SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ursochol 50 mg tabletten
Ursochol 150 mg tabletten
Ursochol 300 mg tabletten
Ursochol 450 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Het actieve bestanddeel is ursodesoxycholzuur (UDCA).
Eén tablet Ursochol 50 mg bevat 50 mg ursodesoxycholzuur.
Eén tablet Ursochol 150 mg bevat 150 mg ursodesoxycholzuur.
Eén tablet Ursochol 300 mg bevat 300 mg ursodesoxycholzuur.
Eén tablet Ursochol 450 mg bevat 450 mg ursodesoxycholzuur.

Eén tablet Ursochol 50 mg bevat 152,5 mg lactose.
Eén tablet Ursochol 150 mg bevat 102,0 mg lactose.
Eén tablet Ursochol 300 mg bevat 204,0 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Platte, ronde, witte tabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 therapeutische indicaties

1. Oplossen van biliaire cholesterolstenen bij de volgende patiënten:

   - patiënten met een niet radio-opake lithiase met stenen met een diameter van minder dan 1 cm in een functionerende galblaas of in de ductus choledochus,
   - patiënten die een chirurgische ingreep weigeren of die hiervoor contra-indicaties vertonen,
   - patiënten bij wie door het chemische onderzoek van de gal, verkregen met een duodenale sonde, een oververzadiging van cholesterol in de gal werd aangetoond.

2. De behandeling van de symptomatische vorm van primaire biliaire cirrose.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

1. Oplossen van biliaire cholesterolstenen

Gebruikelijke dosering: 8 tot 10 mg/kg/dag, wat overeenstemt met 12 tot 14 tabletten van 50 mg,
4 tot 5 tabletten van 150 mg, 2 tot 3 tabletten van 300 mg of 1 tot 2 tabletten van 450 mg.

Hoe kleiner de stenen hoe korter de duur van de behandeling die nodig is om de stenen op te lossen. De duur van een behandeling mag evenwel nooit minder dan 3 tot 4 maanden bedragen.

De behandeling dient gedurende 3 tot 4 maanden na de radiologische verdwijning van de stenen te worden verdergezet.

Onderbreken van de behandeling gedurende 3 tot 4 weken leidt tot een terugkeer naar de toestand van oververzadiging van de gal en leidt aldus tot verlenging van de totale duur die nodig is voor het oplossen van de stenen.
Onderbreken van de behandeling na dissolutie van de stenen kan door een recidief worden gevolgd.

Teneinde het resultaat van de behandeling goed te kunnen evalueren, is het noodzakelijk in het begin van de therapie de grootte van de bestaande stenen nauwkeurig te bepalen en de grootte regelmatig, bijvoorbeeld om de 6 maanden, met radiologisch onderzoek te controleren. Bij patiënten bij wie na 6 maanden behandeling met de voorgeschreven dosering de grootte van de stenen niet is verminderd, dient de lithogene index te worden bepaald.
Als deze index meer dan 100 bedraagt, is het weinig waarschijnlijk dat een goed resultaat kan worden verkregen en wordt de behandeling bij voorkeur stopgezet.

2. Primaire biliaire cirrose

Algemeen
Voor de behandeling van primaire biliaire cirrose (PBC) met Ursochol komen patiënten in aanmerking met klinische symptomen en biochemische afwijkingen. Een positieve serumbepaling van antimitochondriale-antilichamen (AMA) geldt als belangrijke diagnostische factor. Om het precieze stadium van de ziekte te bepalen zal men een leverbiopsie uitvoeren.

De behandeling van PBC zal regelmatig moeten worden beoordeeld aan de hand van biologische parameters en klinische bevindingen.

2.a. *PBC stadium I tot III*
De dosering van ursodesoxycholzuur bedraagt 12 tot 15 mg/kg/dag, hetgeen overeenkomt met 5 tot 7 tabletten van 150 mg, 3 tot 4 tabletten van 300 mg of 2 tot 3 tabletten van 450 mg.

2.b. *PBC stadium IV **zonder** een verhoogd serum bilirubinegehalte (≤ 40 µg/l)*
Starten met de normale aanvangsbehandeling van 12 tot 15 mg/kg/dag.
Nauwgezette controle van de leverfunctie (zie onder 2.c) dient te gebeuren.

2.c. *PBC stadium IV **met** een verhoogd serum bilirubinegehalte (> 40 µg/l)*
Starten met de helft van de normale dosering nl. 6 tot 8 mg/kg/dag, hetgeen overeenkomt met 3 tot 4 tabletten van 150 mg, 1 tot 2 tabletten van 300 mg of 1 tablet van 450 mg.
Hierna dient gedurende enige weken de leverfunctie goed gecontroleerd te worden (éénmaal per twee weken gedurende 6 weken). Indien er geen verslechtering van de leverfunctie (alkalische fosfatase (AF), ALAT, ASAT, gamma-glutamyltransferase (γ-GT), bilirubine) en ook geen toename van de jeuk optreedt, dan kan de dosering worden verhoogd tot het normale niveau. Overigens dient dan opnieuw de leverfunctie goed gecontroleerd te worden gedurende enige weken. Indien de leverfunctie opnieuw stabiel gebleven is, kan de patiënt langdurig op de normale dosering gehouden worden.

Wijze van toediening

De dagelijkse dosis wordt in twee- tot driemaal per dag na het eten ingenomen. Het verdient aanbeveling na het avondmaal de helft van de dagelijkse dosis tabletten te nemen. De tabletten doorslikken met een glas water of melk.
Bij gebruik van de 300 mg of 450 mg tabletten kan ook gekozen worden voor een eenmalige avonddosering (bijv. een patiënt van 60 kg: 's avonds 2 tot 3 tabletten van 300 mg).
Bij voorkeur dient deze eenmalige dosis 1 uur voor het slapen gaan en ± 2 uur na het avondmaal te worden ingenomen met een glas melk of een kleine snack.

Inname voor het slapen gaan stimuleert de enterohepatische cyclus en verbetert de compliance.

4.3 contra-indicaties

Ursochol mag niet worden gebruikt bij patiënten met:

- een acute ontsteking van de galblaas of de galwegen,
- occlusie van de galwegen (occlusie van de ductus choledochus of de ductus cysticus),
- cholecystitis: een grote steen kan vast komen te zitten in de blaashals en afsluiting van de galblaas induceren. De galstase, voorafgaand aan de obstructie, kan aanleiding geven tot een chemische cholecystitis, die acuut kan worden in geval van superinfectie,
- vaak voorkomende episoden van galsteenkoliek: kleine galstenen kunnen in het duodenum terechtkomen, wat gepaard kan gaan met de ontwikkeling van galsteenkolieken.,
- verkalkte radio-opake biliaire stenen,
- verlies van contractiliteit van de galblaas,
- overgevoeligheid voor galzuren, voor het werkzame bestanddeel of voor een van de hulpstoffen van het product,
- ernstige stoornissen van de nierfunctie,
- ontstekingen van de kronkeldarm of de dikke darm,
- maag-darmzweer in actieve fase,
- lever- en darmstoornissen, die de enterohepatische cyclus van de galzuren verhinderen (resectie van de darmen en ileostomie, lokale ileïtis, cholestase binnen en buiten de lever, ernstige acute of chronische leveraandoeningen),
- onsuccesvolle portoenterostomie of niet herstelde galstroom bij kinderen met biliaire atresie,
- gebruik van hormonale contraceptie (zie rubriek 4.4 “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik” en rubriek 4.6 “Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding”).

Vrouwen die zwanger kunnen worden, mogen pas worden behandeld nadat een zwangerschap is uitgesloten.

4.4 bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ursochol moet onder medisch toezicht worden gebruikt.

Het wordt aanbevolen om de transaminasegehalten regelmatig te controleren.

Tijdens de eerste drie maanden van de behandeling moeten de leverparameters ASAT (SGOT), ALAT (SGPT) en γ-GT om de 4 weken gecontroleerd worden door de arts, daarna om de 3 maanden. Behalve de identificatie van de responders en non-responders bij de patiënten die worden behandeld voor een primaire biliaire cirrose, maakt deze bewaking ook de vroege opsporing van een eventuele verslechtering van de leverfunctie mogelijk, in het bijzonder bij patiënten met primaire biliaire cirrose in een gevorderd stadium.

Wanneer Ursochol wordt gebruikt om biliaire cholesterolstenen op te lossen:
Een voorwaarde voor de start van een behandeling gericht op het oplossen van galstenen met UDCA is hun cholesterol aard. Een betrouwbare indicator hiervoor is hun transparantie op röntgenbeelden.
De galstenen die met zeer hoge waarschijnlijkheid zullen oplossen, zijn deze die van geringe omvang zijn en in een functionele galblaas.
Om de therapeutische vooruitgang te evalueren en op tijd een verkalking van de biliaire stenen op te sporen, moet de galblaas gevisualiseerd worden (orale cholecystografie) op totaalbeelden en beelden van de occlusie in staande en liggende houding (echografische controle) 6 à 10 maanden na de start van de behandeling.

Indien de galblaas niet kan worden gevisualiseerd op de röntgenbeelden of in geval van verkalkte galstenen, verlies van contractiliteit van de galblaas of frequente episoden van galsteenkoliek, mag Ursochol niet worden gebruikt.

Vrouwelijke patiënten die Ursochol innemen voor het oplossen van galstenen moeten een effectieve niet-hormonale contraceptiemethode gebruiken, aangezien hormonale contraceptiva de vorming van biliaire stenen in de hand kunnen werken (zie rubriek 4.5 en 4.6).

Wanneer Ursochol wordt gebruikt in een gevorderd stadium van primaire biliaire cirrose of in geval van stadium IV met geelzucht:
De behandeling moet worden ingesteld met een kleine dosering (zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening) en het effect op de cholestase moet nauwgezet worden opgevolgd. Wanneer de bloedwaarden van alkalinefosfaten, γ-GT en bilirubine stijgen vlak na de start van de behandeling, moet de behandeling met Ursochol worden stopgezet.
Er werden enkele zeer zeldzame gevallen van leverdecompensatie waargenomen, die gedeeltelijk zijn verdwenen bij stopzetting van de behandeling.

Bij patiënten met PBC kunnen in zeldzame gevallen de klinische symptomen verergeren in het begin van de behandeling, bvb. de jeuk kan toenemen. In dit geval moet de dosering van Ursochol verlaagd worden tot 250 mg per dag om deze vervolgens geleidelijk weer te verhogen.

De dosis moet verminderd worden indien zich diarree voordoet. De behandeling moet worden onderbroken in geval van aanhoudende diarree.

<u>Ursochol 50 mg, 150 mg en 300 mg</u>
Patienten 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

Ursochol mag niet gelijktijdig met cholestyramine, colestipol of antacida op basis van aluminiumhydroxide en/of smectiet (aluminiumoxide) worden toegediend, want deze bereidingen binden het ursodesoxycholzuur in de darmen en verhinderen zodoende zijn absorptie en doeltreffendheid. De combinatie met deze geneesmiddelen is dus niet geïndiceerd. Indien de inname van een bereiding met een van deze substanties nodig zou blijken te zijn, moet een tussentijd van minstens 2 uur in acht genomen worden voor of na de toediening van Ursochol.

Ursochol kan de absorptie van cyclosporine in de darmen beïnvloeden. Bij patiënten die worden behandeld met cyclosporine, zullen de bloedconcentraties van deze substantie bijgevolg gecontroleerd worden door de arts en indien nodig wordt de dosis cyclosporine aangepast.

In geïsoleerde gevallen kan Ursochol de absorptie van ciprofloxacine verminderen.

In een klinische studie bij gezonde vrijwilligers resulteerde het gelijktijdig gebruik van UDCA (500 mg/dag) en rosuvastatine (20 mg/dag) in licht verhoogde rosuvastatine plasmaspiegels. De klinische relevantie van deze interactie, ook met betrekking tot andere statines, is onbekend.

Er werd aangetoond dat ursodesoxycholzuur de maximale plasmaconcentratie (C_{max}) en de oppervlakte onder de curve (AUC) van de calciumremmer nitrendipine verminderde bij gezonde vrijwilligers. Nauwgezette opvolging van het resultaat bij gelijktijdig gebruik van nitrendipine en ursodesoxycholzuur wordt aanbevolen. Een verhoging van de nitrendipine dosering kan vereist zijn. Een interactie met een daling van het therapeutische effect van dapson werd eveneens gemeld. Deze observaties evenals de resultaten *in vitro* zouden erop kunnen wijzen dat ursodesoxycholzuur cytochroom P450 3A enzymes kan induceren. Inductie werd echter niet waargenomen in een goed opgezette studie rond interactie met budesonide, een gekend cytochroom P450 3A substraat.

Oestrogenen en cholesterolverlagende middelen zoals clofibraat kunnen de vorming van biliaire stenen verhogen en zodoende een effect uitlokken dat tegengesteld is aan dat van ursodesoxycholzuur dat wordt gebruikt om de biliaire stenen op te lossen.

Orale contraceptiva en barbituraten bevorderen de vorming van biliaire stenen. De toediening van deze geneesmiddelen moet dus worden stopgezet en een andere vorm van effectieve contraceptie moet worden gebruikt.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
De galzuren, waaronder ursodesoxycholzuur, bleken bij apen teratogeen te zijn (lever- en nierafwijkingen). De behandeling mag dan ook slechts worden toegediend als zwangerschap werd uitgesloten.

Er zijn geen of slechts beperkte gegevens rond het gebruik van ursodesoxycholzuur, in het bijzonder bij zwangere vrouwen. Onderzoek bij dieren heeft reproductietoxiciteit tijdens de vroege fase van de zwangerschap aangetoond (zie rubriek 5.3 “Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek”). Ursochol mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij het absoluut noodzakelijk is.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, mogen uitsluitend met Ursochol worden behandeld als ze een betrouwbare anticonceptiemethode gebruiken; niet-hormonale contraceptiva en orale contraceptiva met een kleine dosering oestrogenen worden aanbevolen. Bij patiënten die Ursochol nemen voor de oplossing van biliaire stenen, moet echter een effectieve niet-hormonale vorm van anticonceptie worden gebruikt, want hormonale orale anticonceptiva kunnen de vorming van biliaire stenen verhogen.

De mogelijkheid van een zwangerschap moet worden uitgesloten voordat de behandeling wordt gestart.

Borstvoeding
Volgens een beperkt aantal gedocumenteerde gevallen van vrouwen die borstvoeding gaven, is de ursodesoxycholzuur concencentratie in de melk zeer laag en er zijn waarschijnlijk geen bijwerkingen te verwachten bij kinderen die borstvoeding krijgen.

Vruchtbaarheid
Dierproeven toonden geen invloed aan van ursodesoxycholzuur op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3). Humane gegevens over effecten op de vruchtbaarheid tijdens behandeling met ursodesoxycholzuur zijn niet beschikbaar.

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

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

4.8 bijwerkingen

Overgevoeligheidsreacties met inbegrip van huidreacties werden gemeld (frequentie niet gekend).
Het percentage van de gevallen waarbij een bepaald ongewenst effect mogelijk is, is hierna weergegeven: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1000, < 1/100); zelden (≥ 1/10000, < 1/1000); zeer zelden (≤ 1/10000); niet gekend (kan niet geschat worden vanuit de beschikbare gegevens).
Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt volgens afnemende ernst.

Systeem orgaanklasse	**Frequentie**
Maagdarmstelselaandoeningen	
- Zachte stoelgang, diarree	Vaak
- Misselijkheid, braken	Zelden
- Ernstige pijn in de rechterbovenbuik*	Zeer zelden
Lever- en galaandoeningen	
- Verkalking van galstenen, leverdecompensatie (verminderde werking van de lever)*	Zeer zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	
- Netelroos (met jeuk gepaard)**	Zeer zelden

* Tijdens de behandeling van primaire biliaire cirrose.

** Tijdens de eerste behandelingsweken kunnen sommige patiënten een verergering van de jeuk waarnemen. In dat geval kan een verlaging van de dosering, gevolgd door een langzame verhoging (wekelijks), nuttig zijn.

De waargenomen gevallen van leverdecompensatie (verminderde werking van de lever) verdwijnen gedeeltelijk bij de stopzetting van de behandeling.
Bij patiënten met primaire biliaire cirrose in stadium IV werd een verhoging van de gehalten van alkalinefosfaat, gamma-glutamyl-transferase en bilirubine beschreven. De waarden herstelden zich na stopzetting van de behandeling.

Melding van mogelijke 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:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Diarree kan zich voordoen in geval van overdosering. Over het algemeen zijn andere symptomen van overdosering weinig waarschijnlijk, want de absorptie van ursodesoxycholzuur daalt bij een verhoging van de dosering en bijgevolg neemt de fecale uitscheiding toe.

Specifieke maatregelen zijn niet noodzakelijk; stel een symptomatische behandeling van de gevolgen van de diarree in en herstel het hydro-elektrolytische evenwicht.

Gevallen van intoxicatie met galzuren zijn niet gekend, behalve in geval van biliaire obstructie waarbij de volgende symptomen werden waargenomen:

- diarree,
- vertraging van het hartritme ten gevolge van stimulatie van de vagale centra (kan met atropine worden geïnhibeerd),
- bradycardie en hypotensie,
- musculaire hyperreactiviteit, spierspasmen,
- pruritus.

Behandeling: symptomatisch

Aanvullende informatie voor speciale populaties:
Langdurige behandeling met UDCA aan hoge dosering (28-30 mg/kg/dag) bij patiënten met primaire scleroserende cholangitis (off-label gebruik) werd geassocieerd met hogere percentages van ernstige mogelijke bijwerkingen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: producten die galzuur bevatten, ATC-code: A05A A02

Ursodesoxycholaat (UDCA) kan lithogene gal in niet-lithogene gal omzetten en zorgt voor een graduele dissolutie van de galstenen. Dit effect berust op 2 werkingsmechanismen, met name:
1. Vermindering van de synthese van cholesterol in de lever door inhibitie van het bèta-HMGCoA-reductase,
2. Toename van de galzuren (het onoplosbare cholesterol wordt meer oplosbaar gemaakt door het micellaire systeem).

Onderzoek naar het effect van UDCA op de cholestase bij patiënten met gestoorde galafscheiding en op de klinische verschijnselen bij patiënten met primaire biliaire cirrose (PBC) heeft aangetoond dat de cholestatische verschijnselen in het bloed (te meten aan de verhoogde waarden van de alkalische fosfatasen, gamma-glutamyltransferase en bilirubine) en de jeuk snel afnemen, terwijl ook bij de meeste patiënten de moeheid verminderde.

Het werkingsmechanisme van UDCA bij PBC is niet helemaal gekend. Het blijkt te berusten op een verandering in de galzuur-poolsamenstelling: van een pool van de toxische hydrofobe galzuren naar een pool met meer hydrofiel UDCA. Hierdoor zouden volgende effecten optreden:

- een stabiliserend en beschermend effect op de hepatocytenmembraan,
- verbetering van de galsecretie,
- een immunomodulerend effect op de ontstekingsreactie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Ursodesoxycholzuur wordt zeer goed geresorbeerd uit het gastro-intestinale stelsel en heeft een biologische beschikbaarheid van 80 tot 90%. UDCA wordt in de lever geconjugeerd (met glycine en taurine) en met de gal uitgescheiden.
Onder invloed van de intestinale flora kan ursodesoxycholzuur een 7-dehydroxylering ondergaan (met vorming van lithocholzuur dat rechtstreeks met de faeces wordt uitgescheiden). De bestanddelen van de gal worden ter hoogte van de dunne darm grotendeels opnieuw geresorbeerd en in de lever gesulfateerd.
Het met taurine en glycine geconjugeerde ursodesoxycholzuur wordt gesulfateerd zodat het wateroplosbaar wordt en met de faeces wordt uitgescheiden.

Bij patiënten die met een behandeling beginnen, duurt het 3 tot 4 weken alvorens een met cholesterol onverzadigde gal kan worden vastgesteld.
Na stopzetten van de behandeling heeft de gal na 3 weken opnieuw zijn normale eigenschappen.
Na orale inname van 800 mg worden plasmaconcentraties van 0,3 tot 2,37 µmol/ml verkregen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij apen leken galzuren, met inbegrip van ursodesoxycholzuur, teratogene effecten te induceren (lever- en nierafwijkingen). De behandeling mag dus pas na uitsluiting van een zwangerschap worden toegediend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 lijst van hulpstoffen

Ursochol 50 mg tabletten bevat als hulpstoffen: lactose, maïszetmeel, acaciagom, talk en magnesium-stearaat.

Ursochol 150 mg tabletten en Ursochol 300 mg tabletten bevatten als hulpstoffen: lactosemonohydraat, crospovidone, povidone en magnesiumstearaat.

Ursochol 450 mg tabletten bevat als hulpstoffen: povidone, crospovidone en magnesiumstearaat.

6.2 gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Ursochol 50 mg tabletten: 3 jaar.
Ursochol 150 mg en 300 mg tabletten: 4 jaar.
Ursochol 450 mg tabletten: 2 jaar.

6.4 speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Ursochol 50 mg tabletten: bewaren bij kamertemperatuur (15-25°C).
Ursochol 150 mg, 300 mg en 450 mg tabletten: voor deze geneesmiddelen zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ursochol 50 mg tabletten: blisterverpakking met 20 en met 50 tabletten
Ursochol 150 mg tabletten: blisterverpakking met 10 en met 50 tabletten
Ursochol 300 mg tabletten: blisterverpakking met 30 en met 100 tabletten
Ursochol 450 mg tabletten: blisterverpakking met 30 tabletten

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.

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

Zambon NV./SA
Avenue Bourgmestre E. Demunter 3
1090 Brussel

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

Ursochol 50 mg tabletten	:	BE112481
Ursochol 150 mg tabletten	:	BE112497
Ursochol 300 mg tabletten	:	BE175472
Ursochol 450 mg tabletten	:	BE285241

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:

Ursochol 50 mg tabletten	:	26/03/1979
Ursochol 150 mg tabletten	:	26/03/1979
Ursochol 300 mg tabletten	:	01/07/1996
Ursochol 450 mg tabletten	:	16/08/1996

Datum van laatste verlenging:

Ursochol 50 mg tabletten	:	14/09/2012
Ursochol 150 mg tabletten	:	14/09/2012
Ursochol 300 mg tabletten	:	14/09/2012
Ursochol 450 mg tabletten	:	13/04/2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

01/2025