

1-Alpha Leo

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

1-Alpha LEO 0,25 microgram capsules, zacht
1-Alpha LEO 1 microgram capsules, zacht
1-Alpha LEO 2 microgram/ml druppels voor oraal gebruik, oplossing
1-Alpha LEO I.V. 1 microgram/0,5 ml, oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING:

1-Alpha LEO 0,25 µg capsules, zacht: iedere capsule bevat 0,25 µg alfacalcidol
1-Alpha LEO 1 µg capsules, zacht: iedere capsule bevat 1 µg alfacalcidol
1-Alpha LEO 2 µg/ml druppels voor oraal gebruik, oplossing: 1 ml bevat 2 µg alfacalcidol
1-Alpha LEO I.V. 1 µg/0,5 ml, oplossing voor injectie: iedere ampul bevat 1 µg alfacalcidol

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

- Capsules, zacht. Crèmekleurige, ondoorschijnende, ellipsvormige capsules van 0,25 µg en bruine, ondoorschijnende, ellipsvormige capsules van 1 µg
- Druppels voor oraal gebruik, oplossing. Licht troebele tot heldere, kleurloze oplossing.
- Oplossing voor injectie, voor intraveneus gebruik. Heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Capsules, druppels

Botaandoeningen waarbij een vermindering van de productie van 1,25-dihydroxy vitamine D in de nieren een oorzakelijke factor kan zijn, zoals:

- Renale osteodystrofie
- Hypofosfatemische vitamine D resistente rachitis
- Profylaxe van renale osteodystrofie bij het kind met nierinsufficiëntie (maar niet bij de volwassene)
- Profylaxe van hypocalciëmie na parathyreoïdectomie bij primaire of secundaire hyperparathyreoïdie
- Hypoparathyreoïdie en pseudohypoparathyreoïdie
- Neonataal rachitisme (1-Alpha LEO 2 µg/ml druppels)

Behandeling van osteoporose: post-menopausale-, seniele-, en osteoporose veroorzaakt door corticoïden.

Oplossing voor injectie

Storingen in het calcium-fosfor metabolisme als gevolg van een verminderde productie van 1,25- dihydroxy vitamine D bij patiënten die langdurige hemodialyse ondergaan.

De intraveneuze oplossing is enkel bedoeld voor gebruik bij storing in het calcium-fosfor metabolisme als gevolg van een verminderde productie van 1,25-dihydroxy vitamine D bij patiënten die langdurige hemodialyse ondergaan.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De optimale dagdosis van 1-Alpha LEO moet voor iedere patiënt individueel worden vastgesteld, afhankelijk van de calcium- en fosfaatplasma'spiegels.

De biochemische reactie op de behandeling bestaat uit een verhoging van het calciumplasmagehalte, een daling van het PTH-gehalte en een geleidelijk afnemen van het alkalische fosfatasegehalte (bij aandoeningen met verstoring van deze parameters).

De normalisering van de biochemische parameters kan enkele maanden vragen, en lange behandelingsperiodes kunnen eveneens nodig zijn vooraleer een verbetering van de beenderletsels radiologisch of histologisch kan worden aangetoond.

De verbetering van klinische symptomen zoals myalgieën en beenderpijn komt meestal voor gedurende de eerste weken van de behandeling.

1. VOLWASSENEN

Capsules en druppels

- Renale osteodystrofie

De gebruikelijke aanvangsdosis bedraagt 0,5 tot 1 µg per dag.

De gebruikelijke onderhoudsdosis (bepaald in functie van calcium- en fosfaatplasmawaarden) ligt tussen 0,5 en 2 µg per dag.

Een evenwicht wordt bereikt na 7 dagen tot 3 weken. Het is aangewezen dan de calcium- en fosfaatplasma'spiegels en de alkalische fosfasen te bepalen. Bij normalisering van deze waarden moet de posologie verminderd worden.

- Hypoparathyreoïdie en pseudohypoparathyreoïdie

1 tot 3 µg per dag.

- Osteoporose

De gebruikelijke aanvangsdosis is 0,5 µg per dag.

De gebruikelijke onderhoudsdosis (bepaald volgens de klinische respons, de calcium- en fosfaatplasma'spiegels) is minder dan 1 µg per dag.

De aanbevolen dosis van 0,5 tot 1 µg per dag mag niet overschreden worden.

Oplossing voor injectie

Bij het instellen van een behandeling met 1-Alpha LEO I.V. is het noodzakelijk dat een zeer frequente controle van de biochemische parameters en in het bijzonder van de calciëmie en fosfatemie gebeurt ten einde voor elke individuele patiënt een veilige dosering vast te stellen.

De ampullen goed schudden voor gebruik.

- Hemodialyse

De dosis moet op het einde van elke dialyse toegediend worden via de terugkerende leiding van het hemodialyse apparaat.

De gebruikelijke aanvangsdosis is 1 µg per dialyse.

De maximale aanbevolen dosis is 6 µg per dialyse met een maximum van 12 µg per week.

2. KINDEREN

Capsules en druppels

- Renale osteodystrofie

De gebruikelijke aanvangsdosis ligt tussen 0,04 en 0,08 µg per kg gewicht, per dag.

Daarna wordt de onderhoudsdosis aangepast aan de biochemische parameters. Deze ligt over het algemeen tussen 0,25 en 1 µg per dag.

Kinderen blijken relatief hogere doses te verdragen dan volwassenen en kunnen soms de volledige dosis voor volwassenen nodig hebben.

- Profylaxe van renale osteodystrofie

Kinderen boven 20 kg: 0,5 tot 1 µg per dag.

Kinderen van minder dan 20 kg: 0,05 µg/kg/dag.

- Hypoparathyreoïdie en pseudohypoparathyreoïdie

De gebruikelijke aanvangsdosis ligt tussen 2 en 4 µg per dag.

De onderhoudsdosis, gebaseerd op de biochemische parameters ligt rond 1 µg per dag.

- Hypofosfatemische vitamine D resistente rachitis

De gebruikelijke aanvangsdosis ligt tussen 0,04 en 0,08 µg per kg gewicht per dag.

De onderhoudsdosis, gebaseerd op de biochemische parameters ligt tussen 1 en 6 µg per dag.

De behandeling wordt gewoonlijk geassocieerd met een fosfaat-supplement.

Bij geassocieerde alopecia ligt de dosis hoger: tot 8 µg per dag.

- Neonataal rachitisme (1-Alpha LEO 2 µg/ml druppels)

De gebruikelijke dosis is 2 tot 4 µg per dag.

4.3 Contra-indicaties

- Hypercalciëmie

- Hypermagnesiëmie

- Hyperfosfatemie (behalve deze gebonden aan hypoparathyreoïdieën)

- Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de hulpstoffen

Oplossing voor injectie:

- Niet gebruiken bij patiënten onder chronische hemodialyse met een zogenaamde tertiaire vorm van hyperparathyreoïdie (secundaire hyperparathyreoïdie met evolutie naar autonomie van de parathyreoïdfunctie)

- Gekende overgevoeligheid voor propyleenglycol

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gedurende de behandeling zijn zeer regelmatige controles van calciëmie en fosfatemie noodzakelijk (2-wekelijks gedurende de eerste 2 maanden). De creatinine-, magnesium en alkalische fosfataseplasma'spiegels dienen ook te worden gecontroleerd, evenals de calciurie bij normale nierfunctie.

In de volgende gevallen dienen de controles meer frequent te gebeuren:

- bij het vaststellen van de onderhoudsdosis
- bij het vaststellen van een reactie op de behandeling, zoals een vermindering van de alkalische fosfatasen of een duidelijke radiologische verbetering: de doses die noodzakelijk zijn voor het genezen van de beenderletsels moeten dan gewoonlijk verminderd worden
- bij gelijktijdige toediening van hartglycosiden (aangezien hypercalciëmie aanleiding kan geven tot arrhythmieën bij deze patiënten)
- bij i.v.- toediening van 1-Alpha LEO

Men neemt aan dat bij normale nierfunctie hypercalciëmie voorafgegaan wordt door een verhoogde calciurie. Deze laatste wordt momenteel op een betrouwbare wijze opgespoord door de verhouding Ca/urinaire creatinine, hetgeen de 24 uur-opvang van urine niet noodzakelijk maakt.

Hypercalciurie, in het bijzonder bij antecedent van renale lithiase, vormt een relatieve contra-indicatie.

In ieder geval moeten hypercalciëmie, hyperfosfatemie en hypercalciurie vermeden worden. Bij hypercalciëmie moet de behandeling stopgezet worden totdat de calcium serumspiegels weer normaal zijn (na ongeveer 1 week) en daarna hervat worden met een lagere dosis (de helft van de vorige dosis).

Bij patiënten behandeld met 1-Alpha LEO kan hypercalciëmie optreden. Om die reden moeten de patiënten over de klinische symptomen van hypercalciëmie geïnformeerd worden.

De eerste tekens van hypercalciëmie zijn polyurie, polydipsie, zwakheid, hoofdpijn, misselijkheid, droge mond, constipatie, spierpijn, pijn in de botten en metaalsmaak.

Om de fosfaatserumspiegel op een acceptabel niveau te houden mag een fosfaatbinder gebruikt worden bij patiënten met renale botandoening.

Een aantal patiënten onder chronische hemodialyse met langdurig bestaande secundaire hyperparathyreoïdie kunnen een neiging tot autonomie van de parathyreoïdfunctie vertonen (zogenaamde tertiaire hyperparathyreoïdie), bij deze patiënten kan de toediening van 1-Alpha LEO een bestaande hypercalciëmie in belangrijke mate verergeren of een latente hypercalciëmie manifest doen worden.

1-Alpha LEO i.v. mag niet toegediend worden aan patiënten met een gekende overgevoeligheid voor propyleenglycol.

Bij gebruik van te hoge doses 1-Alpha LEO zijn de risico's van hypervitaminose groter dan met vitamine D3 gezien het feit dat retrocontrolemechanismen van de productie van 1,25-dihydroxyvitamine D3 in "bypass" gezet worden. Het is noodzakelijk zorgvuldig de calciëmie te controleren bij patiënten met een courante vorm van osteoporose die ambulatorisch behandeld worden met alfacalcidol.

1-Alpha LEO druppels

Het product bevat sorbitol. Bij de aanbevolen dosis bij neonataal rachitisme (2 tot 4 µg per dag) wordt met 1-Alpha LEO druppels (2 µg/ml) 452 tot 904 mg sorbitol opgenomen.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met nierstenen.

Buiten het bereik van kinderen bewaren.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

- Zoals voor alle vetoplosbare vitamines kunnen colestyramine en colestipol de intestinale resorptie van 1-Alpha LEO verminderen. De patiënt moet dus verwittigd worden dat een zo lang mogelijke tussentijd tussen de twee medicaties gerespecteerd moet worden. Ook bij de toediening van vloeibare paraffine kan de intestinale resorptie van 1-Alpha LEO verminderd worden.

- Bij hypoparathyreoïdie kan gelijktijdige toediening van thiazide diuretica een hypercalciëmie veroorzaken.

Deze is van voorbijgaande aard en verdwijnt ofwel spontaan ofwel zal het stopzetten van de toediening van 1-Alpha LEO noodzakelijk zijn.

- Een gelijktijdige behandeling met fenobarbital en hydantoïnes (en waarschijnlijk ook met andere enzym-inducerende stoffen) kan de 25-hydroxylatie remmen en derhalve de omzetting van 1-Alpha LEO in zijn fysiologisch actieve metaboliet. Bijgevolg kan een hogere dosis noodzakelijk zijn.

- Corticoïden kunnen de werking van 1-Alpha LEO remmen.

- Gelijktijdige toediening van 1-Alpha LEO met digitalis glycosiden vereist een bijzondere controle van de calciëmie: bij hypercalciëmie kan het arytmoëen effect van hartglycosiden gepotentieerd worden.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Hypercalciëmie gedurende de zwangerschap kan foetale misvormingen veroorzaken zoals aortastenose, retinopathie, mentale of fysische retardatie. Hypercalciëmie bij de moeder kan ook een vermindering van de PTH-plasmaspiegels bij de neonatus veroorzaken met hypocalciëmie, tetanie en convulsies als gevolg.

Bij de mens staat de veiligheid van 1-Alpha LEO bij gebruik gedurende zwangerschap niet vast. Bijgevolg mag het slechts toegediend worden wanneer de risico's voor moeder en foetus bij onbehandelde hypoparathyreoïdie of hypofosfatemie het risico van een behandeling met 1-Alpha LEO overtreffen.

Lactatie: indien de behandeling voor de moeder noodzakelijk is moet de borstvoeding worden onderbroken. De overgang naar de moedermelk is niet gekend. Op grond van fysicochemische eigenschappen van 1-Alpha LEO is het waarschijnlijk dat overgang naar de moedermelk gebeurt en in elk geval kan overgang van bioactieve metabolieten verwacht worden.

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

1-Alpha heeft geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende gemelde ongewenste effecten zijn hypercalciëmie en verschillende huidreacties zoals rash.

Symptomen en tekenen die kunnen voorkomen in verband met hypercalciëmie zijn diarree, constipatie, nausea, braken, droge mond, metaalsmaak, hypercalciurie, polyurie, polydipsie, hoofdpijn, duizeligheid, verwarde toestand, myalgie, botpijn, onregelmatige hartslag, pruritus en moeheid. Langdurige hypercalciëmie kan leiden tot nefrocalcinose en verminderde nierfunctie.

Bij nierinsufficiëntie vormen hypercalciëmie en hyperfosfatemie de grootste risico's, waarbij verkalkingen van de weke weefsels kunnen ontstaan (cornea, conjunctiva, huid, vaten).

Bij hypoparathyreoïdie en hypofosfatemische vitamine D resistente rachitis met normale nierfunctie, bestaat er een risico van hypercalciëmie en hypercalciurie met nefrocalcinose. Dit ongewenste effect kan voorkomen worden door het stopzetten van de behandeling wanneer de calciurie 6 mg/kg/24 u overschrijdt.

Overdoseringssymptomen zijn deze van hypervitaminose D (zie rubriek 4.9 "Overdosering").

Gebaseerd op post-marketing gegevens is het totale rapporteringspercentage klein of zeer klein, zijnde ongeveer 1:10.000 patiënt behandelingsjaren.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Hypercalciëmie
Hyperfosfatemie

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Pruritus
Rash
Urticaria

Nier- en urinewegaandoeningen:

Nefrocalcinose
Verminderde nierfunctie

4.9 Overdosering

De tekenen van overdosering zijn verbonden aan hypercalciëmie en omvatten een algemeen gevoel van vermoeidheid, slaperigheid, hoofdpijn, anorexia, droge mond, dehydratie, polydipsie, polyurie, metaalachtige smaak, nausea, braken, obstipatie of diarree, ataxia, exantheem, hypotonie (bij de zuigeling), spierpijn, beenderpijn en prikkelbaarheid.

Latere tekenen zijn rhinorroe, pruritus, nefrocalcinose en vermindering van de renale functie met polyurie, nycturie, polydipsie, hypostenurie en proteinurie, osteoporose bij volwassenen en groeiretardatie bij kinderen, gewichtsverlies, anemie, verkalkingen van de conjunctiva, fotofobie, metastatische verkalkingen, pancreatitis, veralgemeende vaatverkalkingen, convulsies.

Om overdosering te vermijden is het noodzakelijk de calciumplasmaconcentraties tussen 9 en 10 mg/dl (4,5 tot 5 mEq/l) te houden. Bij ernstige hypercalciëmie is hospitalisatie noodzakelijk.

De behandeling bestaat in het stopzetten van de toediening van 1-Alpha LEO en van de eventuele calciumsupplementen. In ernstige gevallen van hypercalciëmie zullen ondersteunende maatregelen moeten genomen worden: hou de patiënt goed gehydrateerd door bvb infuus van een zoutoplossing (gedwongen diurese), meet elektrolyten, calcium en nierfunctie index, schatting van de electrocardiografische afwijkingen, vooral bij patiënten behandeld met digitalis. Indien noodzakelijk moet de behandeling met corticosteroïden, lisdiuretica, bifosfonaten, calcitonine en eventueel hemodialyse met laag calcium gehalte in acht genomen worden.

Bij acute intoxicatie na massieve orale inname moet een maagspoeling uitgevoerd worden of het braken geïnduceerd worden indien de inname recent is.

Indien het product zich niet meer in de maag bevindt kan de toediening van paraffine olie de fecale eliminatie bevorderen. Wanneer de normocalciëmie bereikt is zal de behandeling voortgezet worden, zo nodig met een lagere posologie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Vitamine D analogen
ATC Code: A11CC03

1-Alpha LEO (1-alfa-hydroxyvitamine D3) wordt in het organisme omgezet in de biologisch actieve vorm van vitamine D3, nl. 1,25-dihydroxyvitamine D3.

Onder normale omstandigheden wordt vitamine D3 in de lever in 25-hydroxyvitamine D3 omgezet, dat kwantitatief de belangrijkste metabooliet is die circuleert. De verdere activering naar 1,25- dihydroxy vitamine D3 gebeurt in de nieren.

1,25-dihydroxy vitamine D3 is de fysiologisch meest actieve vorm van vitamine D.

Het stimuleert de intestinale calcium- en fosfaatabsorptie en speelt een essentiële rol bij de regulatie van botmineralisatie, stimuleert de calcium tubulaire reabsorptie in de nieren en remt de secretie van parathormoon (PTH) af.

De 25-hydroxylatie van vitamine D wordt zelden verstoord, daarentegen wordt de 1-alfa-hydroxylering, onder controle van PTH-, calcium- en fosfaatspiegels en waarschijnlijk 1,25-dihydroxy vitamine D spiegels veel vaker verstoord. Aandoeningen waarbij 1-hydroxylatie verstoord is, leiden tot intestinale malabsorptie van calcium en daardoor tot hypocalcemie, hyperparathyreoïdie en uiteindelijk tot osteodystrofie.

1-Alpha LEO bezit al een hydroxylgroep in positie 1 en wordt onmiddellijk in de 1,25-dihydroxy vitamine D omgezet, zelfs wanneer de renale 1-hydroxylatie inactief is en wanneer een behandeling met vitamine D weinig of geen effect heeft op het fosfaat- en calciummetabolisme.

Retrocontrole-mechanismen van 1-hydroxylatie in de nieren en dus circulerende spiegels van 1,25-dihydroxy vitamine D3 worden in "bypass" gezet.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na orale toediening wordt 1-Alpha LEO snel en volledig geabsorbeerd wanneer de lipiden-absorptie normaal is.

Het aantal studies na I.V.-toediening is beperkt maar er wordt getoond dat intraveneuze toediening van 1-Alpha LEO gevolgd wordt door een stijging van de spiegels van 1,25-dihydroxy vitamine D die reeds tijdens de eerste uren na toediening kan worden aangetoond.

Op grond van fysico-chemische eigenschappen van 1-Alpha LEO is het waarschijnlijk dat overgang naar de moedermelk gebeurt en in elk geval kan overgang van bioactieve metaboolieten verwacht worden.

Na absorptie wordt het gebonden aan chylomicrons in de lymfe en daarna aan een specifiek globuline (vitamine D binding proteïne) in het plasma.

Met de huidige kennis is het niet geweten of 1-Alpha LEO doordringt in de moedermelk.

In normale omstandigheden ondergaat 1,25-dihydroxyvitamine D een bijkomende hydroxylatie in positie 24 met vorming van 1,24,25-trihydroxyvitamine D. Alhoewel al de metaboolieten van vitamine D nog niet geïdentificeerd werden, wordt aangenomen dat de hepatische microsomiale enzymen bij de verdere biotransformatie van gehydroxyleerde metaboolieten van vitamine D tussenkomen.

De producten van biotransformatie worden voornamelijk in de feces via de gal uitgescheiden.

Na eenmalige orale of intraveneuze toediening van radioactieve 1,25-hydroxy vitamine D wordt 19 % tot 41 % van de radioactiviteit in de urine teruggevonden na 6 à 10 dagen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen gegevens bezorgd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsules 0,25 µg:

Sesamolie, All-rac- α -tocopherol, Glycerol, Kaliumsorbaat, Titanium dioxide, Gelatine

Capsules 1 µg:

Sesamolie, All-rac- α -tocopherol, Glycerol, Kaliumsorbaat, Zwarte ijzeroxide (E172), Rode ijzeroxide (E172), Gelatine

Druppels:

Macrogolglycerolhydroxystearaat, Citroenzuur, Natriumcitraat, Sorbitol, All-rac- α -tocopherol, Methylparahydroxybenzoaat, Ethanol, Gezuiverd water

Oplossing voor injectie:

Citroenzuur, Ethanol, Natriumcitraat, Propyleenglycol, Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

1-Alpha LEO 2 µg/ml druppels voor oraal gebruik, oplossing kunnen niet verdund worden met water.

1-Alpha LEO I.V. 1 µg/0,5 ml, oplossing voor injectie dient steeds toegediend te worden in een lijn zo dicht mogelijk bij de patiënt gezien het risico van absorptie van alfacalcidol door plastic.

6.3 Houdbaarheid

1-Alpha LEO 0,25 µg capsules, zacht: 2 jaar

1-Alpha LEO 1 µg capsules, zacht: 2 jaar

1-Alpha LEO 2 µg/ml druppels voor oraal gebruik, oplossing: 3 jaar

1-Alpha LEO I.V. 1 µg/0,5 ml, oplossing voor injectie: 3 jaar

1-Alpha LEO 2 µg/ml druppels voor oraal gebruik, oplossing:

Houdbaarheid na eerste opening en bewaard in de koelkast (2°C-8°C): 28 dagen

6.4 Speciale voorzorgmaatregelen bij bewaren

De capsules bij kamertemperatuur (15°C - 25°C) bewaren.

De druppels bewaren in de koelkast (2°C-8°C) en in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

De oplossing voor injectie bewaren in de koelkast (2°C - 8°C) en de ampullen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

- Capsules 0,25 µg:

Verpakking van 30 en 50 capsules in een aluminium/PVC blisterverpakking met polyamide/aluminium folie

- Capsules 1 µg:

Verpakking van 30, 50 en 100 capsules in een aluminium/PVC blisterverpakking met polyamide/aluminium folie.

- Druppels 2 µg/ml:

Flesje van 10 ml - 1 druppel = 0,1 µg

- Oplossing voor injectie 1 µg:

Doos van 10 ampullen met 0,5 ml

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

LEO PHARMA N.V./S.A.

Duwijckstraat 17

B-2500 LIER

België

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

1-Alpha LEO 0,25 µg capsules, zacht: BE118456

1-Alpha LEO 1 µg capsules, zacht: BE233834

1-Alpha LEO 2 µg/ml druppels voor oraal gebruik, oplossing: BE159187

1-Alpha LEO I.V. 1 µg/0,5 ml, oplossing voor injectie: BE164595

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

	Eerste vergunning	Laatste vergunning
1-Alpha LEO 0,25 µg, capsules, zacht	01/12/1981	30/05/2005
1-Alpha LEO 1 µg capsules, zacht	01/07/2002	30/05/2005
1-Alpha LEO 2 µg/ml druppels voor oraal gebruik, oplossing	03/09/1992	30/05/2005
1-Alpha LEO I.V. 1 µg/0,5 ml, oplossing voor injectie	22/12/1993	30/05/2005

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de SKP: november 2011

Datum van goedkeuring van de SKP: 12/2012