

## **RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

### **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Ursochol 50 mg comprimés  
Ursochol 150 mg comprimés  
Ursochol 300 mg comprimés  
Ursochol 450 mg comprimés

### **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

La substance active est l'acide ursodésoxycholique (UDCA).

Un comprimé d'Ursochol 50 mg contient 50 mg d'acide ursodésoxycholique.

Un comprimé d'Ursochol 150 mg contient 150 mg d'acide ursodésoxycholique.

Un comprimé d'Ursochol 300 mg contient 300 mg d'acide ursodésoxycholique.

Un comprimé d'Ursochol 450 mg contient 450 mg d'acide ursodésoxycholique.

Un comprimé d'Ursochol 50 mg contient 152,5 mg de lactose.

Un comprimé d'Ursochol 150 mg contient 102,0 mg de lactose.

Un comprimé d'Ursochol 300 mg contient 204,0 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimés plats, ronds et blancs.

### **4. DONNEES CLINIQUES**

#### **4.1 Indications thérapeutiques**

1. Dissolution de calculs biliaires cholestéroliques, chez les patients suivants:

patients présentant une lithiase non-radio-opaque, avec des calculs de diamètre inférieur à 1 cm, au niveau d'une vésicule biliaire fonctionnelle ou du canal cholédoque,

patients refusant l'intervention chirurgicale ou présentant des contre-indications à cette intervention,

patients chez qui l'examen chimique de la bile (obtenue par sonde duodénale) a démontré une sursaturation de la bile en cholestérol.

2. Traitement de la forme symptomatique d'une cirrhose biliaire primaire.

#### **4.2 Posologie et mode d'administration**

##### Posologie

##### 1. Dissolution de calculs biliaires cholestéroliques

Posologie habituelle: 8 à 10 mg/kg/jour, ce qui équivaut à la prise de 12 à 14 comprimés de 50 mg, de 4 à 5 comprimés de 150 mg, de 2 à 3 comprimés de 300 mg ou de 1 à 2 comprimés de 450 mg.

Plus la taille des calculs est petite, plus la durée de traitement nécessaire à la dissolution des calculs sera courte. Cependant, la durée d'un traitement ne peut jamais être inférieure à 3-4 mois.

Il faut poursuivre le traitement pendant les 3 à 4 mois suivant la disparition radiologique des calculs.

Une interruption du traitement de 3 à 4 semaines induit un retour à l'état de sursaturation de la bile et occasionne ainsi un allongement de la durée totale nécessaire à la dissolution des calculs.

Après la dissolution des calculs, l'interruption du traitement peut donner lieu à la survenue d'une récurrence.

Afin de pouvoir évaluer correctement le résultat du traitement, il est nécessaire de déterminer de manière précise la taille des calculs existants, au début de la thérapie, et de contrôler régulièrement cette taille au moyen d'un examen radiologique, par exemple tous les 6 mois. Chez les patients ne présentant aucune réduction de taille des calculs, après 6 mois de traitement à la posologie prescrite, il faut déterminer l'index lithogénique.

Si cet index est supérieur à 100, il est peu probable d'obtenir un bon résultat, et il est alors préférable d'arrêter le traitement.

## 2. Cirrhose biliaire primaire

### Généralités

Dans le traitement de la cirrhose biliaire primaire (CBP) par Ursochol, les patients entrant en ligne de compte sont ceux qui présentent des symptômes cliniques et des anomalies biochimiques. Un taux sérique positif en anticorps anti-mitochondries (AMA) constitue un facteur diagnostique important. Afin de déterminer le stade précis de la maladie, on effectuera une biopsie hépatique.

Il faudra évaluer de manière régulière le traitement de la CBP, au moyen des paramètres biologiques et des résultats cliniques.

#### 2.a. *CBP de stade I à III*

La posologie d'acide ursodésoxycholique est de 12 à 15 mg/kg/jour, ce qui équivaut à la prise de 5 à 7 comprimés de 150 mg, de 3 à 4 comprimés de 300 mg ou de 2 à 3 comprimés de 450 mg.

#### 2.b. *CBP de stade IV, **sans** augmentation du taux sérique de bilirubine ( $\leq 40 \mu\text{g/l}$ )*

Débuter par le traitement initial habituel de 12 à 15 mg/kg/jour.

Il faut effectuer un contrôle étroit de la fonction hépatique (voir rubrique 2.c).

#### 2.c. *CBP de stade IV, **avec** augmentation du taux sérique de bilirubine ( $> 40 \mu\text{g/l}$ )*

Débuter par la moitié de la posologie habituelle, c.-à-d. 6 à 8 mg/kg/jour, ce qui équivaut à la prise de 3 à 4 comprimés de 150 mg, de 1 à 2 comprimés de 300 mg ou de 1 comprimé de 450 mg.

Ensuite, pendant quelques semaines, il faut bien contrôler la fonction hépatique (toutes les deux semaines, pendant 6 semaines). Si aucune aggravation de la fonction hépatique (phosphatase alcaline, ALAT, ASAT, gamma-glutamyl-transférase ( $\gamma$ -GT), bilirubine) ni aucune majoration du prurit ne survient, on peut alors augmenter la posologie au niveau habituel. De même, il faut à nouveau bien contrôler la fonction hépatique, pendant quelques semaines. Si la fonction hépatique reste à nouveau stable, on peut à long terme maintenir le patient à la posologie normale.

### Mode d'administration

Répartir la dose quotidienne en deux à trois prises par jour, après les repas. Il est recommandé de prendre la moitié de la dose quotidienne après le souper. Avaler les comprimés avec un verre d'eau ou de lait.

Lorsqu'on utilise les comprimés de 300 mg ou de 450 mg, on peut également opter pour une prise unique, le soir (par ex., pour un patient de 60 kg: 2 à 3 comprimés de 300 mg, le soir).

De préférence, il faut prendre cette dose unique 1 heure avant le coucher, et  $\pm$  2 heures après le souper, avec un verre de lait ou une collation.

Une prise avant le coucher stimule le cycle entéro-hépatique et améliore la compliance.

### **4.3. Contre-indications**

Ne pas utiliser Ursochol chez les patients qui présentent:

- inflammation aiguë de la vésicule biliaire ou des voies biliaires,
- occlusion des voies biliaires (occlusion du canal cholédoque ou du canal cystique),
- cholécystite: un calcul de grande taille peut rester coincé dans le col de la vésicule et induire une occlusion de la vésicule biliaire. La stase biliaire, en amont de l'obstruction, peut donner lieu à une cholécystite chimique, pouvant devenir aiguë en cas de surinfection,
- épisodes fréquents de colique hépatique: les calculs de petite taille peuvent aboutir dans le duodénum, ce qui peut s'accompagner de la survenue de coliques hépatiques,
- calculs biliaires radio-opaques calcifiés,
- perte de contractilité de la vésicule biliaire,
- hypersensibilité aux acides biliaires, à la substance active ou à l'un des excipients du produit,
- troubles sévères de la fonction rénale,
- inflammations de l'iléon ou du côlon,
- ulcère gastroduodénal en phase active,
- troubles hépatiques et intestinaux, entravant la circulation entéro-hépatique des acides biliaires (résection intestinale et iléostomie, iléite localisée, cholestase intra- et extra-hépatique, affections hépatiques sévères aiguës ou chroniques,
- porto-entérostomie infructueuse ou flux biliaire non réparé chez les enfants atteints d'atrésie biliaires,
- utilisation d'une contraception hormonale (voir rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précaution d'emploi » et rubrique 4.6 « Fertilité, grossesse et allaitement »).

On ne peut traiter les femmes en âge de procréer qu'après avoir exclu une grossesse.

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Ursochol doit être utilisé sous surveillance médicale.

Il est recommandé de contrôler régulièrement les taux de transaminases.

Pendant les 3 premiers mois de traitement, les paramètres hépatiques ASAT (SGOT), ALAT (SGPT) et  $\gamma$ -GT doivent être contrôlés par le médecin toutes les 4 semaines, ensuite tous les 3 mois. En plus de permettre l'identification des répondeurs et non-répondeurs chez les patients traités pour une cirrhose biliaire primitive, cette surveillance permettra aussi la détection précoce d'une éventuelle détérioration de la fonction hépatique, en particulier chez les patients atteints de cirrhose biliaire primitive de stade avancé.

Lorsqu'Ursochol est utilisé pour dissoudre les calculs biliaires de cholestérol:

Une condition avant d'initier un traitement visant à dissoudre les calculs biliaires avec de l'UDCA est de connaître la nature du cholestérol. Un indicateur fiable de ceci est la transparence sur des clichés radiographiques.

Les calculs biliaires avec une très haute probabilité à résoudre sont ceux qui sont de petite taille et avec une vésicule biliaire fonctionnelle.

Pour évaluer les progrès thérapeutiques et détecter à temps une calcification des calculs biliaires, la vésicule biliaire doit être visualisée (cholécystographie orale) sur des clichés d'ensemble et d'occlusion en position debout et couchée (contrôle échographique) 6 à 10 mois après le début du traitement.

Si la vésicule biliaire ne peut pas être visualisée sur les clichés radiographiques ou en cas de calculs biliaires calcifiés, de perte de contractilité de la vésicule biliaire ou d'épisodes fréquents de colique hépatique, Ursochol ne peut pas être utilisé.

Les patients de sexe féminin qui prennent Ursochol pour dissoudre les calculs biliaires doivent utiliser une méthode de contraception efficace non-hormonale, car les contraceptifs hormonaux favorisent la formation des calculs biliaires (voir rubrique 4.5 et 4.6).

Si Ursochol est utilisé à un stade avancé de la cirrhose biliaire primitive ou en cas de stade IV avec ictère:

Le traitement doit être instauré au moyen d'une faible posologie (voir rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration), et l'effet exercé sur la cholostase doit être suivi étroitement. Lorsque les taux sanguins de phosphatases alcalines, de  $\gamma$ -GT et de bilirubine augmentent juste après le début du traitement, il faut arrêter le traitement par Ursochol.

De très rares cas de décompensation hépatique ont été observés, qui ont régressé partiellement à l'arrêt du traitement.

Chez les patients atteints de CBP, dans de rares cas, les symptômes cliniques s'aggravent au début du traitement, par exemple la démangeaison peut augmenter. Dans ce cas, le dosage d'Ursochol doit être diminué jusqu'à 250 mg par jour et puis augmenté progressivement.

Réduire la dose si une diarrhée se produit. Interrompre le traitement en cas de diarrhée persistante.

#### Ursochol 50 mg, 150 mg et 300 mg

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Ne pas administrer Ursochol en même temps que la colestyramine, le colestipol ou les antiacides à base d'hydroxyde d'aluminium et/ou de smectite (oxyde d'aluminium), car ces préparations lient l'acide ursodésoxycholique dans l'intestin, empêchant ainsi son absorption et son efficacité. L'association à ces médicaments n'est donc pas indiquée. Si la prise d'une préparation contenant l'une de ces substances devait s'avérer nécessaire, respecter un intervalle d'au moins 2 heures avant ou après l'administration d'Ursochol.

Ursochol peut influencer l'absorption de la ciclosporine dans l'intestin. Chez les patients recevant un traitement par ciclosporine, les concentrations sanguines de cette substance seront par conséquent contrôlées par le médecin et la dose de ciclosporine sera ajustée si nécessaire.

Dans des cas isolés, Ursochol peut réduire l'absorption de la ciprofloxacine.

Dans une étude clinique chez des volontaires sains, l'administration concomitante de l'UDCA (500 mg/jour) et de la rosuvastatine a entraîné (20 mg/jour) des concentrations plasmatiques légèrement augmentées de rosuvastatine. La pertinence clinique de cette interaction, également en ce qui concerne d'autres statines, est inconnue.

L'acide ursodésoxycholique a montré qu'il réduisait les concentrations plasmatiques maximales ( $C_{max}$ ) et l'aire sous la courbe (ASC) de l'inhibiteur calcique nitrendipine chez des volontaires sains. Une surveillance rapprochée du résultat de l'utilisation concomitante d'acide nitrendipine et ursodésoxycholique est recommandée. Une augmentation de la dose de nitrendipine peut être nécessaire. Une interaction avec une diminution de l'effet thérapeutique de la dapsonne a également été signalée. Ces observations ainsi que les résultats in vitro pourraient indiquer que l'acide ursodésoxycholique est capable d'induire les enzymes du cytochrome P450 3A. Induction n'a pas été observée dans une étude d'interaction bien conçue avec le budésénone, un substrat connu du cytochrome P450 3A.

Les hormones œstrogènes et les hypocholestérolémiants tels que le clofibrate peuvent augmenter la lithiase biliaire, produisant ainsi un effet contraire à l'acide ursodésoxycholique utilisé pour dissoudre les calculs biliaires.

Les contraceptifs oraux et les barbituriques favorisent la formation des calculs biliaires. L'administration de ces médicaments doit être arrêtée et une autre forme de contraception efficace doit être utilisée.

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

Les études animales n'ont pas démontré d'effet de l'acide ursodésoxycholique sur la fertilité (voir rubrique 5.3). Des données humaines sur les effets sur la fertilité lors d'un traitement avec de l'acide ursodésoxycholique ne sont pas disponibles.

#### Grossesse

Chez le singe, les acides biliaires, y compris l'acide ursodésoxycholique, semblaient induire des effets tératogènes (anomalies hépatiques et rénales). Le traitement ne peut donc être administré qu'après avoir exclu une grossesse.

Il n'existe pas ou peu de données sur l'utilisation de l'acide ursodésoxycholique, en particulier chez les femmes enceintes. Les études effectuées chez l'animal ont démontré une toxicité pour la reproduction pendant la phase précoce de gestation (voir rubrique 5.3 « Données de sécurité préclinique »). Ne pas utiliser Ursochol pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue.

Les femmes en âge de procréer peuvent être traitées uniquement si elles utilisent une méthode de contraception fiable; les contraceptifs non hormonaux et les contraceptifs oraux faiblement dosés en œstrogènes sont recommandés. Toutefois, chez les patients qui prennent Ursochol pour la dissolution de calculs biliaires, une contraception non hormonale efficace doit être utilisée, car les contraceptifs oraux hormonaux peuvent augmenter la lithiase biliaire.

L'éventualité d'une grossesse doit être exclue avant l'instauration du traitement.

#### Allaitement

Selon un nombre limité de cas documentés de femmes qui allaitaient, la concentration d'acide ursodésoxycholique excrétée dans le lait est très faible et probablement il n'y a pas d'effets secondaires à prévoir chez les enfants allaités.

#### Fertilité

Les études chez l'animal n'ont montré aucun effet de l'acide ursodésoxycholique sur la fertilité (voir rubrique 5.3). Les données humaines sur les effets sur la fertilité pendant le traitement avec l'acide ursodésoxycholique ne sont pas disponibles.

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Ursochol n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **4.8 Effets indésirables**

Des réactions d'hypersensibilité incluant des réactions cutanées ont été rapportées (fréquence indéterminée).

Les effets indésirables sont listés ci-dessous, selon les catégories suivantes : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) et indéterminé (ne peut être estimé à partir des données disponibles).

Dans chaque groupe de fréquence, les effets secondaires sont classés en fonction de la gravité décroissante

<b><u>Classe de systèmes d'organes</u></b>	<b><u>Fréquence</u></b>
Affections gastro-intestinales	
- Selles molles, diarrhée	Fréquent
- Nausée, vomissements	rare
- Douleurs épigastriques droites sévères*	Très rare
Troubles du foie et de la vésicule biliaire	

- Calcification des calculs cholestéroliques, Décompensation hépatique (fonction hépatique est altérée)*	Très rare
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	
- Urticaire (accompagnée de démangeaisons) **	Très rare

\* Lors du traitement de la cirrhose biliaire primitive

\*\* Lors des premières semaines de traitement, certains patients peuvent observer une aggravation du prurit. Dans ce cas, une réduction de la posologie, suivie par une lente augmentation (hebdomadaire) de la dose, peut s'avérer utile.

Les cas observés de décompensation hépatique régressent partiellement à l'arrêt du traitement. Chez les patients présentant une cirrhose biliaire primitive de stade IV, on a décrit une élévation des taux de phosphatase alcaline, de gamma-glutamyl-transférase et de bilirubine. Les valeurs se rétablissent à l'arrêt de la thérapie.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

#### **Belgique**

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

[www.afmps.be](http://www.afmps.be)

Division Vigilance:

Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

#### **Luxembourg**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

### **4.9 Surdosage**

Une diarrhée peut se manifester en cas de surdosage. En général, d'autres symptômes de surdosage sont peu probables, car l'absorption de l'acide ursodésoxycholique diminue avec l'augmentation de la dose et l'élimination fécale augmente en conséquence.

Des mesures spécifiques ne sont pas nécessaires ; traiter les conséquences de la diarrhée de manière symptomatique en rétablissant l'équilibre hydro-électrolytique.

On ne connaît aucun cas d'intoxication par acides biliaires, excepté en cas d'obstruction biliaire, où l'on a observé les symptômes suivants:

- diarrhée,
- ralentissement du rythme cardiaque, suite à une stimulation des centres vagues (on peut inhiber cet effet par l'administration d'atropine),
- bradycardie et hypotension,
- hyperréactivité musculaire, spasmes musculaires,
- prurit.

*Traitement:* symptomatique.

*Informations supplémentaires concernant des populations particulières:*

Un traitement à long term avec de l'UDCA à dosage élevé (28-30 mg/kg/jour) chez les patients atteints de cholangite sclérosante primitive (utilisation hors AMM) a été associé à des taux plus élevés d'effets secondaires graves potentiels.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique: produits contenant un acide biliaire, code ATC: A05A A02.

L'ursodésoxycholate (UDCA) peut transformer la bile lithogène en bile non lithogène, et permet la dissolution progressive des calculs biliaires. Cet effet repose sur deux mécanismes d'action, notamment:

1. Réduction de la synthèse hépatique de cholestérol, par inhibition de la bêta-HMGCoA-réductase.
2. Augmentation des acides biliaires (le cholestérol insoluble est rendu plus soluble par le système micellaire).

L'étude de l'effet exercé par l'UDCA sur la cholostase (évalué chez des patients présentant des anomalies de l'excrétion biliaire) et sur les symptômes cliniques (évalué chez des patients atteints de cirrhose biliaire primaire) a démontré que les signes biologiques de cholostase (mesurés par les valeurs accrues de phosphatases alcalines, de gamma-glutamyl-transférase et de bilirubine) et le prurit se réduisaient rapidement, et que chez la plupart des patients, la fatigue diminuait également.

En cas de CBP, le mécanisme d'action de l'UDCA n'est pas entièrement connu. Il semble reposer sur une modification de la composition en acides biliaires d'un pool d'acides biliaires hydrophobes toxiques, en un pool constitué d'UDCA plus hydrophile. Ainsi, les effets suivants surviendraient:

- un effet stabilisateur et protecteur sur la membrane des hépatocytes,
- une amélioration de la sécrétion biliaire,
- un effet immunomodulateur sur la réaction inflammatoire.

### **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Au niveau du système gastro-intestinal, l'acide ursodésoxycholique subit une très bonne résorption. Il présente une biodisponibilité de 80 à 90 %. Dans le foie, l'UDCA est conjugué (à la glycine et à la taurine). Il est éliminé dans la bile.

Sous l'influence de la flore intestinale, l'acide ursodésoxycholique peut subir une 7-déshydroxylation (avec formation d'acide lithocholique, éliminé directement dans les selles). Les éléments de la bile sont à nouveau résorbés en grande partie au niveau de l'iléon, et sont sulfatés dans le foie.

L'acide ursodésoxycholique conjugué à la taurine et à la glycine est sulfaté. Il devient ainsi hydrosoluble et s'élimine dans les selles.

Avant de pouvoir observer une bile non saturée en cholestérol chez les patients débutant le traitement, le délai est de 3 à 4 semaines.

Après l'arrêt du traitement, la bile présente à nouveau ses propriétés normales après 3 semaines.

Après une prise orale de 800 mg, on a obtenu des concentrations plasmatiques de 0,3 à 2,37 µMol/ml.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Chez le singe, les acides biliaires, y compris l'acide ursodésoxycholique, semblaient induire des effets tératogènes (anomalies hépatiques et rénales). Le traitement ne peut donc être administré qu'après avoir exclu une grossesse.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Les comprimés d'Ursochol 50 mg contiennent également: lactose, amidon de maïs, gomme arabique, talc et stéarate de magnésium.

Les comprimés d'Ursochol 150 mg et 300 mg contiennent également: monohydrate de lactose, crospovidone, povidone et stéarate de magnésium.

Les comprimés d'Ursochol 450 mg contiennent également: povidone, crospovidone et stéarate de magnésium.

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

Ursochol 50 mg comprimés : 3 ans,

Ursochol 150 mg et 300 mg comprimés: 4 ans.

Ursochol 450 mg comprimés: 2 ans.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ursochol 50 mg comprimés: A conserver à une température ambiante (15-25°C).

Ursochol 150 mg, 300 mg et 450 mg comprimés: Pas de précautions particulières de conservation.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Ursochol 50 mg comprimés: emballage blister de 20 et 50 comprimés.

Ursochol 150 mg comprimés: emballage blister de 10 et 50 comprimés.

Ursochol 300 mg comprimés: emballage blister de 30 et 100 comprimés.

Ursochol 450 mg comprimés: emballage blister de 30 comprimés.

Toutes les présentations ne peuvent pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Pas d'exigences particulières.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Zambon NV/SA.

Avenue Bourgmestre E. Demunter 3

1090 Bruxelles

## **8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

### Belgique

Ursochol 50 mg comprimés : BE112481

Ursochol 150 mg comprimés : BE112497

Ursochol 300 mg comprimés : BE175472

Ursochol 450 mg comprimés : BE285241

### Luxembourg

Ursochol 150 mg comprimés : 2005088205

- 0139773 (1\*50 comprimés)
- Ursochol 300 mg comprimés : 2002016338
- 0228307 (1\*30 comprimés)
- 0228311 (1\*100 comprimés)

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation :

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

Date de dernier renouvellement :

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

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation du texte : 01/2025