

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Loperamide HCl Mylan 2 mg, capsules

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Loperamide HCl Mylan 2 mg, capsules bevatten per capsule 2 mg loperamidehydrochloride.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule.

Orale toediening.

Harde gelatine capsule met een ondoorzichtig donkergroene dop, die met witte inkt gemarkeerd is met "LOPERA-MIDE 2" en een ondoorzichtig paarse body.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

De symptomatische behandeling van acute of chronische diarree, wanneer geen effectieve causale therapie mogelijk is bij volwassenen en kinderen vanaf 8 jaar.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De capsules dienen met wat vloeistof te worden ingenomen.

*Volwassenen en kinderen ouder dan 8 jaar:*

#### Acute diarree

De aanvangsdosis is 2 capsules (4 mg) bij volwassenen en 1 capsule (2 mg) bij kinderen, gevolgd door 1 capsule (2 mg) na elke dunne ontlasting (met minimale tussenpozen van minimaal 2 uur).

#### Chronische diarree

De aanvangsdosis is 2 capsules (4 mg) per dag bij volwassenen en 1 capsule (2 mg) bij kinderen; deze aanvangsdosis dient te worden aangepast nadat er 1-2 vaste ontlastingen per dag zijn geweest; dit wordt meestal bereikt met een onderhoudsdosering van 1-6 capsules (2 mg-12 mg) per dag.

De maximale dosering bij acute en chronische diarree is 8 capsules (16 mg) per dag bij volwassenen; bij kinderen moet deze dosering worden gerelateerd aan het lichaamsgewicht (3 capsules per 20 kg), maar mag niet hoger zijn dan 8 capsules per dag.

*Kinderen onder 12 jaar*

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

Loperamide HCl Mylan mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 8 jaar.

#### *Ouderen*

Bij ouderen is geen dosisaanpassing nodig.

#### *Verminderde nierfunctie*

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

#### *Verminderde leverfunctie*

Hoewel er geen farmacokinetische gegevens beschikbaar zijn van patiënten met een leverfunctiestoornis dient loperamide HCl Mylan bij deze patiënten met voorzichtigheid te worden gebruikt vanwege een verminderd first-pass-metabolisme (zie rubriek 4.4).

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Loperamide HCl Mylan capsules mogen niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 8 jaar.
- Loperamide HCl Mylan mag niet als belangrijkste behandeling worden gebruikt:
  - bij patiënten met acute dysenterie, die wordt gekenmerkt door bloed in de ontlasting en hoge koorts
  - bij patiënten met acute ulceratieve colitis
  - bij patiënten met bacteriële enterocolitis, die wordt veroorzaakt door invasieve organismen, waaronder Salmonella, Shigella en Campylobacter.
  - bij patiënten met pseudomembraneuze colitis in verband met het gebruik van breed spectrumantibiotica.

Loperamide HCl Mylan mag niet worden gebruikt als inhibitie of peristaltiek voorkomen moet worden vanwege de kans op significante gevolgen, zoals ileus, megacolon en toxische megacolon. De behandeling met loperamide HCl Mylan moet onmiddellijk worden gestaakt bij het ontstaan van obstipatie, abdominale distensie of ileus.

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

De behandeling van diarree met loperamide HCl is slechts symptomatisch. Als een onderliggende etiologie kan worden vastgesteld dient zo mogelijk een specifieke behandeling te worden gegeven.

Bij patiënten met diarree, vooral bij kinderen, kan vocht- en elektrolytendepletie ontstaan. Toediening van geschikte vocht- en elektrolyt- vervangingstherapie (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 elektrolytvervangingstherapie (ORS) de meest belangrijke maatregel.

Bij acute diarree, indien er binnen 48 uur geen klinische verbetering wordt waargenomen, dient de toediening van loperamide HCl te worden gestaakt en wordt patiënten aangeraden hun 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.

Loperamide moet nooit langer dan 14 dagen worden gebruikt, zonder een arts te raadplegen.

De loperamidetherapie moet onmiddellijk worden onderbroken wanneer obstipatie, abdominale distentie of subileus zich ontwikkelen.

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

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.

Bij patiënten met AIDS die voor diarree behandeld worden met loperamide HCl moet de behandeling gestaakt worden zodra tekenen van abdominale distensie optreden. Er zijn geïsoleerde gevallen gemeld van obstipatie met een verhoogd risico van toxische megacolon bij AIDS-patiënten met infectieuze colitis, zowel door virale als door bacteriële pathogenen, als zij met loperamide HCl worden behandeld.

Hoewel er geen farmacokinetische gegevens beschikbaar zijn voor patiënten met een leverfunctiestoornis, dient loperamide HCl bij deze patiënten met voorzichtigheid te worden gebruikt vanwege een verminderd first-pass-metabolisme. Dit geneesmiddel dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een leverfunctiestoornis, aangezien dit kan leiden tot een relatieve overdosering, met toxiciteit van het centrale zenuwstelsel tot gevolg.

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

In samenhang met een overdosis zijn cardiale voorvallen gerapporteerd, waaronder verlenging van het QT-interval en het QRS-complex en torsade de pointes. In sommige gevallen hadden deze fatale gevolgen (zie rubriek 4.9). Door overdosering kan een reeds bestaand brugadasyndroom tot uiting komen. Patiënten mogen de aanbevolen dosis en/of de aanbevolen behandelingsduur niet overschrijden.

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

Dit geneesmiddel bevat de hulpstof lactose; patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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

Niet-klinische gegevens hebben aangetoond dat loperamide een P-glycoproteïnesubstraat is. Gelijktijdige toediening van loperamide (16 mg enkelvoudige dosering) met kinidine of ritonavir, die beide P-glycoproteïneremmers zijn, leidde tot een twee- tot drievoudige toename van de loperamidespiegels in het plasma. De klinische relevantie van deze farmacokinetische interactie met P-glycoproteïneremmers bij toediening van loperamide in de aanbevolen doseringen is niet bekend.

Gelijktijdige toediening van loperamide (4 mg enkelvoudige dosering) en itraconazol, een remmer van CYP3A4 en P-glycoproteïne, leidde tot een drie- tot viervoudige toename van de loperamidespiegels in het plasma. In hetzelfde onderzoek verhoogde een CYP2C8-remmer, gemfibrozil, de loperamidespiegel met een factor 2. De combinatie van itraconazol en gemfibrozil leidde tot een viervoudige toename van de maximale plasmaconcentraties van loperamide en tot een 13-voudige toename van de totale blootstelling in het plasma.

Deze toenames werden niet in verband gebracht met effecten op het centrale zenuwstelsel (CZS) zoals gemeten met psychomotortesten (d.w.z. subjectieve slaperigheid en de Digit Symbol Substitution Test).

Gelijktijdige toediening van loperamide (16 mg enkelvoudige dosering) en ketoconazol, een remmer van CYP3A4 en P-glycoproteïne, leidde tot een vijfvoudige toename van de loperamidespiegels in het plasma. Deze toename ging niet gepaard met toegenomen farmacodynamische effecten zoals gemeten met pupillometrie.

Gelijktijdige behandeling met oraal desmopressine leidde tot een drievoudige toename van de desmopressine-concentraties in het plasma, vermoedelijk als gevolg van een tragere gastro-intestinale motiliteit.

Verwacht wordt dat geneesmiddelen met vergelijkbare farmacologische eigenschappen het effect van loperamide kunnen versterken, en dat geneesmiddelen die de gastro-intestinale doorgang versnellen dit effect kunnen verminderen.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Vruchtbaarheid

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

##### Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van loperamide bij zwangere vrouwen. Studies in ratten hebben verhoogde foetale mortaliteit aangetoond bij hoge dosissen (zie rubriek 5.3). Daarom moet loperamide HCl tot er meer gegevens beschikbaar zijn slechts na zorgvuldige overweging toegediend worden tijdens de zwangerschap. Hoewel er geen aanwijzingen zijn dat loperamide HCl teratogene of embryotoxische eigenschappen zou hebben, moeten de verwachte therapeutische voordelen 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 de moedermelk terecht komen. Daarom wordt loperamide HCl niet aanbevolen tijdens de borstvoeding.

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

Er kunnen vermoeidheid, duizeligheid of slaperigheid optreden bij het behandelen van diarree met loperamide HCl. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het autorijden of het bedienen van machines.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Volwassenen en kinderen $\geq 12$ jaar

De veiligheid van loperamide HCl werd beoordeeld bij 3076 volwassenen en kinderen  $\geq 12$  jaar, die deelnamen aan 31 gecontroleerde en niet-gecontroleerde klinische onderzoeken van loperamide HCl bij de behandeling van diarree. Hiervan hadden 26 onderzoeken betrekking op acute diarree (N=2755) en 5 onderzoeken op chronische diarree (N=321).

De meest voorkomende bijwerking (d.w.z. een incidentie  $\geq 1\%$ ) bij de klinische onderzoeken met loperamide HCl bij acute diarree waren: obstipatie (2,7%), flatulentie (1,7%), hoofdpijn (1,2%) en misselijkheid (1,1%). Bij

klinisch onderzoek van chronische diarree waren de meest voorkomende bijwerkingen (d.w.z. incidentie  $\geq 1\%$ ): flatulentie (2,8%), obstipatie (2,2%), misselijkheid (1,2%) en duizeligheid (1,2%).

In tabel 1 staan de bijwerkingen die zijn gemeld bij gebruik van loperamide HCl bij klinische onderzoeken (acute of chronische diarree, of beide) of nadat het middel in de handel is gebracht.

De frequenties zijn ingedeeld op basis van de onderstaande 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 ( $< 1/10.000$ ).

<b>Tabel 1. Bijwerkingen</b>			
<b>Orgaansysteemklasse</b>	<b>Indicatie</b>		
	<b>Acute diarree</b> (n=2755)	<b>Chronische diarree</b> (n=321)	<b>Acute + chronische diarree en bevindingen nadat het middel in de handel is gebracht</b>
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b> Overgevoelighedsreactie <sup>a</sup> Anafylactische reacties (inclusief anafylactische shock) <sup>a</sup> , anafylactoïde reactie <sup>a</sup>			Zelden
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b> Hoofdpijn Duizeligheid Slaperigheid <sup>a</sup> Bewustzijnsverlies <sup>a</sup> , stupor <sup>a</sup> , verminderd bewustzijn <sup>a</sup> , hypertonie <sup>a</sup> , coördinatieproblemen <sup>a</sup>	Vaak Soms	Soms Vaak	Vaak Vaak Soms Zelden
<b>Oogaandoeningen</b> Miosis <sup>a</sup>			Zelden
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b> Obstipatie, misselijkheid, flatulentie Buikpijn, buikklachten, droge mond Pijn in de bovenbuik, braken Dyspepsie Ileus <sup>a</sup> (inclusief paralytische ileus), megacolon <sup>a</sup> (inclusief toxische megacolon <sup>b</sup> ), glossodynie <sup>a,c</sup> Abdominale distensie Acute pancreatitis	Vaak Soms Soms Zelden	Vaak Soms Soms	Vaak Soms Soms Soms Zelden Zelden Niet bekend
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b> Huiduitslag	Soms		Soms
Bulleuze erupties <sup>a</sup> (inclusief Stevens-Johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse en erythema multiforme), angiooedeem <sup>a</sup> , urticaria <sup>a</sup> , pruritus <sup>a</sup>			Zelden

<b>Tabel 1. Bijwerkingen</b>			
<b>Orgaansysteemklasse</b>	<b>Indicatie</b>		
	<b>Acute diarree (n=2755)</b>	<b>Chronische diarree (n=321)</b>	<b>Acute + chronische diarree en bevindingen nadat het middel in de handel is gebracht</b>
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b> Urineretentie <sup>a</sup>			Zelden
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b> Vermoeidheid <sup>a</sup>			Zelden

**a:** Deze hebben betrekking op meldingen nadat loperamide HCl in de handel is gebracht. Aangezien bij het vaststellen van de bijwerkingen na het in de handel brengen geen onderscheid werd gemaakt tussen chronische en acute indicaties of tussen volwassenen en kinderen, werd de frequentie geschat uit alle klinische onderzoeken met loperamide HCl, inclusief de onderzoeken bij kinderen ≤ 12 jaar (n=3683).

**b:** Zie rubriek 4.4.

**c:** Alleen gemeld bij de smelttabletten.

Als er geen frequentie van bijwerkingen is gemeld werden deze niet waargenomen of niet als bijwerkingen voor deze indicatie beschouwd.

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid van loperamide HCl werd beoordeeld bij 607 volwassenen en kinderen van 10 dagen tot 13 jaar, die deelnamen aan 13 gecontroleerde en niet-gecontroleerde klinische onderzoeken van loperamide HCl voor de behandeling van acute diarree. In het algemeen was het bijwerkingenprofiel in deze patiëntengroep vergelijkbaar met het bijwerkingenprofiel dat werd waargenomen bij klinische onderzoeken van loperamide 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 (website: [www.lareb.nl](http://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.

Bij overdosering (inclusief relatieve overdosering als gevolg van een leverfunctiestoornis) kunnen CZS-depressie (stupor, coördinatieproblemen, slaperigheid, miosis, spierhypertonie en ademhalingsdepressie), urineretentie en ileus optreden. Kinderen kunnen gevoeliger zijn voor effecten op het CZS dan volwassenen.

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 Brugada-syndroom tot uiting komen. Bij beëindiging zijn gevallen

van ontweningsverschijnselen waargenomen bij personen die loperamide hebben misbruikt, verkeerd hebben gebruikt of bewust bovenmatig grote doses hebben ingenomen.

### *Behandeling*

Als symptomen van overdosering optreden kan naloxon als antidotum worden toegediend. Wanneer binnen 10 minuten geen effect optreedt, moet ook aan een andere oorzaak worden gedacht. Aangezien de werkingsduur van loperamide langer is dan die van naloxon (1 tot 3 uur) kan herhaalde behandeling met naloxon geïndiceerd zijn. Daarom dient de patiënt gedurende tenminste 48 uur zorgvuldig gevolgd te worden om mogelijke CZS-depressie op te sporen.

Bij ademhalingsdepressie zo nodig beademen. 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 FARMACALOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: antipropulsiva, ATC-code: A07 DA03

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-pass metabolisme 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:*

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 loperamide 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/m<sup>2</sup>) toxiciteit bij de moeder, verstoorde vruchtbaarheid en verminderde overleving van de foetus te veroorzaken. Lagere dosissen ( $\geq 10$  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

Lactose

Magnesiumstearaat (E470b)

Maiszetmeel

Capsulewand

Chinolingeel (E104)

Erythrosine (E127)

Gelatine (E441)

Indigotine (E132)

Titaandioxide (E171)

IJzeroxide zwart (E172)



Drukinkt

Shellac (E904)  
Titaandioxide (E171)  
Ammoniumhydroxide (E527)  
Propyleenglycol (E1520)  
Simecon  
Natriumhydroxide  
Povidon

**6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

**6.3 Houdbaarheid**

5 jaar  
Securitainer: Na eerste opening binnen 6 maanden gebruiken.

**6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.

**6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Loperamide HCl Mylan is per 10, 20 en 60 capsules verpakt in Al/PVC doordrukstrips in een kartonnen vouwdoos, en per 100 en 500 capsules in securitainers met een wit ureum dop, jayfilla vulmiddel en etiket. Een patiëntenbijsluiter is bij iedere verpakking gevoegd.

**6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Niet van toepassing.

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

Mylan B.V.  
Krijgsman 20  
1186 DM Amstelveen

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

RVG 57117 Loperamide HCl Mylan 2 mg, capsules

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

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Loperamide HCl Mylan 2 mg, capsules

Versie: november 2023

RVG 57117

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 januari 1989

Datum van laatste verlenging: 25 januari 2014

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4 en de opmaak: 4 december 2023.