

Etos Diarreeremmer Loperamide HCl 2 mg, harde capsules RVG 129676	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2510 Pag. 1 van 10

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Etos Diarreeremmer Loperamide HCl 2 mg, harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 2 mg loperamidehydrochloride.

Hulpstof met bekend effect:

Elke harde capsule bevat 144,6 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule

Witte ondoorzichtige kap en romp, maat '4', harde gelatine capsule omhulsels, met de opdruk '2' op de kap en 'L' op de romp in zwarte inkt, gevuld met wit tot gebroken wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van acute diarree bij volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar:

De begindosis is 2 capsules, daarna 1 capsule na elke stoelgang met diarree, tot een maximum van 6 capsules per 24 uur.

Kinderen jonger dan 12 jaar:

Niet aanbevolen

Ouderen:

Er is geen aanpassing van de dosis nodig bij ouderen.

Nierinsufficiëntie:

Er is geen aanpassing van de dosis nodig bij nierinsufficiëntie.

Leverinsufficiëntie:

Hoewel er geen farmacokinetische gegevens beschikbaar zijn bij patiënten met leverinsufficiëntie, dient loperamidehydrochloride met voorzichtigheid aan dergelijke patiënten toegediend te worden, vanwege het verminderde first-passmetabolisme (zie rubriek 4.4).

Etos Diarreeremmer Loperamide HCl 2 mg, harde capsules RVG 129676	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2510 Pag. 2 van 10

Wijze van toediening

Oraal gebruik. De capsules moeten met een vloeistof ingenomen worden.

Dit geneesmiddel mag niet langer dan 2 dagen worden gebruikt zonder medisch advies en toezicht.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Loperamide mag niet worden gebruikt als primaire therapie:

- Bij kinderen jonger dan 12 jaar.
- Bij patiënten met acute ulceratieve colitis.
- Bij patiënten met bacteriële enterocolitis veroorzaakt door invasieve organismen waaronder Salmonella, Shigella en Campylobacter.
- Bij patiënten met pseudomembraneuze colitis die geassocieerd is met het gebruik van breed spectrum antibiotica.
- Bij acute dysenterie, die wordt gekenmerkt door bloed in de ontlasting en hoge koorts.
- Indien remming van de gastro-intestinale peristaltiek beslist vermeden moet worden, zoals bij subileus, megacolon, toxisch megacolon en bij bepaalde vergiftigingen. De behandeling moet onmiddellijk worden onderbroken wanneer obstipatie, abdominale distentie of subileus zich ontwikkelen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De behandeling van diarree met loperamide is slechts symptomatisch. Wanneer een onderliggende etiologie vastgesteld kan worden dan dient, indien mogelijk, een specifieke behandeling te worden gegeven.

Bij patiënten met diarree, met name bij kinderen en ouderen, kunnen vocht- en elektrolytdepleties voorkomen. Toediening van geschikte vocht- en elektrolyt-ervangingstherapie (ORS) is dan de meest belangrijke maatregel. Een droge mond kan ook een teken van uitdroging zijn. In geval van uitdroging kan een kind duizelig worden en gaan braken. Ook dan is toediening van geschikte vocht- en elektrolyt-ervangingstherapie (ORS) de meest belangrijke maatregel.

Wanneer er, bij acute diarree binnen 48 uur, geen klinische verbetering wordt waargenomen, moet de toediening van loperamide worden onderbroken en de patiënt moet worden geadviseerd zijn arts te raadplegen.

Zodra de ontlasting vaster wordt of zodra er langer dan 12 uur geen ontlasting meer heeft plaatsgevonden, dient men het innemen van loperamide te stoppen.

De loperamidehydrochloride-therapie moet onmiddellijk worden onderbroken wanneer obstipatie, abdominale distensie of sub-ileus zich ontwikkelen.

Bij het overschrijden van de aanbevolen dosering is de kans op het ontstaan van ileus verhoogd.

Aangezien aanhoudende diarree een indicator kan zijn van mogelijk ernstigere aandoeningen, mag loperamidehydrochloride niet gedurende langere tijd worden gebruikt totdat de onderliggende oorzaak van de diarree is onderzocht.

Etos Diarreeremmer Loperamide HCl 2 mg, harde capsules RVG 129676	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2510 Pag. 3 van 10

Bij chronische diarree kan het wenselijk zijn na enige tijd na te gaan of de loperamide-dosis kan worden verlaagd of dat de behandeling kan worden gestopt.

Patiënten met aids die voor diarree behandeld worden met loperamide dienen deze behandeling te stoppen bij de eerste tekenen van abdominale distensie. Bij aidspatiënten met infectieuze colitis van zowel virale als bacteriële pathogenen, die behandeld werden met loperamidehydrochloride, zijn enkele gevallen gemeld van toxisch megacolon.

Hoewel er geen farmacokinetische gegevens beschikbaar zijn bij patiënten met leverinsufficiëntie, moet dit geneesmiddel toch met voorzichtigheid aan dergelijke patiënten toegediend te worden vanwege het verminderde first-passmetabolisme, omdat dit kan resulteren in een relatieve overdosis die leidt tot centrale zenuwstelsel (CZS)-toxiciteit.

Er zijn weinig gegevens beschikbaar over het gebruik bij kinderen onder 12 jaar. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8.

Etos Diarreeremmer Loperamide HCl 2 mg bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit medicijn niet te gebruiken.

Aangezien loperamide niet via de urine wordt uitgescheiden, is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met nierinsufficiëntie.

Loperamidehydrochloride dient niet te worden gebruikt bij chronische diarree, dit moet opgevolgd worden door een arts.

Cardiale complicaties, waaronder verlenging van het QT-interval en het QRS-complex en torsades de pointes, zijn gerapporteerd bij overdosering. Door overdosering kan een reeds bestaand Brugadasyndroom tot uiting komen. In sommige gevallen hadden deze fatale gevolgen (zie rubriek 4.9). Patiënten dienen de aanbevolen dosis en/of de aanbevolen behandelingsduur niet te overschrijden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Niet-klinische gegevens hebben aangetoond dat loperamide een substraat is van het P-glycoproteïne. Gelijktijdige toediening van loperamide (eenmalige dosis van 16 mg) met kinidine of ritonavir, die beide het P-glycoproteïne inhiberen, resulteerde in een 2- tot 3-voudige toename van de loperamideplasmaconcentratie. De klinische relevantie van deze farmacokinetische interactie met remmers van het P-glycoproteïne, als loperamide bij de aanbevolen doseringen wordt toegediend, is onbekend.

De gelijktijdige toediening van loperamide (eenmalige dosis van 4 mg) en itraconazol, een remmer van CYP3A4 en P-glycoproteïne, verhoogde de loperamideplasmaconcentratie met een factor 3 tot 4. In hetzelfde onderzoek verhoogde gemfibrozil, een remmer van CYP2C8, de loperamideconcentratie met ongeveer een factor 2. De combinatie van itraconazol en gemfibrozil deed de piekplasmaconcentratie van loperamide stijgen met een factor 4 en de totale plasma blootstelling met een factor 13. Deze stijgingen gingen niet gepaard met effecten op het centrale zenuwstelsel (CZS) zoals gemeten door psychomotorische tests (bv. subjectieve sufheid en de 'Digit Symbol Substitution Test').

Etos Diarreeremmer Loperamide HCl 2 mg, harde capsules RVG 129676	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2510 Pag. 4 van 10

De gelijktijdige toediening van loperamide (eenmalige dosis van 16 mg) en ketoconazol, een remmer van CYP3A4 en P-glycoproteïne, verhoogde de loperamideplasmaconcentratie met een factor 5. Deze stijging ging niet gepaard met een versterking van de farmacodynamische effecten zoals gemeten door pupillometrie.

Gelijktijdige behandeling met oraal desmopressine deed de desmopressineplasmaconcentratie stijgen met een factor 3, waarschijnlijk door de tragere gastro-intestinale motiliteit.

Er wordt verwacht dat geneesmiddelen met vergelijkbare farmacologische eigenschappen het effect van loperamide kunnen versterken en dat geneesmiddelen die de gastro-intestinale passage versnellen het effect ervan kunnen verminderen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van loperamide bij zwangere vrouwen. In één van twee epidemiologische studies wordt gesuggereerd dat het gebruik van loperamide tijdens de vroege zwangerschap een mogelijk licht verhoogd risico op hypospadie geeft, echter een verhoogd risico op grote afwijkingen kon niet worden vastgesteld. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op een direct of indirect schadelijk effect van loperamide op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3). Veiligheid bij zwangerschap bij de mens is niet vastgesteld, hoewel er uit dierstudies geen aanwijzingen zijn dat loperamidehydrochloride teratogene of embryotoxische eigenschappen bezit.

De te verwachten therapeutische voordelen moeten worden afgewogen tegen de potentiële risico's alvorens loperamide toe te dienen tijdens de zwangerschap, in het bijzonder tijdens het eerste trimester.

Borstvoeding

Kleine hoeveelheden loperamide kunnen in humane moedermelk voorkomen. Daarom wordt dit geneesmiddel niet aanbevolen tijdens de borstvoeding.

Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven, moeten daarom worden geadviseerd om hun arts te raadplegen voor een passende behandeling.

Vruchtbaarheid

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op een effect van loperamidehydrochloride op de vruchtbaarheid bij therapeutische doses. Er zijn geen onderzoeksgegevens bij mensen beschikbaar.

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

Loperamidehydrochloride heeft een matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Verlies van bewustzijn, verlaagd bewustzijnsniveau, vermoeidheid, duizeligheid of slaperigheid kan voorkomen wanneer diarree wordt behandeld met loperamidehydrochloride.

Daarom is het raadzaam om voorzichtig te zijn bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Etos Diarreeremmer Loperamide HCl 2 mg, harde capsules RVG 129676	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2510 Pag. 5 van 10

Volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar

De veiligheid van loperamidehydrochloride werd geëvalueerd bij 2755 volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar die deelnamen aan 26 gecontroleerde en niet-gecontroleerde klinische studies waarbij loperamidehydrochloride werd gebruikt voor de behandeling van diarree.

De vaakst gemelde bijwerkingen (met een incidentie $\geq 1\%$) in klinische studies met loperamidehydrochloride bij acute diarree waren: constipatie (2,7%), winderigheid (1,7%), hoofdpijn (1,2%) en misselijkheid (1,1%).

Tabel 1 toont bijwerkingen die werden gemeld met het gebruik van loperamidehydrochloride tijdens klinische studies (bij acute diarree) of tijdens post-marketing.

De frequentie categorieën gebruiken de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); en zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Indicatie			
	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>			Overgevoelighedsreactie ^a Anafylactische reactie (incl. anafylactische shock) ^a Anafylactoïde reactie ^a	
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Hoofdpijn Duizeligheid	Slaperigheid ^a	Verlies van bewustzijn ^a Stupor ^a Verminderd bewustzijnsniveau ^a Hypertonie ^a Coördinatieafwijkingen ^a	
<i>Oogaandoeningen</i>			Miose ^a	
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	Constipatie Misselijkheid Winderigheid	Buikpijn Abdominaal ongemak Droge mond Pijn in de bovenbuik Braken Dyspepsie ^a	Ileus ^a (incl. paralytische ileus) Megacolon ^a (incl. toxisch megacolon ^b) Glossodynie ^a Opgezette buik	Acute pancreatitis

Etos Diarreeremmer Loperamide HCl 2 mg, harde capsules RVG 129676	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2510 Pag. 6 van 10

Systeem/orgaanklasse	Indicatie			
	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>		Huiduitslag	Bulleuze eruptie ^a (incl. Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse en erythema multiforme) Angio-oedeem ^a Netelroos ^a Jeuk ^a	
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>			Urineretentie ^a	
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>			Vermoeidheid ^a	

^a: De opname van deze term is gebaseerd op post-marketingmeldingen met loperamidehydrochloride. Aangezien het proces voor de bepaling van de bijwerkingen gemeld tijdens post-marketing geen verschil maakte tussen de chronische en acute indicaties of tussen volwassenen en kinderen, wordt de frequentie geschat uit alle klinische studies met loperamidehydrochloride gecombineerd, ook studies bij kinderen ≤ 12 jaar (N=3683).

^b: Zie rubriek 4.4 .

Pediatrische populatie

De veiligheid van loperamidehydrochloride werd geëvalueerd bij 607 patiënten van 10 dagen tot 13 jaar oud die hadden deelgenomen aan 13 gecontroleerde of niet-gecontroleerde klinische studies waarbij loperamidehydrochloride werd gebruikt bij de behandeling van acute diarree. Over het algemeen was het bijwerkingsprofiel in deze patiëntenpopulatie vergelijkbaar met het bijwerkingsprofiel waargenomen in klinische studies met loperamidehydrochloride bij volwassenen en kinderen vanaf 12 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Symptomen

Na ingestie van een overdosering kunnen gastro-intestinale klachten optreden bestaande uit misselijkheid en braken, buikpijn en buikkrampen alsmede een droge mond.

In het geval van overdosering (inclusief relatieve overdosering ten gevolge van hepatische disfunctie) kan er depressie van het CZS (stupor, afwijkingen in coördinatie, somnolentie, miose, musculaire hypertonie, respiratoire depressie), urineretentie en ileus optreden. Kinderen, bij wie de bloed-hersenbarrière nog niet goed functioneert, kunnen gevoeliger zijn voor de effecten op het centrale zenuwstelsel dan volwassenen.

Etos Diarreeremmer Loperamide HCl 2 mg, harde capsules RVG 129676	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2510 Pag. 7 van 10

Bij mensen die een overdosis loperamide hebben ingenomen, zijn cardiale complicaties zoals verlenging van het QT-interval en het QRS-complex, torsades de pointes, andere ernstige ventriculaire ritmestoornissen, hartstilstand en syncope waargenomen (zie rubriek 4.4). Er zijn gevallen met een dodelijke afloop gerapporteerd. Door overdosering kan een reeds bestaand Brugadasyndroom tot uiting komen. Bij beëindiging zijn gevallen van ontwenningverschijnselen waargenomen bij personen die loperamide hebben misbruikt, verkeerd hebben gebruikt of bewust bovenmatig grote doses hebben ingenomen.

Behandeling

Indien CZS symptomen van overdosering voorkomen, kan naloxon worden gegeven als antidotum. Wanneer binnen 10 minuten geen effect optreedt, moet ook aan een andere oorzaak worden gedacht. Daar de werkingsduur van loperamide langer is dan die van naloxon (1 tot 3 uur), kan herhaalde behandeling met naloxon aangewezen zijn. Daarom moet de patiënt nauwgezet worden geobserveerd gedurende ten minste 48 uur om mogelijke depressie van het centrale zenuwstelsel te kunnen ontdekken.

Bij ademhalingsdepressie zo nodig beadememen. Andere symptomen dienen als zodanig met een geschikte methode te worden behandeld.

Aangezien de behandelingen van een overdosis continu evolueren, is het raadzaam contact op te nemen met het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC) voor de laatste aanbevelingen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antipropulsiva; ATC-code: A07DA03

Loperamide is een doeltreffend en specifiek op de darmwand werkend anti-diarrhoicum. Loperamide stopt, doorgaans binnen enkele uren, de diarree. Het vermindert de te sterk voortstuwende bewegingen van de darm. Loperamide heeft het voordeel alleen daar te werken waar het nodig is, namelijk in de darm.

Loperamide bindt aan de opiaatreceptor in de darmwand. Daardoor remt loperamide de vrijgifte van acetylcholine en prostaglandines, waardoor de propulsieve peristaltiek wordt gereduceerd en de passagetijd in de darm toeneemt.

Loperamide verhoogt de absorptie van water en elektrolyten, vooral in het ileum. Dat gebeurt door het NaCl-co-transport te verhogen of direct door de calcium-afhankelijke secretie te blokkeren. Loperamide verhoogt de tonus van de anale sfincter en reduceert daardoor incontinentie en aandrang. Door zijn hoge affiniteit voor de darmwand en zijn hoge first-passmetabolisme bereikt loperamide nauwelijks de systemische circulatie.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:

Het grootste deel van het ingenomen loperamide wordt geabsorbeerd uit de darm, maar als gevolg van een aanzienlijk first-pass metabolisme is de systemische biologische beschikbaarheid laag.

Distributie:

Etos Diarreeremmer Loperamide HCl 2 mg, harde capsules RVG 129676	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2510 Pag. 8 van 10

Onderzoeken over de distributie bij ratten tonen een hoge affiniteit voor de darmwand met een bindingsvoorkeur voor receptoren van de longitudinale spierlaag. Loperamide bindt voor 95% aan plasma-eiwitten, voornamelijk albumine. Niet-klinische gegevens hebben aangetoond dat loperamide een substraat is van het P-glycoproteïne.

Biotransformatie:

Loperamide wordt door de lever bijna volkomen geëxtraheerd, waar het voornamelijk wordt gemetaboliseerd, geconjugeerd en uitgescheiden via de gal. Oxidatieve N-demethylatie is de voornaamste metabolisatieweg voor loperamide, en gebeurt voornamelijk door CYP3A4 en CYP2C8. Vanwege dit zeer verregaande first-pass effect blijven de plasmaconcentraties van onveranderd geneesmiddel uiterst laag.

Eliminatie:

De halfwaardetijd van loperamidehydrochloride is bij mensen ongeveer 11 uur met een variatie van 9-14 uur. Onveranderd loperamide en de metabolieten worden voornamelijk uitgescheiden in de feces.

Pediatrische populatie:

Er werden geen farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd bij de pediatrische populatie. Verwacht wordt dat het farmacokinetische gedrag van loperamide en de interacties van andere geneesmiddelen met loperamide vergelijkbaar zullen zijn met die bij volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische effecten werden slechts waargenomen bij blootstellingen boven de maximale menselijke blootstelling, wat wijst op een lage relevantie voor klinisch gebruik.

Acute en chronische studies uitgevoerd met loperamide tonen geen specifieke toxiciteit aan. Niet-klinische in vitro en in vivo beoordeling van loperamide wijst niet op significante cardiale elektrofysiologische effecten binnen het therapeutisch relevante concentratiebereik en bij significante veelvoudigen van dit bereik (maximaal 47-voud). Echter, bij een overdosis met extreem hoge concentraties (zie rubriek 4.4) heeft loperamide een uitwerking op de cardiale elektrofysiologische activiteit. Het remt de kalium- (hERG) en natriumstromen, en veroorzaakt ritmestoornissen.

Resultaten van in vivo- en in-vitrostudies toonden aan dat loperamide niet genotoxisch is. Er was geen carcinogeen potentieel.

In voortplantingsstudies in ratten bleken zeer hoge dosissen loperamide (40 mg/kg/dag – 20 keer MHUL [*Maximum Human Use Level*], gebaseerd op lichaamsoppervlak dosis vergelijkingen (mg/m²) toxiciteit bij de moeder, verstoorde vruchtbaarheid en verminderde overleving van de foetus te veroorzaken. Lagere dosissen (≥ 10 mg/kg – 5 keer MHUL) hadden geen effecten op de gezondheid van de moeder of de foetus en hadden geen invloed op de peri- en postnatale ontwikkeling.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule inhoud:

Lactosemonohydraat

Maiszetmeel

Etos Diarreeremmer Loperamide HCl 2 mg, harde capsules RVG 129676	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2510 Pag. 9 van 10

Talk (E 553b)
Magnesiumstearaat (E 470b)

Capsules Omhulling:

Titaandioxide (E171)
Gelatine (E 441)

Printinkt:

Shellak (E 904)
Zwart ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Etos Diarreeremmer Loperamide HCl 2 mg, harde capsules zijn verkrijgbaar in doorzichtige PVC/Aluminium blisterverpakkingen.

Verpakkingsgroottes:

Blisterverpakkingen: 6, 10, 12, 20 en 30 harde capsules.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

Sameko Farma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn

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

RVG 129676

Etos Diarreeremmer Loperamide HCl 2 mg, harde capsules RVG 129676	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2510 Pag. 10 van 10

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 juni 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 4.4: 4 november 2025