

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Holoclar 79.000 - 316.000 celler/cm<sup>2</sup> vævskultur, levende.

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

### **2.1 Generel beskrivelse**

Ex vivo-ekspanderede autologe, humane corneaepitelceller indeholdende stamceller.

### **2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensætning**

Holoclar består af en gennemsigtig, rund skive med 300.000 til 1.200.000 levedygtige, autologe, humane corneaepitelceller (79.000-316.000 celler/cm<sup>2</sup>), herunder gennemsnitligt 3,5 % (0,4-16 %) limbale stamceller, og stamcelle-afledte forbigående forstærkende og terminalt differentierede celler, fæstnet til et understøttende fibrinlag på 2,2 cm i diameter og opbevaret i transportmediet.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Vævskultur, levende.

Gennemsigtig, rund skive.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling af voksne patienter med moderat til alvorlig limbal stamcellemangel (defineret ved tilstedeværelsen af overfladisk neovaskularisering af cornea i mindst to corneakvadranter med implicering af den centrale del af cornea og alvorligt nedsat syn), unilateralt og bilateralt, forårsaget af fysiske eller kemiske okulære forbrændinger. Mindst 1 - 2 mm<sup>2</sup> af ubeskadiget limbus er nødvendig til en biopsi.

### **4.2 Dosering og administration**

Dette lægemiddel er kun beregnet til autolog brug.

Holoclar skal administreres af en korrekt uddannet og kvalificeret kirurg og er begrænset til brug på hospitalet.

#### Dosering:

Mængden af celler, der skal administreres, afhænger af størrelsen (overflade i cm<sup>2</sup>) på corneas overflade.

Hvert Holoclar-præparat indeholder en individuel behandlingsdosis med et tilstrækkeligt antal celler til at dække hele corneas overflade. Den anbefalede dosis Holoclar er 79.000 - 316.000 celler/cm<sup>2</sup>, svarende til 1 cm<sup>2</sup> produkt/cm<sup>2</sup> defekt. Hvert Holoclar-præparat er beregnet til en enkelt behandling. Behandlingen kan gentages, hvis den behandlende læge anser det nødvendigt.

Administrationen skal efterfølges af en passende antibiotika- og antiinflammatorisk behandlingsplan, som anbefalet af lægen (se pkt. 4.4).

### *Særlig population*

#### *Ældre*

Data for anvendelsen af Holoclartil den ældre population er begrænsede. Der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering (se pkt. 4.8 og 5.1).

#### *Nedsat lever- og nyrefunktion*

Der foreligger ingen data vedrørende brugen af Holoclar hos patienter med nedsat lever- og nyrefunktion.

#### *Pædiatrisk population*

Holoclar's sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen 0 til 18 år er endnu ikke klarlagt, men de nuværende data er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1. Der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

### Administration

Til implantation.

Udførlige, tekniske oplysninger om procedurerne, der er forbundet med anvendelsen af Holoclar, er at finde i undervisningsmanualen.

### *Biopsi*

Til fremstillingen af Holoclar er en biopsi på 1 - 2 mm<sup>2</sup> ubeskadiget limbus nødvendig. Biopsien udføres vha. topisk anæstesi. Øjets overflade skylles med en steril, balanceret saltvandopløsning til øjenskylning efterfulgt af adskillelse af conjunctiva fra limbus for at eksponere corneas prøvetagningssted. Der laves en incision på 2 x 2 mm for at fjerne biopsien. Biopsien anbringes i det sterile prøveglas, der indeholder transportmediet. Fremstilleren skal modtage biopsien inden for 24 timer efter prøvetagningen.

### Behandling efter biopsien

Efter biopsien skal der gives en passende profylakse i form af en antibiotisk behandling.

I visse tilfælde kan det være muligt, at patientens limbale kildestamceller ikke ekspanderes eller at frigørelseskriterierne ikke opfyldes pga. ringe biopsikvalitet, patientkarakteristika eller fremstillingsfejl. Derfor kan det ske, at Holoclar ikke kan anvendes. Kirurgen vil blive informeret så tidligt som muligt i forløbet og skal derfor vælge en alternativ behandling for patienten.

### *Implantation*

Holoclar er kun beregnet til anvendelse ved autolog limbal stamcelleregenerering på linje med den godkendte terapeutiske indikation og skal administreres under aseptiske forhold i forbindelse med limbalperitomi, mobilisering af conjunctiva og excision af corneasfibrovaskulære væv ved klargøring af det defekte lag. Dernæst tilpasses implantatet under den mobiliserede conjunctiva. Implantatets overskydende stykke skæres væk og kanten dækkes med conjunctiva med 2 til 3 sting (suturer) af vikryl eller silke 8/0 for at kunne danne en fysisk lukning af læsionen og for at fastgøre implantatet. Øjenlågene holdes lukkede over implantatet med et steri-strip-tape.

Holoclar implanteres generelt under topisk retrobulbær eller parabolbær anæstesi. Andre anæstesiologiske procedurer kan følges efter kirurgens skøn.

### Post-operativ behandling

Efter implantationen skal der gives en passende topisk og systemisk antiinflammatorisk- og profylaktisk antibiotisk behandling.

Det følgende regime anbefales: Der skal administreres tablet doxycyclin 100 mg to gange dagligt (eller amoxicillin 500 mg to gange dagligt) og prednison oralt med en daglig dosis på 0,5 mg/kg (til en maksimal dosis på 25 mg) pr. dag fra dagen for indgrebet i 2 uger. Efter 2 uger skal administrationen af det systemiske antibiotikum seponeres og den daglige dosis prednison nedtrappes til 0,25 mg/kg (maksimalt 12,5 mg) pr. dag i 1 uge, til 0,125 mg/kg (maksimalt 5,0 mg) pr. dag i den efterfølgende uge og dernæst seponeres.

To uger efter indgrebet skal en topisk kortikosteroid behandling påbegyndes med dexamethason-øjendråber uden konserveringsmiddel 0,1 %, 1 dråbe tre gange om dagen i 2 uger, som dernæst reduceres til 1 dråbe to gange dagligt i 1 uge og 1 dråbe én gang dagligt i yderligere en uge. Det topiske kortikosteroid kan fortsættes ved persistent okulær inflammation.

Implantationen skal efterfølges af en passende overvågningsplan.

For instruktioner om klargøring og håndtering af Holoclar se pkt. 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller over for bovint serum og murine 3T3-J2 celler.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Generelt

Holoclar er et autologt produkt og må under ingen omstændigheder administreres til andre end donorpatienten.

Holoclar indeholder letalt bestrålede murine 3T3-fibroblastceller og kan indeholde spor af føtaltbovint serum. Patienter med kendt overfølsomhed over for mus eller føtaltbovint serum må ikke behandles (se pkt. 4.3).

Holoclar kan indeholde potentielt inficeret biologisk materiale. Risikoen betragtes imidlertid som lav og er kontrolleret i fremstillingen.

#### Forsigtighedsregler vedrørende brugen

Samtidige fejlplacerede øjenlåg, ardannelse på conjunctiva med forkortelse af fornix, anæstetiskcornea og/eller conjunctiva eller alvorlig hypæstesi, pterygium og ekstremt tørre øjne er mulige komplikationsfaktorer. Når det er muligt, skal samtidige øjenproblemer korrigeres før implantation af Holoclar.

Implantation hos patienter med akut okulær inflammation eller infektioner skal udsættes, indtil der er blevet dokumenteret bedring, da inflammation kan kompromittere behandlingssuccesen.

Proceduren med administration af Holoclar omfatter anvendelsen af antibiotika og kortikosteroider (se pkt. 4.2). Lægen bedes konsultere disse lægemidlers produktresuméer for relevante sikkerhedsoplysninger.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Øjendråber, der indeholder benzalkoniumchlorid og/eller andre konserveringsmidler, skal undgås. Benzalkoniumchlorid (samt andre kvaternære ammoniumforbindelser) er cytotoxiske og øjendråber med dette konserveringsmiddel kan beskadige netop regenereret corneaepitel. Andre cytotoxiske midler skal undgås.

Der er ikke blevet indberettet om interaktioner mellem Holoclar og post-biopsi/post-operativ behandling anbefalet i pkt. 4.2.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

##### Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af Holoclar til gravide kvinder.

Data fra dyrestudier er utilstrækkelige hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt 5.3).

Som en sikkerhedsforanstaltning, i betragtning af kravet til post-operativ farmakologisk behandling, bør Holoclar undgås under graviditeten.

##### Amning

Som en sikkerhedsforanstaltning anbefales Holoclar ikke til implantation under amning.

##### Fertilitet:

Der foreligger ingen kliniske data vedrørende Holoclars virkning på fertiliteten.

#### 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Holoclar påvirker i væsentlig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner på grund af indgrebet i forbindelse med implantationen. Derfor skal det at føre motorkøretøj og betjene maskiner efter behandling med Holoclar begrænses, og patienterne skal følge deres behandlende læges råd.

#### 4.8 Bivirkninger

##### Oversigt over sikkerhedsprofilen

De mest alvorlige bivirkninger er perforering af cornea og ulcerativkeratitis, som kan opstå inden for 3 måneder fra implantationen med Holoclar og er relateret til instabilitet af corneaepitelet og vasovagal synkope, der opstår på første dag efter indgrebet pga. smerter i øjet. De mest almindelige bivirkninger er øjenlidelser. Den hyppigst forekommende bivirkning relateret til indgrebet var blødning i conjunctiva (5 %), som oftest forekommer på den første dag efter indgrebet, og har en tendens til at være let i intensitet og forsvinder efter nogle få dage uden behandling.

##### Tablet over bivirkninger

Bivirkninger indberettet hos patienter, der har fået implanteret Holoclar, er anført i tabellen. De følgende kategorier anvendes til at anføre bivirkningerne efter hyppighed: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjældent ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjældent ( $< 1/10.000$ ) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed
Infektioner og parasitære sygdomme	Corneainfektion	Ikke almindelig
Nervesystemet	Vasogalsynkope	Ikke almindelig
Øjne	Blepharitis	Meget almindelig
	Blødning i conjunctiva, blødning i øjet, corneaepiteldefekt, smerter	Almindelig

	i øjet, glaukom/øget intraokulært tryk, ulcerativkeratitis	
	Conjunctivaladhæsion, conjunctivalhyperæmi, ødemi cornea, perforation af cornea, øjenirritation, fotofobi.	Ikkealmindelig
Hudogs subkutane væv	Subkutanblødning	Ikkealmindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Metaplasia af implantatet	Ikkealmindelig
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Suturruptur	Ikkealmindelig

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Blepharitis (10,5 %) og corneaepiteldefekt (3,5 %) var de mest almindelige, individuelle bivirkninger, der ikke var relateret til indgrebet. Glaukom (3,5 %) var den hyppigste bivirkning forbundet med kortikosteroidbehandlingen (se pkt. 4.2 og 4.4). Indberetninger af glaukom omfattede bivirkninger af intraokulært tryk.

#### Pædiatrisk population

Der foreligger ingen oplysninger om Holoclars sikkerhed hos børn op til 7 år og kun begrænsede oplysninger hos patienter i alderen 8-17 år. Hos de pædiatriske patienter, der var inkluderet i studierne HLSTM01 (13, 14 og 16 år) og HLSTM02 (8 og 14 år), var bivirkningsprofilen ikke anderledes end for den voksne population.

#### Ældre

Der er kun begrænsede oplysninger om ældre (n=12, >65 år) og meget ældre (n= 2, 75-84 år) patienter.

#### Indberetning om formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V\\*](#).

## **4.9 Overdosering**

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Ophthalmologica, andre ophthalmologiske midler, ATC-kode: S01XA19

#### Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Holoclar's virkningsmekanisme er udskiftningen af corneaepitel og mistedelimbale stamceller hos patienter, i hvilke limbus er blevet ødelagt pga. okulære forbrændinger. Under den corneale reparationsproces er de administrerede stamceller beregnet til delvist at formere sig, differentiere og migrere for herved at regenerere corneaepitel og delvist at opbevare et reservoir af stamceller, der fortsat kan regenerere corneaepitelet.

Der er ikke blevet udført konventionelle farmakodynamiske studier for Holoclar.

### Klinisk virkning og sikkerhed

Lægemidlets virkning blev evalueret i et multi-center, case-serie, ikke-kontrolleret, retrospekt kohortestudie hos 106 patienter (HLSTM01-studiet) af begge køn, der blev behandlet for tilstedeværelsen af en moderat til alvorlig limbal stamcellemangel (LSCD). Moderat til alvorlig LSCD blev defineret i henhold til en invasion på mindst to kvadranter af corneaoverfladen af overfladiske nye kar. Der var i alt 104 patienter mellem 13 og 79 år (gennemsnitsalder 46,8 år) inkluderet i den primære efficacyanalyse. På tidspunktet for produktadministrationen var middelvarigheden for tilstanden siden skaden 18 år (median 10 år), 99 % af patienterne havde corneauklarhed og 90 % af dem havde en alvorlig synssvækkelse (1/10 eller mindre på Snellen-tavlen). Indgrebets succes blev evalueret baseret på tilstedeværelsen af et stabilt corneaepitel (dvs. fravær af epiteldefekter) uden signifikant recidiv af neovaskularisering (højst en kvadrant uden implicering af den centrale del af cornea) 12 måneder efter indgrebet. Der blev indberettet i alt 75 (72,1 %) behandlinger med et vellykket resultat. Disse resultater blev bekræftet i en sensitivitetanalyse, hvor overfladiskneovaskularisering blev evalueret af en uafhængig sagkyndig fra blindede fotografier af patientens øjne taget før og efter Holoclar-implantationen.

Yderligere klinisk relevante parametre blev evalueret som sekundære efficacyvurderinger.

Procentdelen af patienter med symptomer (smerter, brænden eller fotofobi) blev reduceret signifikant fra før indgrebet (40 patienter med mindst ét symptom; 38,5 %) til et år efter indgrebet (12 patienter; 11,5 %).

Enoghalvtreds patienter (49,0 %) fik en forbedring af synet på mindst én hellinje på Snellen-tavlen (eller én kategori i de alvorligt svækkede tilfælde). Procentdelen af patienter med forbedring i synet var højere blandt dem uden ar på det cornealestroma (15/18 patienter; 83,3 %) end dem med ardannelser (36/81 patienter; 44,4 %). Da kategoriske værdier for synsstyrke blev konverteret til LogMAR (logaritmen for den minimale opløsningsvinkel), oplevede 47 % patienter (40 over 85 med ikke-manglende værdier) en forbedring, der var lig med eller større end 3 Snellen-tavle-ækvivalenter.

Syvoghalvtreds patienter fik keratoplastik efter anvendelsen af produktet med en succesrate på 42,1 % (N=24) ét år efter corneatransplantation (dvs. med et stabilt corneaepitel uden signifikant recidiv af neovaskularisering).

### Ældre

HLSTM01-studiet tilmeldte i alt syv patienter (6,7 % af studiepopulationen) med en alder ved baseline på 65 år eller derover, og syv yderligere patienter (24,1 %) blev inkluderet i HLSTM02. Selvom studierne var begrænsede mht. antallet af forsøgspersoner, viste data fra begge studier en succesrate på omkring 70 % af de behandlede patienter hos den ældre population. Dette efficacyniveau ligner det, der blev observeret hos de behandlede patienter generelt.

### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Holoclar i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population i behandlingen af limbal stamcellemangel på grund af okulære forbrændinger (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”. Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Produktet implanteres lokalt.

Typen af- og den beregnede kliniske anvendelse af Holoclar er således, at konventionelle farmakokinetiske studier om absorption, biotransformation og elimination ikke er relevante. Immunhistokemisk analyse af cornea taget fra patienters corneatransplantation efter Holoclar-behandling viste, at de transplanterede stamceller etablerer et normalt lag af stratificeret corneaepitel, som ikke migrerer eller invaderer basale okulære strukturer.

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Præ-kliniske sikkerhedsdata var begrænset til *in vitro*-testning af tumorigenitet af humane, autologe cellekulturer. Disse tests omfattede cellekaryotype, cellevækst i blødt agar og vækstfaktorafhængig proliferation. *In vitro*-studier har ikke vist tegn på forankringsuafhængig vækst, der er indikativ for tumorigent potentiale.

Holoclar's sikkerhed er påvist i resultaterne, der blev opnået fra de to retrospektive kliniske studier.

Konventionelle, ikke-kliniske, reproduktive og udviklingsmæssige toksicitetsstudier betragtes ikke som relevante på grund af typen af og den beregnede kliniske anvendelse af det autologe produkt.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Transportmedium (Dulbecco's Modified Eagles-medium suppleret med L-glutamin).  
Understøttende fibrinlag.

### **6.2 Uforlideligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder med Holoclar, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler i perioden efter indgrebet, før corneaepitelets integritet er helt genoprettet. Undtagelser omfatter ikke-topiske antibiotika for profylakse og kortikosteroider i perioden umiddelbart efter indgrebet.

### **6.3 Opbevaringstid**

36 timer.

Holoclar skal anvendes senest 15 minutter efter åbning af den primære beholder.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer mellem 15 °C – 25 °C

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses

Må ikke bestråles (f.eks. med røntgen)

Må ikke steriliseres.

Hold den primære beholder af stål forsvarligt lukket for at beskytte indholdet mod bakteriel-, fungal- og viral kontaminering.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser og specielt udstyr til anvendelse, administration eller implantation**

Holoclar leveres som en individuel behandlingsdosis indeholdt i en beholder med skruelåg. Hver beholder indeholder 3,8 cm<sup>2</sup> autologt humant corneaepitel fastgjort på et fibrin underlag og dækket af transportmedium.



Beholderen placeres i en sekundær plastbeholder, som dernæst anbringes i en forseglet, steril plastpose. Til sidst anbringes den forseglede pose i en usteril, termisk isoleret transportkasse til organtransport med en termisk måler. Endelig anbringes den termisk isolerede kasse i en lukket forseglet pose til transport.

## **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Holoclar er kun beregnet til autolog anvendelse. Før implantationen skal patientens navn omhyggeligt kontrolleres i forhold til patient-/donoridentifikationen på forsendelsesdokumenterne og produktbeholderen.

Enhver rysten, invertering eller anden mekanisk belastning af Holoclar-beholderen skal undgås.

Se undervisningsmaterialet for yderligere information.

Holoclar må ikke steriliseres. Beholderen og lukningen skal omhyggeligt inspiceres visuelt for tegn på afvigelser. Hvis Holoclars primære beholder er beskadiget, produktets visuelle udseende er påvirket eller synlige partikler identificeres, må produktet ikke anvendes og skal returneres til fremstilleren. Hvis den målte temperatur i den isolerede kasse afviger fra opbevaringsbetingelserne, kontaktes fremstilleren.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal returneres til fremstilleren.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

ChiesiFarmaceutici SPA,  
Via Palermo 26/A,  
43122, Parma,  
Italien  
Telefon: +3905212791  
Fax: +390521 774468  
E-mail: info@chiesigroup.com

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/14/987/001

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 17/02/2015

Dato for seneste fornyelse: 11/12/2017

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

<{MM/ÅÅÅÅ}>

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER**

## **A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

Holostem Terapie Avanzate S.R.L.  
Via Glauco Gottardi,100, Modena, 41100, Italien

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Holostem Terapie Avanzate S.R.L.  
Via Glauco Gottardi,100, Modena, 41100, Italien

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### **• Periodiske, opdateredesikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastat i artikel 107c, tykke 7, i direktiv 2001/83/EF og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

### **• Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Følgende yderligere risikominimeringsforanstaltninger er nødvendige for den sikre og effektive anvendelse af præparatet:

Undervisningsmaterialet til sundhedspersonalet skal give oplysninger om den korrekte anvendelse af præparatet og skal for at minimere risici omfatte følgende væsentlige elementer:

- Udvalgelse af patienter
- Sporbarhed af patienter og brug af identifikatorer
- Biopsi, implantat og opfølgingsbehandling
- Kontraindiceret brug af øjendråber, der indeholder benzalkoniumchlorid
- Risiko for glaukom og blepharitis
- Opmuntring af optagelse i registret
- Indberetning af formodede bivirkninger

Undervisningsmaterialet skal også inkludere både en undervisningsmanual og et undervisningsprogram, som vil omfatte verificering af lægers forståelse af den givne undervisning.

Undervisningsmaterialet for patienter og/eller plejere skal omfatte følgende væsentlige elementer:

- Kontraindiceret brug af øjendråber, der indeholder benzalkoniumchlorid
- Bivirkninger ved behandling efter transplantation med antibiotika og kortikosteroider
- Informere patienter om registret
- Indberetning af formodede bivirkninger

**E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER**

Dette er en betinget markedsføringstilladelse, og i henhold til artikel 14, stk.7, i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Multinationalt, multicenter, prospektivt, åbent, ukontrolleret interventionsstudie (HLSTM03), som vurderer virkningen og sikkerheden af transplantation af autologe, dyrkede limbal stamceller for regenerering af corneapitel hos patienter med limbal stamcellemangel forårsaget af okulære forbrændinger	Endelig KSR, december 2020

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****LUKKET FORSEGLET POSE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Holoclar 79.000 - 316.000 celler/cm<sup>2</sup> vævskultur, levende.

Ex vivo-ekspanderede autologe, humane corneaepitelceller indeholdende stamceller.

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Dette lægemiddel indeholder celler af human oprindelse.

Holoclar består af en gennemsigtig, rund skive med 300.000 til 1.200.000 levedygtige, autologe, humane corneaepitelceller (79.000-316.000 celler/cm<sup>2</sup>), herunder gennemsnitligt 3,5 % (0,4-16 %) limbale stamceller, og stamcelleafledte forbigående forstærkende og terminalt differentierede celler, fæstnet til et understøttende fibrinlag på 2,2 cm i diameter og opbevaret i transportmediet.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Transportmedium (Dulbecco's Modified Eagles Medium suppleret med L-glutamin).

Understøttende fibrinlag.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Vævskultur, levende.

Hver beholder indeholder 3,8 cm<sup>2</sup> autologt humant corneaepitel fastgjort på et fibrint underlag og dækket af transportmedium.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Kun til engangsbrug.

Læs indlægssedlen inden brug.

Til implantation.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Potentielt inficeret biologisk materiale.

Håndtér med forsigtighed og undgå enhver rysten, invertering eller anden mekanisk belastning.

Udelukkende til autolog anvendelse.

**8. UDLØBSDATO**

EXP: Dag/måned/år

Klokken: Time/minut (CET)

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares mellem 15 °C – 25 °C

Hold den primære beholder af stål tæt tillukket for at beskytte indholdet mod bakteriel-, fungal- og viral kontaminering.

Må ikke nedfryses

Må ikke steriliseres

Må ikke bestråles (f.eks. med røntgen)

Hver batch sendes i en temperaturkontrolleret termisk isoleret transportkasse til organtransplantation.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal returneres til fremstilleren.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Chiesi Farmaceutici S.P.A, Via Palermo 26/A 43122 Parma, Italien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/14/987/001

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER**

Batch

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

**17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**



<Ikke relevant.>

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

<Ikke relevant.>

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****PLASTPOSE (TERTIÆR)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Holoclar 79.000 - 316.000 celler/cm<sup>2</sup> vævskultur, levende.

Ex vivo-ekspanderede autologe, humane corneaepitelceller indeholdende stamceller.

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Dette lægemiddel indeholder celler af human oprindelse.

Holoclar består af en gennemsigtig, rund skive med 300.000 til 1.200.000 levedygtige, autologe, humane corneaepitelceller (79.000-316.000 celler/cm<sup>2</sup>), herunder gennemsnitligt 3,5 % (0,4-16 %) limbale stamceller, og stamcelleafledte forbigående forstærkende og terminalt differentierede celler, fæstnet til et understøttende fibrinlag på 2,2 cm i diameter og opbevaret i transportmediet.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Transportmedium (Dulbecco's Modified Eagles-medium suppleret med L-glutamin).

Understøttende fibrinlag.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Vævskultur, levende.

Hver beholder indeholder 3,8 cm<sup>2</sup> autologt humant corneaepitel fastgjort på et fibrint underlag og dækket af transportmedium.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Kun til engangsbrug.

Læs indlægssedlen inden brug.

Til implantation.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Potentielt inficeret biologisk materiale.

Håndtér med forsigtighed og undgå enhver rysten, invertering eller anden mekanisk belastning.

Udelukkende til autolog anvendelse.

**8. UDLØBSDATO**

EXP: Dag/måned/år

Klokken: Time/minut (CET)

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares mellem 15 °C - 25 °C

Hold den primære beholder af stål tæt tillukket for at beskytte indholdet mod bakteriel-, fungal- og viral kontaminering

Må ikke nedfryses

Må ikke steriliseres

Må ikke bestråles (f.eks. med røntgen)

Hver batch sendes i en temperaturkontrolleret termisk isoleret transportkasse til organtransplantation.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal returneres til fremstilleren.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Chiesi Farmaceutici S.P.A, Via Palermo 26/A 43122 Parma, Italien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/14/987/001

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER**

Batch

Patientens fornavn og efternavn:

Patientens fødselsdato:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

**17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

<Ikke relevant.>

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

<Ikke relevant.>

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**BEHOLDER MED SKRUELÅG**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Holoclar

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

DATO:

KLOKKESLÆT: (Tidszone)

**4. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER**

Batch

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

**6. ANDET**

M.A.H: CHIESI FARMACEUTICI S.P.A

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til patienten

### Holoclar 79.000 - 316.000 celler/cm<sup>2</sup>vævskultur, levende.

Ex vivo-ekspanderede, autologe, humane corneapitelceller indeholdende stamceller.

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg kirurgen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt kirurgen, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

### Oversigt over indlægssedlen

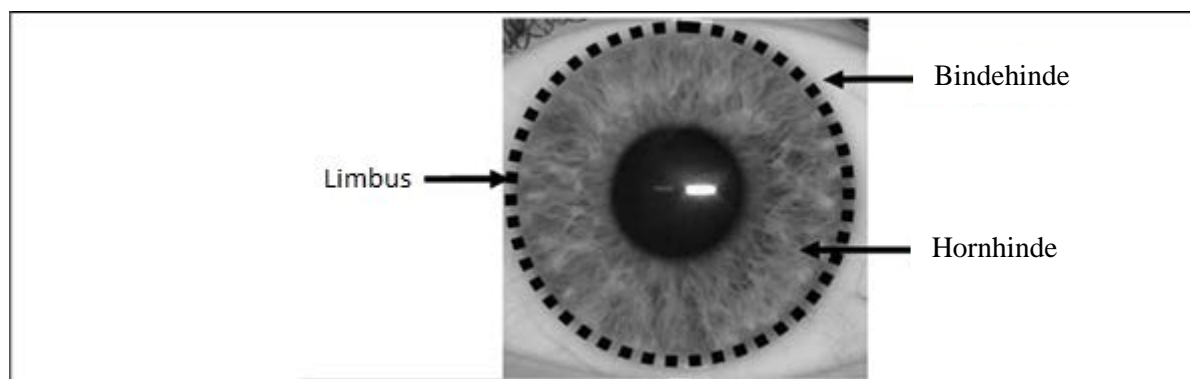
1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Holoclar
3. Sådan får du Holoclar
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### 1. Virkning og anvendelse

Holoclar er et lægemiddel, der anvendes til at udskifte beskadigede celler i hornhinden (det klare lag, der dækker den farvede iris foran i øjet), herunder limbale celler, som normalt hjælper med at holde dit øje raskt.

Holoclar består af et lag af dine celler, som er blevet dyrket (ex vivo-ekspanderet) fra en prøve limbale celler, der blev taget fra dit øje ved et lille kirurgisk indgreb, som kaldes en biopsi. Hvert Holoclar-præparat fremstilles individuelt og er kun beregnet til en enkelt behandling, selvom behandlinger kan gentages. Cellerne, der anvendes til at fremstille Holoclar, er kendt som autologe, limbale celler.

- **Autolog** betyder, at det er dine egne celler.
- **Limbus** er en del af øjet. Det er kanten, der omkranser den farvede midte (iris) i øjet. Billedet viser, hvor limbus befinder sig i øjet.
- Limbus indeholder **limbale celler**, som normalt hjælper med til at bevare øjets sundhed og nogle af disse er **stamceller**, som kan generere nye celler. Disse nye celler kan erstatte de beskadigede celler i øjet.



Holoclar implanteres for at reparere øjets beskadigede overflade hos voksne. Når øjet er svært beskadiget af fysiske eller kemiske forbrændinger, kan der opstå en hel del ardannelse, og limbus kan blive beskadiget. Beskadigelse af limbus standser normal heling, hvilket betyder, at beskadigelsen af dit øje aldrig helt kan repareres.

Ved at tage nogle raskelimbale celler, dyrkes et nyt lag raskt væv i laboratoriet på et understøttende fibrinlag, som er en proteinstruktur. En kirurg implanterer dernæst dette vævslag i den beskadigede hornhinde, som hjælper dit øje med at hele normalt.

## **2. Det skal du vide, før du begynder at få Holoclar**

### **Du må ikke få Holoclar:**

- hvis du er allergisk over for et af de øvrige indholdsstoffer i Holoclar (angivet i punkt 6) eller over for bovint serum og museceller.

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt kirurgen, før du får Holoclar.

Holoclar fremstilles individuelt fra dine egne celler, så de matcher dig, og må ikke anvendes af andre end dig selv.

Hvis du har en akut øjeninfektion eller hævede, røde (betændte) øjne, skal din behandling udsættes, indtil du er blevet rask.

I fremstillingen af Holoclar anvendes der to indholdsstoffer fra dyr. Et er føtaltbovint serum, som stammer fra køer, og som anvendes i dyrkningen af dine celler. Det andet indholdsstof er en særlig slags inaktiveret musecelle, som anvendes til at dyrke dine limbale celler. Hvis du er allergisk over for et eller begge disse indholdsstoffer, vil du ikke få dette lægemiddel (se ovenfor under 'Du må ikke få Holoclar').

Hvis du har et af de følgende problemer med øjnene, skal de behandles, før dette lægemiddel anvendes:

- Ujævneøjenlåg
- Ardannelse på bindehinden (det beskyttende lag over det hvide i øjet) med beskadigelse, hvor den forbindes til indersiden af øjenlågene (fornix-forkortelse).
- Øjnenes manglende evne til at mærke smerte (følelsesløs hornhinde eller bindehinde eller nedsat følelse)
- Vækst af bindehinden over hornhinden (pterygium)
- Ekstremt tørre øjne.

### **Andre tilfælde, hvor Holoclar ikke kan anvendes**

Selvom kirurgen allerede har taget en lille prøve limbale celler (en biopsi), der er nødvendig for at kunne fremstille lægemidlet, er det muligt, at du ikke vil kunne få behandling med Holoclar. Dette er



tilfældet, hvis biopsien ikke er god nok til at fremstille Holoclar, cellerne ikke kan dyrkes i laboratoriet eller de dyrkede celler ikke opfylder alle kvalitetskrav. Din kirurg vil informere dig om dette.

### **Børn og unge**

Kun et meget lille antal børn er blevet behandlet indtil videre, så det vides ikke, om produktet er sikkert at anvende til børn eller hvor effektivt det er.

### **Nyre- og leverproblemer**

Hvis du har lever- eller nyresygdom, skal du inden behandlingens start tale med kirurgen.

### **Brug af anden medicin sammen med Holoclar**

Nogle øjendråber indeholder et konserveringsmiddel kaldet "benzalkoniumchlorid". Dette indholdsstof kan beskadige cellerne, som Holoclar er fremstillet af. Brug ikke øjendråber, der indeholder benzalkoniumchlorid og/eller andre konserveringsmidler. Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds.

### **Graviditet og amning**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, bør behandlingen med dette lægemiddel udsættes.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Holoclar gives til dig via et indgreb i øjet og dette vil påvirke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Derfor må du ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, når du har fået Holoclar anbragt i øjet, indtil kirurgen fortæller dig, at det er sikkert at gøre dette. Følg kirurgens råd nøje.

## **3. Sådan får du Holoclar**

Holoclar kan kun ordineres og gives af en øjenkirurg på et hospital.

Behandlingen med Holoclar er en procedure i 2 trin.

### **Besøg 1: Biopsi tages**

Ved det første besøg vil kirurgen udføre en biopsi, som betyder fjernelse af en meget lille mængde væv med limbale celler (fra øjet). Før biopsien vil kirurgen give dig øjendråber til at bedøve dit øje og udtage biopsien ved et lille indgreb. Denne biopsi vil dernæst blive anvendt til at fremstille Holoclar. Når biopsien er blevet taget, vil kirurgen ordinere en antibiotikakur til dig for at reducere risikoen for en infektion.

Det vil tage adskillige uger at fremstille Holoclar.

### **Besøg 2: Holoclar-implantation**

Ved det andet besøg vil kirurgen:

- Bedøve dit øje
- Fjerne hornhindens arrede overflade
- Erstatte den med Holoclar

På dagen for indgrebet vil kirurgen bedøve dit øje og vil dernæst fastgøre kanten af din nye hornhinde med sting for at sikre, at Holoclar bliver på plads. Dit øjenlåg vil blive lukket med plaster i tre dage, og du skal have en forbindelse over øjet i 10 til 15 dage efter implantationen.

Efter indgrebet vil du få ordineret en kur med lægemidler for at sikre en fuldstændig heling: Antibiotika for at reducere risikoen for en infektion og steroider for at reducere hævelse og irritation. Det er **meget** vigtigt, at du bruger alle lægemidler, der er ordineret af din kirurg, da Holoclar måske

ellers ikke virker. Du bedes læse indlægssedlen for de enkelte lægemidler, du får, for yderligere information om disse lægemidler.

Spørg kirurgen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

#### 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

De fleste bivirkninger påvirker øjet, hvoraf nogle er forårsaget af indgrebet. De fleste bivirkninger er lette og forsvinder nogle uger efter indgrebet.

De alvorligste bivirkninger er problemer med cornea (erosion) og perforation af cornea, hvilket kan forekomme inden for 3 måneder efter Holoclar implantation. Sker det, skal du kontakte din læge.

**Meget almindelig:** kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer

- Betændelse i øjenlågene (blepharitis)

**Almindelig:** kan påvirke op til 1 ud af 10 personer

- Blødning rundt om indgrebsstedet, hvor Holoclar blev indsat
- Problemer med hornhinden (erosion)
- Øget tryk i øjet (glaukom)
- Øjensmerter
- Betændelse i hornhinden

**Ikke almindelig:** kan påvirke op til 1 ud af 100 personer

- Øjenlidelser - klæbrighed af øjenlåget, blodskudte øjne, hævelse af øjet, perforation af hornhinden og øjenirritation.
- Lysfølsomhed
- Overvækst rundt om implantatet (metaplasi)
- Infektion i cornea
- Stingene knækker
- Besvimelse
- Blødning fra øjenlågets hud

#### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med kirurgen. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendix V](#)\*. Ved at

indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C eller under 15 °C.

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

Opbevar Holoclar i stålbeholderen i plastposen indtil indgrebet. Det er for at beskytte det mod forurening med bakterier.

Holoclar må ikke bestråles eller steriliseres.

Da lægemidlet vil blive anvendt under et indgreb, er hospitalspersonalet ansvarligt for den korrekte opbevaring af lægemidlet før og under dets anvendelse, samt for den korrekte bortskaffelse.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Holoclarindeholder:

- Aktivt stof: 300.000-1.200.000 af dine levende øjenceller, af hvilket 3,5 % gennemsnitligt er stamceller. Hver kvadratcentimeter af Holoclar indeholder 79.000-316.000 celler.
- Øvrige indholdsstoffer: et er fibrin - et klart, understøttende lag, der anvendes til at holde Holoclar intakt, det andet er en væske, der indeholder aminosyrer, vitaminer, salte og kulhydrater, til at opbevare cellerne i hætteglasset kaldet Dulbecco's Modified Eagles-medium, suppleret med L-glutamin.

### Udseende og pakningsstørrelse

Holoclar er et lag celler til implantation i dit øje. Cellerne holdes i live i en lille, steril beholder. Lægemidlet anbringes i flere lag emballage, som beskytter lægemidlet mod bakterier og sikrer, at Holoclar opbevares ved en stabil temperatur i 36 timer, hvis det opbevares ved stuetemperatur.

Hver pakke indeholder en individuel behandlingsdosis, som er stor nok til at dække din hornhinde.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo, 26/A, Parma, 43122, Italien

Telefon: +39 0521 2791

Fax: +39 0521 774468

E-mail: info@chiesi.com

### Fremstiller

Holostem Terapie Avanzate S.R.L, presso Centro di Medicina Rigenerativa "Stefano Ferrari",

Via Glauco Gottardi 100, 41100 Modena, Italien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**

Chiesi sa/nv  
Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

**България**

Chiesi Bulgaria EOOD  
Тел.: + 359 29201205

**Česká republika**

Chiesi CZ s.r.o.  
Tel: +420 261221745

**Danmark**

Chiesi Pharma AB  
Tlf: +46 8 753 35 20

**Deutschland**

Chiesi GmbH  
Tel: + 49 40 89724-0

**Eesti**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +43 1 4073919

**Ελλάδα**

Chiesi Hellas AEBE  
Τηλ: + 30 210 6179763

**España**

Chiesi España, S.A.U.  
Tel: + 34 93 494 8000

**France**

Chiesi S.A.S.  
Tél: + 33 1 47688899

**Hrvatska**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Ireland**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.  
Tel: + 39 0521 2791

**Ísland**

Chiesi Pharma AB  
Tlf: +46 8 753 35 20

**Italia**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.  
Tel: + 39 0521 2791

**Κύπρος**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.  
Τηλ: + 39 0521 2791

**Lietuva**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +43 1 4073919

**Luxembourg/Luxemburg**

Chiesi sa/nv  
Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

**Magyarország**

Chiesi Hungary Kft.  
Tel.: +36-1-429 1060

**Malta**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.  
Tel: + 39 0521 2791

**Nederland**

Chiesi Pharmaceuticals B.V.  
Tel: + 31 88 501 64 00

**Norge**

Chiesi Pharma AB  
Tlf: +46 8 753 35 20

**Österreich**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Polska**

Chiesi Poland Sp. z.o.o.  
Tel.: + 48 22 620 1421

**Portugal**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.  
Tel: + 39 0521 2791

**România**

Chiesi Romania S.R.L.  
Tel: + 40 212023642

**Slovenija**

Chiesi Slovenija d.o.o.  
Tel: + 386-1-43 00 901

**Slovenská republika**

Chiesi Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 259300060

**Suomi/Finland**

Chiesi Pharma AB  
Tlf: +46 8 753 35 20

**Sverige**

Chiesi Pharma AB  
Tlf: +46 8 753 35 20

**Latvija**  
Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**United Kingdom**  
Chiesi Ltd  
Tel: + 44 0161 4885555

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”. Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu/>.

<----->

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

(Hele produktresuméet vil blive leveret som et særskilt dokument i emballagen med lægemidlet).