij patiënten die worden behandeld met hemodialyse (GFR < 0,5 ml/min), hoewel geen ophoping van gelatine is waargenomen. Gelaspan minimaliseert de risico's van verdunningsacidose en reboundalkalose zoals is waargenomen bij lactaatbevattende oplossingen die werden geïnfundeerd bij patiënten met leverziekten. Gelaspan bevat acetaat en is lactaatvrij. Daardoor kan het ook bij hypovolemische patiënten met leverziekte geïndiceerd zijn.

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

Er zijn geen aanvullende aandachtspunten vastgesteld.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumhydroxide (voor regeling van de pH),  
Verdund zoutzuur (voor regeling van de pH),  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

### **6.3 Houdbaarheid**

- *Ongeopend*

Polyethyleen houders "Ecoflac plus": 2 jaar  
Plastic zakken "Ecobag" (niet-pvc): 2 jaar

- *Na de eerste opening van de houder*

De infusie dient onmiddellijk te beginnen na het aansluiten van de houder op de toedieningsset.

- *Na vermenging met een additief*  
Niet van toepassing (zie rubriek 6.2)

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

Bewaren beneden 25 °C. Niet in de vriezer bewaren.

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

Gelaspan wordt geleverd in:

- Flessen van lagedichtheidpolyethyleen “Ecoflac plus”, inhoud: 500 ml verkrijgbaar in verpakkingen van 10 × 500 ml
- Plastic zakken “Ecobag” (niet-pvc), afgesloten met halogeenbutylrubber stoppen, inhoud: 500 ml verkrijgbaar in verpakkingen van 20 × 500 ml

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

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

Het product wordt geleverd in houders voor slechts eenmalig gebruik. Ongebruikte oplossing van een geopende houder dient te worden vernietigd.

Uitsluitend gebruiken als de oplossing helder is en geen neerslag bevat en de houder onbeschadigd is. Onmiddellijk gebruiken na het aansluiten van de houder op de toedieningsset.

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

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

B. Braun Melsungen AG  
Carl-Braun-Straße 1  
34212 Melsungen, Duitsland

*Postadres*  
34209 Melsungen

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

RVG 107306

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 september 2011

Datum van laatste verlenging: 18 mei 2016

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

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubrieken 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5.1, 5.2, 5.3 en 6.6: 19 mei 2021