

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Holoclar, lebendes Gewebeäquivalent, 79.000 - 316.000 Zellen/cm<sup>2</sup>

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

### **2.1 Allgemeine Beschreibung**

*Ex vivo* expandierte autologe menschliche Hornhautepithelzellen, die Stammzellen enthalten.

### **2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

Holoclar besteht aus einem transparenten runden Patch mit 300.000 bis 1.200.000 lebensfähigen autologen menschlichen Hornhautepithelzellen (79.000 - 316.000 Zellen/cm<sup>2</sup>), einschließlich durchschnittlich 3,5 % (0,4 bis 16 %) limbalen Stammzellen und von Stammzellen abgeleiteten transient amplifizierenden Zellen sowie ausdifferenzierten Zellen, die auf einem Fibrinschichtträger von 2,2 cm Durchmesser haften und in Transportmedium aufbewahrt werden.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Lebendes Gewebeäquivalent.  
Transparentes rundes Patch.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Limbusstammzelleninsuffizienz (definiert als Vorliegen einer oberflächlichen Neovaskularisation der Hornhaut in mindestens zwei Hornhaut-Quadranten unter Einbeziehung des zentralen Hornhautbereichs und schwerer Beeinträchtigung der Sehschärfe), unilateral oder bilateral, aufgrund von Verbrennungen oder Verätzungen des Auges. Für die Biopsie werden mindestens 1 – 2 mm<sup>2</sup> unbeschädigter Limbus benötigt.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Dieses Arzneimittel ist nur zur autologen Anwendung vorgesehen.  
Holoclar muss von einem entsprechend geschulten und qualifizierten Chirurgen angewendet werden und ist auf die Anwendung im Krankenhaus beschränkt.

#### Dosierung

Die Menge der zu applizierenden Zellen richtet sich nach der Größe (Oberfläche in cm<sup>2</sup>) der Hornhautoberfläche.

Jede Holoclar-Zubereitung enthält jeweils eine individuelle Behandlungsdosis mit einer ausreichenden Zellzahl um die gesamte Hornhautoberfläche zu bedecken. Die empfohlene Dosis für Holoclar beträgt 79.000 - 316.000 Zellen/cm<sup>2</sup>; das entspricht 1 cm<sup>2</sup> Arzneimittel/cm<sup>2</sup> Defekt. Jede Holoclar-Zubereitung ist als Einzelbehandlung vorgesehen. Die Behandlung kann auf Anordnung des behandelnden Arztes wiederholt werden.

An die Anwendung sollte sich ein angemessenes Behandlungsschema mit Antibiotika und Entzündungshemmern gemäß ärztlicher Empfehlung anschließen (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Personengruppen

#### *Ältere Patienten*

Die Daten zur Anwendung von Holoclar bei älteren Patienten sind beschränkt. Eine Dosierungsempfehlung kann nicht gegeben werden (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

#### *Patienten mit Leber- und Nierenfunktionseinschränkung*

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Holoclar bei Patienten mit Leber- und Nierenfunktionseinschränkung vor.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Holoclar bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Die derzeit verfügbaren Daten werden in Abschnitt 4.8 und 5.1 aufgeführt. Eine Dosierungsempfehlung kann nicht gegeben werden.

#### Art der Anwendung

Zur Implantation.

Die vollständigen technischen Einzelheiten des Anwendungsverfahrens für Holoclar sind dem Schulungshandbuch zu entnehmen.

#### *Biopsie*

Zur Herstellung von Holoclar wird eine Biopsie von 1 - 2 mm<sup>2</sup> unbeschädigtem Limbus benötigt. Die Biopsie wird unter topischer Anästhesie durchgeführt. Die Augenoberfläche wird mit steriler Balanced Salt Solution (BSS) gespült. Anschließend wird die Bindehaut vom Limbus abgelöst, um die Probenentnahmestelle der Hornhaut freizulegen. Dann wird eine Inzision von 2 x 2 mm gesetzt, um die Biopsie zu entnehmen.

Die Biopsie wird in das zur Verfügung gestellte sterile Teströhrchen mit dem Transportmedium gegeben. Die Biopsie muss innerhalb von 24 Stunden nach der Entnahme beim Hersteller eingegangen sein.

#### Behandlung nach der Biopsie

Im Anschluss an die Biopsie erfolgt eine prophylaktische Antibiotikabehandlung.

In manchen Fällen kann es möglich sein, dass die Limbusstammzellen im Ausgangsmaterial nicht expandiert werden können oder die Freigabekriterien aufgrund von unzureichender Biopsiequalität, Patientenbesonderheiten oder Herstellungsfehlern nicht erfüllt werden. Daher kann es vorkommen, dass Holoclar nicht geliefert werden kann. Der Chirurg wird so frühzeitig wie möglich darüber informiert und sollte dann eine alternative Behandlung für den Patienten wählen.

#### *Implantation*

Holoclar ist ausschließlich zur autologen Regeneration von Limbusstammzellen gemäß der genehmigten Behandlungsindikation bestimmt und sollte unter aseptischen Bedingungen angewendet werden. Dabei wird zur Vorbereitung des Defektbetts eine limbale Peritomie, Unterhählung der Konjunktiva und Exzision des fibrovaskulären Gewebes der Hornhaut durchgeführt. Danach wird das Implantat unter die unterhahlte Konjunktiva eingebracht. Überstehendes Implantat wird abgeschnitten und der Rand mit Konjunktiva bedeckt; dann wird mit Vicryl oder Seide 8/0 eine Naht mit 2 oder 3 Stichen gelegt, um die Läsion physisch abzudichten und das Implantat zu fixieren. Die Augenlider werden über dem Implantat mit einem SteriStrip-Streifen geschlossen gehalten. Holoclar wird in der Regel unter lokaler Retro- oder Parabulbäranästhesie implantiert. Andere Narkoseverfahren können nach Ermessen des Chirurgen angewendet werden.

#### Postoperative Behandlung

Nach der Implantation muss eine angemessene Behandlung mit topischen und systemischen Entzündungshemmern erfolgen sowie eine prophylaktische Antibiose.

Folgender Behandlungsplan wird empfohlen: Doxycyclin 100 mg Tabletten zweimal täglich (oder Amoxicillin 500 mg zweimal täglich) und Prednison oral mit einer Tagesdosis von 0,5 mg/kg (bis zu einer Höchstdosis von 25 mg) pro Tag sollte ab dem Tag des chirurgischen Eingriffs für zwei Wochen gegeben werden. Nach zwei Wochen sollte die systemische Gabe des Antibiotikums beendet und die Tagesdosis Prednison für eine Woche auf 0,25 mg/kg (höchstens 12,5 mg) pro Tag und in der folgenden Woche auf 0,125 mg/kg (höchstens 5,0 mg) pro Tag reduziert und dann abgesetzt werden.

Zwei Wochen nach der Operation sollte eine topische Kortikosteroid-Behandlung mit konservierungsmittelfreien Dexamethason 0,1%-Augentropfen begonnen werden: dreimal täglich 1 Tropfen für zwei Wochen, dann Verringerung auf zweimal täglich 1 Tropfen für eine Woche und anschließend 1 Tropfen einmal täglich für eine weitere Woche. Das topische Kortikosteroid kann bei anhaltender Augenentzündung weiter gegeben werden.

Der Implantation folgt eine angemessene Überwachung.

Angaben zur Vorbereitung und Handhabung von Holoclar, siehe Abschnitt 6.6.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen Rinderserum und murine 3T3-J2-Zellen.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Allgemein

Holoclar ist ein autologes Arzneimittel und darf unter keinen Umständen bei einer anderen Person als dem Spenderpatienten angewendet werden.

Holoclar enthält letal bestrahlte 3T3-Fibroblastenzellen der Maus und kann Spuren von fetalem Rinderserum enthalten. Patienten mit einer bekannten Überempfindlichkeit gegen Mausserum oder fetales Rinderserum dürfen nicht behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Holoclar könnte potenziell infiziertes biologisches Material enthalten. Jedoch gilt das Risiko als gering und wird bei der Herstellung überwacht.

#### Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Begleitumstände wie Fehlstellung der Augenlider, Vernarbung der Bindehaut mit Fornixverkürzung, Hornhaut-Anästhesie und/oder Bindehaut-Anästhesie oder schwere Hypästhesie, Pterygium sowie schwere Fälle von trockenem Auge sind potenzielle Faktoren für Komplikationen. Nach Möglichkeit sollten begleitende Augenprobleme vor der Implantation von Holoclar korrigiert werden.

Patienten mit akuter Augenentzündung oder -infektion sind zurückzustellen, bis diese nachweislich abgeklungen ist, da Entzündungen den Behandlungserfolg gefährden können.

Das Holoclar-Anwendungsverfahren schließt die Gabe von Antibiotika und Kortikosteroiden ein (siehe Abschnitt 4.2). Informationen über die Sicherheit sind den Fachinformationen dieser Arzneimittel zu entnehmen.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Augentropfen, die Benzalkoniumchlorid und/oder andere Konservierungsstoffe enthalten, sind zu vermeiden. Benzalkoniumchlorid ist (ebenso wie andere quaternäre Ammoniumverbindungen) zytotoxisch und Augentropfen mit diesem Konservierungsstoff können das neu regenerierte Hornhautepithel schädigen. Andere zytotoxische Wirkstoffe dürfen nicht verwendet werden.

Es wurden keine Wechselwirkungen zwischen Holoclar und der in Abschnitt 4.2 empfohlenen Behandlung im Anschluss an die Biopsie/Operation berichtet.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Schwangerschaft

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Holoclar bei Schwangeren vor.

Es liegen keine tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3).

Aus Vorsichtsgründen und in Anbetracht der erforderlichen postoperativen pharmakologischen Behandlung soll Holoclar während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit

Aus Vorsichtsgründen wird die Implantation von Holoclar während der Stillzeit nicht empfohlen.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten über die Auswirkungen von Holoclar auf die Fertilität vor.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Das chirurgische Implantationsverfahren für Holoclar hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach der Behandlung mit Holoclar bestehen daher Einschränkungen für das Führen von Fahrzeugen und Bedienen von Maschinen und die Patienten sollten den Rat ihres behandelnden Arztes befolgen.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen sind Hornhautperforation und ulzerative Keratitis, die innerhalb von 3 Monaten nach der Implantation von Holoclar auftreten können und im Zusammenhang mit der Instabilität des Hornhautepithels stehen, sowie vasovagale Synkope am ersten Tag nach der Operation aufgrund von Augenschmerzen. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Augenerkrankungen. Die am häufigsten auftretende Reaktion im Zusammenhang mit der Operation war Bindehautblutung (5 %). Diese tritt meist am ersten Tag nach dem chirurgischen Eingriff auf, ist eher leicht ausgeprägt und klingt innerhalb weniger Tage ohne Behandlung ab.

##### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der Tabelle sind die gemeldeten Nebenwirkungen der Patienten aufgeführt, denen Holoclar implantiert wurde.

Die Nebenwirkungen werden nach Häufigkeit ihres Auftretens in folgende Kategorien eingeteilt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Hornhautinfektion	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Vasovagale Synkope	Gelegentlich
Augenerkrankungen	Blepharitis	Sehr häufig
	Bindehautblutung, Augenblutung, Defekt des Hornhautepithels, Augenschmerzen, Glaukom/Augeninnendruck erhöht, ulzerative Keratitis	Häufig
	Bindehautadhäsion, Bindehauthyperämie, Hornhautödem, Hornhautperforation, Augenreizung, Photophobie	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Subkutane Blutung	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Metaplasie des Implantats	Gelegentlich
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Nahtruptur	Gelegentlich

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Blepharitis (10,5 %) und Defekt des Hornhautepithels (3,5 %) waren die häufigsten einzelnen Nebenwirkungen, die nicht operationsbedingt sind. Glaukom (3,5 %) war die häufigste der durch die Kortikosteroid-Behandlung bedingten Nebenwirkungen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Die gemeldeten Glaukome beinhalteten die Nebenwirkung eines erhöhten Augeninnendrucks.

#### Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten über die Sicherheit von Holoclar bei Kindern unter 7 Jahren und nur beschränkte Daten bei Patienten im Alter von 8 bis 17 Jahren vor. Bei den Kindern und Jugendlichen, die an den Studien HLSTM01 (im Alter von 13, 14 und 16 Jahren) und HLSTM02 (im Alter von 8 und 14 Jahren) teilnahmen, unterschied sich das Profil der Nebenwirkungen nicht von dem der Erwachsenen.

#### Ältere Patienten

Es liegen nur wenige Erfahrungen mit älteren Patienten (n=12, >65 Jahre) und Patienten im fortgeschrittenen Alter (n= 2, 75-84 Jahre) vor.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem\* anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Es wurde kein Fall von Überdosierung verzeichnet.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmika, andere Ophthalmika, ATC-Code: S01XA19

#### Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Der Wirkmechanismus von Holoclar besteht im Ersatz von Hornhautepithel und fehlenden Limbusstammzellen bei Patienten, deren Limbus durch Augenverbrennungen zerstört wurde. Im Verlauf des Hornhautrepairprozesses sollen sich die implantierten Stammzellenteile vermehren, differenzieren und migrieren, um das Hornhautepithel zu regenerieren, sowie einen Vorrat an Stammzellen für kontinuierliche Hornhautepithelregeneration bilden.

Konventionelle pharmakodynamische Studien für Holoclar wurden nicht durchgeführt.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit des Arzneimittels wurde in einer multizentrischen, unkontrollierten, retrospektiven Fallserien-Kohortenstudie mit 106 Patienten (Studie HLSTM01) beider Geschlechter bewertet, die wegen mittelschwerer bis schwerer Limbusstammzellinsuffizienz (LSCD) behandelt wurden. Dabei war eine mittelschwere bis schwere Limbusstammzellinsuffizienz definiert als Überwachsung von mindestens zwei Quadranten der Hornhautoberfläche mit neu gebildeten oberflächlichen Gefäßen. Insgesamt 104 Patienten im Alter von 13 bis 79 Jahren (mittleres Alter 46,8 Jahre) wurden in die primäre Wirksamkeitsanalyse eingeschlossen. Zum Zeitpunkt der Anwendung des Arzneimittels betrug die mittlere Dauer der Erkrankung seit der Verletzung 18 Jahre (10 Jahre mediane Dauer). Bei 99 % der Patienten lag eine Hornhauttrübung und bei 90 % eine schwere Visusminderung (1/10 oder weniger auf der Snellen-Visustafel) vor. Der Erfolg des Verfahrens wurde anhand des Vorliegens eines stabilen Hornhautepithels (d. h. Abwesenheit von Defekten im Epithel) ohne signifikantes Wiederauftreten einer Neovaskularisation (nicht mehr als ein Quadrant und keine Beteiligung des zentralen Hornhautbereichs) 12 Monate nach Behandlung bewertet. Insgesamt wurde für 75 (72,1 %) Behandlungen ein erfolgreiches Ergebnis berichtet. Diese Ergebnisse wurden in einer Sensitivitätsanalyse bestätigt, wobei die oberflächliche Neovaskularisation durch einen unabhängigen Gutachter bewertet wurde. Grundlage hierfür waren verblindete Fotografien der Augen der Patienten, die vor und nach der Implantation von Holoclar aufgenommen worden waren. Weitere klinisch relevante Parameter wurden als sekundäre Wirksamkeitsbewertungen untersucht.

Der Anteil der Patienten mit Symptomen (Schmerzen, Brennen oder Photophobie) vor dem chirurgischen Eingriff (40 Patienten mit mindestens einem Symptom: 38,5 %) ging bis ein Jahr nach dem Eingriff deutlich zurück (12 Patienten: 11,5 %).

Bei einundfünfzig Patienten (49,0 %) verbesserte sich die Sehschärfe um mindestens eine Linie auf der Snellen-Tafel (bzw. um eine Kategorie bei Fällen mit schwerer Sehbehinderung). Der Anteil der Patienten mit verbesserter Sehschärfe war höher in der Gruppe ohne Vernarbung des Hornhautstromas (15/18 Patienten: 83,3 %) als in der Gruppe mit Vernarbungen (36/81 Patienten: 44,4 %). Bei Umwandlung der Kategoriewerte für Sehschärfe in den LogMAR-Visus (Logarithmus des minimalen Auflösungswinkels) lag bei 47 % der Fälle (40 von 85 Patienten mit vollständigen Daten) eine Verbesserung vor, die mindestens 3 Linien oder mehr auf der Snellen-Tafel entsprach.

Siebenundfünfzig Patienten unterzogen sich nach der Anwendung des Arzneimittels einer Keratoplastik, wobei die Erfolgsquote ein Jahr nach der Hornhauttransplantation 42,1 % (N=24) betrug (d. h. stabiles Hornhautepithel ohne signifikantes Wiederauftreten einer Neovaskularisation).

#### Ältere Patienten

In die Studie HLSTM01 wurden insgesamt sieben Patienten (6,7 % der Studienpopulation) aufgenommen, die bei der Eingangsuntersuchung 65 Jahre oder älter waren. Sieben weitere Patienten (24,1 %) wurden in die Studie HLSTM02 aufgenommen. Trotz der begrenzten Anzahl der Studienteilnehmer, zeigen die Daten jedoch für beide Studien eine Erfolgsquote von etwa 70 % der behandelten Fälle in der Population der älteren Patienten. Diese Wirksamkeit ist vergleichbar mit der Wirksamkeit, die bei den insgesamt behandelten Patienten festgestellt wurde.

#### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Holoclar eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der Limbusstammzellinsuffizienz aufgrund von Augenverbrennungen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wird aktualisiert werden.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Das Arzneimittel wird lokal implantiert.

Aufgrund der Beschaffenheit und der vorgesehenen klinischen Anwendung von Holoclar sind konventionelle pharmakokinetische Studien zur Resorption, Biotransformation und Elimination nicht geeignet. In der immunohistochemischen Analyse der Hornhaut von Keratoplastik-Patienten nach der Holoclar-Behandlung konnte gezeigt werden, dass die transplantierten Stammzellen eine Schicht stratifizierten Hornhautepithels bilden, die nicht in basale Augenstrukturen migriert oder wächst.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Die präklinischen Daten zur Sicherheit beschränkten sich auf *In-vitro*-Tests der Tumorigenität der menschlichen autologen Zellkulturen. Hierbei wurden der Karyotyp der Zellen, das Zellwachstum in Weichagar und die wachstumsfaktorabhängige Proliferation untersucht. *In-vitro*-Studien haben keinen Nachweis für verankerungsunabhängiges Wachstum geliefert, das auf krebserregendes Potenzial hindeuten würde.

Die Sicherheit von Holoclar ist durch die Ergebnisse der zwei retrospektiven klinischen Studien nachgewiesen worden.

Konventionelle präklinische Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität gelten angesichts der Beschaffenheit und der vorgesehenen klinischen Anwendung des autologen Produkts als nicht relevant.

# **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

## **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Transportmedium (Dulbecco's Modified Eagles Medium (DMEM), ergänzt mit L-Glutamin)  
Fibrinträger.



## **6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine offiziellen Kompatibilitätsstudien mit Holoclar durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel in der Zeit nach der Operation solange nicht mit anderen Arzneimitteln zusammen angewendet werden, bis die Integrität des Hornhautepithels vollständig wiederhergestellt ist. Ausnahmen sind nicht topische Antibiotika zur Prophylaxe und Kortikosteroide in der Zeit unmittelbar nach dem Eingriff.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

36 Stunden.

Holoclar muss innerhalb von höchstens 15 Minuten nach Öffnen der Umverpackung angewendet werden.

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Bei 15 °C – 25 °C lagern.

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Keiner Strahlung aussetzen (z. B. Röntgenstrahlen).

Nicht sterilisieren.

Die Umverpackung aus Stahl fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Verunreinigung durch Bakterien, Pilze und Viren zu schützen.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation**

Holoclar wird als eine individuelle Behandlungsdosis in einem Behältnis mit Schraubverschluss bereitgestellt. Jedes Behältnis enthält 3,8 cm<sup>2</sup> autologes menschliches Hornhautepithel, das auf einem Fibrinträger anhaftet und mit Transportmedium bedeckt ist.

Das Behältnis befindet sich in einem sekundären Kunststoffbehältnis, das sich wiederum in einem verschlossenen sterilen Kunststoffbeutel befindet. Der verschlossene Beutel wird in eine nicht sterile Isolierbox für den Organtransport mit Temperaturüberwachung gelegt. Zuletzt wird die Isolierbox für den Transport in einen Beutel mit Schnellverschluss platziert.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Holoclar ist ausschließlich zur autologen Anwendung bestimmt. Vor der Implantation muss der Name des Patienten sorgfältig mit der Patienten-/Spenderkennung in den Versandpapieren und auf dem Arzneimittelbehältnis verglichen werden.

Schütteln, Umdrehen oder andere mechanische Belastungen des Holoclar-Behältnisses sind zu vermeiden.

Siehe Schulungsunterlagen für weitere Informationen.

Holoclar darf nicht sterilisiert werden. Das Behältnis und der Verschluss sollten einer sorgfältigen Sichtprüfung auf Schäden unterzogen werden. Wenn die Umverpackung von Holoclar beschädigt ist, das Erscheinungsbild des Arzneimittels beeinträchtigt ist oder Partikel sichtbar sind, darf das Arzneimittel nicht verwendet und muss an den Hersteller zurückgegeben werden. Wenn die in der Isolierbox gemessene Temperatur von den Lagerungsbedingungen abweicht, wenden Sie sich an den Hersteller.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial muss dem Hersteller zurückgegeben werden.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Chiesi Farmaceutici SPA  
Via Palermo 26/A  
43122 Parma  
Italien  
Telefon: +3905212791  
Telefax: +390521 774468  
E-Mail: info@chiesigroup.com

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/14/987/001

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 17/02/2015  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11/12/2017

## **10. STAND DER INFORMATION**

<{MM.JJJ}>

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFES BIOLOGISCHEN  
URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE  
CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE  
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND ANFORDERUNGEN  
DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN  
HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN  
ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE AUFLAGE ZUM ABSCHLUSS VON  
MASSNAHMEN NACH MARKTZULASSUNG FÜR DIE  
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN  
UNTER BESONDEREN BEDINGUNGEN**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFES BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2)

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND ANFORDERUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat die erforderlichen Pharmakovigilanzaktivitäten und Interventionen, die in Modul 1.8.2. der Genehmigung für das Inverkehrbringen und den zugestimmten Folgeaktualisierungen des RMP dargelegt sind, durchzuführen.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung**

Zur sicheren und wirksamen Verwendung des Arzneimittels sind folgende weitere Maßnahmen erforderlich:

Schulungsunterlagen für Angehörige von Gesundheitsberufen zur Unterweisung in die richtige Anwendung des Arzneimittels und zur Minimierung von Risiken mit folgenden Schwerpunkten:

- Patientenauswahl
- Rückverfolgbarkeit von Patienten und Verwendung von Identifikationsmarkern
- Biopsie-, Implantations- und Nachsorgeversorgung
- Kontraindizierte Verwendung von Augentropfen, die Benzalkoniumchlorid enthalten
- Glaukom- und Blepharitis-Risiko
- Ermunterung zur Eintragung im Register
- Meldung von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen

Die Schulungsunterlagen sollten auch ein Schulungshandbuch und ein Trainingsprogramm enthalten, mit dem bestätigt wird, dass die Ärzte die angebotene Schulung umgesetzt haben.

Schulungsunterlagen für die Patienten und/oder für pflegende Angehörige mit folgenden Schwerpunkten:

- Kontraindizierte Verwendung von Augentropfen, die Benzalkoniumchlorid enthalten
- Nebenwirkungen der Behandlung nach der Transplantation mit Antibiotika und Kortikosteroiden
- Patienten über Register informieren
- Meldung von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen

**E. SPEZIFISCHE AUFLAGE ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH MARKTZULASSUNG FÜR DIE GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN UNTER BESONDEREN BEDINGUNGEN**

Da es sich hier um eine Marktzulassung unter besonderen Bedingungen handelt und gemäß Art. 14(7) der Vorschrift (EC) Nr. 726/2004 hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen folgende Maßnahmen innerhalb des genannten Zeitrahmens durchzuführen:

<b>Beschreibung</b>	<b>Fälligdatum</b>
Multinationale, multizentrische, prospektive, unkontrollierte Interventionsstudie (HLSTM03) zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von autologen Limbusstammzelltransplantaten zur Wiederherstellung von Hornhautepithel bei Patienten mit Limbusstammzellinsuffizienz aufgrund von Augenverbrennungen.	Endgültiger CSR Dezember 2020

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **BEUTEL MIT SCHNELLVERSCHLUSS**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Holoclar, lebendes Gewebeäquivalent, 79.000 - 316.000 Zellen/cm<sup>2</sup>.  
*Ex vivo* expandierte autologe menschliche Hornhautepithelzellen, die Stammzellen enthalten.

#### **2. WIRKSTOFF(E)**

Dieses Arzneimittel enthält Zellen menschlicher Herkunft.  
Holoclar besteht aus einem transparenten runden Patch mit 300.000 bis 1.200.000 lebensfähigen autologen menschlichen Hornhautepithelzellen (79.000 - 316.000 Zellen/cm<sup>2</sup>), einschließlich durchschnittlich 3,5 % (0,4 bis 16 %) limbalen Stammzellen, und von Stammzellen abgeleiteten transient-amplifizierenden Zellen sowie ausdifferenzierten Zellen, die auf einem Fibrinschichtträger von 2,2 cm Durchmesser haften und in Transportmedium aufbewahrt werden.

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Transportmedium (Dulbecco's Modified Eagles Medium (DMEM), ergänzt mit L-Glutamin).  
Fibrinträger.

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Lebendes Gewebeäquivalent.  
Jedes Behältnis enthält 3,8 cm<sup>2</sup> autologes menschliches Hornhautepithel, das auf einem Fibrinträger haftet und mit Transportmedium bedeckt ist.

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Nur zur einmaligen Anwendung.  
Packungsbeilage beachten.  
Zur Implantation.

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Potenziell infiziertes biologisches Material.  
Mit Vorsicht handhaben; Schütteln, Umdrehen und andere mechanische Belastungen vermeiden.  
Nur zur autologen Anwendung.



**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis: Tag / Monat / Jahr  
Uhrzeit: Stunde / Minute (MEZ)

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Bei 15 °C – 25 °C lagern.  
Die Umverpackung aus Stahl fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Verunreinigung durch Bakterien, Pilze und Viren zu schützen.  
Nicht einfrieren.  
Nicht sterilisieren.  
Keiner Strahlung aussetzen (z. B. Röntgenstrahlen).  
Jede Charge wird in einer Isolierbox für den Organtransport mit Temperaturüberwachung versendet.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial muss dem Hersteller zurückgegeben werden.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/14/987/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER- UND PRODUKTCODE**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

<Nicht zutreffend.>

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

<Nicht zutreffend.>

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **KUNSTSTOFFBEUTEL (TERTIÄRES BEHÄLTNIS)**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Holoclar, lebendes Gewebeäquivalent, 79.000 - 316.000 Zellen/cm<sup>2</sup>.  
*Ex vivo* expandierte autologe menschliche Hornhautepithelzellen, die Stammzellen enthalten.

#### **2. WIRKSTOFF(E)**

Dieses Arzneimittel enthält Zellen menschlicher Herkunft.  
Holoclar besteht aus einem transparenten runden Patch mit 300.000 bis 1.200.000 lebensfähigen autologen menschlichen Hornhautepithelzellen (79.000 - 316.000 Zellen/cm<sup>2</sup>), einschließlich durchschnittlich 3,5 % (0,4 bis 16 %) limbalen Stammzellen, und von Stammzellen abgeleiteten transient-amplifizierenden Zellen sowie ausdifferenzierten Zellen, die auf einem Fibrinschichtträger von 2,2 cm Durchmesser haften und in Transportmedium aufbewahrt werden.

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Transportmedium (Dulbecco's Modified Eagles Medium (DMEM), ergänzt mit L-Glutamin)  
Fibrinträger.

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Lebendes Gewebeäquivalent.  
Jedes Behältnis enthält 3,8 cm<sup>2</sup> autologes menschliches Hornhautepithel, das auf einem Fibrinträger haftet und mit Transportmedium bedeckt ist.

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Nur zur einmaligen Anwendung.  
Packungsbeilage beachten.  
Zur Implantation.

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Potenziell infiziertes biologisches Material.  
Mit Vorsicht handhaben; Schütteln, Umdrehen und andere mechanische Belastungen vermeiden.  
Nur zur autologen Anwendung.

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis: Tag / Monat / Jahr  
Uhrzeit: Stunde / Minute (MEZ)

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Bei 15 °C – 25 °C lagern.  
Die Umverpackung aus Stahl fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Verunreinigung durch Bakterien, Pilze und Viren zu schützen.  
Nicht einfrieren.  
Nicht sterilisieren.  
Keiner Strahlung aussetzen (z. B. Röntgenstrahlen).  
Jede Charge wird in einer Isolierbox für den Organtransport mit Temperaturüberwachung versendet.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial muss dem Hersteller zurückgegeben werden.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/14/987/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER- UND PRODUKTCODE**

Ch.- B.:  
Vor- und Nachname des Patienten:  
Geburtsdatum des Patienten:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

<Nicht zutreffend.>

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

<Nicht zutreffend.>

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**BEHÄLTNIS MIT SCHRAUBVERSCHLUSS**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Holoclar

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis:  
DATUM:  
UHRZEIT: (Zeitzone)

**4. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER- UND PRODUKTCODE**

Ch.-B.:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

**6. WEITERE ANGABEN**

Inh. d. Zul: CHIESI FARMACEUTICI S.P.A

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Holoclar, lebendes Gewebeäquivalent, 79.000 - 316.000 Zellen/cm<sup>2</sup>.

*Ex vivo* expandierte autologe menschliche Hornhautepithelzellen, die Stammzellen enthalten.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Chirurgen.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Chirurgen. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Holoclar und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Holoclar beachten?
3. Wie ist Holoclar anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Holoclar aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

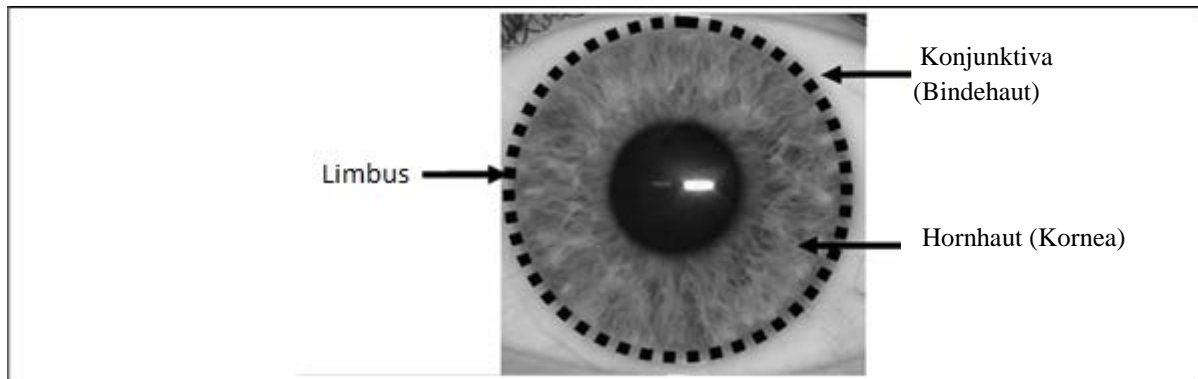
#### 1. Was ist Holoclar und wofür wird es angewendet?

Holoclar ist ein Arzneimittel, das verwendet wird, um beschädigte Zellen der Hornhaut (die durchsichtige Schicht, welche die farbige Iris vorn im Auge bedeckt) zu ersetzen, einschließlich Limbuszellen, die normalerweise dazu beitragen, die Gesundheit Ihres Auges zu erhalten.

Holoclar besteht aus einer Schicht Ihrer eigenen Zellen, die aus Limbuszellen vermehrt (*ex vivo* expandiert) wurden. Diese Zellen werden Ihnen bei einer kleinen Operation, einer so genannten Biopsie, aus dem Auge entnommen. Jedes Holoclar-Präparat wird individuell angefertigt und ist nur für eine einzige Behandlung vorgesehen, allerdings können die Behandlungen wiederholt werden. Die Zellen zur Herstellung von Holoclar heißen autologe Limbuszellen.

- **Autolog** bedeutet, dass es sich um Ihre eigenen Zellen handelt.
- Der **Limbus** ist ein Teil des Auges. Er umgibt als Rand die farbige Mitte (Iris) des Auges. Die Abbildung zeigt die Position des Limbus im Auge.
- Der Limbus enthält **Limbuszellen**, die normalerweise dazu beitragen, dass Ihr Auge gesund bleibt. Ein Teil dieser Zellen sind **Stammzellen**, die neue Zellen bilden können. Diese neuen Zellen können die beschädigten Zellen in Ihrem Auge ersetzen.





Holoclar wird implantiert, um bei Erwachsenen die beschädigte Augenoberfläche wiederherzustellen. Bei schweren Augenverletzungen durch Verbrennungen oder Verätzungen können sich im großen Umfang Narben bilden und der Limbus kann beschädigt werden. Schäden am Limbus hemmen den normalen Heilungsprozess und folglich kann der Schaden an Ihrem Auge niemals wieder richtig behoben werden.

Die entnommenen gesunden Limbuszellen werden verwendet, um im Labor eine neue gesunde Gewebeschicht auf einer Trägerschicht aus Fibrin, einem Proteingerüst, zu züchten. Diese Gewebeschicht wird dann von einem Chirurgen in die beschädigte Hornhaut implantiert, um die normale Heilung Ihres Auges zu unterstützen.

## 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Holoclar beachten?

### **Holoclar darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels oder gegen Rinderserum und Mauszellen sind.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Chirurgen, bevor bei Ihnen Holoclar angewendet wird.

Holoclar wird individuell aus Ihren eigenen Zellen auf Sie abgestimmt angefertigt und darf für keine andere Person als Sie selbst verwendet werden.

Wenn Sie eine akute Augeninfektion oder geschwollene, rote (entzündete) Augen haben, sollte Ihre Behandlung aufgeschoben werden, bis diese Symptome abgeklungen sind.

Bei der Herstellung von Holoclar werden zwei tierische Bestandteile benutzt. Der eine ist fetales Rinderserum, das zum Wachstum Ihrer Zellen beiträgt. Der andere ist ein besonderer Typ einer inaktivierten Mauszelle, die zum Anzüchten Ihrer Limbuszellen dient. Wenn Sie allergisch gegen

einen dieser Bestandteile sind, kann dieses Arzneimittel möglicherweise nicht bei Ihnen angewendet werden (siehe oben unter „Holoclar darf nicht angewendet werden“).

Wenn Sie eines der folgenden Augenprobleme haben, sollten diese vor der Anwendung dieses Arzneimittels behandelt werden:

- Ungleichmäßige Augenlider
- Vernarbung der Bindehaut (die Schutzschicht über dem weißen Teil des Auges) mit Schäden an der Verbindung zur Innenseite der Augenlider (Fornixverkürzung)
- Unfähigkeit Ihres Auges, Schmerz zu empfinden (Anästhesie der Hornhaut oder Bindehaut oder Hypästhesie)
- Wachstum der Bindehaut über die Hornhaut (Pterygium)
- Schwere Augentrockenheit

#### **Weitere Fälle, in denen Holoclar nicht angewendet werden kann**

Selbst wenn der Chirurg bereits eine kleine Probe der zur Herstellung des Arzneimittels benötigten Limbuszellen (eine Biopsie) entnommen hat, besteht die Möglichkeit, dass Sie nicht mit Holoclar behandelt werden können. Das ist der Fall, wenn die Biopsiequalität nicht zur Herstellung von Holoclar ausreicht, die Zellen im Labor nicht kultiviert werden können oder die kultivierten Zellen nicht alle Qualitätsanforderungen erfüllen. Ihr Chirurg wird Sie darüber informieren.

#### **Kinder und Jugendliche**

Nur eine sehr geringe Anzahl von Kindern wurde bisher behandelt, daher ist nicht bekannt, ob das Arzneimittel zur Anwendung bei Kindern sicher ist und wie wirksam es möglicherweise ist.

#### **Nieren- und Leberfunktionseinschränkungen**

Sprechen Sie bitte vor der Behandlung mit Ihrem Chirurgen, falls Sie eine Leber- oder Nierenkrankheit haben.

#### **Anwendung von Holoclar zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Manche Augentropfen enthalten einen Konservierungsstoff namens „Benzalkoniumchlorid“. Dieser Bestandteil kann die Zellen beschädigen, aus denen Holoclar hergestellt wird. Verwenden Sie keine Augentropfen, die Benzalkoniumchlorid und/oder andere Konservierungsstoffe enthalten. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie einen Rat benötigen.

#### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, sollte die Behandlung mit diesem Arzneimittel aufgeschoben werden.

#### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Holoclar wird durch einen chirurgischen Eingriff an Ihrem Auge angewendet, was Ihre Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen wird. Nachdem Ihnen Holoclar ins Auge implantiert wurde, dürfen Sie daher so lange keine Fahrzeuge führen oder

Maschinen bedienen, bis der Chirurg Ihnen sagt, dass dies wieder gefahrlos möglich ist. Befolgen Sie den Rat Ihres Chirurgen genau.

### **3. Wie ist Holoclar anzuwenden?**

Holoclar kann nur von einem Augenchirurgen in einem Krankenhaus verschrieben und verabreicht werden.

Die Behandlung mit Holoclar ist ein Verfahren in zwei Schritten.

#### **Termin 1: Entnahme der Biopsie**

Bei dem ersten Termin führt der Chirurg eine Biopsie durch. Das bedeutet, dass Ihnen eine sehr kleine Menge Gewebe, das Limbuszellen enthält, (aus dem Auge) entnommen wird. Vor der Biopsie betäubt der Chirurg das Auge mit Augentropfen und nimmt eine chirurgische Biopsie vor. Diese Biopsie wird dann zur Herstellung von Holoclar verwendet. Nach der Biopsie wird der Chirurg Ihnen eine Antibiotikabehandlung verschreiben, um das Risiko einer Infektion zu verringern. Die Herstellung von Holoclar dauert mehrere Wochen.

#### **Termin 2: Implantation von Holoclar**

Beim zweiten Termin wird der Chirurg

- Ihr Auge betäuben
- die vernarbte Oberfläche der Hornhaut entfernen
- sie durch Holoclar ersetzen

Am Operationstag betäubt der Chirurg Ihr Auge und befestigt den Rand der neuen Hornhaut mit einer Naht, um Holoclar zu fixieren. Ihr Augenlid wird drei Tage lang mit einem Klebestreifen geschlossen gehalten und das Auge wird nach der Implantation 10 bis 15 Tage lang mit einem Augenverband abgedeckt.

Nach dem chirurgischen Eingriff werden Medikamente verordnet, welche die vollständige Heilung sicherstellen: Antibiotika, um die Infektionsgefahr zu reduzieren, und Steroide, um Schwellungen und

Reizungen zu lindern. Es ist **sehr** wichtig, dass Sie alle Medikamente nehmen, die der Chirurg Ihnen verschrieben hat, weil Holoclar ansonsten möglicherweise unwirksam ist. Zur weiteren Information lesen Sie bitte die Packungsbeilage für die individuellen Arzneimittel, die Sie erhalten.

Wenn Sie weitere Fragen zur Behandlung mit Holoclar haben, wenden Sie sich an Ihren Chirurgen.

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die meisten Nebenwirkungen betreffen das Auge, wobei manche durch den operativen Eingriff verursacht werden. Die meisten Nebenwirkungen sind leicht und klingen in den Wochen nach der Operation ab.

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen sind Probleme mit der Hornhaut (Erosion) und Perforation der Hornhaut, die innerhalb von 3 Monaten nach der Holoclar-Implantation auftreten können. Kontaktieren Sie in diesem Fall bitte Ihren Arzt.

**Sehr häufig:** können bei mehr als 1 von 10 Patienten auftreten

- Entzündung der Augenlider (Blepharitis)

**Häufig:** können bei bis zu 1 von 10 Patienten auftreten

- Blutung um die Stelle des Eingriffs, an der Holoclar eingebracht wurde
- Hornhautprobleme (Erosion)
- Erhöhter Augendruck (Glaukom)
- Augenschmerzen
- Entzündung der Hornhaut

**Gelegentlich:** können bei bis zu 1 von 100 Patienten auftreten

- Augenerkrankungen: verklebtes Augenlid, blutunterlaufene Augen, Schwellung des Auges, Hornhautperforation und Augenreizung
- Lichtempfindlichkeit
- Überwachsung um das Implantat herum (Metaplasie)
- Hornhautinfektion
- Aufgehen der Nähte
- Ohnmacht
- Blutung aus der Augenlidhaut
- 

#### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Chirurgen. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#)\* anzeigen. Indem Sie

Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Holoclar aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Nicht über 25 °C oder unter 15 °C lagern.

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Bewahren Sie Holoclar bis zur Operation in dem Stahlbehältnis im Kunststoffbeutel auf. Dadurch wird das Arzneimittel vor bakterieller Verunreinigung geschützt.

Holoclar darf keiner Strahlung ausgesetzt und nicht sterilisiert werden.

Da dieses Arzneimittel bei Ihrer Operation angewendet wird, ist das Krankenhauspersonal dafür verantwortlich, es vor und während der Anwendung ordnungsgemäß zu lagern und es anschließend zu entsorgen.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Holoclar enthält**

- Der Wirkstoff besteht aus 300.000 bis 1.200.000 Ihrer lebenden Augenzellen, von denen durchschnittlich 3,5 % Stammzellen sind. Jeder Quadratzentimeter Holoclar enthält 79.000 bis 316.000 Zellen.
- Es gibt zwei sonstige Bestandteile: Der eine ist Fibrin, eine durchsichtige Trägerschicht, die dafür sorgt, dass Holoclar intakt bleibt. Der andere ist eine Flüssigkeit, die Aminosäuren, Vitamine, Salze und Kohlenhydrate enthält, um die Zellen in dem Behältnis aufzubewahren, und die Dulbecco's Modified Eagles Medium, ergänzt mit L-Glutamin, heißt.

### **Wie Holoclar aussieht und Inhalt der Packung**

Holoclar ist eine Schicht aus Zellen, die zur Implantation in Ihr Auge bestimmt ist. Die Zellen werden in einem kleinen sterilen Behältnis am Leben erhalten. Das Arzneimittel ist von mehreren Verpackungsschichten umgeben. Diese schützen es vor Bakterien und stellen sicher,

dass die Temperatur von Holoclar 36 Stunden lang stabil bleibt, wenn es bei Raumtemperatur aufbewahrt wird.

Jede Packung enthält eine individuelle Behandlungsdosis, die zur Behandlung Ihrer Hornhaut ausreicht.

#### **Pharmazeutischer Unternehmer**

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

#### **Hersteller**

Holostem Therapie Avanzate S.R.L, presso Centro di Medicina Rigenerativa "Stefano Ferrari",  
Via Glauco Gottardi 100, 41100 Modena, Italien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

#### **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

#### **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

**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

**Latvija**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**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

**United Kingdom**

Chiesi Ltd  
Tel: + 44 0161 4885555

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

<----->

**Folgende Informationen sind nur für Angehörige von Gesundheitsberufen bestimmt:**

(Die vollständige Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels ist als separates Dokument im Medicine Pack enthalten)