

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Holoclar 79.000 - 316.000 células/cm² equivalente de tejido vivo

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

2.1 Descripción general

Células epiteliales corneales humanas autólogas, expandidas *ex vivo*, entre las que se encuentran células madre.

2.2 Composición cualitativa y cuantitativa

Holoclar está constituido por una hoja circular transparente formada por entre 300.000 y 1.200.000 células epiteliales corneales autólogas viables (79.000 - 316.000 células/cm²), entre las cuales un promedio de 3,5% (0,4 a 16%) son células madre limbares, así como células amplificadoras transitorias (TAC) derivadas de células madre y células terminalmente diferenciadas, adheridas a una capa de soporte de fibrina de 2,2 cm de diámetro. El sistema es mantenido en medio de transporte.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Equivalente de tejido vivo.
Hoja circular, transparente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de pacientes adultos con deficiencia de células madre limbares (trastorno definido por la presencia de neovascularización superficial de la córnea en al menos dos cuadrantes corneales, con involucramiento corneal central y grave deterioro de la agudeza visual) de moderada a grave, unilateral o bilateral, debida a quemaduras oculares por agentes físicos o químicos. Se requiere un mínimo de 1 a 2 mm² de limbo sano para la biopsia.

4.2 Posología y forma de administración

Este medicamento es únicamente para uso autólogo.
Holoclar debe ser administrado por un cirujano convenientemente cualificado y formado y su uso está restringido únicamente a un ámbito hospitalario.

Posología

La cantidad de células requeridas para administración depende del tamaño (superficie en cm²) de la superficie de la córnea.

Cada preparación de Holoclar contiene una dosis de tratamiento individual con el número adecuado de células para cubrir por completo la superficie de la córnea. La dosis recomendada de Holoclar es de 79.000 a 316.000 células/cm², lo que corresponde a 1 cm² de medicamento por cm² de lesión. Cada preparación de Holoclar está destinada a un uso único. El tratamiento se puede repetir si así lo considera indicado el médico responsable.

Tras la administración se debe llevar a cabo un tratamiento adecuado con antibióticos y antiinflamatorios, según lo recomendado por el médico (ver sección 4.4).

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

La información sobre el uso de Holoclar en poblaciones de edad avanzada es limitada. No se puede hacer una recomendación posológica (ver secciones 4.8 y 5.1).

Insuficiencia hepática y renal

No se dispone de datos sobre el uso de Holoclar en pacientes con insuficiencia hepática y renal.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Holoclar en niños y adolescentes de 0 a 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8 y 5.1, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Para implantación.

Todos los detalles técnicos de los procedimientos asociados con el uso de Holoclar se proporcionan en el manual educacional.

Biopsia

Para la fabricación de Holoclar, se requiere una biopsia de 1 a 2 mm² de limbo sano. La biopsia se realiza empleando anestesia tópica. El ojo se somete a un lavado superficial con solución salina equilibrada estéril para irrigación seguido de la separación de la conjuntiva respecto al limbo para exponer el sitio de recogida de muestra en la córnea. Se requiere una incisión de 2 × 2 mm para obtener la biopsia.

El tejido biopsiado se deposita en el tubo de ensayo estéril suministrado, que contiene medio de transporte. El fabricante debe recibir la muestra de la biopsia en un plazo de 24 horas desde el procedimiento.

Tratamiento posterior a la biopsia

Tras la biopsia, se debe realizar un régimen de profilaxis adecuado con un tratamiento antibiótico.

En algunos casos es posible que las células madre limbares originarias del paciente no sean expandibles o que no se cumplan los criterios para liberación del medicamento debido a una mala calidad de la biopsia, a las características del paciente o a un fallo en la fabricación. Por lo tanto, puede ocurrir que Holoclar no pueda ser suministrado. El cirujano será informado lo antes posible para que pueda elegir un tratamiento alternativo para el paciente.

Implantación

Holoclar se emplea únicamente con fines de regeneración autóloga de células madre limbares de acuerdo con la indicación terapéutica aprobada y debe ser administrado bajo condiciones asépticas, en combinación con peritomía del limbo, rebajado de la conjuntiva y escisión del tejido fibrovascular corneal para preparar el lecho de la lesión. A continuación, el implante se ajusta bajo la conjuntiva rebajada. La parte sobrante del implante se recorta y el borde se cubre con la conjuntiva con ayuda de 2 o 3 puntadas de sutura de vicryl o seda 8/0 para sellar físicamente la lesión y asegurar el implante. Los párpados se mantienen cerrados sobre la zona del implante con una cinta o tira steri-strip. El implante de Holoclar se realiza bajo anestesia tópica retrobulbar o parabulbar. Se pueden seguir otros procedimientos de anestesia a criterio del cirujano.

Tratamiento posoperatorio

Tras la implantación, se debe administrar al paciente un tratamiento adecuado de antiinflamatorio tópico y sistémico así como de antibiótico profiláctico.

Se sugiere el siguiente régimen terapéutico: 100 mg de doxiciclina en comprimidos dos veces al día (o 500 mg de amoxicilina dos veces al día) y prednisona oral a una dosis diaria de 0,5 mg/kg (hasta una dosis máxima de 25 mg) por día, se debe administrar durante 2 semanas a partir del día de la operación. Al cabo de 2 semanas la administración de antibiótico sistémico se debe interrumpir y se debe disminuir progresivamente la dosis diaria de prednisona, primero a 0,25 mg/kg (máximo 12,5 mg) al día durante una semana, a 0,125 mg/kg (máximo 5,0 mg) al día la siguiente semana y después suspender.

Dos semanas después de la operación, se debe iniciar el tratamiento con corticosteroides por vía tópica con un colirio de dexametasona sin conservantes, 0,1%, 1 gota tres veces al día durante 2 semanas, y reducirse a 1 gota dos veces al día durante 1 semana, para finalizar con 1 gota una vez al día durante una semana más. El uso del corticosteroide tópico se debe mantener en caso de inflamación ocular persistente.

Tras la implantación se debe realizar una vigilancia adecuada.

Para información sobre la preparación y la manipulación de Holoclar, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o al suero bobino y a las células murinas 3T3-J2.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Generales

Holoclar es un medicamento autólogo y bajo ninguna circunstancia se debe administrar a otra persona salvo el paciente donante.

Holoclar contiene fibroblastos murinos 3T3 que han sido letalmente irradiados y también puede contener trazas de suero fetal bovino. Los pacientes con una hipersensibilidad conocida al tejido murino o suero fetal bovino no deben ser tratados con este medicamento (ver sección 4.3).

Holoclar podría contener material biológico infectado, aunque el riesgo se considera bajo y es controlado durante la fabricación.

Precauciones de empleo

La existencia simultánea de una posición anómala de los párpados, de cicatrización conjuntival con acortamiento del fórnix, anestesia de la córnea y/o de la conjuntiva o hipoestesia grave, de pterigión y de sequedad ocular grave son posibles factores de complicación. Cuando sea posible, los problemas oculares concomitantes se deben corregir antes de la implantación de Holoclar.

En los pacientes con infección o inflamación ocular aguda se debe retrasar el tratamiento hasta que se haya documentado la recuperación, ya que la inflamación puede comprometer el éxito del tratamiento.

El procedimiento de administración de Holoclar incluye el uso de antibióticos y de corticosteroides (ver sección 4.2). Para consultar la información relevante sobre seguridad, el médico debe consultar las Fichas Técnicas de estos medicamentos.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

Se debe evitar el uso de colirios que contengan cloruro de benzalconio y/u otros conservantes. El cloruro de benzalconio (al igual que otros compuestos cuaternarios de amonio) es citotóxico y los colirios que contienen este conservante pueden dañar el epitelio corneal recientemente regenerado. Se debe evitar el uso de otros compuestos citotóxicos.

No se han notificado interacciones entre Holoclar y los tratamientos posteriores a la biopsia y a la cirugía sugeridos en la sección 4.2.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de Holoclar en mujeres embarazadas.

No hay estudios disponibles realizados en animales relativos a la toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Como medida de precaución, y debido al tratamiento farmacológico postoperatorio requerido, es preferible evitar el uso de Holoclar durante el embarazo.

Lactancia

Como medida de precaución, no se recomienda la implantación de Holoclar durante la lactancia.

Fertilidad

No existen datos clínicos disponibles sobre los efectos de Holoclar relativos a la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La naturaleza quirúrgica del procedimiento inherente para la implantación de Holoclar tiene una influencia importante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Por lo tanto, tras el tratamiento con Holoclar, la capacidad para conducir y utilizar máquinas debe ser limitada y los pacientes deben seguir las indicaciones de su médico responsable.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más graves son la perforación de la córnea y la queratitis ulcerativa, que se pueden presentar en los 3 meses posteriores a la implantación de Holoclar y que están relacionadas con la inestabilidad del epitelio corneal, así como síncope vasovagal que se puede presentar durante el primer día después de la operación, como reacción al dolor ocular. Las reacciones adversas más frecuentes son los trastornos oculares. La reacción relacionada con el procedimiento quirúrgico que se presentó con mayor frecuencia fue hemorragia conjuntival (5%), la cual aparece principalmente durante el primer día después de la operación y cuya gravedad es leve en intensidad y se resuelve en pocos días sin necesidad de tratamiento.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla se proporciona una lista de reacciones adversas notificadas en pacientes a los que se les ha implantado Holoclar.

Las siguientes categorías se emplean para clasificar las reacciones adversas según su frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección de la córnea	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Síncope vasovagal	Poco frecuentes
Trastornos oculares	Blefaritis	Muy frecuentes
	Hemorragia conjuntival, hemorragia ocular, defecto epitelial corneal, dolor ocular, glaucoma/aumento de la tensión intraocular, queratitis ulcerativa	Frecuentes
	Adhesión de la conjuntiva, hiperemia conjuntival, edema corneal, perforación corneal, irritación ocular, fotofobia	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hemorragia subcutánea	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Metaplasia del implante	Poco frecuentes
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Rotura de la sutura	Poco frecuentes

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

La blefaritis (10,5%) y el defecto del epitelio corneal (3,5%) fueron las reacciones adversas individuales más frecuentes no relacionadas con el procedimiento quirúrgico. El glaucoma (3,5%) fue la reacción adversa más frecuente que se consideró relacionada con el tratamiento con corticosteroides (ver secciones 4.2 y 4.4). Entre los casos de glaucoma notificados se incluyeron reacciones adversas de aumento de la presión intraocular.

Población pediátrica

No existe información sobre la seguridad de uso de Holoclar en niños de hasta 7 años de edad y únicamente se dispone de información limitada en pacientes entre 8 y 17 años de edad. En los pacientes pediátricos incluidos en los estudios HLSTM01 (edades de 13, 14 y 16 años) y HLSTM02 (edades de 8 y 14 años), el perfil de reacciones adversas no fue diferente al de la población adulta.

Población de edad avanzada

Existe poca información relacionada con pacientes de edad avanzada (n=12, mayores de 65 años) y de edad muy avanzada (n=2, edad entre 75 y 84 años).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los

profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#).

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Oftalmológicos, otros oftalmológicos, código ATC: S01XA19

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

El mecanismo de acción de Holoclar es de reemplazo del epitelio corneal y de las células madre limbares perdidas en pacientes en los cuales el limbo se ha destruido por quemaduras oculares. Durante el proceso de reparación de la córnea, se espera que las células madre administradas se multipliquen parcialmente, se diferencien y migren para regenerar el epitelio corneal, así como que sirvan de reservorio de células madre que puedan continuar regenerando el epitelio corneal.

No se han realizado estudios farmacodinámicos convencionales con Holoclar.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia del medicamento se evaluó a través de un estudio retrospectivo de cohorte, multicéntrico, de series de casos y no controlado en 106 pacientes (estudio HLSTM01) en ambos sexos, tratados para la deficiencia moderada a grave de células madre limbares (LSCD). La LSCD moderada a grave se definió mediante la invasión de al menos dos cuadrantes de la superficie de la córnea, por neovasos superficiales. En el análisis primario de eficacia se incluyó un total de 104 pacientes con edades comprendidas entre 13 y 79 años (media de 46,8 años). En el momento de administración del medicamento, la duración media del trastorno en los pacientes desde la lesión inicial era de 18 años (media de 10 años), 99% de los pacientes presentaban opacidad corneal y 90% presentaban un daño visual grave (1/10 o menos en la tabla de Snellen). El éxito del procedimiento se evaluó a partir de la presencia de un epitelio corneal estable (esto es, la ausencia de lesiones epiteliales) sin una recurrencia significativa de neovascularización (definida como no más de un cuadrante, sin involucramiento central de la córnea) a los 12 meses desde la intervención. Un total de 75 (72,1%) de los tratamientos fueron notificados como exitosos. Estos resultados se confirmaron en un análisis de la sensibilidad en el que la neovascularización superficial fue valorada por un evaluador independiente a partir de fotos anónimas de los ojos de los pacientes tomadas antes y después de la implantación de Holoclar.

También se evaluaron otros parámetros de importancia clínica, como mediciones secundarias de eficacia.

El porcentaje de pacientes con síntomas (dolor, ardor o fotofobia) disminuyó significativamente desde el momento previo a la cirugía (40 pacientes con al menos un síntoma, 38,5%) hasta un año después del procedimiento (12 pacientes, 11,5%).

Cincuenta y un pacientes (49,0%) presentaban una mejoría en la agudeza visual en al menos una línea completa de la tabla de Snellen (o una categoría en los casos con deficiencia grave). El porcentaje de pacientes con mejoría de la agudeza visual fue más alto entre los pacientes sin cicatriz del estroma corneal (15/18 pacientes, 83,3%) que en aquellos con cicatriz (36/81 pacientes, 44,4%). Cuando los valores categóricos de agudeza visual se convirtieron aplicando el logaritmo del ángulo mínimo de resolución (logMAR), en un 47% de los casos (40 de 85 sin valores no faltantes) se experimentó una mejoría igual o mayor a 3 líneas equivalentes de Snellen.

Cincuenta y siete pacientes se sometieron a una queratoplastia después del uso del medicamento con una tasa de éxito del 42,1% (N=24) un año después del trasplante de córnea (es decir, con un epitelio corneal estable sin recurrencia significativa de neovascularización).

Población de edad avanzada

El ensayo HLSTM01 contó con la participación de siete pacientes (6,7% de la población bajo estudio) con una edad al momento de inicio del estudio de 65 años o más, y siete pacientes más (24,1%) con estas características se incluyeron en el ensayo HLSTM02. Aunque con una limitación en relación con el número de participantes de edad avanzada, los datos de ambos estudios mostraron una tasa de éxito cercana al 70% de casos tratados en esta población. El nivel de eficacia es similar al observado en el conjunto de la población total.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Holoclar en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la deficiencia de células madre limbares ocasionada por quemaduras oculares (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

El medicamento se implanta localmente.

La naturaleza y la intención de uso clínico de Holoclar son tales que los estudios farmacocinéticos convencionales que evalúan la absorción, la biotransformación y la eliminación no son aplicables. El análisis inmunohistoquímico de la córnea extraída de pacientes sometidos a una queratoplastia tras el tratamiento con Holoclar demostró que las células madre trasplantadas crean una capa normal de epitelio corneal estratificado que no migra ni invade las estructuras oculares basales.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos sobre seguridad se limitaron a las pruebas *in vitro* para evaluar la tumorigenicidad de los cultivos de células autólogas humanas. Las pruebas incluyeron la realización de cariotipo celular, crecimiento celular en agar suave y proliferación dependiente del factor de crecimiento. Los estudios *in vitro* no mostraron evidencias de crecimiento independiente de anclaje, lo cual sería indicativo de un potencial tumorigénico.

La seguridad de Holoclar se demostró a través de los resultados obtenidos de los dos estudios clínicos retrospectivos.

Los estudios convencionales no clínicos y de toxicidad para el desarrollo no se consideraron relevantes dada la naturaleza y la intención de uso clínico del medicamento autólogo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Medio de transporte (medio de Eagle modificado por Dulbecco, DMEM, suplementado con L-glutamina)

Soporte de fibrina.

6.2 Incompatibilidades

No se han realizado estudios formales de compatibilidad con Holoclar, por lo que este medicamento no se debe emplear junto con otros medicamentos durante el periodo postoperatorio hasta que se logre restablecer la integridad del epitelio corneal. La excepción a este punto son los antibióticos para profilaxis y los corticosteroides de aplicación no tópica, empleados durante el periodo postoperatorio inmediato.

6.3 Periodo de validez

36 horas.

Holoclar se debe aplicar durante los 15 minutos siguientes a la apertura del envase primario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar entre 15 °C y 25 °C.

No refrigerar ni congelar.

No irradiar (p. ej., rayos X).

No esterilizar.

Mantener el envase primario de acero perfectamente cerrado para protegerlo frente a la contaminación bacteriana, fúngica y vírica.

6.5 Naturaleza y contenido del envase y de los equipos especiales para su utilización, administración o implantación

Holoclar se presenta como una dosis individual de tratamiento contenida en un envase con tapa de rosca. Cada envase contiene 3,8 cm² de epitelio corneal autólogo humano adherido a un soporte de fibrina, cubierto con medio de transporte.

El envase primario está contenido dentro de un acondicionamiento secundario de plástico que a su vez se introduce en una bolsa estéril de plástico, la cual se sella. La bolsa sellada se coloca dentro de un contenedor no estéril con aislamiento térmico para transporte de órganos, que cuenta además con un monitor de temperatura. Por último, al ser transportado, el contenedor térmico se introduce en una bolsa con cierre hermético.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Holoclar está indicado exclusivamente para uso autólogo. Antes de su implantación, debe comprobar cuidadosamente que el nombre del paciente se corresponde con la identificación del paciente/donante que figura en la documentación del envío y en el contenedor del medicamento.

Se debe evitar agitar o invertir el contenedor de Holoclar, así como cualquier otro tipo de estrés mecánico sobre el recipiente.

Ver el material educacional para mayor información.

Holoclar no debe ser esterilizado. Tanto el envase como el sistema de cierre se deben inspeccionar con cuidado para identificar cualquier alteración posible. Si el envase primario de Holoclar presenta algún daño, la apariencia del medicamento está alterada, o se detectan agregados a simple vista, el medicamento no se debe utilizar y debe ser enviado al fabricante. Si el registro de temperaturas del monitor del contenedor térmico presenta alguna desviación de las condiciones de conservación indicadas, hay que avisar al fabricante.

Cualquier cantidad de medicamento no utilizado o todos los materiales que hayan estado en contacto con él deben ser enviados al fabricante.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Chiesi Farmaceutici SPA,
Via Palermo 26/A,
43122 Parma,
Italia
Teléfono: +3905212791
Fax: +390521 774468
Correo electrónico: info@chiesigroup.com

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/987/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 17/02/2015
Fecha de la última renovación: 11/12/2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

<{MM/AAAA}>

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POST-AUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

Holostem Therapie Avanzate S.R.L.
Via Glauco Gottardi,100, Modena, 41100 (Italia)

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Holostem Therapie Avanzate S.R.L.
Via Glauco Gottardi,100, Modena, 41100 (Italia)

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPS)

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

• Medidas adicionales de minimización de riesgos

Las siguientes medidas adicionales de minimización de riesgos son necesarias para el uso eficaz y seguro del producto:

Material educacional destinado a enseñar a los profesionales sanitarios el uso adecuado del

medicamento y las medidas de minimización de riesgos. Este material deberá tratar los siguientes elementos fundamentales:

- Selección de pacientes
- Trazabilidad de pacientes y uso de identificadores
- Biopsia, implante y cuidados de seguimiento
- Uso contraindicado de colirios que contengan cloruro de benzalconio
- Riesgo de glaucoma y blefaritis
- Fomento de la inscripción en el registro
- Notificación de sospechas de reacciones adversas

El material educacional debe incluir tanto un Manual educativo como un programa formativo que incorporarán algún método para verificar que el médico haya comprendido la formación proporcionada.

Material educacional para pacientes y/o cuidadores que trate los siguientes temas:

- Uso contraindicado de colirios que contengan cloruro de benzalconio
- Reacciones adversas del tratamiento posterior al trasplante con antibióticos y corticosteroides
- Información a los pacientes acerca del registro
- Notificación de sospechas de reacciones adversas

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POST-AUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL

Al ser esta una autorización de comercialización condicional y según lo que establece el Artículo 14(7) del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Estudio multinacional, multicéntrico, prospectivo, abierto, no controlado y con intervención (HLSTM03) para evaluar la eficacia y la seguridad de injertos de células madre limbares cultivadas autólogas para la restauración del epitelio corneal en pacientes con deficiencia de células madre limbares debido a quemaduras oculares	ICS final Diciembre de 2020

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

BOLSA DE PLÁSTICO CON CIERRE HERMÉTICO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Holoclar 79.000 - 316.000 células/cm² equivalente de tejido vivo.

Células epiteliales corneales humanas autólogas, expandidas *ex vivo*, entre las que se encuentran células madre.

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Este medicamento contiene células de origen humano.

Holoclar está constituido por una hoja circular transparente formada por entre 300.000 y 1.200.000 células epiteliales corneales autólogas viables (79.000 - 316.000 células/cm²), entre las cuales un promedio de 3,5% (0,4 a 16%) son células madre limbares, así como células amplificadoras transitorias (TAC) derivadas de células madre y células terminalmente diferenciadas, adheridas a una capa de soporte de fibrina de 2,2 cm de diámetro. El sistema es mantenido en medio de transporte.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Medio de transporte (medio de Eagle modificado por Dulbecco, DMEM, suplementado con L-glutamina)
Soporte de fibrina.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Equivalente de tejido vivo.

Cada envase contiene 3,8 cm² de epitelio corneal autólogo humano adherido a un soporte de fibrina, sumergido en medio de transporte.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Exclusivamente de un solo uso.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Para implantación.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Material biológico posiblemente infectado.

Manipular con cuidado, se debe evitar agitar o invertir el contenedor u otro tipo de estrés mecánico.
Sólo para uso autólogo.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD.: Día / Mes / Año

A las: Horas / Minutos (CET)

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar entre 15 °C y 25 °C.

Mantener el envase primario de acero perfectamente cerrado para protegerlo frente a la contaminación bacteriana, fúngica y vírica.

No congelar.

No esterilizar.

No irradiar (p. ej., rayos X).

Cada lote se envía en un contenedor con aislamiento térmico para transporte de órganos, con control de temperatura.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Cualquier cantidad de medicamento no utilizado o todos los materiales que hayan estado en contacto con él deben ser enviados al fabricante.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Chiesi Farmaceutici S.P.A, Via Palermo 26/A, 43122 Parma (Italia)

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/0/00/000/000

13. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO

N.º DE LOTE:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

<No procede.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

<No procede.>

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

BOLSA DE PLÁSTICO (ACONDICIONAMIENTO TERCIARIO)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Holoclar 79.000 - 316.000 células/cm² equivalente de tejido vivo.

Células epiteliales corneales humanas autólogas, expandidas *ex vivo*, entre las que se encuentran células madre.

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Este medicamento contiene células de origen humano.

Holoclar está constituido por una hoja circular transparente formada por entre 300.000 y 1.200.000 células epiteliales corneales autólogas viables (79.000 - 316.000 células/cm²), entre las cuales un promedio de 3,5 % (0,4 a 16 %) son células madre limbares, así como células amplificadoras transitorias (TAC) derivadas de células madre y células terminalmente diferenciadas, adheridas a una capa de soporte de fibrina de 2,2 cm de diámetro. El sistema es mantenido en medio de transporte.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Medio de transporte (medio de Eagle modificado por Dulbecco, DMEM, suplementado con L-glutamina)

Soporte de fibrina.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Equivalente de tejido vivo.

Cada envase contiene 3,8 cm² de epitelio corneal autólogo humano adherido a un soporte de fibrina, sumergido en medio de transporte.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Exclusivamente de un solo uso.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Para implantación.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Material biológico posiblemente infectado.

Manipular con cuidado, se debe evitar agitar o invertir el contenedor u otro tipo de estrés mecánico.
Sólo para uso autólogo.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: Día / Mes / Año

A las: Horas / Minutos (CET)

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar entre 15 °C y 25 °C.

Mantener el envase primario de acero perfectamente cerrado para protegerlo frente a la contaminación bacteriana, fúngica y vírica.

No congelar.

No esterilizar.

No irradiar (p. ej., rayos X).

Cada lote se envía en un contenedor con aislamiento térmico para transporte de órganos, con control de temperatura.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Cualquier cantidad de medicamento no utilizado o todos los materiales que hayan estado en contacto con él deben ser enviados al fabricante.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Chiesi Farmaceutici S.P.A, Via Palermo 26/A, 43122 Parma (Italia)

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/987/001

13. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO

LOTE:

Nombre y apellido(s) del paciente:

Fecha de nacimiento del paciente:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

<No procede.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

<No procede.>

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ENVASE CON TAPA DE ROSCA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Holoclar

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

FECHA:

HORA: (Zona horaria)

4. NÚMERO DE LOTE<, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO>

N.º DE LOTE:

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

TAC: CHIESI FARMACEUTICI S.P.A

B. PROSPECTO

Prospecto: Información para el paciente

Holoclar 79.000 - 316.000 células/cm² equivalente de tejido vivo.

Células epiteliales corneales humanas autólogas explantadas *ex vivo*, entre las que se encuentran células madre.

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que se le administre este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su cirujano.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su cirujano, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

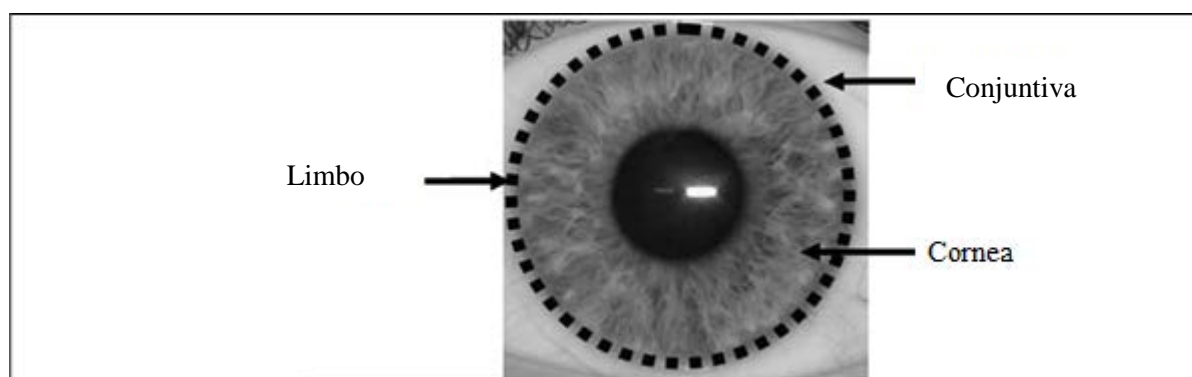
1. Qué es Holoclar y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que se le administre Holoclar
3. Cómo se administra Holoclar
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Holoclar
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Holoclar y para qué se utiliza

Holoclar es un medicamento usado como reemplazo de las células dañadas de la córnea (la córnea es la capa transparente que cubre el iris, la zona colorida en el centro del ojo), incluidas las células limbares que normalmente ayudan a mantener su ojo en buen estado.

Holoclar está constituido por una capa de células suyas que han sido cultivadas (expandidas *ex vivo*) a partir de una muestra de células limbares tomadas a partir de su ojo durante un pequeño procedimiento quirúrgico llamado biopsia. Cada preparación de Holoclar se hace de forma individualizada y es para un único tratamiento, aunque los tratamientos se pueden repetir. Las células empleadas para fabricar Holoclar se conocen como células limbares autólogas:

- **Autólogo** significa que proviene de células pertenecientes a usted.
- El **limbo** es una parte del ojo. Constituye el borde que rodea la parte central, coloreada (iris) del ojo. La imagen muestra la localización del limbo en su ojo.
- El limbo contiene **células limbares** que tienen por función ayudar a mantener la salud del ojo, y algunas de estas células son **células madre**, de las que se pueden originar nuevas células. Estas células nuevas pueden reemplazar a las células dañadas de su ojo.



Holoclar se implanta para reparar la superficie lesionada del ojo en adultos. Cuando el ojo ha sido gravemente dañado por quemaduras de tipo físico o químico, se pueden producir muchas cicatrices y el limbo se puede ver afectado. El daño al limbo interfiere con el proceso normal de curación, lo cual significa que la lesión en su ojo nunca desaparecerá del todo.

Al tomar nuevas células limbares sanas, se produce en el laboratorio una nueva capa de tejido sano que se hace crecer sobre una capa de soporte de fibrina, un tipo de proteína que sirve de andamiaje. Esta capa de tejido se implanta entonces por el cirujano en la córnea dañada, ayudando a que su ojo sane de forma natural.

2. Qué necesita saber antes de que se le administre Holoclar

No debe implantársele Holoclar:

- si es alérgico a cualquiera de los componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6) o al suero bobino y las células de ratón.

Advertencias y precauciones

Consulte a su cirujano antes de que se le implante Holoclar.

Holoclar se prepara de forma individualizada a partir de células suyas, sólo para su uso personal, y no debe de ser utilizado por otra persona que no sea usted.

Si usted presenta una infección ocular o enrojecimiento (inflamación) de los ojos, su tratamiento debe ser pospuesto hasta que se recupere.

Cuando se fabrica Holoclar, se emplean dos componentes de origen animal. Uno es suero fetal bovino, que proviene de vacas y se emplea para hacer crecer sus células. El otro componente es un tipo especial de células inactivadas de ratón que se emplea para estimular el crecimiento de sus células limbares. Si usted es alérgico a cualquiera de estos componentes, no se le podrá administrar este medicamento (ver más arriba, bajo “No debe implantársele Holoclar”).

Si usted presenta cualquiera de los siguientes problemas en sus ojos, se deben tratar antes de usar este medicamento:

- Párpados irregulares
- Cicatrización de la conjuntiva (la capa protectora que se encuentra sobre el blanco del ojo) con lesiones en la superficie en contacto con el interior de los párpados (acortamiento del fórnix)
- Incapacidad del ojo para sentir dolor (anestesia de la córnea o conjuntiva o hipoestesia)
- Crecimiento de la conjuntiva por encima de la córnea (pterigiión)
- Sequedad ocular grave

Otros casos en los que no se puede utilizar Holoclar

Aunque el cirujano haya tomado ya una pequeña muestra de células limbares (una biopsia) necesaria para fabricar el medicamento, es posible que usted no cumpla con los requisitos para el tratamiento con Holoclar. Esto puede ocurrir si su biopsia no tiene la calidad suficiente para fabricar Holoclar, si resulta imposible cultivar las células en el laboratorio o si las células no cumplen todos los requisitos de calidad tras ser cultivadas. Su cirujano le informará al respecto.

Niños y adolescentes

Hasta la fecha solamente se ha tratado a un número reducido de niños, por lo que se desconoce si el medicamento es seguro para su uso en niños o hasta qué punto resulta eficaz.

Problemas de riñón e hígado

Hable con su cirujano antes del inicio del tratamiento en caso de que padezca alguna enfermedad del riñón o el hígado.

Uso de Holoclar con otros medicamentos

Algunos colirios contienen un conservante llamado "cloruro de benzalconio". Este componente puede dañar las células que forman parte de Holoclar. No utilice colirios que contengan cloruro de benzalconio u otros conservantes. Consulte a su médico o farmacéutico para mayor información.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o está en periodo de lactancia, debe posponer el tratamiento con este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Holoclar se administra mediante cirugía ocular y esto tendrá un impacto en su capacidad para conducir y usar máquinas. Por lo tanto, no debe conducir ni usar máquinas después de que se la haya implantado Holoclar en su ojo, hasta que el cirujano le autorice a hacerlo. Siga sus indicaciones cuidadosamente.

3. Cómo se administra Holoclar

Holoclar solamente se puede recetar y administrar por un cirujano oftalmólogo en un hospital. El tratamiento con Holoclar es un procedimiento en dos etapas.

Visita 1: Realización de la biopsia

En la primera visita, el cirujano realizará una biopsia, lo que significa retirar una cantidad muy pequeña de tejido que contiene células limbares (de su ojo). Antes de la biopsia, el cirujano le dará un colirio para anestesiarse su ojo y realizará el procedimiento quirúrgico de biopsia. La biopsia se empleará para fabricar Holoclar. Tras la biopsia, su cirujano le recetará un tratamiento con antibióticos para disminuir el riesgo de una infección.

La producción de Holoclar llevará algunas semanas.

Visita 2: Implante de Holoclar

En la segunda visita esto es lo que el cirujano llevará cabo:

- Anestesiarse su ojo
- Retirar la superficie cicatrizada de la córnea
- Reemplazarla por Holoclar

El día de la cirugía, el cirujano anestesiarse su ojo y entonces coserá con puntos el borde de su nueva córnea para asegurarse de que Holoclar se queda en su sitio. Su párpado se mantendrá cerrado con apósito durante tres días y su ojo se vendará por un periodo de entre 10 y 15 días tras la implantación.

Tras la cirugía, se le recetará un tratamiento para una recuperación completa: antibióticos para disminuir el riesgo de una infección y esteroides para disminuir la inflamación y la irritación. Es muy

importante que usted utilice todos los medicamentos que le recete el cirujano, ya que de lo contrario es posible que la implantación de Holoclar no funcione.

Lea los prospectos de los medicamentos individuales que se le receten para obtener más información sobre ellos.

En caso de duda sobre el tratamiento con Holoclar, consulte a su cirujano.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

La mayor parte de los efectos adversos son oculares, algunos de los cuales son causados directamente por la cirugía. La mayoría de los efectos adversos son de naturaleza leve y desaparecen en las semanas posteriores a la cirugía.

Los efectos adversos más graves son problemas con la córnea (erosión) y perforación corneal, los cuales podrían manifestarse durante los 3 meses siguientes a la implantación de Holoclar. En ese caso, póngase en contacto con su cirujano.

Efectos adversos muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- Inflamación de los párpados (blefaritis)

Efectos adversos frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- Sangrado alrededor del sitio de la operación donde se implantó Holoclar
- Problemas con la córnea (erosión)
- Aumento de la presión intraocular (glaucoma)
- Dolor ocular
- Inflamación de la córnea

Efectos adversos poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- Trastornos oculares: párpado pegajoso, ojos rojos, hinchazón del ojo, perforación de la córnea e irritación ocular
- Sensibilidad a la luz
- Crecimiento alrededor del implante (metaplasia)
- Infección de la córnea
- Rotura de los puntos
- Desmayos
- Sangrado de la piel del párpado

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su cirujano, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos

adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Holoclar

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta.

No conservar por encima de 25 °C ni por debajo de 15 °C.

No refrigerar o congelar.

Mantenga Holoclar dentro del envase de acero, en la bolsa de plástico, hasta la cirugía. Esta medida es para protegerlo frente a la contaminación por bacterias.

Holoclar no debe irradiarse ni esterilizarse.

Ya que este medicamento se utilizará durante su cirugía, el personal sanitario es responsable de la conservación adecuada del medicamento antes y durante su uso, así como de una eliminación apropiada.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Holoclar

- El principio activo lo constituyen entre 300.000 y 1.200.000 células oculares vivas provenientes de su biopsia, de las cuales una media de 3,5% son células madre. Cada centímetro cuadrado de Holoclar contiene entre 79.000 y 316.000 células.
- Contiene dos excipientes, uno de los cuales es fibrina (una capa transparente de soporte para mantener Holoclar intacto), el otro es un líquido que contiene aminoácidos, vitaminas, sales e hidratos de carbono para almacenar las células en el vial llamado medio de Eagle modificado por Dulbecco, DMEM, suplementado con L-glutamina.

Aspecto del producto y contenido del envase

Holoclar es una capa de células para ser implantada en su ojo. Las células se mantienen vivas en un envase estéril pequeño. El medicamento se cubre con varias capas de embalaje que tienen por fin proteger el medicamento frente a las bacterias y asegurarse de que Holoclar se mantenga a una temperatura sin cambios durante 36 horas, si se conserva a temperatura ambiente.

Cada paquete contiene una dosis de tratamiento individual que es lo suficientemente grande como para cubrir su córnea.

Titular de la autorización de comercialización

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo, 26/A, 43122 Parma (Italia)

Teléfono: +39 0521 2791

Fax: +39 0521 774468

Correo electrónico: info@chiesi.com

Responsable de la fabricación

Holostem Therapie Avanzate S.R.L, presso Centro di Medicina Rigenerativa “Stefano Ferrari”,
Via Glauco Gottardi 100, 41100 Modena (Italia)

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Lietuva

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

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

България
Chiesi Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 29201205

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

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

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

Danmark
Chiesi Pharma AB
Tlf: +46 8 753 35 20

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

Deutschland
Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

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

Eesti
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

Norge
Chiesi Pharma AB
Tlf: +46 8 753 35 20

Ελλάδα
Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

Österreich
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

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

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

France
Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

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

Hrvatska
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

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

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

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

Ísland
Chiesi Pharma AB
Tlf: +46 8 753 35 20

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

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

Suomi/Finland
Chiesi Pharma AB
Tlf: +46 8 753 35 20

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

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información de este medicamento.
La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

(La Ficha Técnica completa se suministrará en forma de documento por separado en el paquete del medicamento)