

Samenvatting van de Productkenmerken

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Etalpa 2 microgram/ml druppels voor oraal gebruik, oplossing

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Etalpa druppels voor oraal gebruik, oplossing bevat 2 microgram alfacalcidol per ml (komt overeen met 0,1 microgram alfacalcidol per druppel).

Hulpstoffen met bekend effect:

Etalpa druppels voor oraal gebruik bevat ethanol, sorbitol, methyl parahydroxybenzoaat, macrogolglycerolhydroxystearaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Druppels voor oraal gebruik, oplossing

Etalpa druppels voor oraal gebruik is een licht troebele tot heldere, kleurloze oplossing.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Etalpa druppels voor oraal gebruik is geïndiceerd voor de preventie en behandeling van renale osteodystrofie en behandeling van secundaire hyperparathyroïdie bij patiënten met chronische nierziekte stadium 3 – 5.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Etalpa druppels voor oraal gebruik kan met voedsel worden ingenomen.

De dosering voor Etalpa druppels voor oraal gebruik moet voor elke patiënt afzonderlijk met zorg bepaald worden door controle van de serumwaarden van het parathormoon (PTH), calcium, fosfaat, calcium x fosfaat product en alkalische fosfatase. De dosering moet worden aangepast tot het klinisch streefbereik van deze parameters is bereikt, zie recente richtlijnen voor behandeling.

#### Predialyse patiënten (chronische nierziekte stadium 3 en stadium 4)

De start van een behandeling met Etalpa druppels is geïndiceerd als de serumwaarde van 25(OH)-vitamine D < 30 ng/ml (75 nmol/l) is en de plasmawaarde van intact PTH boven de

## Samenvatting van de Productkenmerken

range voor het chronische nierziekte stadium (intact PTH > 70 pg/ml voor niveau 3; intact PTH > 110 pg/ml voor niveau 4 ) of in overeenstemming met actuele richtlijnen.

### *Volwassenen*

De aanbevolen aanvangsdosering is 0,25 microgram per dag en de normale orale onderhoudsdosering is 0,5 microgram.

De maximale aanbevolen dosis is niet meer dan 12 microgram per week.

### *Ouderen*

Klinische ervaring met Etalpa druppels voor oraal gebruik bij predialyse patiënten van 65 jaar of ouder staft dat de aanbevolen dosering voor volwassenen eveneens gegeven kan worden aan ouderen.

### *Pediatrische patiënten*

In de praktijk is Etalpa druppels voor oraal gebruik veelvuldig gebruikt bij predialyse patiënten van de leeftijd van 1 maand tot 18 jaar met een dosering van 0,2-39 ng/kg/dag (gelijk aan 0,0002-0,039 microgram/kg/dag) met een gemiddelde dosering van 10-12 ng/kg/dag (gelijk aan 0,010-0,012 microgram/kg/dag).

Elke druppel bevat 0,1 microgram (100 ng) alfacalcidol. Doseringen van minder dan 0,1 microgram (100 ng) kunnen niet worden toegediend met dit product.

### Dialyse patiënten (chronische nierziekte stadium 5)

Het wordt aanbevolen om te starten met een behandeling met Etalpa druppels bij hemodialyse of peritoneaal dialyse patiënten wanneer de serumwaarde van het intact parathormoon (PTH) > 300 pg/ml (33.0 pmol/l) is, met als doel de serumwaarde van PTH te verlagen tot binnen de range van 150-300 pg/ml (16.5-33.0 pmol/l) of in overeenstemming met actuele richtlijnen.

### *Volwassenen*

De aanbevolen aanvangsdosering 0,50 microgram per dag. De dosering kan met 0,25 of 0,50 microgram worden verhoogd met een interval van tenminste één week, tot de waarden van de gecontroleerde laboratoriumparameters binnen het klinisch streefbereik liggen. De orale onderhoudsdosering is doorgaans 1 microgram per dag.

De maximale aanbevolen dosis is 6 microgram per dialyse en niet meer dan 12 microgram per week.

### *Ouderen*

## Samenvatting van de Productkenmerken

Klinische ervaring met Etalpa druppels voor oraal gebruik bij dialyse patiënten van 65 jaar of ouder staft dat de aanbevolen dosering voor volwassenen eveneens gegeven kan worden aan ouderen.

### *Pediatrische patiënten*

In de praktijk is alfacalcidol oraal toegediend aan kinderen die hemodialyse of Continue Ambulante Peritoneaal Dialyse (CAPD) moesten ondergaan. De doseringen beschreven in de literatuur zijn 10-20 ng/kg/dag (equivalent aan 0,010-0,020 microgram/kg/dag) oraal toegediend aan zuigelingen, kinderen en adolescenten tot en met de leeftijd van 17 jaar. Elke druppel bevat 0,1 microgram (100 ng) alfacalcidol. Doseringen van minder dan 0,1 microgram (100 ng) kunnen niet worden toegediend met dit product.

### *Gestoorde leverfunctie*

De effectiviteit van alfacalcidol blijft in het algemeen behouden bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Bij patiënten met een ernstig verstoorde leverfunctie kan het effect van alfacalcidol verminderd zijn door verminderde hydroxylering van alfacalcidol tot calcitriol, of door verminderde opname, b.v. door een verslechterde enterohepatische circulatie, waardoor het toedienen van een hogere dosis nodig kan zijn.

Indien een dosis niet werd toegediend, mag de volgende keer geen dubbele dosis worden gegeven. Vervolg het voorgeschreven doseerschema.

## **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen
- Hypercalciëmie

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

Gedurende een behandeling met Etalpa druppels voor oraal gebruik moeten serumcalcium- en serumfosfaatspiegels, PTH, alkalische fosfatase en het calcium x fosfaat product regelmatig worden gecontroleerd zoals klinisch geïndiceerd.

Hypercalciëmie kan optreden bij patiënten die worden behandeld met Etalpa druppels voor oraal gebruik. Daarom moeten patiënten worden ingelicht over de klinische symptomen van hypercalciëmie. Symptomen van hypercalciëmie zijn: anorexia, vermoeidheid, misselijkheid en braken, obstipatie of diarree, polyurie, zweten, hoofdpijn, polydipsie, hypertensie, slaperigheid en vertigo.

Hypercalciëmie kan snel worden gecorrigeerd door het staken van de behandeling totdat de plasmacalciumspiegels weer normaal zijn (na ongeveer een week). De behandeling met Etalpa kan daarna opnieuw worden opgestart met een gereduceerde dosis (de helft van de vorige dosis) met controle van calcium.

## Samenvatting van de Productkenmerken

Langdurige hypercalciëmie kan arteriosclerose, sclerose van de hartkleppen of nefrolithiase verergeren. Langdurige hypercalciëmie moet bijgevolg worden vermeden wanneer Etalpa aan deze patiënten worden toegediend. Voorbijgaande, alsook langdurige verslechtering van de nierfunctie werd vastgesteld. Voorzichtigheid is ook geboden wanneer Etalpa worden toegediend aan patiënten met verkalkingen van het longweefsel aangezien dit kan leiden tot een hartaandoening.

Aan patiënten met door nierziekte ontstane botaandoeningen of met een ernstig verminderde nierfunctie kan een behandeling met fosfaatbinders gelijktijdig met alfacalcidol worden gegeven om het risico op verhoogd serumfosfaat en mogelijke metastatische verkalking te vermijden.

Vorzichtigheid is nodig bij het toedienen van Etalpa aan patiënten met granulomateuze ziekten zoals sarcoïdose omdat de gevoeligheid voor vitamine D door verhoogde hydroxylering wordt verhoogd.

Gelijktijdig gebruik van digitalisglycosiden in aanwezigheid van hypercalciëmie te wijten aan toediening van vitamine D verhoogt het risico op hartritmestoornissen.

Etalpa druppels voor oraal gebruik bevat tot 340 mg ethanol per dosis (wat overeenkomt met 6 microgram alfacalcidol, de maximale aanbevolen dosis per dialyse), overeenkomend met 14 vol%. De hoeveelheid ethanol per dosis Etalpa komt overeen met minder dan 9 ml bier of 4,5 ml wijn.

De kleine hoeveelheid ethanol in Etalpa zal geen merkbare effecten hebben.

Etalpa druppels voor oraal gebruik bevat 452 mg sorbitol/ml als hulpstof, wat overeen komt met 452 mg per dagelijkse onderhoudsdosis (2 microgram alfacalcidol), of 6,5 mg sorbitol/kg/dag voor een volwassene (70 kg). Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Etalpa druppels voor oraal gebruik bevat methyl parahydroxybenzoaat als hulpstof. Methyl parahydroxybenzoaat kan (mogelijk vertraagde) allergische reacties veroorzaken.

Etalpa druppels voor oraal gebruik bevat macrogolglycerolhydroxystearaat als hulpstof. Macrogolglycerolhydroxystearaat kan maagklachten en diarree veroorzaken.

Etalpa druppels voor oraal gebruik bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

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

Thiazidediuretica en calciumbevattende preparaten

Gelijktijdige toediening van thiazidediuretica of preparaten die calcium bevatten kan het risico op hypercalciëmie verhogen. Het calciumgehalte moet worden gecontroleerd.

Andere vitamine D bevattende preparaten

## Samenvatting van de Productkenmerken

Gelijktijdige toediening van andere vitamine D bevattende preparaten kan het risico op hypercalciëmie verhogen. Het gebruik van meerdere vitamine D-analogen moet worden vermeden.

### Anticonvulsiva

Anticonvulsiva (bijv. barbituraten, fenytoïne, carbamazepine of primidon) hebben een stimulerend effect op enzymen wat kan leiden tot een verhoogd metabolisme van alfacalcidol. Patiënten die anticonvulsiva gebruiken, kunnen hogere doseringen van Etalpa nodig hebben.

### Magnesiumbevattende antacida

Gelijktijdig gebruik van magnesiumbevattende antacida kan het risico op hypermagnesiëmie verhogen.

### Aluminiumbevattende preparaten

Etalpa kan de serumconcentraties van aluminium verhogen. Patiënten die aluminiumbevattende preparaten gebruiken (bijv. aluminiumhydroxide, sucralfaat) moeten worden gecontroleerd op tekenen van aluminiumgerelateerde toxiciteit.

### Galzuurbindende harsen

Gelijktijdige toediening van orale galzuurbindende harsen zoals colestyramine kan de intestinale absorptie van orale Etalpa formuleringen verminderen. Etalpa moet minstens 1 uur voor, of 4 tot 6 uur na de inname van het galzuurbindende hars worden toegediend om het mogelijke risico op interactie te beperken.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### *Zwangerschap*

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van alfacalcidol door zwangere vrouwen. Dierstudies hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Etalpa mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk.

### *Borstvoeding*

Alfacalcidol wordt uitgescheiden in de moedermelk. Een besluit moet worden genomen om ofwel de borstvoeding te staken, ofwel de behandeling met Etalpa te staken/vermijden, rekening houdend met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling voor de vrouw.

Pasgeborenen die borstvoeding krijgen van moeders die alfacalcidol gebruiken, moeten nauwlettend worden gecontroleerd op hypercalciëmie.

### *Vruchtbaarheid*

Er werden geen klinische studies uitgevoerd naar de effecten van Etalpa op de vruchtbaarheid. In een preklinische studie werd geen effect op de vruchtbaarheid van ratten vastgesteld (zie rubriek 5.3).

## Samenvatting van de Productkenmerken

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

Alfacalcidol heeft geen of een te verwaarlozen directe invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

De patiënt moet echter wel worden geïnformeerd dat duizeligheid kan ontstaan tijdens de behandeling en dat hij of zij hier rekening mee moet houden bij het rijden of het bedienen van machines.

### 4.8 Bijwerkingen

De schatting van de frequentie van bijwerkingen is gebaseerd op een analyse van gegevens verzameld uit klinische studies en spontane meldingen.

De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen zijn diverse huidreacties zoals jeuk (pruritus) en huiduitslag, hypercalciëmie, gastro-intestinale pijn/ongemak en hyperfosfatemie.

Er zijn post-marketingmeldingen geweest van nierfalen.

De bijwerkingen zijn gerangschikt volgens de MedDRA systeem-/orgaanklasse (SOC) en de individuele bijwerkingen zijn gerangschikt te beginnen met de vaakst gemelde. Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen naar afnemende ernst gerangschikt.

Zeer vaak	$\geq 1/10$
Vaak	$\geq 1/100$ tot $< 1/10$
Soms	$\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$
Zelden	$> 1/10.000$ tot $< 1/1.000$
Zeer zelden	$< 1/10.000$

<b>Voedings - en stofwisselingsstoornissen</b>	
Vaak:	Hypercalciëmie Hyperfosfatemie
<b>Psychiatrische stoornissen</b>	
Soms:	Verwarde geestestoestand
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Soms:	Hoofdpijn
Zelden:	Duizeligheid
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
Vaak:	Buikpijn en ongemak
Soms:	Diarree Braken Obstipatie Misselijkheid
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Vaak:	Huiduitslag* Pruritus

## Samenvatting van de Productkenmerken

	*Verschillende soorten huiduitslag zoals erythemateuze, maculopapulaire en pustulaire werden gemeld.
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	
Soms:	Myalgie
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	
Vaak:	Hypercalciurie
Soms:	Nierinsufficiëntie (waaronder acuut nierfalen) Nefrolithiasis/Nefrocalcinose
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Soms:	Vermoeidheid/ asthenie / malaise Calcinose

### Pediatrische patiënten

Het geobserveerde veiligheidsprofiel is gelijk voor kinderen en volwassenen.

### 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. Beroepsbeoefenaars 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

Overmatige inname van Etalpa kan leiden tot de ontwikkeling van hypercalciëmie. Het effect kan echter snel worden omgekeerd bij staking van het gebruik.

In ernstige gevallen van hypercalciëmie zullen algemeen ondersteunende maatregelen moeten genomen worden: houd de patiënt goed gehydrateerd door intraveneus infuus van een zoutoplossing (gedwongen diurese), meet elektrolyten, calcium en nierfunctie index, evalueer electrocardiografische afwijkingen, vooral bij patiënten die met digitalis worden behandeld. Meer bepaald dient een behandeling met glucocorticosteroiden, lisdiuretica, bifosfonaten, calcitonine en eventueel hemodialyse met een laag calciumgehalte te worden overwogen.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Vitamine D en analogen

ATC code: A11C C03

Alfacalcidol (1-alfahydroxyvitamine D<sub>3</sub>, 1 $\alpha$ (OH)D<sub>3</sub>), het actieve bestanddeel van Etalpa druppels voor oraal gebruik, is een synthetisch vitamine D analoog. Alfacalcidol is een prodrug die pas actief wordt na metabolisatie tot calcitriol (1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>). Deze metabolisatie gebeurt hoofdzakelijk in de lever. Calcitriol is de fysiologisch actieve vorm van

## Samenvatting van de Productkenmerken

het vitamine D hormoon en onder normale omstandigheden wordt calcitriol gevormd in de nieren door een  $1\alpha$ -hydroxylase gemedieerde enzymatische hydroxylering van calcifediol ( $25(\text{OH})\text{D}_3$ ). Door de aanwezigheid van de  $1\alpha$ -hydroxyl groep, heeft alfacalcidol alleen een hydroxylering van de 25 positie nodig in de lever om in calcitriol omgezet te worden. Alfacalcidol is daardoor werkzaam onafhankelijk van de nierfunctie.

Bij patiënten met een chronische nieraandoening zal de verminderde  $1\alpha$ -hydroxylering door de nieren de endogene calcitriol productie doen afnemen. Dit leidt tot stoornissen in het bot- en mineralenmetabolisme, zoals secundaire hyperparathyroïdie en renale osteodystrofie. Calcitriol heeft een rechtsreeks effect op de bijnierschilddklier en voorkomt hyperplasie van de bijnierschilddklier. Calcitriol versterkt de onderdrukking van de PTH productie door calcium. Calcitriol stimuleert de gastro-intestinale absorptie van calcium om hypocalciëmie te corrigeren. Calcitriol heeft directe invloed op de osteoblasten en kan leiden tot een verbetering van de botvorming en botmineralisatie.

Het gebruik van alfacalcidol bij predialyse patiënten wordt gekenmerkt door een lager PTH gehalte, een verbetering van de renale osteodystrofie en een toename van de botmineralisatie dichtheid. Bij chronische dialyse patiënten onderdrukt alfacalcidol de secundaire hyperparathyroïdie.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Alfacalcidol is een prodrug die in de lever gemetaboliseerd wordt tot het biologisch actieve  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  (calcitriol). Daarom is het aangewezen om de biologische beschikbaarheid van alfacalcidol te bepalen aan de hand van serumconcentraties van calcitriol na toediening van alfacalcidol. Na vergelijking van de  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  waarde (een maat voor de concentratie in de tijd) van calcitriol bepaald bij nuchtere vrijwilligers na één dosis van 10 microgram alfacalcidol in een capsule met de corresponderende  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  waarde van 10 microgram alfacalcidol als intraveneuze bolusinjectie bleek de relatieve biologische beschikbaarheid 87%. In een klinische studie werd bepaald dat bij gebruik van Etalpha druppels voor oraal gebruik de relatieve biologische beschikbaarheid van calcitriol 15% hoger was dan bij gebruik van Etalpha 0,25 microgram capsules (gebaseerd op de  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  waarden).

Na één dosis van 10 microgram Etalpha druppels voor oraal gebruik aan gezonde vrijwilligers bedroeg de gemiddelde maximale serumconcentratie calcitriol (basislijn gecorrigeerd) 130 pg/ml.

Bij hemodialyse patiënten met een chronische nierziekte, behandeld met 1,5 microgram Etalpha capsules drie keer per week, werden de serumconcentratie versus tijd profielen van

## Samenvatting van de Productkenmerken

calcitriol gekarakteriseerd door twee absorptiepieken na 9 en na 12 uur. Herhaalde doses van 1,5 microgram driemaal per week gedurende twee weken resulteerde in een gemiddelde serumconcentratie calcitriol van 25 tot 49 pg/ml in de eerste 48 uur, dit valt binnen het klinisch streefbereik voor gezonde mensen.

Na toediening van Etalpa capsules aan gevoede, gezonde proefpersonen was de gemiddelde serumconcentratie alfacalcidol 30% hoger in vergelijking met de gemiddelde serumconcentratie alfacalcidol na toediening aan nuchtere proefpersonen. De gemiddelde serumconcentratie calcitriol daarentegen was een fractie lager bij de gevoede proefpersonen.

Na toediening van één dosis van 10 microgram Etalpa in de vorm van 0,25 microgram capsules aan gevoede, gezonde vrijwilligers, was de  $t_{max}$  van alfacalcidol één uur korter (5,5 uur) dan de  $t_{max}$  na toediening aan nuchtere, gezonde vrijwilligers (6,4 uur).  $T_{max}$  voor calcitriol in gevoede toestand was 13,7 uur, tegenover 7,6 uur in nuchtere toestand.

Alfacalcidol wordt voornamelijk omgezet in de lever. Alfacalcidol wordt omgezet naar de biologische actieve vorm calcitriol, hoofdzakelijk in de lever, door een 25-hydroxylering, gekatalyseerd door mitochondriaal CYP27A1 en microsomaal CYP3A4. Een kleine concentratie-gerelateerde inductie (< tweevoudig) van CYP3A4 werd gevonden in humane hepatocytculturen bij alfacalcidol concentraties tot 200 nM. Het is echter niet waarschijnlijk dat de maximale serumconcentraties van alfacalcidol (<50 pg/ml) en calcitriol (31-107 pg/ml) gemeten in de kliniek resulteren in accumulatie van alfacalcidol of calcitriol in de lever. Studies hebben aangetoond dat het niet waarschijnlijk is dat alfacalcidol en calcitriol cytochroom P450 remmen.

De halfwaardetijd van alfacalcidol na orale toediening in de vorm van capsules aan gezonde vrijwilligers (gevoed) was 5,0 uur. Na toediening van alfacalcidol capsules aan vrijwilligers in nuchtere toestand waren de gemeten alfacalcidol concentraties te laag om de halfwaardetijd te kunnen inschatten. De halfwaardetijd van calcitriol was 8,7 uur na toediening van Etalpa capsules aan nuchtere vrijwilligers, en 10,5 uur na toediening aan gevoede vrijwilligers. De eliminatie halfwaardetijd van calcitriol was 19 uur na herhaalde toediening van Etalpa capsules aan hemodialyse patiënten.

### 5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

De niet-klinische toxiciteit van alfacalcidol wordt toegeschreven aan het bekende vitamine D effect van calcitriol op de calciumhomeostase, te weten hypercalciëmie, hypercalciurie en uiteindelijk verkalking van de weke weefsels.

Alfacalcidol is niet genotoxisch.

## Samenvatting van de Productkenmerken

In ratten en konijnen werden geen specifieke effecten van alfacalcidol waargenomen op de vruchtbaarheid of op het gedrag van de nakomelingen. Wat embryo-foetale ontwikkeling betreft: foetale toxiciteit (post-implantatie verlies, minder nakomelingen per worp, lager geboortegewicht) werd waargenomen bij doseringen die hoog genoeg waren om toxiciteit in deze proefdieren te veroorzaken. Het is bekend dat hoge doses vitamine D teratogene effecten geeft in proefdieren.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Macrogolglycerolhydroxystearaat  
Citroenzuurmonohydraat (E330)  
Natriumcitraat (E331)  
Sorbitol (E420)  
All-*rac*- $\alpha$ -Tocopherol (E307)  
Methylparahydroxybenzoaat (E218)  
Ethanol, watervrij  
Gezuiverd water

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Etalpa druppels voor oraal gebruik kan niet worden gemengd met een vloeistof of met andere geneesmiddelen.

### 6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Na opening 4 maanden houdbaar bij bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

### 6.5 Aard en inhoud van verpakking

Amberkleurige glazen flacon (Type 3) met een polypropyleen schroefdop en een polyethyleen druppelbuisje.

Verpakkingsgrootte: 10 ml of 20 ml

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Samenvatting van de Productkenmerken

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

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**

Etalpa 2 microgram/ml druppels voor oraal gebruik, oplossing is in het register ingeschreven onder RVG 09284

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 april 1983

Datum van laatste verlenging: 20 april 2013

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 1 maart 2022