

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ursodeoxycholzuur Glenmark 150 mg tabletten

Ursodeoxycholzuur Glenmark 300 mg tabletten

Ursodeoxycholzuur Glenmark 450 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke Ursodeoxycholzuur Glenmark 150 mg tablet bevat 150 mg ursodeoxycholzuur (UDCA).

Elke Ursodeoxycholzuur Glenmark 300 mg tablet bevat 300 mg ursodeoxycholzuur (UDCA).

Elke Ursodeoxycholic acid Glenmark 450 mg tablet bevat 450 mg ursodeoxycholzuur (UDCA).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Ursodeoxycholzuur Glenmark 150 mg tabletten: witte tot gebroken-witte, ronde, niet-omhulde tabletten van ongeveer 9,50 mm met een breukstreep en 'G' '442' gegraveerd op één zijde en egaal aan de andere zijde.

Ursodeoxycholzuur Glenmark 300 mg tabletten: witte tot gebroken-witte, ronde, niet-omhulde tabletten van ongeveer 11,50 mm met een breukstreep en 'G' '443' gegraveerd op één zijde en egaal aan de andere zijde.

Ursodeoxycholzuur Glenmark 450 mg tabletten: witte tot gebroken-witte, capsulevormige, niet-omhulde tabletten van ongeveer 17,5 mm x 9,0 mm met een breukstreep en 'G' '445' gegraveerd op één zijde en egaal aan de andere zijde.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

1. Het oplossen van cholesterolstenen bij patiënten:
 - met één of meer röntgendoorschijnende (röntgennegatieve) galstenen, bij voorkeur met een doorsnede van niet meer dan 2 cm, in een goed functionerende galblaas;
 - die een chirurgische ingreep weigeren of bij wie een chirurgisch ingreep niet is geïndiceerd;
 - bij wie een oververzadiging van cholesterol is aangetoond door een chemische analyse van de gal verkregen door duodenumsondage.

2. Primaire biliare cholangitis.

Pediatriische patiënten

3. Hepatobiliare aandoening geassocieerd met cystische fibrose bij kinderen van 6 tot 18 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering dient berekend te worden op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt. De berekende dosering dient te worden afgerond naar het dichtstbijzijnde aantal tabletten.

Oplossen van cholesterolstenen

Gebruikelijke dosering: 8 tot 10 mg/kg/dag, overeenkomend met bijvoorbeeld vier tot zes tabletten van 150 mg of twee tot drie tabletten van 300 mg of twee tabletten van 450 mg. De dagelijkse dosering kan in twee of drie keer worden toegediend na de maaltijd: twee tabletten moeten altijd worden ingenomen na de avondmaaltijd.

Er kan ook gekozen worden voor een enkelvoudige avonddosis (bijvoorbeeld voor een patiënt van 60 kg, 's avonds twee tabletten van 300 mg). Bij voorkeur dient deze enkelvoudige dosis één uur voor het slapen gaan en ± twee uur na de avondmaaltijd te worden ingenomen met een glas melk of een kleine snack.

De duur van de behandeling om oplossing van galstenen te verkrijgen hangt af van de grootte ervan, maar is meestal niet korter dan drie tot vier maanden. Voor een goede beoordeling van het resultaat van de therapie is het nodig om bij aanvang van de behandeling de grootte van de stenen nauwkeurig vast te stellen en deze verder regelmatig, bijvoorbeeld ieder half jaar, door middel van een nieuwe röntgencontrastopname en/of echografische opname te controleren.

Bij patiënten bij wie, na een half jaar behandeling met de aangegeven dosering, de stenen niet in grootte zijn afgenomen, wordt aanbevolen om de lithogene index in de gal te bepalen door middel van een duodenumsonde. Wanneer de gal een index van $> 1,0$ heeft, is het onwaarschijnlijk dat een gunstig resultaat kan worden verkregen en is het beter om een andere vorm van behandeling voor de galstenen te overwegen.

De behandeling moet worden voortgezet gedurende drie tot vier maanden nadat door middel van een echografische controle is vastgesteld dat de galstenen volledig zijn opgelost. Een onderbreking van de behandeling van drie tot vier weken leidt tot een terugkeer naar oververzadiging van de gal en verlengt de algehele duur van de therapie. De onderbreking van de behandeling na oplossing van de galstenen kan gevolgd worden door een recidief.

Primaire biliare cholangitis

De dosering van ursodeoxycholzuur bij primaire biliare cholangitis (stadia I-III) bedraagt 12-15 mg/kg/dag, overeenkomend met vier tot acht tabletten van 150 mg, twee tot vier tabletten van 300 mg in te nemen in twee tot drie porties gedurende de dag, of met twee tabletten van 450 mg in te nemen in twee porties gedurende de dag.

De dosering van ursodeoxycholzuur bij primaire biliare cholangitis stadium IV en een verhoogd serumbilirubinegehalte (> 40 mcg/l), dient in eerste instantie slechts de helft van de standaard dosering te bedragen (6 tot 8 mg/kg/dag). Hierna dient gedurende enkele weken de leverfunctie goed gecontroleerd te worden (eenmaal per twee weken, gedurende zes weken).

Indien er geen verslechtering van de leverfunctie (AF, ALAT (SGPT), ASAT (SGOT), γ -GT, bilirubine) en geen toename van de jeuk optreedt, kan de dosering verder worden verhoogd naar het gebruikelijke niveau. Overigens dient dan opnieuw de leverfunctie goed te worden gecontroleerd gedurende enkele weken. Vindt er wederom geen verslechtering van de leverfunctie plaats, dan kan de patiënt langdurig op de standaard dosering worden gehouden.

Bij patiënten met primaire biliaire cholangitis stadium IV zonder verhoogd serumbilirubinegehalte is het geoorloofd direct de normale aanvangsdosering te geven. Overigens geldt ook hier dat nauwgezette controle van de leverfunctie dient plaats te vinden.

De behandeling van primaire biliaire cholangitis dient regelmatig te worden beoordeeld aan de hand van leverwaarden (laboratorium) en klinische bevindingen.

Pediatrische patiënten

Kinderen met cystische fibrose van 6 jaar tot 18 jaar

Behandeling van hepatobiliaire aandoeningen geassocieerd met cystische fibrose 20 mg/kg/dag verdeeld in twee tot drie doses. Indien nodig te verhogen tot 30 mg/kg/dag. Dit komt overeen met vier tot tien tabletten van 150 mg, met twee tot vijf tabletten van 300 mg of met twee tot drie tabletten van 450 mg in te nemen in één of twee porties gedurende de dag.

Wijze van toediening

Indien de patiënt vanwege de grootte van de tablet moeite heeft met het doorslikken, dan kan de tablet zo nodig op de breukstreep gehalveerd worden, zodat tweemaal direct na elkaar een halve tablet ingenomen kan worden.

4.3 Contra-indicaties

Ursodeoxycholzuurtabletten mogen niet worden gebruikt bij patiënten met:

- Acute ontsteking van de galblaas of de galwegen.
- Occlusie van de galwegen (occlusie van de ductus choledochus of ductus cysticus).
- Frequente episoden van galkoliek.
- Röntgendoorschijnende verkalkte galstenen.
- Verminderde contractiliteit van de galblaas.
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of galzuren.
- Actieve maag- en duodenumulcera.

Pediatrische patiënten

- Onsuccesvolle porto-enterostomie of niet herstelde goede galstroom bij kinderen met biliaire atresie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ursodeoxycholzuur Glenmark tabletten dienen onder medisch toezicht te worden gebruikt.

Tijdens de eerste drie maanden van de behandeling dienen elke 4 weken de leverfunctiewaarden ASAT (SGOT), ALAT (SGPT) en γ -GT door de arts te worden gecontroleerd, daarna elke 3 maanden. Naast de mogelijkheid om onderscheid te maken tussen wel of niet op de behandeling reagerende patiënten die behandeld worden voor primaire biliaire cholangitis, maakt deze controle ook een vroege detectie mogelijk van potentiële verslechtering van de leverfunctie, met name bij patiënten met gevorderde primaire biliaire cholangitis.

Bij gebruik voor het oplossen van galstenen:

Om de therapeutische progressie van het oplossen van galstenen te kunnen beoordelen en om tijdig eventuele verkalking van de stenen te kunnen vaststellen, moet de galblaas, afhankelijk van de afmeting van de stenen, 6 tot 10 maanden na aanvang van de behandeling in beeld gebracht worden (orale cholecystografie) met totaalbeeld en oclusies in staande en liggende houding (echografisch).

Indien de galblaas niet in beeld gebracht kan worden op röntgenfoto's of in geval van verkalkte stenen, verminderde contractiliteit van de galblaas of frequente episoden van galkoliek, moet de behandeling met Ursodeoxycholzuur Glenmark worden gestaakt.

Bij gebruik voor de behandeling van gevorderde primaire biliaire cholangitis:

In zeer zeldzame gevallen is decompensatie van levercirrose waargenomen, die gedeeltelijk afnam na het staken van de behandeling.

Bij patiënten met PBC kunnen de klinische symptomen in zeldzame gevallen verergeren aan het begin van de behandeling. Zo kan bijvoorbeeld pruritus toenemen. In dit geval dient de therapie te worden voortgezet met een dosisverlaging, gevolgd door geleidelijke verhoging tot de aanbevolen dosering, zoals beschreven in rubriek 4.2.

Indien diarree optreedt moet de dosering worden verlaagd, en in geval van aanhoudende diarree moet de behandeling worden gestaakt.

Vrouwelijke patiënten die Ursodeoxycholzuur Glenmark gebruiken voor het oplossen van galstenen, moeten een effectieve niet-hormonale anticonceptiemethode gebruiken, aangezien hormonale anticonceptie de vorming van galstenen kan doen toenemen (zie rubrieken 4.5 en 4.6).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Ursodeoxycholzuur mag niet gelijktijdig worden gebruikt met colestyramine, colestipol of een antacidum op basis van aluminiumhydroxide en/of smectiet (aluminiumoxide), omdat deze preparaten ursodeoxycholzuur in de darm binden en daardoor de absorptie en de werkzaamheid ervan verminderen. Indien het gebruik van een dergelijk geneesmiddel nodig is, moet het minstens 2 uur vóór of na Ursodeoxycholzuur Glenmark worden ingenomen.

Ursodeoxycholzuur Glenmark kan de absorptie van ciclosporine uit de darm beïnvloeden. Bij patiënten die met ciclosporine worden behandeld moet de bloedspiegel daarvan worden gecontroleerd en moet de dosering ciclosporine zo nodig worden aangepast.

In geïsoleerde gevallen kan Ursodeoxycholzuur Glenmark de absorptie van ciprofloxacine verminderen.

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

Er is aangetoond dat ursodeoxycholzuur de piekplasmaconcentratie (C_{max}) en de AUC van de calciumantagonist nitrendipine bij gezonde vrijwilligers vermindert. Nauwlettende controle van de uitkomst van gelijktijdig gebruik van nitrendipine en ursodeoxycholzuur is aanbevolen. Een verhoging van de dosis nitrendipine kan nodig zijn. Ook is een interactie met dapson gemeld,

met vermindering van het therapeutisch effect ervan. Deze waarnemingen, samen met in-vitrogegevens, zouden een aanwijzing kunnen zijn dat ursodeoxycholzuur cytochroom P450 3A-enzymen kan induceren. In een klinische studie naar interacties met budesonide, een bekend substraat van cytochroom P450 3A, is echter geen inductie aangetoond.

Oestrogenen en bloedcholesterol-verlagende middelen zoals clofibraat kunnen de hepatische cholesterolsecretie verhogen en daarmee de vorming van galstenen doen toenemen; dit effect is tegengesteld aan de werking van ursodeoxycholzuur voor het oplossen van galstenen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of beperkte gegevens over het gebruik van ursodeoxycholzuur bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken tijdens de vroege gestatiefase (zie rubriek 5.3).

Ursodeoxycholzuur Glenmark mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij er een duidelijke noodzaak is.

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, mogen alleen met ursodeoxycholzuur worden behandeld als zij betrouwbare anticonceptie gebruiken: niet-hormonale anticonceptie of orale anticonceptie met lage dosering oestrogenen wordt aanbevolen. Bij patiënten die Ursodeoxycholzuur Glenmark gebruiken voor het oplossen van galstenen dient echter effectieve niet-hormonale anticonceptie te worden gebruikt, omdat hormonale orale anticonceptiva de vorming van galstenen kunnen doen toenemen.

Voordat met de behandeling wordt begonnen, moet een mogelijke zwangerschap worden uitgesloten.

Borstvoeding

Volgens enkele gedocumenteerde gevallen van vrouwen die borstvoeding geven, zijn de gehalten van ursodeoxycholzuur in de moedermelk zeer laag en zijn er waarschijnlijk geen schadelijke effecten te verwachten bij zuigelingen.

Vruchtbaarheid

Uit dieronderzoek is geen invloed van ursodeoxycholzuur op de vruchtbaarheid gebleken (zie rubriek 5.3). Er zijn geen gegevens beschikbaar over vruchtbaarheid bij de mens na behandeling met ursodeoxycholzuur.

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

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

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn gemeld tijdens klinische onderzoeken en worden gerangschikt naar de volgende frequentie:

zeer vaak ($\geq 1/10$);

vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$);
zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$);
zeer zelden ($< 1/10.000$);
niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Maagdarmstelselaandoeningen:

In klinische onderzoeken kwamen meldingen van kleverige ontlasting of diarree tijdens de behandeling met ursodeoxycholzuur vaak voor.

In zeer zeldzame gevallen is ernstige pijn in de rechter bovenbuik voorgekomen tijdens de behandeling van primaire biliare cholangitis.

Lever- en galaandoeningen:

Tijdens de behandeling met ursodeoxycholzuur kan verkalking van galstenen in zeer zeldzame gevallen optreden.

Tijdens de behandeling van gevorderde stadia van primaire biliare cholangitis is in zeer zeldzame gevallen decompensatie van cirrose waargenomen, die gedeeltelijk afnam na het staken van de behandeling.

Overgevoelighedsreacties:

Zeer zelden kan urticaria voorkomen.

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.

4.9 Overdosering

In geval van overdosering kan diarree optreden. In het algemeen zijn andere symptomen van overdosering onwaarschijnlijk omdat de absorptie van ursodeoxycholzuur afneemt als de dosis toeneemt en er daardoor meer met de feces wordt uitgescheiden.

Indien diarree optreedt, moet de dosering worden verlaagd, en in geval van aanhoudende diarree moet de behandeling worden gestaakt.

Er zijn geen specifieke maatregelen nodig en de gevolgen van diarree moeten symptomatisch worden behandeld met herstel van de vocht- en elektrolytenbalans.

Aanvullende informatie of speciale populaties

Langdurige therapie met hoge dosering UDCA (28-30 mg/kg/dag) bij patiënten met primaire sclerotiserende cholangitis (off-label-gebruik) werd in verband gebracht met hogere frequentie van ernstige bijwerkingen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: galzuurpreparaten, ATC-code: A05AA02

Galzuren behoren tot de belangrijkste componenten van gal en spelen een rol bij het stimuleren van de galsecretie. Galzuren zijn ook belangrijk om de cholesterol in gal in oplossing te houden. Bij gezonde personen is de verhouding tussen de concentratie cholesterol en galzuren in de gal zodanig dat de cholesterol in oplossing blijft gedurende het grootste deel van de dag. Zo kunnen zich geen galstenen vormen (de gal is niet-lithogeen). Bij patiënten met cholesterolstenen in de gal is deze verhouding veranderd en is de gal oververzadigd met cholesterol (de gal is lithogeen). Dit kan na enige tijd een neerslag van cholesterolkristallen en de vorming van galstenen veroorzaken.

Het ursodeoxycholzuur zet lithogeen gal om in niet-lithogeen gal en lost geleidelijk ook de cholesterolstenen op.

Onderzoeken naar het effect van ursodeoxycholzuur op de cholestase bij patiënten met verminderde galafvoer en op de klinische symptomen bij patiënten met primaire biliare cholangitis en cystische fibrose, hebben aangetoond dat de cholestatische symptomen in het bloed (te meten aan de verhoogde waarde van alkalische fosfatase (AF), gamma-GT en bilirubine) en de jeuk snel afnamen, terwijl ook bij de meeste patiënten de moeheid verminderde. Bovendien lijken onderzoeken te wijzen op een positief baten-risicoverhouding van ursodeoxycholzuur bij kinderen en jongvolwassen patiënten met cystische fibrose met lichte tot matige hepatobiliaire aandoeningen.

Pediatrische patiënten

Cystische fibrose

Uit klinische meldingen is langdurige ervaring tot 10 jaar en langer beschikbaar met UDCA-behandeling bij pediatrische patiënten die lijden aan hepatobiliaire aandoeningen geassocieerd met cystische fibrose (CFAHD). Er zijn aanwijzingen dat behandeling met UDCA de galwegproliferatie kan remmen, de progressie van histologische schade tot stilstand kan brengen en zelfs hepatobiliaire veranderingen ongedaan kan maken als de behandeling plaatsvindt in een vroegtijdig stadium van CFAHD. De behandeling met UDCA dient te worden ingesteld zodra de CFAHD-diagnose is gesteld, teneinde de effectiviteit van de behandeling te optimaliseren.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Ongeveer 90% van de therapeutische dosis van het ursodeoxycholzuur wordt na orale toediening snel in de dunne darm geabsorbeerd.

Na de absorptie wordt ursodeoxycholzuur opgenomen in de lever (er is een aanzienlijk "first-pass-effect"), waar het wordt geconjugeerd met glycine of taurine en vervolgens uitgescheiden in de galwegen. Slechts een klein gedeelte van ursodeoxycholzuur wordt in de systemische circulatie aangetroffen. Dit wordt renaal uitgescheiden. Met uitzondering van conjugatie, wordt ursodeoxycholzuur niet gemetaboliseerd. Echter, een klein gedeelte van oraal toegediend ursodeoxycholzuur ondergaat bacteriële omzetting tot respectievelijk 7-keto-lithocholzuur en lithocholzuur na elke enterohepatische circulatie, terwijl ook bacteriële deconjugatie in het duodenum plaatsvindt. Ursodeoxycholzuur, 7-keto-lithocholzuur en lithocholzuur zijn relatief slecht in water oplosbaar, daarom wordt een groot gedeelte hiervan via de gal in de feces uitgescheiden. Geresorbeerd ursodeoxycholzuur wordt weer geconjugeerd door de lever; 80% van het lithocholzuur dat in het duodenum wordt gevormd, wordt in de feces uitgescheiden, maar de overige 20% hiervan wordt na absorptie door de lever gesulfateerd tot onoplosbare lithocholylconjugaten, die weer via de gal en de feces worden uitgescheiden.

Geresorbeerd 7-keto-lithocholzuur wordt in de lever gereduceerd tot chenodeoxycholzuur.

Lithocholzuur kan cholestatische leverschade veroorzaken wanneer de lever niet in staat is om het lithocholzuur te sulfateren. Hoewel een verminderde capaciteit om lithocholzuur in de lever te sulfateren bij sommige patiënten is aangetroffen, zijn er voorlopig geen klinische aanwijzingen dat cholestatische leverschade in verband kan worden gebracht met de therapie met ursodeoxycholzuur.

Na herhaalde toediening bereikt de ursodeoxycholzuurconcentratie in de gal een "steady state" na ongeveer 3 weken: de totale concentratie van ursodeoxycholzuur wordt echter nooit hoger dan ongeveer 60% van de totale galzuurconcentratie in de gal: ook bij hoge doses.

Nadat therapie met ursodeoxycholzuur is gestopt, daalt de concentratie van ursodeoxycholzuur in gal na 1 week snel tot 5-10% van de "steady state"-concentratie.

De biologische halfwaardetijd van ursodeoxycholzuur bedraagt ongeveer 3,5 tot 5,8 dagen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

a) Acute toxiciteit

Studies naar acute toxiciteit bij dieren hebben geen toxische schade laten zien.

b) Chronische toxiciteit

Studies naar subchronische toxiciteit bij apen lieten hepatotoxische effecten zien in de groepen die hoge doseringen kregen, waaronder functionele veranderingen (bijv. veranderingen in leverenzymen) en morfologische veranderingen zoals galwegproliferatie, portale ontstekingshaarden en hepatocellulaire necrose. Deze toxische effecten zijn hoogstwaarschijnlijk toe te schrijven aan lithocholzuur, een metabooliet van ursodeoxycholzuur dat in apen – in tegenstelling tot bij mensen – niet gedetoxificeerd wordt. Klinische ervaring bevestigt dat de beschreven hepatotoxische effecten niet relevant lijken te zijn bij de mens.

c) Carcinogeen en mutageen potentieel

Langdurige onderzoeken bij muizen en ratten lieten geen aanwijzingen van carcinogeen potentieel van ursodeoxycholzuur zien. Genetische toxicologische *in-vitro*- en *in-vivo*testen met ursodeoxycholzuur waren negatief. De tests met ursodeoxycholzuur lieten geen relevante aanwijzingen van een mutageen effect zien.

d) Reproductietoxiciteit

In onderzoeken bij ratten deden zich misvormingen van de staart voor na een dosering van 2000 mg per kg lichaamsgewicht.

Bij konijnen werden geen teratogene effecten gevonden, alhoewel er embryotoxische effecten waren (vanaf een dosering van 100 mg per kg lichaamsgewicht). Ursodeoxycholzuur had geen effect op de vruchtbaarheid van ratten en had geen invloed op de peri-/postnatale ontwikkeling van de nakomelingen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose (Microcel 101) (E460), polyvinylpyrrolidon (Plasdone K-90) (E1201), magnesiumstearaat (E572), natriumzetmeelglycolaat type A (Primojel).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

24 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doorzichtig PVC/PVDC – effen aluminiumfolie.
Verpakkingsgrootte: 20, 30, 50, 60 en 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Glenmark Arzneimittel GmbH,
Industriestrasse 31, 82194 Gröbenzell,
Duitsland

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

Ursodeoxycholzuur Glenmark 150 mg tabletten: RVG 120954
Ursodeoxycholzuur Glenmark 300 mg tabletten: RVG 120955
Ursodeoxycholzuur Glenmark 450 mg tabletten: RVG 120956

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 juli 2018
Datum van laatste verlenging: 25 april 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 9: 20 oktober 2022