

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cetirizine 2HCl Sandoz 10 mg, filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 8,42 mg cetirizine als cetirizine dihydrochloride 10 mg.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 77,7 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Witte, langwerpige tabletten met een breukgleuf aan één kant.

De tablet kan worden verdeeld in 2 gelijke doses.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Cetirizine 2HCl Sandoz 10 mg zijn geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en kinderen van 6 jaar en ouder:

- ter verlichting van neusklachten en oogklachten bij seizoensgebonden en niet-seizoensgebonden allergische rhinitis.
- ter verlichting van chronische idiopathische urticaria.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering:

Volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder:

Eénmaal daags 10 mg (éénmaal daags 1 tablet).

Pediatrische patiënten

De tablet mag niet gebruikt worden bij kinderen jonger dan 6 jaar, omdat deze vorm de nodige dosisaanpassingen niet toelaat.

Kinderen van 6 tot 12 jaar:

Tweemaal daags 5 mg (tweemaal daags ½ tablet).

#### Ouderen:

Gegevens wijzen er niet op dat bij oudere patiënten met een normale nierfunctie de dosis moet worden aangepast.

#### Nierfunctiestoornis:

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis zijn geen gegevens voorhanden voor het vaststellen van de ratio werkzaamheid/veiligheid. Omdat cetirizine voornamelijk via de nieren wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.2) moeten in geval dat geen alternatieve behandeling kan worden toegepast, de doseringsintervallen individueel worden aangepast overeenkomstig de nierfunctie. Voor het aanpassen van de dosis wordt verwezen naar onderstaande tabel. Om van deze tabel gebruik te maken is een berekening noodzakelijk van de creatinineklaring (CL<sub>cr</sub>) van de patiënt in ml/min. De CL<sub>cr</sub> (ml/min) kan berekend worden uitgaande van de serum creatinine bepaling (mg/dl) door middel van de volgende formule:

$$CL_{cr} = \frac{[140 - \text{leeftijd (jaren)}] \times \text{gewicht (kg)}}{72 \times \text{serumcreatinine (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ voor vrouwen})$$

Dosisaanpassing bij volwassen patiënten met een nierfunctiestoornis:

Groep:	Creatinineklaring (ml/min):	Dosering en frequentie:
Normaal	≥ 80	10 mg éénmaal per dag
Licht	50 – 79	10 mg éénmaal per dag
Matig-ernstig	30 – 49	5 mg éénmaal per dag
Ernstig	< 30	5 mg éénmaal per 2 dagen
Terminale nierinsufficiëntie, dialysepatiënten	< 10	gecontra-indiceerd

Bij kinderen met een nierfunctiestoornis dient de dosis op individuele basis te worden aangepast, waarbij rekening moet worden gehouden met de renale klaring, de leeftijd en het lichaamsgewicht van het kind.

#### Leverfunctiestoornis:

Bij patiënten met uitsluitend een leverfunctiestoornis is geen aanpassing van de dosis nodig.

Bij patiënten met een lever- en nierfunctiestoornis wordt een aanpassing van de dosis aanbevolen (zie rubriek “Nierfunctiestoornis” hierboven).

#### Wijze van toediening

De tabletten dienen te worden doorgeslikt met een hoeveelheid vloeistof.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor hydroxyzine of voor andere piperazine afgeleiden of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis: creatinineklaring onder 10 ml/min.

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

Bij therapeutische doseringen zijn geen klinisch significante interacties aangetoond met alcohol (bij een alcohol bloedspiegel van 0,5 g/L). Desalniettemin is voorzichtigheid geboden bij het gelijktijdig gebruik van alcohol.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met predisponerende factoren voor urineretentie (bijvoorbeeld laesie ter hoogte van het ruggenmerg, prostaat hyperplasie) aangezien cetirizine het risico op urineretentie kan verhogen.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met epilepsie en bij patiënten met een risico op convulsies.

De reactie op allergietesten (op de huid), worden door antihistamines belemmerd. Het gebruik van cetirizine moet drie dagen voor de uitvoering van de test worden gestopt.

Pruritus en/of urticaria kunnen optreden na stopzetting van de behandeling met cetirizine, zelfs als deze symptomen niet aanwezig waren vóór de start van de behandeling. In sommige gevallen, kunnen de symptomen ernstig zijn en moet de behandeling opnieuw gestart worden. Wanneer de behandeling opnieuw gestart is, zouden de symptomen moeten verdwijnen.

#### Pediatrische patiënten

Het gebruik van de filmomhulde tablet wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 6 jaar, omdat met deze tablet een aangepaste dosering niet mogelijk is. Het wordt aanbevolen om een vorm van cetirizine te gebruiken die geschikt is voor kinderen.

#### Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat 77,7 mg lactose per tablet. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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

Vanwege het farmacokinetische, farmacodynamische en tolerantie profiel van cetirizine zijn met dit antihistaminicum geen interacties te verwachten. In onderzoeken naar interacties met andere geneesmiddelen, voornamelijk uitgevoerd met pseudo-efedrine of theofylline (400 mg/dag), werd noch melding gemaakt van farmacodynamische noch van significante farmacokinetische interacties.

De mate van absorptie van cetirizine wordt niet verminderd door voedsel, alhoewel de snelheid van absorptie is afgenomen.

Bij gevoelige patiënten kan het gelijktijdige gebruik van alcohol of andere onderdrukkers van het centrale zenuwstelsel leiden tot een bijkomende vermindering van de alertheid en het functioneren, hoewel cetirizine het effect van alcohol niet versterkt (bloedspiegels van 0,5 g/l).

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Zwangerschap

Voor cetirizine prospectief verzamelde gegevens over zwangerschapsuitkomsten suggereren geen potentiële toxiciteit voor de moeder, foetus of het embryo boven de achtergrondniveaus.

Dieronderzoek duidt niet op directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot de zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling. Bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen dient voorzichtigheid in acht te worden genomen.

### Borstvoeding

Cetirizine wordt uitgescheiden in humane moedermelk in concentraties overeenkomend met 25% tot 90% keer die gemeten in plasma, afhankelijk van de tijd van monsternamen na toediening. Daarom wordt aangeraden voorzichtigheid in acht te nemen bij het voorschrijven van cetirizine aan zogende vrouwen.

### Vruchtbaarheid

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar over de vruchtbaarheid bij de mens, maar er is geen veiligheidsprobleem geïdentificeerd.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op een veiligheidsprobleem voor de voortplanting bij de mens.

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

Uit objectieve bepalingen van de rijvaardigheid, de slaaplatentie en de uitvoering van lopende band werkzaamheden is niet gebleken dat, bij de aanbevolen dosis van 10 mg, sprake is van klinisch relevante effecten.

Patiënten die last hebben van slaperigheid dienen echter niet te rijden, mogelijk gevaarlijke activiteiten te ondernemen of machines te bedienen. Ze dienen de aanbevolen dosis niet te overschrijden en dienen rekening te houden met hun reactie op het gebruik van dit geneesmiddel.

## 4.8 Bijwerkingen

### Klinische onderzoeken

#### *Overzicht*

Uit klinische onderzoeken is gebleken dat cetirizine in de aanbevolen dosering lichte bijwerkingen heeft op het centrale zenuwstelsel, waaronder slaperigheid, vermoeidheid, duizeligheid en hoofdpijn. In sommige gevallen is melding gemaakt van paradoxale stimulatie van het centrale zenuwstelsel.

Alhoewel cetirizine een selectieve perifere H<sub>1</sub>-receptor antagonist is en relatief vrij van anticholinerge activiteit, werd incidenteel melding gemaakt van moeilijkheden bij het urineren, visusstoornissen en droge mond.

Gevallen van een verminderde leverfunctie met verhoogde leverenzymen en vergezeld van een verhoogd bilirubine zijn gerapporteerd. Meestal verdwijnt dit vanzelf bij het staken van de behandeling met cetirizine dihydrochloride.

#### *Lijst van bijwerkingen*

Dubbelblinde, gecontroleerde klinische onderzoeken, waarin cetirizine, in de aanbevolen dosering (éénmaal daags 10 mg cetirizine), werd vergeleken met placebo of andere antihistaminica en waarvan de gekwantificeerde veiligheidsgegevens beschikbaar zijn, omvatten meer dan 3.200 proefpersonen, die werden blootgesteld aan cetirizine.

Uit het geheel aan gegevens werden onder cetirizine 10 mg in placebogecontroleerde onderzoeken de volgende bijwerkingen gemeld met een frequentie van 1% of meer:

<b>Bijwerkingen (WHO-ART)</b>	<b>Cetirizine 10 mg (n = 3260)</b>	<b>Placebo (n = 3061)</b>
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: vermoeidheid	1,63 %	0,95 %
Zenuwstelselaandoeningen: duizeligheid hoofdpijn	1,10 % 7,42 %	0,98 % 8,07 %
Maagdarmsstelselaandoeningen: buikpijn droge mond misselijkheid	0,98 % 2,09 % 1,07 %	1,08 % 0,82 % 1,14 %
Psychische stoornissen: slaperigheid	9,63 %	5,00 %
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen: faryngitis	1,29 %	1,34 %

Alhoewel statistisch vaker voorkomend dan bij placebo was in het merendeel van de gevallen slaperigheid licht tot matig van aard. Zoals is gebleken uit andere onderzoeken hebben objectieve testen aangetoond dat, in de aanbevolen dagelijkse dosering bij gezonde jonge vrijwilligers, de gebruikelijke dagelijkse activiteiten niet werden beïnvloed.

#### *Pediatrische patiënten*

In placebogecontroleerde klinische onderzoeken bij kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot 12 jaar werden de volgende bijwerkingen gemeld met een frequentie van 1% of meer:

<b>Bijwerkingen (WHO-ART)</b>	<b>Cetirizine (n = 1656)</b>	<b>Placebo (n = 1294)</b>
Maagdarmsstelselaandoeningen: diarree	1,0 %	0,6 %
Psychische stoornissen: slaperigheid	1,8 %	1,4 %
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en Mediastinumaandoeningen:rhinitis	1,4 %	1,1 %
Algemene aandoeningen en Toedieningsplaatsstoornissen:vermoeidheid	1,0 %	0,3 %

#### **Post-marketing ervaring**

Naast de hierboven genoemde bijwerkingen en de bijwerkingen die werden gemeld tijdens klinische onderzoeken, werd melding gemaakt van de volgende bijwerkingen tijdens postmarketing ervaring.

De bijwerkingen zijn vermeld op basis van het MedDRA –systeem van orgaanklassen en per geschatte frequentie.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

*zeer zelden:* trombocytopenie

Immuunsysteemaandoeningen:

*zelden:* hypersensitiviteit

*zeer zelden:* anafylactische shock

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

*niet bekend:* toegenomen eetlust

Psychische stoornissen:

*soms:* agitatie

*zelden:* agressie, verwardheid, depressie, hallucinatie, slapeloosheid

*zeer zelden:* tics

*niet bekend:* zelfmoordgedachten, nachtmerrie

Zenuwstelselaandoeningen:

*soms:* paresthesie

*zelden:* convulsie

*zeer zelden:* dysgeusie, syncope, tremor, dystonie, dyskinesie

*niet bekend:* amnesie, geheugenstoornis

Oogaandoeningen:

*zeer zelden:* accommodatie stoornissen, wazig zien, oculogyretisch effect

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:

*niet bekend:* vertigo

Hartaandoeningen:

*zelden:* tachycardie

Maagdarmsstelselaandoeningen:

*soms:* diarree

Lever- en galaandoeningen:

*zelden:* verminderde leverfunctie (stijging transaminases, alkaline fosfatase,  $\gamma$ -GT en bilirubine)

*niet bekend:* hepatitis

Huid- en onderhuidaandoeningen:

*soms:* pruritus, rash

*zelden:* urticaria

*zeer zelden:* angioneurotisch oedeem, dermatitis medicamentosa

*niet bekend:* acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

*niet bekend:* artralgie

Nier- en urinewegaandoeningen:

*zeer zelden:* dysurie, enuresis

*niet bekend:* urineretentie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

*soms:* asthenie, malaise

*zelden:* oedeem

Onderzoeken:

*zelden:* gewichtstoename

*Omschrijving van bijzondere bijwerkingen*

Na stopzetting van de behandeling met cetirizine werden pruritus (ernstige jeuk) en/of urticaria gemeld.

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.

Verschijnselen die na een overdosering met cetirizine werden waargenomen kunnen voornamelijk in verband worden gebracht met effecten op het centrale zenuwstelsel of met anticholinerge effecten.

Bijwerkingen waarvan melding is gemaakt na inname van minimaal vijf keer de aanbevolen dagelijkse dosis zijn: verwardheid, diarree, duizeligheid, vermoeidheid, hoofdpijn, malaise, mydriasis, pruritus, rusteloosheid, sedatie, slaperigheid, stupor, tachycardie, tremor en urine retentie.

Behandeling.

Er bestaat geen specifiek antidotum voor cetirizine.

In geval van overdosering wordt een symptomatische of ondersteunende behandeling aanbevolen. Kort na inname van het geneesmiddel kan een maagspoeling overwogen worden.

Cetirizine wordt niet effectief verwijderd door dialyse.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Antihistaminica voor systemisch gebruik, piperazine derivaten  
ATC code: R06A E07

#### Werkingsmechanisme

Cetirizine, een humane metaboliet van hydroxyzine, is een krachtige en selectieve antagonist van de perifere H<sub>1</sub>-receptoren. Uit *in-vitro* receptor bindingsonderzoeken is niet gebleken dat er een meetbare affiniteit is voor andere receptoren dan H<sub>1</sub>-receptoren.

#### Farmacodynamische effecten

Aangetoond is dat cetirizine, naast een antihistaminerge werking, ook anti-allergische eigenschappen bezit. In atopische proefpersonen die een allergeen provocatie ondergingen, werd bij een dosering van één- tot tweemaal daags 10 mg, de late fase van het aantrekken van eosinofielen in de huid en de conjunctiva geremd.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Onderzoeken bij gezonde vrijwilligers hebben aangetoond dat cetirizine, bij doseringen van 5 en 10 mg, in sterke mate de wheal en flare reacties, geïnduceerd door zeer hoge histamineconcentraties in de huid, remt, maar de correlatie met effectiviteit is niet vastgesteld.

In een zes weken durend placebogecontroleerd onderzoek met 186 patiënten met allergische rhinitis en licht tot matig astma, verbeterde éénmaal daags 10 mg cetirizine de rhinitis verschijnselen en de longfunctie veranderde niet. Dit onderzoek ondersteunt de veiligheid van de toediening van cetirizine aan allergische patiënten met licht tot matig astma.

In een placebogecontroleerd onderzoek is gebleken dat cetirizine, bij een hoge dagelijkse dosis van 60 mg gedurende zeven dagen, geen statistisch significante verlenging van de QT-interval veroorzaakte.

Aangetoond is dat cetirizine, in de aanbevolen dosering, de kwaliteit van leven van patiënten met seizoengebonden en niet-seizoengebonden allergische rhinitis verbetert.

#### Pediatrie patiënten

In een 35 dagen durend onderzoek bij kinderen in de leeftijd van 5 tot 12 jaar werd geen tolerantie voor het antihistaminerge effect van cetirizine (onderdrukking van wheal en flare) gevonden.

Wanneer na herhaalde toediening een behandeling met cetirizine wordt gestopt, herstelt de huid binnen 3 dagen de normale reactiviteit voor histamine.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

#### Absorptie

De steady-state piekplasmaconcentratie bedraagt ongeveer 300 ng/ml en wordt binnen  $1 \pm 0,5$  uur bereikt. Bij humane vrijwilligers is de verdeling van de farmacokinetische parameters, zoals piekplasmaconcentratie ( $C_{max}$ ) en de oppervlakte onder de curve (AUC), unimodaal.



Voedselinname vermindert de mate van absorptie van cetirizine niet, maar de absorptiesnelheid is afgenomen. Wanneer cetirizine wordt gegeven in een oplossing, als capsules of tabletten is de mate van biologische beschikbaarheid gelijk.

#### Distributie

Het schijnbare distributievolume bedraagt 0,5 l/kg. Cetirizine wordt voor  $93 \pm 0,3$  % gebonden aan plasma eiwitten.

Cetirizine beïnvloedt de eiwitbinding van warfarine niet.

#### Biotransformatie

Cetirizine ondergaat geen uitgebreid first-pass metabolisme. Eliminatie

De terminale halfwaardetijd bedraagt ongeveer 10 uur en er werd voor cetirizine geen accumulatie waargenomen na dagelijkse doses van 10 mg gedurende 10 dagen. Ongeveer twee derde van de dosis wordt onveranderd in de urine uitgescheiden.

#### Lineariteit/non-lineariteit

Bij doseringen variërend van 5 tot 60 mg vertoont cetirizine een lineaire kinetiek.

#### Speciale populaties.

##### *Ouderen*

Vergeleken met normale proefpersonen was in 16 oudere proefpersonen, na een éénmalige orale dosis van 10 mg, de halfwaardetijd met ongeveer 50% gestegen en de klaring met 40% gedaald.

Bij deze oudere vrijwilligers lijkt de daling van de klaring van cetirizine verband te houden met een verminderde nierfunctie.

##### *Pediatrische patiënten*

Bij kinderen van 6 tot 12 jaar bedraagt de halfwaardetijd van cetirizine ongeveer 6 uur en bij kinderen van 2 tot 6 jaar 5 uur. Bij zuigelingen en peuters van 6 tot maanden is de halfwaardetijd afgenomen tot 3,1 uur.

##### *Nierfunctiestoornis*

Vergeleken met normale vrijwilligers was de farmacokinetiek bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis (creatinineklaring meer dan 40 ml/min) gelijk. Vergeleken met normale vrijwilligers was bij patiënten met een matig-ernstige nierfunctiestoornis sprake van een drievoudige stijging van de halfwaardetijd en een daling in de klaring met 70%.

Vergeleken met normale patiënten was bij patiënten die hemodialyse (creatinineklaring onder 7 ml/min) ondergingen en die een éénmalige orale dosis van 10 mg kregen toegediend, sprake van een drievoudige stijging van de halfwaardetijd en een daling in de klaring met 70%.

Cetirizine wordt niet effectief verwijderd door hemodialyse. Bij patiënten met een matig-ernstige tot ernstige nierfunctiestoornis is aanpassing van de dosis noodzakelijk (zie rubriek 4.2).

##### *Leverfunctiestoornis*

Vergeleken met gezonde vrijwilligers was bij patiënten met chronische leveraandoeningen (hepatische, cholestatische en biliare cirrose), die een éénmalige dosis van 10 of 20 mg cetirizine kregen toegediend, sprake van een stijging van de halfwaardetijd met 50% en een daling van de klaring met 40%.

Aanpassing van de dosis is alleen noodzakelijk bij patiënten met zowel een leverfunctiestoornis als een nierfunctiestoornis.

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

Niet-klinische gegevens, afkomstig uit conventionele onderzoeken naar veiligheidsfarmacologie, toxiciteit na herhaalde toediening, genotoxiciteit, carcinogeniciteit en toxiciteit bij de voortplanting duiden niet op een speciaal risico voor de mens.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### *tablet kern*

Microkristallijne cellulose  
Lactose monohydraat  
Magnesiumstearaat  
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide.

#### *tabletomhulling*

Hydroxypropylmethylcellulose  
Lactose monohydraat  
Macrogol 4000  
Kleurstof titaandioxide (E171)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

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

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

De filmomhulde tabletten zijn verpakt in PVC/aluminium doordrukstrips in een kartonnen doosje.

Verpakkingsgrootten: 3, 7, 10, 20, 30, 50, 50x1 of 100 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor 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**

Sandoz B.V.  
Veluwezoom 22  
1327 AH Almere  
Nederland

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

RVG 25270

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 september 2001  
Datum van laatste verlenging: 20 december 2006

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2, 3, 4.2, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 5.1 en 5.2: 2 februari 2019